

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **025496**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2016.12.30

(21) Номер заявки
201391528

(22) Дата подачи заявки
2012.05.16

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)
A61K 31/535 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗЫ

(31) 61/486,944; 61/514,892; 61/556,336;
61/618,152

(32) 2011.05.17; 2011.08.03; 2011.11.07;
2012.03.30

(33) US

(43) 2014.09.30

(86) PCT/US2012/038092

(87) WO 2012/158764 2012.11.22

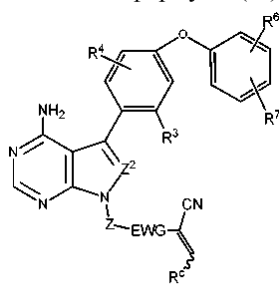
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ПРИНСИПИА БИОФАРМА ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Голдстейн Дэвид Майкл, Брэмелд
Кеннет Альберт (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) WO-A2-2010009342
WO-A2-2008039218

(57) В изобретении предложены соединения общей формулы (Id)



(Id)

где Z^2 , $-Z\text{-EWG-}$, R^3 , R^4 , R^6 , R^7 и R^c являются такими, как определено в формуле изобретения, и их фармацевтически приемлемые соли, которые представляют собой ингибиторы тирозинкиназы, в частности BLK, BMX, EGFR, HER2, HER4, ITK, TEC, BTK и TXK, и представляют собой, следовательно, пригодные для лечения заболеваний, которые можно лечить путем ингибирования тирозинкиназ, таких как рак и воспалительные заболевания, такие как артрит и т.п. Также предложены фармацевтические композиции, содержащие такие соединения и их фармацевтически приемлемые соли, и способы получения таких соединений и их фармацевтически приемлемых солей, а также их применение для получения лекарственного средства для лечения воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний или рака.

B1

025496

025496

B1

В настоящем изобретении предложены соединения, которые являются ингибиторами тирозинкиназы, в частности BLK, BMX, EGFR, HER2, HER4, ITK, TEC, BTK и THK, и, следовательно, пригодны для лечения заболеваний, которые можно лечить путем ингибирования тирозинкиназ, таких как раковые и воспалительные заболевания, например артрит и т.п. Также предложены фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и способы получения таких соединений.

Геном человека содержит по меньшей мере 500 генов, кодирующих протеинкиназы. Многие из этих киназ вовлечены в заболевания человека и соответственно представляют собой потенциально привлекательные терапевтические цели. Например, EGFR сверхэкспрессируется при раке молочной железы, головы и шеи, и сверхэкспрессия коррелирует с малой продолжительностью существования (см. Do N.Y., et al., Expression of c-ErbB receptors, MMPs and VEGF in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oncol Rep.* Aug. 12:229-37, 2004 и Foley J., et al., EGFR signaling in breast cancer: bad to the bone. *Semin Cell Dev Biol.* 21:951-60, 2010). HER2, другой член семейства EGFR, также амплифицируется или сверхэкспрессируется в до 30% случаев рака молочной железы и коррелирует с малой продолжительностью существования (см. Murphy C.G., Modi S. HER2 breast cancer therapies: a review. *Biologics* 3:289-301, 2009). HER4, также в семействе EGFR, сверхэкспрессируется в случаях плоскоклеточной карциномы головы и шеи (см. Rosen F.S., et al., The primary immunodeficiencies. *New Engl. J. Med.* 333:431-40, 1995). В результате других исследований показана сниженная экспрессия HER4 у некоторых видов рака и было сделано предположение об антионкогенной активности (см. Thomasson M., et al., ErbB4 is downregulated in renal cell carcinoma--a quantitative RT-PCR and immunohistochemical analysis of the epidermal growth factor receptor family. *Acta Oncol.* 43:453-9, 2004). В целом данные подтверждают то, что члены семейства EGFR играют определенную роль в развитии рака. ITK, член семейства TEC-киназ, вовлечен в активацию Т-клеток и тучных клеток (см. Iyer A.S. et al., Absence of Tec Family Kinases Interleukin-2 Inducible T cell Kinase (Itk) and Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) Severely Impairs Fc{epsilon}RI-dependent Mast Cell Responses. *J. Biol Chem.*; 286:9503-13, 2011) и является потенциальной мишенью при воспалительных иммунных заболеваниях, таких как астма. Мыши с дефицитом по ITK устойчивы к развитию аллергической астмы (см. Sahu N., et al., Differential sensitivity to Itk kinase signals for T helper 2 cytokine production and chemokine-mediated migration. *J. Immunol.* 180:3833-8, 2008). Другой член семейства BMX вовлечен в поддержание опухолевого ангиогенеза благодаря тому, что играет определенную роль в развитии сосудистого эндотелия опухоли (см. Tu T., et al., Bone marrow X kinase-mediated signal transduction in irradiated vascular endothelium. *Cancer Res.* 68:2861-9, 2008), а также подвергается непрерывной положительной регуляции во время развития рака мочевого пузыря (см. Guo S., et al., Tyrosine Kinase ETK/BMX is Up-Regulated in Bladder Cancer and Predicts Poor Prognosis in Patients with Cystectomy. *PLoS One.* 6:e17778, 2011), что позволяет предположить его в роли потенциальной терапевтической мишени в раке данного типа. В-лимфоидная киназа (BLK) связана посредством генетической связи с рядом ревматоидных заболеваний, включая системную красную волчанку и системный склероз (см. Ito I., et al., Association of the FAM167A-BLK region with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 62:890-5, 2010).

Тирозинкиназа Брутона (сокращенно BTK), член семейства Tec, нерецепторных тирозинкиназ, которая необходима для проведения сигнала у В-клеток от В-клеточного рецептора. Она экспрессируется у В-клеток и других гематопозитических клеток, таких как моноциты, макрофаги и тучные клетки. Она функционирует в различных аспектах В-клеточной функции, которые сохраняют В-клеточный репертуар (см. Gauld S.B. et al., B cell antigen receptor signaling: roles in cell development and disease. *Science*, 296:1641-2, 2002). Клиническая оценка роли В-клеток в РА была доказана по эффективности ритуксана (антитело к CD20), механизм действия которого заключается в уменьшении количества В-клеток (см. Perosa F., et al., CD20-depleting therapy in autoimmune diseases: from basic research to the clinic. *J. Intern Med.* 267:260-77, 2010 и Dörner T., et al., Targeting B cells in immune-mediated inflammatory disease: a comprehensive review of mechanisms of action and identification of biomarkers. *Pharmacol Ther.* 125:464-75, 2010). Известно, что Btk необходима для развития В-клеток у пациентов с заболеванием агаммаглобулинемия, которое сцеплено с полом (см. Rosen F. S., et al., The primary immunodeficiencies. *N Engl J Med.* 333:431-40, 1995). В частности, было показано, что низкомолекулярные ингибиторы BTK в доклинических испытаниях являются эффективными при коллаген-индуцированном артрите (см. Pan Z., et al., Discovery of selective irreversible inhibitors for Bruton's tyrosine kinase. *J. Med. Chem.* 2:58-61, 2007). Однако потенциальным преимуществом ингибитора BTK (помимо изначального преимущества низкомолекулярного соединения по сравнению с биологическим) является то, что модуляция BTK может ингибировать функцию В-клеток без непременно удаления собственно В-клеток. Следовательно, длительных периодов низких уровней В-клеток, вызываемых воздействием ритуксана, следует избегать путем целенаправленного воздействия на BTK.

К тому же, ожидается, что модифицирующие протекание заболевания активности BTK будут выходить за рамки активностей ритуксана по причине воздействий на дополнительные клеточные мишени, которые вовлечены в развитие заболевания. Например, индуцированная антигеном дегрануляция тучных клеток ослаблена у тучных клеток, происходящих из костного мозга мышей с дефицитом BTK, демонстрируя, что BTK задействована позднее рецептора Fc{epsilon}R1 (см. Setoguchi R., et al., Defective degranulation and calcium mobilization of bone-marrow derived mast cells from Xid and BTK-deficient mice. *Immunol Lett.*

64:109-18, 1998). Аналогичный модуль проведения сигнала существует у моноцитов и макрофагов для рецептора FcγR1, что указывает на то, что ингибирование ВТК очень вероятно, модулирует выработку TNF в ответ на IgG. Полагают, что как тучные клетки, так и макрофаги участвуют в развитии окружения из воспалительных цитокинов у пораженного заболеванием синовиального слоя.

Кроме периферических и синовиальных эффектов описанного выше ингибирования ВТК существуют данные, что ингибирование ВТК будет оказывать защитные эффекты на кости в воспаленном суставе (см. Gravalles E.M., et al., Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. *Arthritis Rheum.* 43:250-8, 2000). Исследования на мышах, либо с дефицитом по ВТК, либо с нарушенной функцией ВТК, продемонстрировали, что индуцированная Rank-лигандом дифференцировка остеокластов нарушается при отсутствии функции ВТК (см. Lee S.H., et al., The tec family tyrosine kinase ВТК Regulates RANKL-induced osteoclast maturation. *J. Biol. Chem.* 283:11526-34, 2008). Все вместе эти исследования позволяют сделать вывод, что ингибитор ВТК может ингибировать или обращать разрушение кости, которое происходит у пациентов с РА. Учитывая значение В-клеток в аутоиммунном заболевании, ингибиторы ВТК можно также использовать при других аутоиммунных заболеваниях, таких как системная красная волчанка (см. Shlomchik M.J., et al., The role of B cells in lpr/lpr-induced autoimmunity. *J. Exp Med.* 180:1295-1306, 1994). В частности, было показано, что обратимые ингибиторы ВТК проявляют эффективность в мышинной модели волчанки MRL/lpr, снижая продукцию аутоантител и травмирующее воздействие на почки (см. Honigberg L.A., The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 107:13075-80, 2010).

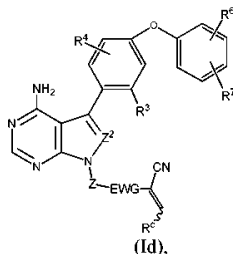
Также существует возможность ингибиторов ВТК для лечения аллергических заболеваний (см. Honigberg, L., et al., The selective ВТК inhibitor PCI-32765 blocks B cell and mast cell activation and prevents mouse collagen induced arthritis. *Clin. Immunol.* 127 S1:S111, 2008). К тому же, обратимый ингибитор подавляет пассивную кожную анафилаксию (PCA), которую вызывает комплекс антигена и IgE у мышей (см. Honigberg, L., et al., The selective ВТК inhibitor PCI-32765 blocks B cell and mast cell activation and prevents mouse collagen induced arthritis. *Clin. Immunol.* 127 S1:S111, 2008). Эти результаты согласовываются с результатами, полученными для ВТК-мутантных тучных клеток и нокаут-мышей, и позволяют предположить, что ингибиторы ВТК могут быть пригодны для лечения астмы, IgE-зависимого аллергического заболевания дыхательных путей.

К тому же, агрегация тромбоцитов в ответ на коллагеновый или родственный коллагеновому пептид снижена у XLA-пациентов с недостаточной функцией ВТК (см. Quek L.S., et al., A role for Bruton's tyrosine kinase (ВТК) in platelet activation by collagen. *Curr. Biol.* 8:1137-40, 1998). Это обнаруживается по изменениям после GPIV, таким как фосфорилирование PLC-гамма2 и поток кальция, что позволяет предположить о потенциальном использовании при лечении тромбоэмболических заболеваний.

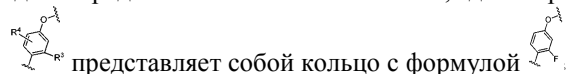
Доклинические исследования с селективным ингибитором ВТК продемонстрировали его действие на спонтанные В-клеточные лимфомы у собак, что позволяет предположить о потенциальной возможности его применения при лимфомах или других гематологических злокачественных опухолях у человека, включая хронический лимфолейкоз.

Соответственно существует необходимость в соединениях, которые ингибируют тирозинкиназы, обеспечивая, таким образом, лечение заболеваний, таких как аутоиммунные заболевания, тромбоэмболические заболевания и рак. Настоящее описание может удовлетворить эту потребность и другие связанные с ней потребности.



В одном аспекте настоящее раскрытие относится к соединению формулы (Id) или его фармацевтически приемлемой соли



где Z^2 представляет собой -N- или CR^2 , где R^2 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;



R^6 и R^7 независимо представляют собой водород, метил, метокси, фтор, хлор, трифторметил, трифторметокси или циано;

-Z-EWG- представляет собой $-(C_{1-6} \text{ алкилен})-NR'CO-$, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})-NR'SO_2-$,  или  при этом каждое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, гидроксид или галогена; и каждый из R^1 независимо представляет собой водород или C_{1-6}

алкил; и

R^c представляет собой C₁₋₆ алкил, галоген-C₁₋₆ алкокси, замещенный C₁₋₆ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₃₋₁₀ циклоалкилен-NR^dR^e или C₃₋₁₀ циклоалкилен(C₁₋₆ алкилен)-NR^dR^e (где R^d и R^e независимо представляют собой водород, C₁₋₆ алкил или C₃₋₁₀ циклоалкил), или 3-6-членный насыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, выбранные из N, O или S, и необязательно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из гидроксильной, C₁₋₆ алкила или фтора,

где указанный замещенный C₁₋₆ алкил представляет собой C₁₋₆ алкильную группу, которая содержит один, два или три заместителя, независимо выбранных из гидроксильной, C₁₋₆ алкокси, карбокси, циано, C₁₋₆ алкоксикарбонильной, C₁₋₆ алкилтио, C₁₋₆ алкилсульфонильной, галогена, -CONRR' или -NRR', где каждый R представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, гидроксильной-C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆ алкил, а каждый R' представляет собой водород, C₁₋₆ алкил или C₃₋₁₀ циклоалкил, или гетероцикл, который представляет собой насыщенную или ненасыщенную одновалентную моноциклическую группу с 4-8 атомами в кольце, в которой один или два атома в кольце представляют собой гетероатом, выбранный из N, O или S(O)_n, где n представляет собой целое число от 0 до 2, при этом оставшиеся атомы в кольце представляют собой C, который необязательно замещен одной или двумя группами, необязательно выбранными из C₁₋₆ алкила, гидроксильной, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкилтио, C₁₋₆ алкилсульфонильной, галогена или -CORR', где R и R' определены выше; при этом галоген представляет собой фтор, хлор, бром или йод.

Во втором аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый наполнитель.

В третьем аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, которое можно лечить путем ингибирования тирозинкиназы, такой как BLK, BMX, EGFR, HER2, HER4, ITK, TEC, BTK и THK, предпочтительно BTK, у пациента, при этом способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый наполнитель. В одном варианте осуществления заболевание представляет собой воспалительное заболевание, такое как артрит, заболевание почек или рак, такой как В-клеточная неходжкинская лимфома.

В одном варианте осуществления данного аспекта нуждающийся субъект страдает от аутоиммунного заболевания, например воспалительной болезни кишечника, артрита, волчанки, ревматоидного артрита, псориатического артрита, остеоартрита, болезни Стилла, хронического полиартрита у детей, диабета, миастении гравис, тиреоидита Хашимото, атрофической формы аутоиммунного тиреоидита, базедовой болезни, синдрома Шегрена, рассеянного склероза, синдрома Гийена-Барре, острого рассеянного энцефаломиелита, болезни Аддисона, опсоклонус-миоклонус-синдрома, ревматоидного спондилита, синдрома антифосфолипидных антител, апластической анемии, аутоиммунного гепатита, глютенной болезни, синдрома Гудпасчера, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, ретробульбарного неврита, склеродермии, первичного билиарного цирроза, синдрома Рейтера, синдрома Такаясу, темпорального артрита, тепловый аутоиммунной гемолитической анемии, гранулематоза Вегенера, псориаза, общей алопеции, болезни Бехчета, хронической усталости, вегетативной дистонии, эндометриоза, интерстициального цистита, нейромиотомии, склеродермии или вульводинии. Предпочтительно заболевание представляет собой ревматоидный артрит. Предпочтительно аутоиммунное заболевание представляет собой волчанку. В другом варианте осуществления данного аспекта нуждающийся пациент страдает от гетероиммунного состояния или заболевания, например реакции "трансплантат против хозяина", трансплантации, переливания крови, анафилактической реакции, аллергии, гиперчувствительности I типа, аллергического конъюнктивита, аллергического ринита или атопического дерматита.

В другом варианте осуществления данного аспекта нуждающийся пациент страдает от воспалительного заболевания, например астмы, аппендицита, блефарита, бронхолита, бронхита, бурсита, цервицита, холангита, холецистита, колита, конъюнктивита, цистита, дакриoadенита, дерматита, дерматомиозита, энцефалита, эндокардита, эндометрита, энтерита, энтероколита, эпикондилита, эпидидимита, фасцита, фиброза, гастрита, гастроэнтерита, гепатита, гнойного гидраденита, ларингита, мастита, менингита, миелита, миокардита, миозита, нефрита, оофорита, орхита, остита, отита, панкреатита, паротита, перикардита, перитонита, фарингита, плеврита, флебита, пневмонита, пневмонии, проктита, простатита, пиелонефрита, ринита, сальпингита, синусита, стоматита, синовита, тендинита, тонзиллита, увеита, вагинита, васкулита или вульвита. В другом варианте осуществления данного аспекта пациент страдает от воспалительного заболевания кожи, которое включает, в качестве примера, дерматит, контактный дерматит, экзему, крапивницу, красные угри, и рубцовые псориазные очаги кожи, суставов или других тканей или органов.

В еще одном варианте осуществления данного аспекта нуждающийся субъект страдает от рака. В одном варианте осуществления рак представляет собой В-клеточное пролиферативное расстройство, например диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, фолликулярную лимфому, хроническую лимфоцитарную лимфому, хронический лимфоцитарный лейкоз, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфомаплазматическую лимфому/болезнь Вальденстрема, лимфому маргинальной зоны селезенки, плазмноклеточную миелому, плазмцитому, экстранодальную В-клеточную лимфому из клеток марги-

нальной зоны, нодальную В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны, лимфому из клеток ман-
тильной зоны, медиастинальную (тимуса) крупноклеточную В-клеточную лимфому, внутрисосудистую
крупноклеточную В-клеточную лимфому, первичную выпотную лимфому, лимфому/лейкеоз Беркитта
или лимфогранулематоз. В некоторых вариантах осуществления соединение согласно настоящему изоб-
ретению (или любой из его вариантов осуществления, которые описаны в настоящем документе) вводят
в комбинации с другим противораковым средством, например противораковое средство представляет
собой ингибитор пути передачи сигнала митоген-активируемой протеинкиназы, например U0126,
PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, вортманнин,
Nexavar®, Tarceva®, Sutent®, Tykerb®, Sprycel®, кризотиниб, Xalkori® или LY294002.

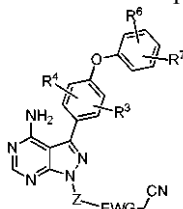
В еще одном варианте осуществления нуждающийся пациент страдает от тромбозомболического ос-
ложнения, например инфаркта миокарда, стенокардии, реокклюзии после ангиопластики, рестеноза по-
сле ангиопластики, реокклюзии после аорто-коронарного шунтирования, рестеноза после аорто-
коронарного шунтирования, инсульта, транзиторной ишемии, окклюзионной болезни периферических
артерий, легочной эмболии или тромбоза глубоких вен.

В четвертом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения согласно настоя-
щему изобретению в качестве лекарственного препарата. В одном варианте осуществления применение
соединения согласно настоящему изобретению предназначено для лечения заболевания, опосредованно-
го киназой, предпочтительно ВТК, более предпочтительно заболевание представляет собой воспали-
тельное заболевание или пролиферативное заболевание, такое как рак.

В пятом аспекте приведено применение соединения согласно настоящему изобретению (или любо-
го из его вариантов осуществления, которые описаны в настоящем документе) при производстве лекар-
ственного препарата для лечения воспалительного заболевания у пациента, у которого активность тиро-
зинкиназы, такой как BLK, BMX, EGFR, HER2, HER4, ITK, TEC, BTK и TXK, предпочтительно BTK,
вносит вклад в патологию и/или симптомы заболевания. В одном варианте осуществления данного ас-
пекта белок тирозинкиназа представляет собой BTK. В другом варианте осуществления данного аспекта
воспалительное заболевание представляет собой респираторные, сердечно-сосудистые или пролифера-
тивные заболевания.

В одном из вышеупомянутых аспектов, включающих лечение пролиферативного расстройства, в
том числе рак, приведены дополнительные варианты осуществления, включающие введение соединения
согласно настоящему изобретению (или любого из его вариантов осуществления, которые описаны в
настоящем документе) в комбинации по меньшей мере с одним добавочным средством, выбранным из
группы, состоящей из алемтузумаба, трехокси мышьяка, аспарагиназы (пегилированной или нет), бева-
цизумаба, цетуксимаба, платиновых соединений, таких как цисплатин, кладрибина, даунорубици-
на/доксорубицина/идарубицина, иринотекана, флударабина, 5-фторурацила, гемтузумаба, метотрексата,
паклитаксела, ТахолTM, темозоломида, тиогуанина или классов лекарственных средств, включающих гор-
моны (антиэстроген, антиандроген или аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона, интерфероны, такие
как интерферон альфа, азотистые иприты, такие как бусульфан или мелфалан, или хлорметин, ретинои-
ды, такие как третиноин, ингибиторы топоизомеразы, такие как иринотекан или топотекан, ингибиторы
тирозинкиназы, такие как gefinitinib или иматиниб, или средства для лечения признаков или симпто-
мов, вызванных такой терапией, в том числе аллопуринол, филграстим, гранисе-
трон/ондансетрон/палонсетрон, дронабинол. При применении комбинированной терапии средства мож-
но вводить одновременно или последовательно.

В шестом аспекте настоящее раскрытие относится к промежуточному продукту формулы (II)





(II)


где R³ и R⁴ независимо представляют собой водород, C₁₋₆ алкил, галогеналкил, фтор или хлор;
предпочтительно R⁴ представляет собой водород и R³ представляет собой фтор, предпочтительно фтор
находится в 2-положении фенильного кольца, при этом атом углерода фенильного кольца, соединенный
с пиразолопиримидиновым кольцом, находится в 1-положении;

R⁶ и R⁷ независимо представляют собой водород или фтор; предпочтительно R⁶ и R⁷ представляют
собой водород; предпочтительно R⁶ и R⁷ представляют собой фтор, более предпочтительно R⁶ и R⁷ при-
соединены во 2- и 3-положении фенильного кольца, при этом атом углерода, соединенный с фенильным
кольцом, замещенным R³ и R⁴, находится в положении 1;

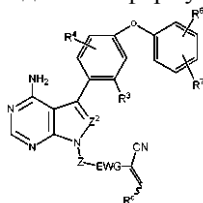
-Z-EWG- представляет собой где каждое кольцо необязательно замещено одним или

двумя заместителями, выбранными из C_{1-6} алкила, фтора или гидроксид; предпочтительно -Z-EWG- представляет собой  , необязательно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из C_{1-6}

алкила, фтора или гидроксид. Более предпочтительно -Z-EWG- представляет собой  , где стереохимическая структура по *C представляет собой (R). Предпочтительно -Z-EWG- представляет собой

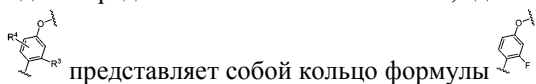
 , где стереохимическая структура по *C представляет собой (RS), (R) или (S); предпочтительно (R). Предпочтительно стереохимическая структура по *C представляет собой (S) при условии, что по меньшей мере один из R^3 , R^4 , R^6 и R^7 не представляет собой водород, предпочтительно один из R^3 и R^4 не представляет собой водород.

Также предложен способ получения соединения формулы (Id)





(Id),

где Z^2 представляет собой -N- или CR^2 , где R^2 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;



представляет собой кольцо формулы

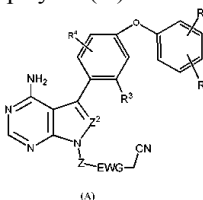
R^6 и R^7 независимо представляют собой водород, метил, метокси, фтор, хлор, трифторметил, трифторметокси или циано;

-Z-EWG- представляет собой $-(C_{1-6} \text{ алкилен})-NR^1CO-$, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})-NR^1SO_2-$,  или  , при этом каждое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, гидроксид или галогена; и

R^c представляет собой C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкокси, замещенный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{3-10} циклоалкилен- NR^dR^e , или C_{3-10} циклоалкилен(C_{1-6} алкилен)- NR^dR^e (где R^d и R^e независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил или циклоалкил), или 3-6-членный насыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, выбранные из N, O или S, и необязательно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из гидроксид, C_{1-6} алкила или фтора,

где указанный замещенный C_{1-6} алкил представляет собой C_{1-6} алкильную группу, которая содержит один, два или три заместителя, независимо выбранных из гидроксид, C_{1-6} алкокси, карбокси, циано, C_{1-6} алкоксикарбонила, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, галогена, -CONRR' или -NRR', где каждый R представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гидроксид- C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкил, а каждый R' представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-10} циклоалкил, или гетероцикл, который представляет собой насыщенную или ненасыщенную одновалентную моноциклическую группу с 4-8 атомами в кольце, в которой один или два атома в кольце представляют собой гетероатом, выбранный из N, O или $S(O)_n$, где n представляет собой целое число от 0 до 2, при этом оставшиеся атомы в кольце представляют собой C, который необязательно замещен одной или двумя группами, необязательно выбранными из C_{1-6} алкила, гидроксид, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, галогена или -CORR', где R и R' определены выше; при этом галоген представляет собой фтор, хлор, бром или йод, включающий:

(a) проведение реакции соединения формулы (A)





где Z^2 представляет собой -N-;

R^3 представляет собой фтор;

R^4 представляет собой водород;

R^6 и R^7 независимо представляют собой водород или фтор;

-Z-EWG- представляет собой  или  , где каждое кольцо необязательно замещено од-

ним или двумя заместителями, выбранными из C₁₋₆ алкила, фтора или гидроксид; с альдегидом формулы R^cCHO, где R^c представляет собой C₁₋₆ алкил, замещенный C₁₋₆ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₃₋₁₀ циклоалкилен-NR^dR^e, или C₃₋₁₀ циклоалкилен(C₁₋₆ алкилен)-NR^dR^e (где R^d и R^e независимо представляют собой водород, C₁₋₆ алкил или C₃₋₁₀ циклоалкил), или 3-6-членный насыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, выбранные из N, O или S, и необязательно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из гидроксид, C₁₋₆ алкила или фтора;

(b) необязательно получение кислотно-аддитивной соли соединения, полученного на описанном выше этапе (a);

(c) необязательно получение свободного основания соединения, полученного на описанном выше этапе (a).

Предпочтительно соединение формулы (Id) представляет собой

(S)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрил;

(R)-4-амино-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-еннитрил;

(R)-4-амино-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфеноксид)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-еннитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метил-4-морфолинопент-2-еннитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метил-4-морфолинопент-2-еннитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфеноксид)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-еннитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфеноксид)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-этокси-4-метилпент-2-еннитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-этокси-4-метилпент-2-еннитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-еннитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-еннитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-морфолинопент-2-еннитрил; или

(R)-2-(3-(4-амино-3-(2,3-дифтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-морфолинопент-2-еннитрил;

или смесь R- и S-изомеров;

или его отдельный (E)- или (Z)-изомер.

Определения.

Если не указано иное, следующие выражения, используемые в описании и формуле изобретения, определены в контексте настоящей заявки и имеют следующие значения.

"Алкил" означает линейный, насыщенный, одновалентный углеводородный радикал с одним-шестью атомами углерода или разветвленный, насыщенный, одновалентный углеводородный радикал с тремя-шестью атомами углерода, например метил, этил, пропил, 2-пропил, бутил (включая все изомерные формы), пентил (включая все изомерные формы) и т.п.

"Алкинил" означает линейный, насыщенный, одновалентный углеводородный радикал с двумя-шестью атомами углерода или разветвленный, насыщенный, одновалентный углеводородный радикал с тремя-шестью атомами углерода, который содержит тройную связь, например этинил, пропинил, 2-пропинил, бутинил (включая все изомерные формы), пентинил (включая все изомерные формы) и т.п.

"Алкилен" означает линейный, насыщенный, двухвалентный углеводородный радикал с одним-шестью атомами углерода или разветвленный, насыщенный, двухвалентный углеводородный радикал с тремя-шестью атомами углерода, если не указано иное, например метилен, этилен, пропилен, 1-

метилпропилен, 2-метилпропилен, бутилен, пентилен и т.п.

"Алкилтио" означает $-SR$ радикал, где R представляет собой алкил, как определено выше, например метилтио, этилтио и т.п.

"Алкилсульфонил" означает $-SO_2R$ радикал, где R представляет собой алкил, как определено выше, например метилсульфонил, этилсульфонил и т.п.

"Амино" означает $-NH_2$.

"Алкиламино" означает $-NHR$ радикал, где R представляет собой алкил, как определено выше, например метиламино, этиламино, пропиламино или 2-пропиламино и т.п.

"Алкокси" означает $-OR$ радикал, где R представляет собой алкил, как определено выше, например метокси, этокси, пропокси или 2-пропокси, п-, изо- или трет-бутокси и т.п.

"Алкоксиалкил" означает линейный, одновалентный углеводородный радикал с одним-шестью атомами углерода или разветвленный, одновалентный углеводородный радикал с тремя-шестью углеродами, замещенный по меньшей мере одной алкоксигруппой, предпочтительно одной или двумя алкоксигруппами, как определено выше, например 2-метоксиэтил, 1-, 2- или 3-метоксипропил, 2-этоксиэтил и т.п.

"Алкоксикарбонил" означает $-C(O)OR$ радикал, где R представляет собой алкил, как определено выше, например метоксикарбонил, этоксикарбонил и т.п.

"Аминокарбонил" означает $-CONRR'$ радикал, где R независимо представляет собой водород, алкил или замещенный алкил, каждый из которых определен в данном документе, и R' представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, гетероцикл, гетероциклилалкил или замещенный алкил, каждый из которых определен в данном документе и где арильное, гетероарильное или гетероциклильное кольцо, либо само по себе, либо как часть другой группы, например аралкил, необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, галогена, галогеналкокси, гидроксид, карбокси или алкоксикарбонила, например $-CONH_2$, метиламинокарбонила, 2-диметиламинокарбонила и т.п. Если R представляет собой водород и R' представляет собой алкил в $-CONRR'$, то группа в данном документе также называется алкиламинокарбонил, и если как R, так и R' представляют собой алкил в $-CONRR'$, то группа в данном документе также называется диалкиламинокарбонил.

"Аминосульфонил" означает $-SO_2NRR'$ радикал, где R независимо представляет собой водород, алкил или замещенный алкил, каждый из которых определен в данном документе, и R' представляет собой водород, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, гетероцикл, гетероциклилалкил или замещенный алкил, каждый из которых определен в данном документе, и где арильное, гетероарильное или гетероциклильное кольцо, либо само по себе, либо как часть другой группы, например аралкила, необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, галогена, галогеналкокси, гидроксид, карбокси или алкоксикарбонила, например $-SO_2NH_2$, метиламиносульфонила, диметиламиносульфонила и т.п. Если R представляет собой водород и R' представляет собой алкил в $-SO_2NRR'$, то группа в данном документе также называется алкиламиноссульфонил, и если как R, так и R' представляют собой алкил в $-SO_2NRR'$, то группа в данном документе также называется диалкиламиноссульфонил.

"Ацил" означает $-COR$ радикал, где R представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, гетероцикл или гетероциклилалкил, каждый из которых определен в данном документе, и где арильное, гетероарильное или гетероциклильное кольцо, либо само по себе, либо как часть другой группы, например аралкил, необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, галогена, галогеналкокси, гидроксид, карбокси или алкоксикарбонила, например ацетила, пропионила, бензоила, пиридинилкарбонила и т.п. Если R представляет собой алкил, то радикал в данном документе также называется алкилкарбонил.

"Арил" означает одновалентный моноциклический или бициклический ароматический углеводородный радикал с 6-10 атомами в кольце, например фенил или нафтил.

"Аралкил" означает $-(алкилен)-R$ радикал, где R представляет собой арил, как определено выше.

"Циклоалкил" означает циклический, насыщенный, одновалентный углеводородный радикал с тремя-десятью атомами углерода, где один или два атома углерода могут быть заменены оксогруппой, например циклопропилом, циклобутилом, циклопентилом или циклогексилом и т.п.

"Циклоалкилалкил" означает $-(алкилен)-R$ радикал, где R представляет собой циклоалкил, как определено выше; например циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилэтил или циклогексилметил и т.п.

"Циклоалкилен" означает циклический, насыщенный, двухвалентный углеводородный радикал с тремя-десятью атомами углерода, где один или два атома углерода могут быть заменены оксогруппой, например циклопропиленом, циклобутиленом, циклопентиленом или циклогексилом и т.п.

"Карбокси" означает $-COOH$.

"Двухзамещенный амино" означает $-NRR'$ радикал, где R и R' независимо представляют собой алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, ацил, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, гетероцикл, гете-

роциклилалкил или замещенный алкил, каждый из которых определен в данном документе, и где арильное, гетероарильное или гетероциклильное кольцо, либо само по себе, либо как часть другой группы, например аралкила, необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, галогена, галогеналкокси, гидроксила, карбокси или алкоксикарбонила, например диметиламино, фенилметиламино и т.п. Если R и R' группы представляют собой алкил, двухзамещенная аминогруппа в данном документе может называться диалкиламино.

Выражение "электроноакцепторная группа" относится к химическому заместителю, который модифицирует электростатические силы, действующие на близлежащий реакционный центр химического вещества путем удаления отрицательного заряда из такого реакционного центра химического вещества. Таким образом, электроноакцепторные группы забирают электроны из реакционного центра. В результате, реакционный центр является немного более положительным, чем он был бы в отсутствии электроноакцепторной группы. В некоторых вариантах осуществления реакционный центр химического вещества представляет собой один из двух углеродов, образующих углерод-углеродную двойную связь (олефин). В некоторых вариантах осуществления реакционный центр химического вещества представляет собой углерод олефина, соединенный с EWG. Функция электроноакцепторной группы заключается в том, чтобы забрать заряд или электроны с данного углерода олефина, делая, таким образом, углерод олефина электронодефицитным (относительно отсутствия электроноакцепторной группы). Электронодефицитный углерод олефина становится, таким образом, более реакционно-способным к богатым электронами химическим группам, таким как сульфгидрильная группа цистеина из активного центра киназы.

"Галоген" означает фтор, хлор, бром или йод, предпочтительно фтор или хлор.

"Галогеналкил" означает алкильный радикал, как определено выше, который замещен одним или несколькими атомами галогена, предпочтительно одним-пятью атомами галогена, предпочтительно фтором или хлором, включая замещенные различными галогенами, например $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}(\text{CH}_3)_2$ и т.п. Если алкил замещен только фтором, его в данной заявке называют фторалкилом.

"Галогеналкокси" означает -OR радикал, где R представляет собой галогеналкил, как определено выше, например $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$ и т.п. Если R представляет собой галогеналкил, где алкил замещен только фтором, то его в данной заявке называют фторалкокси.

"Гидроксиалкил" означает линейный, одновалентный, углеводородный радикал с одним-шестью атомами углерода или разветвленный, одновалентный, углеводородный радикал с тремя-шестью углеродами, замещенный одной или двумя гидроксигруппами, при условии, что если присутствуют две гидроксигруппы, то они не находятся на одном атоме углерода. Иллюстративные примеры включают, но без ограничений, гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 2-гидроксипропил, 3-гидроксипропил, 1-(гидроксиметил)-2-метилпропил, 2-гидоксибутил, 3-гидоксибутил, 4-гидоксибутил, 2,3-дигидроксипропил, 1-(гидроксиметил)-2-гидроксиэтил, 2,3-дигидроксипропил, 3,4-дигидроксипропил и 2-(гидроксиметил)-3-гидроксипропил, предпочтительно 2-гидроксиэтил, 2,3-дигидроксипропил и 1-(гидроксиметил)-2-гидроксиэтил.

"Гетероциклил" означает насыщенную или ненасыщенную одновалентную, моноциклическую группу с 4-8 атомами в кольце, в которой один или два атома в кольце представляют собой гетероатом, выбранный из N, O или $\text{S}(\text{O})_n$, где n представляет собой целое число от 0 до 2, при этом оставшиеся атомы в кольце представляют собой C. Гетероциклильное кольцо необязательно слито с (одним) арильным или гетероарильным кольцом, которые определены в данном документе, при условии, что арильное и гетероарильное кольца являются моноциклическими. Гетероциклильное кольцо, слитое с моноциклическим арильным или гетероарильным кольцом, в данной заявке также называется "бициклическое гетероциклильное" кольцо. Кроме того, один или два атома углерода в кольце у гетероциклильного кольца могут быть необязательно заменены -CO- группой. Более конкретно, выражение гетероциклил включает, но без ограничений, пирролидино, пиперидино, гомопиперидино, 2-оксопирролидинил, 2-оксопиперидинил, морфолино, пиперазино, тетрагидропиранил, тиоморфолино и т.п. Если гетероциклильное кольцо является ненасыщенным, то оно может содержать одну или две двойные связи в кольце при условии, что кольцо не является ароматическим. Если гетероциклильная группа содержит по меньшей мере один атом азота, то она в данном документе также называется гетероциклоамино и представляет собой подмножество гетероциклильных групп. Если гетероциклильная группа представляет собой насыщенное кольцо и не слита с арильным или гетероарильным кольцом, как указано выше, то она в данном документе также называется насыщенным моноциклическим гетероциклилом.

"Гетероциклилалкил" означает -(алкилен)-R радикал, где R представляет собой гетероциклильное кольцо, как определено выше, например тетрагидрофуранилметил, пиперазинилметил, морфолинилэтил и т.п.

"Гетероциклоамино" означает насыщенную или ненасыщенную одновалентную моноциклическую группу с 4-8 атомами в кольце, у которой один или два атома в кольце представляют собой гетероатом, выбранный из N, O или $\text{S}(\text{O})_n$, где n представляет собой целое число от 0 до 2, при этом оставшиеся атомы в кольце являются C при условии, что по меньшей мере один из атомов в кольце представляет собой N. Кроме того, один или два атома углерода в кольце у гетероциклоамино-кольца могут быть обяза-

тельно заменены -СО- группой. Если гетероциклоамино-кольцо является ненасыщенным, то оно может содержать одну или две двойных связи в кольце при условии, что кольцо не является ароматическим. Гетероциклоамино-кольцо может быть необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из алкила, гидроксила, алкокси, циано, нитро, галогена, галогеналкила, галогеналкокси, алкилтио, алкилсульфонила, карбокси, алкоксикарбонила, аминокарбонила или аминосульфонила, amino, алкиламино или диалкиламино, если в данном документе не указано иное.

"Гетероарил" означает одновалентный моноциклический или бициклический ароматический радикал с 5-10 атомами в кольце, где один или несколько, предпочтительно один, два или три, атома в кольце представляют собой гетероатом, выбранный из N, O или S, при этом оставшиеся атомы в кольце являются углеродом. Иллюстративные примеры включают, но без ограничений, пирролил, тиенил, тиазолил, имидазолил, фуранил, индолил, изоиндолил, оксазолил, изоксазолил, бензотиазолил, бензоксазолил, хинолинил, изохинолинил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазолил, тетразолил и т.п.

"Гетероаралкил" означает -(алкилен)-R радикал, где R представляет собой гетероарил, как определено выше.

"Гетероалкилен" означает -(алкилен)- радикал, где один, два или три углерода в алкиленовой цепи заменены на -O-, N(H, алкил или замещенный алкил), S, SO, SO₂ или CO.

"Однозамещенный amino" означает -NHR радикал, где R представляет собой алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, ацил, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, гетероцикл, гетероциклилалкил или замещенный алкил, каждый из которых определен в данном документе, и где арильное, гетероарильное или гетероциклическое кольцо, либо само по себе, либо как часть другой группы, например аралкила, необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, галогена, галогеналкокси, гидроксила, карбокси или алкоксикарбонила, например метиламино, фениламино, гидроксиэтиламино и т.п. Если R представляет собой алкил, то однозамещенная amino-группа в данном документе может называться алкиламино.

Настоящее изобретение также включает пролекарства из соединений согласно настоящему изобретению. Выражение "пролекарство" подразумевают как представляющее ковалентно связанные носители, которые могут высвобождать активный ингредиент соединения согласно настоящему изобретению при введении пролекарства субъекту-млекопитающему. Высвобождение активного ингредиента происходит *in vivo*. Пролекарства можно приготовить при помощи методики, известной специалисту в данной области. С помощью этих методик обычно модифицируют соответствующие функциональные группы в заданном соединении. Эти модифицированные функциональные группы, однако, восстанавливаются в исходные функциональные группы *in vivo* или с помощью рутинной процедуры. Пролекарства соединений согласно настоящему изобретению включают соединения, где гидроксильная, амино, карбоксильная или аналогичная группа является модифицированной. Примеры пролекарств включают, но без ограничений, сложные эфиры (например, ацетатные, формиатные и бензоатные производные), карбаматы (например, N,N-диметиламинокарбонил) гидроксильные или аминифункциональные группы в соединениях согласно настоящему изобретению и т.п. Пролекарства соединений согласно настоящему изобретению формулы также входят в объем настоящего изобретения.

Настоящее изобретение также включает защищенные производные соединений согласно настоящему изобретению. Например, если соединения согласно настоящему изобретению, содержат группы, такие как гидроксильная, карбоксильная, тиоловая или любая другая группа, содержащая атом(ы) азота, эти группы могут быть защищены подходящими защитными группами. Полный перечень подходящих защитных групп можно найти в T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. (1999), раскрытие которого включено в настоящий документ с помощью ссылки в полном объеме. Защищенные производные соединений согласно настоящему изобретению можно получить при помощи способов, хорошо известных из уровня техники.

Настоящее изобретение также включает полиморфные формы (аморфную, а также кристаллическую) и дейтерированные формы соединений согласно настоящему изобретению.

"Фармацевтически приемлемая соль" соединения означает соль, которая является фармацевтически приемлемой и которая обладает необходимой фармакологической активностью исходного соединения. Такие соли включают кислотные аддитивные соли, образованные неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п.; или образованные органическими кислотами, такими как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, капроновая кислота, цикlopentanпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этанedisульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, камфорасульфоновая кислота, глюконогексоновая кислота, 4,4'-метиленбис-(3-гидрокси-2-ен-1-карбоновая кислота), 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, трет-

бутилуксусная кислота, лаурил-серная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и т.п.; или соли, образованные в случае, когда кислотный протон, имеющийся в исходном соединении, либо заменен ионом металла, например ионом щелочного металла, ионом щелочно-земельного металла или ионом алюминия; либо координируется с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин, N-метилглюкамин и т.п. Понятно, что фармацевтически приемлемые соли являются нетоксичными. Дополнительную информацию о подходящих фармацевтически приемлемых солях можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, который включен в настоящий документ с помощью ссылки.

Соединения по настоящему изобретению могут иметь асимметричные центры. Соединения по настоящему раскрытию, содержащие асимметрично замещенный атом, можно выделить в оптически активных или рацемических формах. Из уровня техники хорошо известно как получить оптически активные формы, как, например, по повторному растворению материалов. Все хиральные, диастереоизомерные, рацемические формы входят в объем настоящего раскрытия, если четко не указана конкретная стереохимическая или изомерная форма.

Некоторые соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в виде таутомеров и/или геометрических изомеров. Все возможные таутомеры и цис- и транс-изомеры, в виде отдельных форм и их смесей, входят в объем настоящего раскрытия. Кроме того, используемое в настоящем документе выражение алкил включает все возможные изомерные формы указанной алкильной группы, не смотря на то, что изложено лишь несколько примеров. Кроме того, если циклические группы, такие как арил, гетероарил, гетероцикл, замещены, то они включают все позиционные изомеры, не смотря на то, что изложено лишь несколько примеров. Кроме того, все полиморфные формы и гидраты соединения согласно настоящему изобретению входят в объем настоящего раскрытия.

"Оксо" или "карбонил" означает $C=O$ группу.

"Необязательный" или "необязательно" означает, что описываемое далее событие или условие может иметь место, но не в обязательном порядке, и что описание включает примеры, где событие или условие имеет место, и примеры, в которых его нет. Например, "гетероциклическая группа, необязательно замещенная алкильной группой" означает, что алкил может, но не обязательно, присутствовать, и что описание включает ситуации, где гетероциклическая группа замещена алкильной группой, и ситуации, где гетероциклическая группа не замещена алкилом.

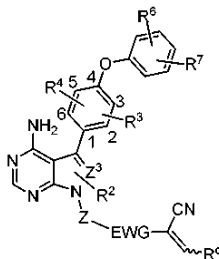
"Фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель" означает носитель или наполнитель, который пригоден для получения фармацевтической композиции, которая в целом безопасна, нетоксична и не имеет биологических или других нежелательных свойств и содержит носитель или наполнитель, который приемлем для применения в области ветеринарии, а также для применения в фармацевтическом производстве лекарств для людей. Используемое в описании и формуле изобретения выражение "фармацевтически приемлемый носитель/наполнитель" включает как один, так и более одного такого наполнителя.

"Замещенный алкил" означает алкильную группу, как она определена в данном документе, которая замещена одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, алкокси, карбокси, циано, карбокси, алкоксикарбонила, алкилтио, алкилсульфонила, галогена, $-CONRR'$ или $-NRR'$ (где каждый R представляет собой водород, алкил, циклоалкил, гидроксиалкил или алкоксиалкил, и каждый R' представляет собой водород, алкил или циклоалкил), или гетероцикл (предпочтительно гетероциклоамино), который необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из алкила, гидроксила, алкокси, алкилтио, алкилсульфонила, галогена или $-CONRR'$, где R и R' определены выше.

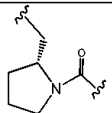
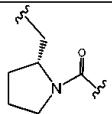
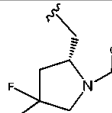
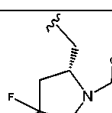
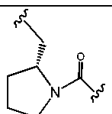
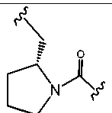
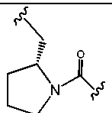
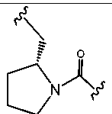
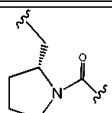
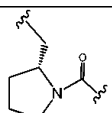
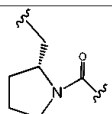
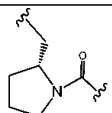
"Осуществление лечения" или "лечение" заболевания включает предупреждение заболевания, т.е. осуществление действий, которые обуславливают то, что клинические симптомы заболевания не развиваются у млекопитающего, которое может быть подвержено или предрасположено к заболеванию, но еще не испытывает или не проявляет симптомы заболевания; замедление развития заболевания, т.е. блокировка или уменьшение развития заболевания или его клинических симптомов; или ослабление заболевания, т.е. осуществление действий, которые обуславливают ремиссию заболевания или его клинических симптомов.

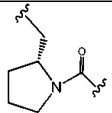
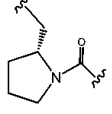
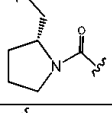
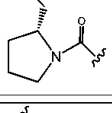
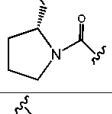
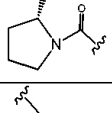
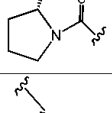
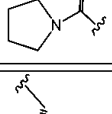
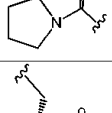
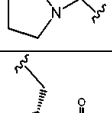
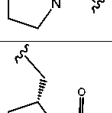

"Терапевтически эффективное количество" означает количество соединения согласно настоящему изобретению, которое при введении млекопитающему для лечения заболевания является достаточным для оказания эффекта такого лечения заболевания. "Терапевтически эффективное количество" будет варьировать в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести и возраста, веса и т.д. подлежащего лечению млекопитающего.

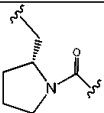
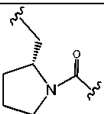
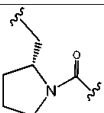
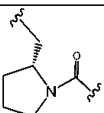
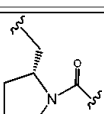
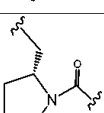
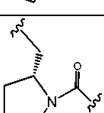
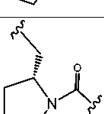
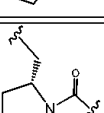
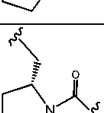
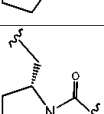
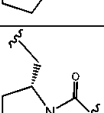
Иллюстративные соединения раскрытия показаны ниже в таблице.

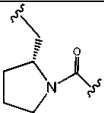
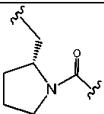
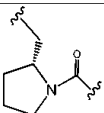
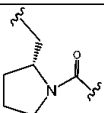
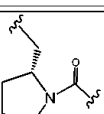
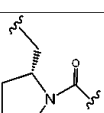
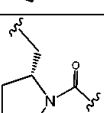
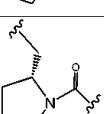
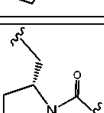
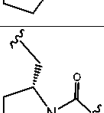
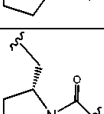
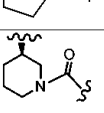














Соед. №	Стереох. им.	Z ³	R ¹			-Z-EWG-	R ^c	Масс- спект. M ⁺ +1
27A 27B	R S	N	-	2-F-фенил	фенил		циклопропил	524,2 524
40A 40B	R S	N	-	2-F-фенил	3-F-фенил		циклопропил	542,30 542
41A 41B	R S	N	-	2-F-фенил	3,5-ди-F-фенил		циклопропил	560 -
43A 43B	R S	N	-	2-F-фенил	2,3-ди-F-фенил		циклопропил	560,40 560
44A 44B	R S	N	-	2-F-фенил	2,6-ди-F-фенил		циклопропил	560,40 560,30
45		N	-	2-F-фенил	фенил	-(CH ₂) ₂ NHCO-	циклопропил	
46		N	-	2-F-фенил	фенил	-C(CH ₃) ₂ CH ₂ NHCO-	циклопропил	
47		N	-	2-F-фенил	фенил	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ NHCO-	циклопропил	
48		N	-	2-F-фенил	фенил	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ -	циклопропил	
49		N	-	2-F-фенил	фенил	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)SO ₂ -	циклопропил	
56A 56B	R S	CH	-	2-F-фенил	фенил		циклопропил	523 -
59A 59B	R S	CH	-	2-F-фенил	фенил		циклопропил	- 523
62A 62B	R S	C	CH ₃	2-F-фенил	фенил		циклопропил	
65A 65B	R или S	C	CH ₃	2-F-фенил	фенил		циклопропил	- 536
72A 72B	R S	N	-	2-F-фенил	3-F-фенил		-C(CH ₃) ₂ NH ₂	559 558,90













73A 73B	R S	N	-	2-Ф-фенил	3-Ф-фенил		-CH(CH ₃) ₂	- 544
74A 74B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		трет-бутил	540 -
79A 79B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		циклопропил	- 560,10
80A 80B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		-CH(CH ₃) ₂	- 562,1
81A 81B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		-CH(CH ₃) ₂	526,35 526,35
82A 82B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		-C(CH ₃) ₂ NH ₂	541 541
83A 83B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		-C(CH ₃) ₂ NHCH ₃	555 555,05
84A 84B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		-C(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	569 569
85A 85B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		-C(CH ₃) ₂ NHCH ₂ CH ₃	569 569
86A 86B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		-C(CH ₃) ₂ NH-CH(CH ₃) ₂	- 583
87A 87B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		-C(CH ₃) ₂ NH- циклопропил	- 581
88A 88B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		-C(CH ₃) ₂ - NH(CH ₂) ₂ OCH ₃	- 599

89A 89B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		-C(CH ₃) ₂ -OCH ₂ CH ₃	570 570
90A 90B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		1-амино-циклопроп-1-ил	539
91A 91B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		1-метиламино-циклопроп-1-ил	
92A 92B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		1-этиламино-циклопроп-1-ил	
93A 93B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		1-изопропил-аминоциклопроп-1-ил	
94A 94B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		пирролидин-2-ил	
95A 95B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		-C(CH ₃) ₂ -морфолин-4-ил	611 611
96A 96B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		1-диэтиламино-метилциклопент-1-ил	
97A 97B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		1-диметиламино-метилциклопент-1-ил	
98A 98B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		1-метил-пиперидин-4-ил	
99A 99B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		тетрагидропиран-4-ил	
100A 100B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		пиперидин-4-ил	









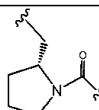
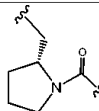
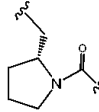
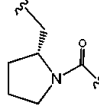
101A 101B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		пиперидин-3-ил	
102A 102B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		-CH(CH ₃) ₂	562 562
103A 103B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		-C(CH ₃) ₃	- 576
104A 104B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		-C(CH ₃) ₂ NH ₂	577 577
105A 105B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		-C(CH ₃) ₂ NHCH ₃	591 591
106A 106B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		-C(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	605 605
107A 107B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		-C(CH ₃) ₂ NHCH ₂ CH ₃	605 -
108A 108B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		-C(CH ₃) ₂ NH-CH(CH ₃) ₂	- 583
109A 109B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		-C(CH ₃) ₂ NH- циклопропил	
110A 110B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		-C(CH ₃) ₂ - NH(CH ₂) ₃ OCH ₃	
111A 111B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		-C(CH ₃) ₂ -OCH ₂ CH ₃	606 606
112A 112B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		1-амино-циклопроп-1- ил	

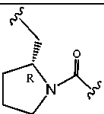
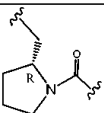
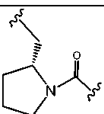
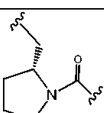

113A 113B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		1-метиламино- циклопроп-1-ил	
114A 114B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		1-этиламино- циклопроп-1-ил	
115A 115B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		1-изопропиламино- циклопроп-1-ил	
116A 115B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		пирролидин-2-ил	
117A 117B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		-C(CH ₃) ₂ -морфолин-4- ил	
118A 118B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		1-диэтиламино- метилциклопент-1-ил	
119A 119B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		1-диметиламино- метилциклопент-1-ил	
120A 120B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		1-метилпиперидин-4- ил	
121A 121B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		тетрагидропиран-4-ил	
122A 122B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		пиперидин-4-ил	
123A 123B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		пиперидин-3-ил	
124A 124B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		-CH(CH ₃) ₂	526 -

125A 125B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		-C(CH ₃) ₃	540 -
126A 126B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		-C(CH ₃) ₂ NH ₂	542 -
127A 127B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		-C(CH ₃) ₂ NHCH ₃	
128A 128B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		-C(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	569 -
129A 129B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		-C(CH ₃) ₂ NHCH ₂ CH ₃	
130A 130B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		-C(CH ₃) ₂ NH-CH(CH ₃) ₂	
131A 131B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		-C(CH ₃) ₂ NH- циклопропил	
132A 132B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		-C(CH ₃) ₂ - NH(CH ₂) ₂ OCH ₃	
133A 133B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		-C(CH ₃) ₂ -OCH ₂ CH ₃	570 -
134A 134B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		1-амино-циклопроп-1-ил	
135A 135B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		1-метиламино- циклопроп-1-ил	
136A 136B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		1-этиламино- циклопроп-1-ил	

137A 137B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		1-изопропиламино- циклопроп-1-ил	
138A 138B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		пирролидин-2-ил	
139A 139B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		-C(CH ₃) ₂ -морфолин-4- ил	611 -
140A 140B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		1-диэтиламино- метилциклопент-1-ил	
141A 141B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		1-диметиламино- метилциклопент-1-ил	
142A 142B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		1-метилпиперидин-4- ил	
143A 143B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		тетрагидропиран-4-ил	
144A 144B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		пиперидин-4-ил	
145A 145B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		пиперидин-3-ил	
146A 146B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		циклопропил	560 -
147A 147B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		-CH(CH ₃) ₂	562 -
148A 148B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		-C(CH ₃) ₃	576 -

149A 149B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		-C(CH ₃) ₂ NH ₂	577 -
150A 150B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		-C(CH ₃) ₂ NHCH ₃	
151A 151B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		-C(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	605 -
152A 152B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		-C(CH ₃) ₂ NHCH ₂ CH ₃	
153A 153B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		-C(CH ₃) ₂ NH-CH(CH ₃) ₂	
154A 154B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		-C(CH ₃) ₂ NH- циклопропил	
155A 155B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		-C(CH ₃) ₂ - NH(CH ₂) ₂ OCH ₃	
156A 156B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		-C(CH ₃) ₂ -OCH ₂ CH ₃	606 -
157A 157B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		1-амино-циклопроп-1- ил	
158A 158B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		1-метиламино- циклопроп-1-ил	
159A 159B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		1-этиламино- циклопроп-1-ил	
160A 160B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		1-изопропиламино- циклопроп-1-ил	

161A 161B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		пирролидин-2-ил	
162A 162B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		-C(CH ₃) ₂ -морфолин-4-ил	647,3 -
163A 163B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		1-диэтиламино-метилциклопент-1-ил	
164A 164B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		1-диметиламино-метилциклопент-1-ил	
165A 165B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		1-метилпиперидин-4-ил	
166A 166B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		тетрагидропиран-4-ил	
167A 167B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		пиперидин-4-ил	
168A 168B	R S	N	-	2-Ф-фенил	2,3-ди-Ф-фенил		пиперидин-3-ил	
169A 169B	R S	N	-	2-Ф-фенил	фенил		-C(CH ₃) ₂ пиперидин-1-ил	609 609
170A 170B	R S	CH	-	2-Ф-фенил	фенил		-C(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	- 468
177A 177B	R S	CH	-	2-Ф-фенил	фенил		-C(CH ₃) ₂ NH ₂	540 540
178A 178B	R S	CH	-	2-Ф-фенил	фенил		-C(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	550 -

182A 182B	R S	N	-	2-F-фенил	фенил	$-(CH_2)CH(CH_3)NHCO-$	<i>трет</i> -бутил	514- -
183A 183B	R S	N	-	2-F-фенил	фенил	$-(CH_2)CH(CH_3)NHCO-$	изопропил	500- -
184A 184B	R S	N	-	2-F-фенил	фенил	$-(CH_2)*CH(CH_3)NHCO-$	$-C(CH_3)_2OCH_2CH_3$	544- -
185A 185B	R S	N	-	2-F-фенил	фенил	$-(CH_2)*CH(CH_3)NHCO-$	$-C(CH_3)_2N(CH_3)_2$	543- -
186		N	-	2-F-фенил	фенил		2(S)-пирролидин-2-ил	553
187		N	-	2-F-фенил	фенил		2(R)-пирролидин-2-ил	553
188	R	N	-	2-F-фенил	фенил	$-(CH_2)*CH(CH_3)NHCO-$	$-C(CH_3)_2NH_2$	515
190A 190B	R S	N	-	2-F-фенил	фенил		$-C(CH_3)_2$ пиперидин-1-ил	609
191	S	N	-	2-F-фенил	фенил	$-(CH_2)*CH(CH_3)NHCO-$	<i>трет</i> -бутил	514
192	S	N	-	2-F-фенил	фенил	$-(CH_2)*CH(CH_3)NHCO-$	<i>изо</i> -пропил	500
193	S	N	-	2-F-фенил	фенил	$-(CH_2)*CH(CH_3)NHCO-$	$-C(CH_3)_2N(CH_3)_2$	543
194	S	N	-	2-F-фенил	фенил	$-(CH_2)*CH(CH_3)NHCO-$	$-C(CH_3)_2OCH_2CH_3$	544
195	S	N	-	2-F-фенил	фенил	$-(CH_2)*CH(CH_3)NHCO-$	$-C(CH_3)_2NH_2$	515
196	S	N	-	2-F-фенил	фенил	$-(CH_2)*CH(CH_3)NHCO-$	циклопропил	498
197A 197B	R S	N	-	2-F-фенил	фенил			- 554,3

или RS-смесь энантиомеров;
или E- или Z-изомер;
или их фармацевтически приемлемая соль.

Примечание: в приведенной выше таблице буква А относится к R-изомеру, а В относится к его соответствующему S-изомеру, например 168А=R-изомер, а 168В является соответствующим S-изомером того же соединения.

Соединения называются следующим образом:

(R)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-фенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-фенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(3,5-дифторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(3,5-дифторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3-дифторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3-дифторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(2,6-дифторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(2,6-дифторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрил;

N-(2-(4-амино-3-(2-фтор-4-фенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-2-циано-3-циклопропилакриламид;

N-(2-(4-амино-3-(2-фтор-4-фенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2-метилпропил)-2-циано-3-циклопропилакриламид;

N-(1-(4-амино-3-(2-фтор-4-фенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ил)-2-циано-3-циклопропилакриламид;

N-(2-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-циано-2-циклопропилэтенсульфонамид;

N-(2-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-циано-2-циклопропил-N-метилэтенсульфонамид;

(R)-2-(3-(4-амино-5-(4-(3,5-дифторфенокси)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрил;

(S)-2-(3-(4-амино-5-(4-(3,5-дифторфенокси)фенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрил; (R)-2-(3-(4-амино-5-(2-фтор-4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрил; (S)-2-(3-(4-амино-5-(2-фтор-4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-5-(2-фтор-4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-5-(2-фтор-4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрил;

2-((3R)-3-(4-амино-5-(2-фтор-4-феноксифенил)-6-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрил;

2-((3S)-3-(4-амино-5-(2-фтор-4-феноксифенил)-6-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-5-(2-фтор-4-феноксифенил)-6-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрил или

(S)-2-(2-((4-амино-5-(2-фтор-4-феноксифенил)-6-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрил; 65

(R)-4-амино-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-еннитрил;

(S)-4-амино-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-еннитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-еннитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-еннитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-еннитрил;

[illegible]

[illegible]

(R)-4-амино-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-еннитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метил-4-(метиламино)пент-2-еннитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метил-4-(метиламино)пент-2-еннитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-(диметиламино)-4-метилпент-2-еннитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-(диметиламино)-4-метилпент-2-еннитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-(этиламино)-4-метилпент-2-еннитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-(этиламино)-4-метилпент-2-еннитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-(изопропиламино)-4-метилпент-2-еннитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-(изопропиламино)-4-метилпент-2-еннитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-(циклопропиламино)-4-метилпент-2-еннитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-(циклопропиламино)-4-метилпент-2-еннитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-((2-метоксиэтил)амино)-4-метилпент-2-еннитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-((2-метоксиэтил)амино)-4-метилпент-2-еннитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-этокси-4-метилпент-2-еннитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-этокси-4-метилпент-2-еннитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(1-аминоциклопропил)акрилонитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(1-аминоциклопропил)акрилонитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(1-(метиламино)циклопропил)акрилонитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(1-(метиламино)циклопропил)акрилонитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(1-(этиламино)циклопропил)акрилонитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(1-(этиламино)циклопропил)акрилонитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(1-(изопропиламино)циклопропил)акрилонитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(1-(изопропиламино)циклопропил)акрилонитрил;

2-((S)-2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(пирролидин-2-ил)акрилонитрил;

2-((R)-2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(пирролидин-2-ил)акрилонитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метил-4-морфолинопент-2-еннит

(R)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метил-4-морфолинопент-2-еннит

(S)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(1-((диэтиламино)метил)циклопентил)акрилонитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(1-((диэтиламино)метил)циклопентил)акрилонитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(1-((диметиламино)метил)циклопентил)акрилонитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(1-((диметиламино)метил)циклопентил)акрилонитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(1-метилпиперидин-4-ил)акрилонитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(1-метилпиперидин-4-ил)акрилонитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акрилонитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акрилонитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(пиперидин-4-ил)акрилонитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(пиперидин-4-ил)акрилонитрил;

2-((S)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(пиперидин-3-ил)акрилонитрил;

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

(R)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(1-аминоциклопропил)-акрилонитрил;

(S)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(1-аминоциклопропил)-акрилонитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(1-(метиламино)циклопропил)-акрилонитрил;

(S)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(1-(метиламино)циклопропил)-акрилонитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(1-(этиламино)циклопропил)-акрилонитрил;

(S)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(1-(этиламино)циклопропил)-акрилонитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(1-(изопропиламино)-циклопропил)акрилонитрил;

(S)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(1-(изопропиламино)-циклопропил)акрилонитрил;

2-((R)-3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(пирролидин-2-ил)акрилонитрил;

2-((S)-3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(пирролидин-2-ил)акрилонитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-морфолинопент-2-еннитрил;

(S)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-морфолинопент-2-еннитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(1-((диэтиламино)метил)-циклопентил)акрилонитрил;

(S)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(1-((диэтиламино)метил)-циклопентил)акрилонитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(1-((диметиламино)-метил)циклопентил)акрилонитрил;

(S)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(1-((диметиламино)-метил)циклопентил)акрилонитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(1-метилпиперидин-4-ил)акрилонитрил;

(S)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(1-метилпиперидин-4-ил)акрилонитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акрилонитрил;

(S)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акрилонитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(пиперидин-4-ил)акрилонитрил;

(S)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(пиперидин-4-ил)акрилонитрил;

2-((R)-3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(пиперидин-3-ил)акрилонитрил;

2-((S)-3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(пиперидин-3-ил)акрилонитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метил-4-(пиперидин-1-ил)пент-2-еннитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метил-4-(пиперидин-1-ил)пент-2-еннитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-5-(2-фтор-4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-(диметиламино)-4-метилпент-2-еннитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-5-(2-фтор-4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-(диметиламино)-4-метилпент-2-еннитрил;

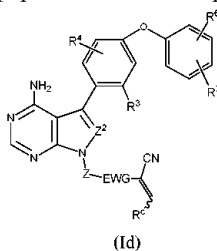
(R)-4-амино-2-(2-((4-амино-5-(2-фтор-4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-еннитрил;

(S)-4-амино-2-(2-((4-амино-5-(2-фтор-4-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-еннитрил;

или смесь R- и S-изомеров;
или их отдельный (E)- или (Z)-изомер;
или их фармацевтически приемлемая соль.

Варианты осуществления

1. Соединение формулы (Id) или его фармацевтически приемлемая соль



где Z^2 представляет собой -N- или CR^2 , где R^2 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;



R^6 и R^7 независимо представляют собой водород, метил, метокси, фтор, хлор, трифторметил, трифторметокси или циано;

-Z-EWG- представляет собой -(C_{1-6} алкилен)- NR^1CO , -(C_{1-6} алкилен)- NR^1SO_2 -,

при этом каждое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, гидроксид или галогена, и каждый R^1 представляет собой независимо водород или C_{1-6} алкил; и

R^c представляет собой C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкокси, замещенный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{3-10} циклоалкилен- NR^dR^e или C_{3-10} циклоалкилен(C_{1-6} алкилен)- NR^dR^e (где R^d и R^e независимо представляют собой водород, алкил или циклоалкил) или 3-6-членный насыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, выбранные из N, O или S, и необязательно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из гидроксид, C_{1-6} алкила или фтора,

где указанный замещенный C_{1-6} алкил представляет собой C_{1-6} алкильную группу, которая содержит один, два или три заместителя, независимо выбранных из гидроксид, C_{1-6} алкокси, карбокси, циано, C_{1-6} алкоксикарбонила, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, галогена, -CONRR' или -NRR', где каждый R представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гидроксид- C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкил, а каждый R' представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-10} циклоалкил, или гетероцикл, который представляет собой насыщенную или ненасыщенную одновалентную моноциклическую группу с 4-8 атомами в кольце, в которой один или два атома в кольце представляют собой гетероатом, выбранный из N, O или $S(O)_n$, где n представляет собой целое число от 0 до 2, при этом оставшиеся атомы в кольце представляют собой C, который необязательно замещен одной или двумя группами, необязательно выбранными из C_{1-6} алкила, гидроксид, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, галогена или -CORR', где R и R' определены выше; при этом галоген представляет собой фтор, хлор, бром или йод.

2. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по предыдущему варианту осуществления 1, где R^c представляет собой C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкокси, замещенный C_{1-6} алкил, определенный в варианте осуществления 1, C_{3-10} циклоалкил, C_{3-10} циклоалкилен- NR^dR^e , где R^d и R^e независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-10} циклоалкил или 3-6-членный насыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, выбранные из N, O или S, и необязательно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из гидроксид, C_{1-6} алкила или фтора; и




где галоген является таким, как определено в варианте осуществления 1.

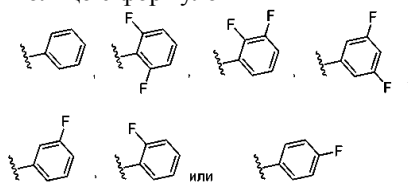
3. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по предыдущему варианту осуществления 1, где R^c представляет собой C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкокси, замещенный C_{1-6} алкил, определенный в варианте осуществления 1, C_{3-10} циклоалкил, C_{3-10} циклоалкилен- NR^dR^e , где R^d и R^e независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-10} циклоалкил или 3-6-членный насыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, выбранные из N, O или S, и необязательно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из гидроксид, C_{1-6} алкила или фтора; и




где галоген определен в варианте осуществления 1.

4. Соединение или соль по любому из предыдущих вариантов осуществления 1-3,

где  представляет собой кольцо с формулой



5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих вариантов осуществления 1-4,

где -Z-EWG- представляет собой , необязательно замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆ алкила, гидрокси или галогена; и


R^c представляет собой C₁₋₆ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₃₋₁₀ циклоалкилен-NR^dR^e, где R^d и R^e независимо представляют собой водород или C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкил, замещенный посредством гидрокси, C₁₋₆ алкокси, -NRR', где R представляет собой C₁₋₆ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, гидрокси-C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆ алкил и R' представляет собой C₁₋₆ алкил, или гетероциклоамино, который необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из C₁₋₆ алкила или гидроксила, или 3-6-членный насыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, выбранные из N, O или S, и необязательно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из гидрокси, C₁₋₆ алкила или фтора,

где гетероциклоамино представляет собой насыщенную или ненасыщенную одновалентную моноциклическую группу с 4-8 атомами в кольце, в которой один или два атома в кольце представляют собой гетероатом, выбранный из N, O или S(O)_n, где n представляет собой целое число от 0 до 2, при этом оставшиеся атомы в кольце представляют собой C при условии, что по меньшей мере один из атомов в кольце представляет собой N, при этом один или два атома углерода в кольце гетероциклоамино могут необязательно быть заменены на -CO- группу,

где галоген определен в варианте осуществления 1.

6. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по предыдущему варианту осуществления 5, где R^c представляет собой изопропил, трет-бутил, -C(CH₃)₂N(CH₃)₂, -C(CH₃)₂-морфолин-4-ил, циклопропил, 2-пирролидинил, 3- или 4-пиперидинил, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-3-ил или 4-тетрагидропиранил.

7. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих вариантов осуществления 1-4,

где -Z-EWG- представляет собой , необязательно замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆ алкила, гидрокси или галогена; и


R^c представляет собой C₁₋₆ алкил, замещенный -NRR' (где каждый R представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, циклоалкил, гидрокси-C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆ алкил и R' представляет собой водород), или гетероциклоамино, который соединен с C₁₋₆ алкилом посредством атома азота из кольца и который необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из C₁₋₆ алкила или гидроксила,

где гетероциклоамино представляет собой насыщенную или ненасыщенную одновалентную моноциклическую группу с 4-8 атомами в кольце, в которой один или два атома в кольце представляют собой гетероатом, выбранный из N, O или S(O)_n, где n представляет собой целое число от 0 до 2, при этом оставшиеся атомы в кольце представляют собой C при условии, что по меньшей мере один из атомов в кольце представляет собой N, при этом один или два атома углерода в кольце гетероциклоамино могут быть необязательно заменены на группу -CO-,

где галоген определен в варианте осуществления 1.

8. Соединение или соль по предыдущему варианту осуществления 7, где R^c представляет собой C(CH₃)₂NH₂, -C(CH₃)₂NHCH₃, -C(CH₃)₂NHCH₂CH₃, C(CH₃)₂NHCH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂NH-циклопропил, -C(CH₃)₂NH(CH₂)₂OCH₃, или C(CH₃)₂-морфолин-4-ил.

9. Соединение или соль по любому из предыдущих вариантов осуществления 1-4,

где -Z-EWG- представляет собой , необязательно замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆ алкила, гидрокси или галогена; и

R^c представляет собой C₁₋₆ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₃₋₁₀ циклоалкилен-NR^dR^e (где R^d и R^e независимо представляют собой водород или C₁₋₆ алкил), C₁₋₆ алкил, замещенный посредством гидрокси, C₁₋₆ алкокси, -NRR' (где каждый R представляет собой C₁₋₆ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, гидрокси-C₁₋₆ алкил или алкокси-C₁₋₆ алкил и R' представляет собой водород или C₁₋₆ алкил), или гетероциклоамино, который

необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из C_{1-6} алкила или гидроксила, или 3-6-членный насыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, выбранные из N, O или S, и необязательно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из гидрокси, C_{1-6} алкила или фтора,

где гетероциклоамино представляет собой насыщенную или ненасыщенную одновалентную моноциклическую группу с 4-8 атомами в кольце, в которой один или два атома в кольце представляют собой гетероатом, выбранный из N, O или $S(O)_n$, где n представляет собой целое число от 0 до 2, при этом оставшиеся атомы в кольце представляют собой C при условии, что по меньшей мере один из атомов в кольце представляет собой N, при этом один или два атома углерода в кольце гетероциклоамино могут быть необязательно заменены на группу -CO-,

где галоген определен в варианте осуществления 1.

10. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по предыдущему варианту осуществления 9, где R^c представляет собой изопропил, трет-бутил, $-C(CH_3)_2NH_2$, $-C(CH_3)_2NHCH_3$, $-C(CH_3)_2NHCH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2NHCH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2NH$ -циклопропил, $-C(CH_3)_2NH(CH_2)_2OCH_3$, $-C(CH_3)_2OCH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2N(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2$ -морфолин-4-ил, циклопропил, 2-пирролидинил, 3- или 4-пиперидинил, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-3-ил или 4-тетрагидропиранил. Предпочтительно R^c представляет собой изопропил или $-C(CH_3)_2$ -морфолин-4-ил.

11. Соединение, выбранное из группы, включающей

(S)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрил;
 (R)-4-амино-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-еннитрил;
 (R)-4-амино-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-еннитрил;
 (S)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метил-4-морфолинопент-2-еннитрил;
 (R)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метил-4-морфолинопент-2-еннитрил;
 (R)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-еннитрил;
 (R)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-этокси-4-метилпент-2-еннитрил;
 (R)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-этокси-4-метилпент-2-еннитрил;
 (R)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-еннитрил;
 (R)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-еннитрил;
 (R)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-морфолинопент-2-еннитрил или
 (R)-2-(3-(4-амино-3-(2,3-дифтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-морфолинопент-2-еннитрил;

или смесь R- и S-изомеров;

или его отдельный (E)- или (Z)-изомер;

или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или соль по любому из предыдущих вариантов осуществления 1-11 и фармацевтически приемлемый наполнитель.

13. Способ лечения заболевания, которое можно лечить путем ингибирования киназы у пациента, при этом способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической композиции, содержащей соединение или соль по любому из предыдущих вариантов осуществления 1-11 и фармацевтически приемлемый наполнитель.

14. Способ по предыдущему варианту осуществления 13, где киназа представляет собой ВТК.

15. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления 13 или 14, где заболевание пред-

ставляет собой воспалительное заболевание или рак, и соединение или соль по варианту осуществления 1-11 представляет собой вводимое необязательно в комбинации с одним или несколькими противораковыми или противовоспалительными средствами.

16. Соединение или соль по любому из предыдущих вариантов осуществления 1-11 для применения в качестве лекарственного препарата.

17. Соединение или соль по предыдущему варианту осуществления 16, где применение служит для лечения заболевания, которое можно лечить путем ингибирования киназы у пациента.

18. Соединение или соль по предыдущему варианту осуществления 16 или 17, где применение представляет собой лечение заболевания, которое можно лечить путем ингибирования ВТК.

19. Соединение по предыдущему варианту осуществления 17 или 18, где применение представляет собой лечение воспалительного заболевания или рака и соединение представляет собой вводимое необязательно в комбинации с одним или несколькими противораковыми или противовоспалительными средствами.

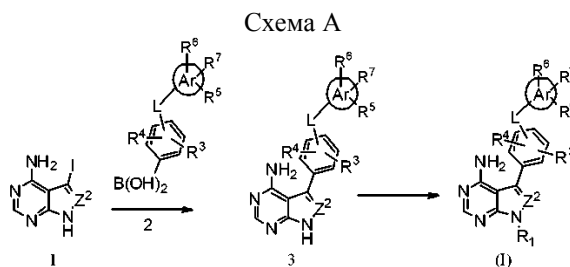
Общая схема синтеза.

Соединения по настоящему раскрытию можно получить с помощью способов, изображенных на схемах реакций, показанных ниже.

Исходные материалы и реактивы, применяемые при получении этих соединений, представляют собой либо доступные от коммерческих поставщиков, таких как Aldrich Chemical Co. (Милуоки, Висконсин), Bachem (Торранс, Калифорния) или Sigma (Сент-Луис, Миссури), либо их получают с помощью способов, известных специалистам в данной области, при следовании процедурам, изложенным в источниках, таких как Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, тома 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, тома 1-5 и дополнения (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, т. 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry (John Wiley and Sons, 4-е изд.) и Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Эти схемы представляют собой просто иллюстрацию некоторых способов, с помощью которых можно синтезировать соединения настоящего раскрытия, и можно осуществлять разнообразные модификации этих схем и они будут предполагаться специалистом в данной области при ссылке на настоящее раскрытие. Исходные материалы и промежуточные продукты, а также конечные продукты реакции можно выделить и очистить, при необходимости, применяя общепринятые методики, в том числе без ограничения фильтрацию, дистилляцию, кристаллизацию, хроматографию и т.п. Такие материалы можно охарактеризовать, применяя обычные средства, в том числе физические константы и стерильные данные.

Если не указано иное, реакции, описанные в настоящем документе, происходят при атмосферном давлении в диапазоне температур от приблизительно -78 до приблизительно 150°C, более предпочтительно от приблизительно 0 до приблизительно 125°C и наиболее предпочтительно при приблизительно комнатной (или окружающей) температуре, например приблизительно 20°C.

Соединения согласно настоящему изобретению можно получать, как проиллюстрировано и описано в схеме А ниже.



Сочетание иодсодержащего соединения формулы 1 с соединением на основе бороновой кислоты формулы 2 или ее сложными эфирами-боронатами, где Ar, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, L и Ar определены выше, в условиях реакции сочетания Сузуки дает соединение формулы 3. Реакцию сочетания Сузуки можно проводить в органических растворителях (таких как толуол, бензол, N,N-диметилформамид (DMF), тетрагидрофуран, метанол, этанол, ацетонитрил, диметоксиэтан, ацетон и т.п.) или воде в присутствии основания (такого как этилат натрия, гидроксид натрия, гидроксид калия, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, карбонат калия, карбонат натрия, триэтиламин и т.п.) и палладиевого катализатора (такого как тетраакис(трифенилфосфин)палладий, дихлорбис-(трифенилфосфин)палладий, ацетат палладия и т.п.). Реакцию проводят при от комнатной температуры до 120°C. Соединения формулы 1 представляют собой либо коммерчески доступные, либо их можно легко получить с помощью способов, хорошо известных в настоящем уровне техники.

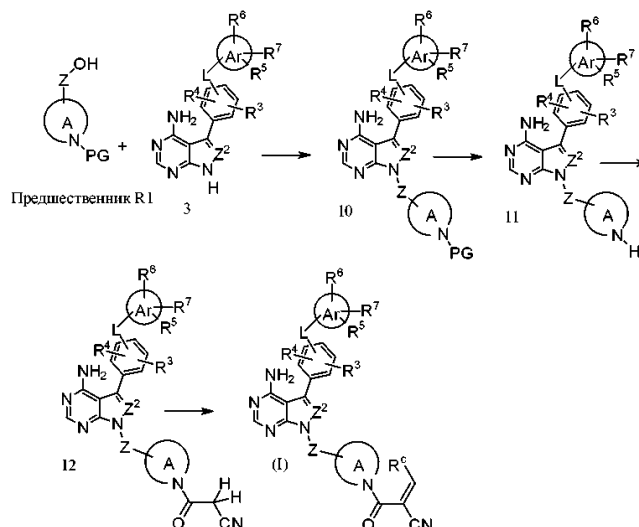
Обработка соединения формулы 3 соединением формулы R¹-LG, где LG представляет собой подходящую уходящую группу, такую как галоген, тозилат, мезилат, трифлат и т.п., дает соединение согласно настоящему изобретению. Реакцию алкилирования или арилирования типично проводят в присутствии основания, такого как гидрид натрия или трет-бутоксид калия, карбонат калия и т.п., и катализатора, такого как 18-краун-6, в подходящем растворителе, таком как N-метилпирролидон, диметилформамид,

тетрагидрофуран, толуол и т.п.

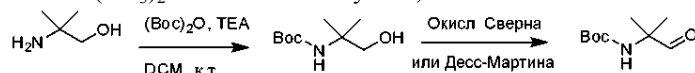
Специалист в данной области поймет, что предшественники группы R^1 можно замещать на любом этапе в процедуре синтеза, проиллюстрированной на схеме А выше, и превращать в группу R^1 , как определено выше на альтернативной стадии, в процессе синтеза исходя из выполнимости преобразований. Некоторые такие примеры представляют собой описанные ниже.

Замещение предшественников на R^1 в синтезе соединений согласно настоящему изобретению, если R^1 представляет собой $-Z-(EWG)-C(CN)=CHR^c$, где Z представляет собой связь или алкилен, и EWG представляет собой N-карбонилгетероциклоамино, проиллюстрировано и описано в способе (а) ниже.

Способ (а)

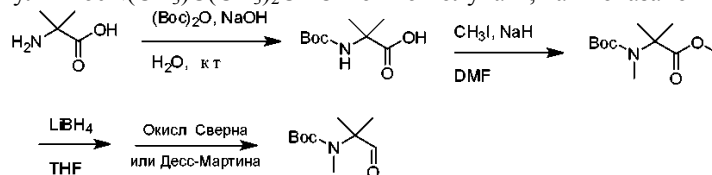


Обработка N-защищенного гетероциклоамино соединения-предшественника R^1 (подходящие азот-защитные группы (PG) включают t-бутилоксикарбонил (BOC), карбобензилокси (Cbz) или 2-триметилсилилэтоксиметил (SEM)), несущего спирт, соединением формулы 3 при условиях реакции Мицунобу дает соединение формулы 10, где Ar, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , L, Ar и Z^2 определены выше. Удаление защитной группы для аминогруппы можно провести с применением сильной кислоты (TFA или HCl в случае Boc-группы, гидрогенолизом в случае Cbz или фторид-аниона для удаления SEM), с получением амина с формулой 11. Сочетание соединения формулы 11 с соединением формулы $CNCH_2CO_2H$, таким как 2-циануксусная кислота или 2-трифторметилуксусная кислота, в стандартных условиях амидного сочетания, как, например, с карбонилдиимидазолом (CDI) и т.п. или его кислотным производным, дает соединение формулы 12. Последующая конденсация соединения формулы 12 с альдегидами формулы R^cCHO , где R^c определен выше, в стандартных условиях реакции конденсации, как, например, с применением основания, такого как пиперидин и т.п., в присутствии или отсутствии уксусной кислоты и т.п. в растворителях, таких как этанол и т.п., при температурах в диапазоне от комнатной температуры до температуры кипения, тогда дает соединение согласно настоящему описанию. Альдегиды формулы R^cCHO либо являются коммерчески доступными, либо их можно получить с помощью способов, известных в настоящем уровне техники. Например, трет-бутилальдегид, изопропилальдегид и циклопропилальдегид доступны коммерчески. Соединения согласно настоящему изобретению, где R^c $-C(CH_3)_2NH_2$ и $-C(CH_3)_2NHCH_3$, можно получить с помощью реакции соединения формулы 12 с альдегидом формулы $BocNHC(CH_3)_2CHO$ и $BocN(CH_3)C(CH_3)_2CHO$ соответственно с последующим удалением Boc-группы. Альдегиды формулы $BocNHC(CH_3)_2CHO$ можно получать, как показано ниже



Обработка 2-амино-2-метилпропан-1-ола с помощью $(Boc)_2O$ в присутствии органического амина дает соответствующий 2-ВосNH-2-метилпропан-1-ол, который при реакции с подходящим окисляющим средством дает необходимый альдегид формулы 2-ВосNH-2-метилпропаналь.

Альдегиды формулы $BocN(CH_3)C(CH_3)_2CHO$ можно получать, как показано ниже

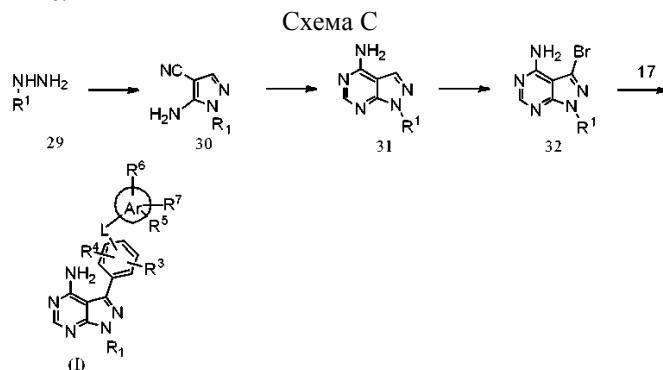


Обработка 2-амино-2-метилпропионовой кислоты $(Boc)_2O$ в присутствии органического амина дает соответствующую 2-ВосNH-2-метилпропионовую кислоту, которая при реакции с алкилирующим средством, таким как метилиодид в присутствии гидроксида натрия дает 2-ВосN(CH₃)-2-метилпропионовый слож-

ный эфир Восстановление сложнэфирной группы в $\text{BocN}(\text{CH}_3)_2$ -метилпропионовом сложном эфире с помощью подходящего восстанавливающего средства дает соответствующий спирт, который затем превращается в необходимый альдегид, как описано ранее.

Специалист в данной области будет понимать, что фрагмент EWG можно собирать в нескольких точках на протяжении схемы синтеза и, при необходимости, можно использовать стандартную стратегию с защитными группами (PG).

Соединения согласно настоящему изобретению можно получать, как проиллюстрировано и описано в схеме С, приведенной ниже.



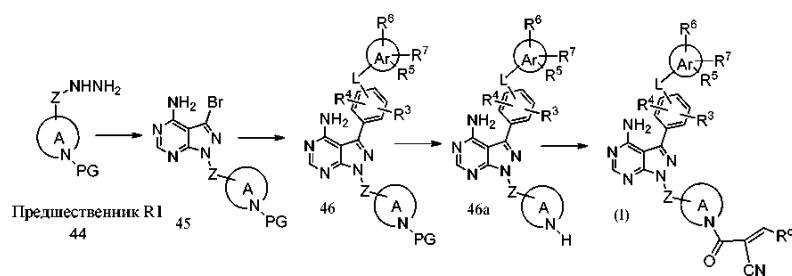
Реакция гидразинового соединения формулы 1, где R^1 определен выше, с этоксиметиленмалонитрилом в подходящем органическом растворителе, таком как этанол и т.п., и при температурах от 0°C до температуры кипения дает соединение формулы 30. Соединения формулы 1, которые либо являются коммерчески доступными, либо легко синтезируются с помощью способов, которые хорошо известны в настоящем уровне техники.

Обработка соединения 30 формамидом или формамидином в отсутствие растворителя или в растворителях, таких как этанол и т.п., при температурах от комнатной температуры до 200°C дает соединение формулы 31. Галогенирование 31 в условиях галогенирования, описанных выше, дает соединение формулы 32, которое можно затем превращать в соединение согласно настоящему изобретению, как описано в схеме А выше.

Специалист в данной области поймет, что предшественники группы R^1 можно замещать на любом этапе в схеме С выше, где имеется R^1 , и затем превращать в R^1 в альтернативных стадиях в процессе синтеза исходя из выполнимости преобразований. Некоторые такие преобразования представляют собой описанные ниже.

Замещение предшественников R^1 в синтезе соединений согласно настоящему изобретению, если R^1 представляет собой $-\text{Z}-(\text{EWG})-\text{C}(\text{CN})=\text{CHR}^c$, где Z представляет собой связь, и EWG представляет собой N-карбонилгетероциклоамино, проиллюстрировано и описано в способе (с) ниже. Фрагмент EWG можно собирать в нескольких точках на протяжении схемы синтеза. При необходимости можно использовать стандартную стратегию с защитными группами (PG), используемую специалистами в данной области.

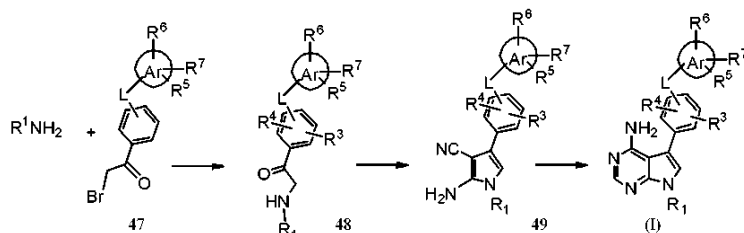
Способ (с)



Замещение соединения формулы 33, где Z представляет собой связь или алкилен и где PG представляет собой подходящую азот-защитную группу, такую как трет-бутоксикарбонил (Boc), бензил (Bn) или 2-триметилсилилэтоксиметил (SEM) соединением формулы 44, с последующими этапами 2-5 в способе (с) выше дает соединение формулы 46. Удаление аминоксигмальной группы в стандартных условиях, таких как HCl в этилацетате или трифторуксусная кислота в дихлорметане при от 0°C до температуры кипения для Boc и каталитической гидрогенизации в этиловом спирте для CBZ, дает соединение 46a, которое можно затем превращать в соединение согласно настоящему изобретению с помощью способов, ранее описанных в способе (а).

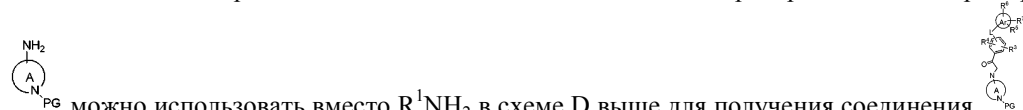
Соединения формулы согласно настоящему изобретению можно получать, как проиллюстрировано и описано в схеме D ниже.

Схема D



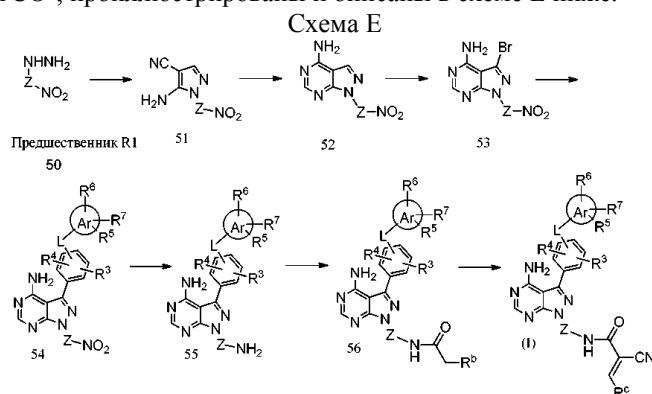
Алкилирование соединения формулы R^1NH_2 , где R^1 определен выше, с помощью соединения формулы 47 при стандартных условиях реакции алкилирования (например, проведения реакции в присутствии основания, такого как гидрид натрия или трет-бутоксид калия, карбонат калия и т.п., и катализатора, такого как 18-краун-6, в подходящем растворителе, таком как N-метилпирролидон, диметилформамид, тетрагидрофуран, толуол и т.п.) дает соединение формулы 48. Реакция соединения 48 с малонитрилом и основанием, таким как гидроксид калия, гидроксид натрия и т.п. в подходящем растворителе, таком как метанол или этанол и т.п., при температурах от $0^\circ C$ до температуры кипения, дает соединение формулы 49, которое затем превращают в соединение согласно настоящему изобретению, как описано в схеме С выше.

Как описано ранее, специалист в данной области будет понимать, что предшественники группы R^1 можно замещать на любом этапе в схеме D выше, где имеется R^1 , и затем превращать в R^1 в альтернативных стадиях в процессе синтеза исходя из выполнимости преобразований. Например, амин формулы



можно использовать вместо R^1NH_2 в схеме D выше для получения соединения, которое затем превращают в соединение согласно настоящему изобретению, где R^1 представляет собой -(гетероциклоамино)- $C(CN)=CHR^c$, следуя процедурам, описанным выше.

Замещения предшественников R^1 в синтезе соединений согласно настоящему изобретению, если R^1 представляет собой -Z-(EWG)- $C(CN)=CHR^c$, где Z представляет собой гетероалкилен или арил и EWG представляет собой -NR'CO-, проиллюстрированы и описаны в схеме E ниже.



Обработка содержащего гидразины предшественника R^1 формулы 50, где Z представляет собой гетероалкилен или арил, и EWG представляет собой -NR'CO-, и R^3 - R^7 , L и Ar определены выше, этоксиметилмалонитрилом, как описано в схеме C, дает соединение формулы 51, которое превращают в соединение формулы 53, как описано в схеме C. Сочетание бромсодержащего соединения формулы 53 с соединением бороновой кислоты или его боронатными сложными эфирами формулы 17 в условиях реакции сочетания Сузуки, как описано в схеме A, дает соединения формулы 54. Восстановление заместителя с нитрогруппой соединения 54 можно выполнить посредством обработки с помощью восстанавливающего средства, такого как порошок цинка и т.п., в подходящем растворителе, таком как уксусная кислота и т.п. или с помощью каталитической гидрогенизации с получением соединения формулы 55. Сочетание соединений формулы 55 с соединением формулы $CNCH_2CO_2H$, таким как 2-цианоксуксая кислота или 2-трифторметилуксая кислота, при стандартных условиях амидного сочетания, как, например, с карбонилдиимидазолом (CDI) и т.п. или его кислотным производным, дает соединение формулы 56. Последующая конденсация соединения формулы 56 с альдегидами формулы R^cCHO , где R^c определен выше, например, t-бутилом или циклопропилальдегидом, при стандартных условиях реакции конденсации, таких как применение основания, такого как пиперидин и т.п., в присутствии или отсутствии уксусной кислоты и т.п. в растворителях, таких как этанол и т.п., при температурах в диапазоне от комнатной температуры до температуры кипения, затем дает соединение формулы согласно настоящему изобретению. Специалист в данной области поймет, что фрагмент EWG можно собирать в нескольких точках на протяжении схемы синтеза и, при необходимости, можно использовать стандартную стратегию с защитными

ми группами (PG).

Применимость.

Соединения согласно настоящему изобретению представляют собой ингибиторы тирозинкиназы, в частности ВТК, и, следовательно, применимы при лечении аутоиммунного заболевания, например воспалительной болезни кишечника, артрита, волчанки, ревматоидного артрита, псориатического артрита, остеоартрита, болезни Стилла, хронического полиартрита у детей, диабета, миастении гравис, тиреоидита Хашимото, атрофической формы аутоиммунного тиреоидита, базедовой болезни, синдрома Шегрена, рассеянного склероза, синдрома Гийена-Барре, острого рассеянного энцефаломиелита, болезни Аддисона, опсиклонус-миоклонус-синдрома, ревматоидного спондилита, синдрома антифосфолипидных антител, апластической анемии, аутоиммунного гепатита, глютенной болезни, синдрома Гудпасчера, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, ретробульбарного неврита, склеродермии, первичного билиарного цирроза, синдрома Рейтера, синдрома Такаясу, темпорального артериита, тепловой аутоиммунной гемолитической анемии, гранулематоза Вегенера, псориаза, общей алопеции, болезни Бехчета, хронической усталости, вегетативной дистонии, эндометриоза, интерстициального цистита, нейромиотомии, склеродермии или вульвадинии.

В другом варианте осуществления этого аспекта соединения согласно настоящему изобретению также применимы при лечении нуждающихся пациентов, страдающих от гетероиммунного состояния или заболевания, например реакции "трансплантат против хозяина", трансплантации, переливания крови, анафилактической реакции, аллергии, гиперчувствительности I типа, аллергического конъюнктивита, аллергического ринита или атопического дерматита.

В другом варианте осуществления этого аспекта нуждающийся пациент страдает от воспалительного заболевания, например астмы, аппендицита, блефарита, бронхиолита, бронхита, бурсита, цервицита, холангита, холецистита, колита, конъюнктивита, цистита, дакриoadенита, дерматита, дерматомиозита, энцефалита, эндокардита, эндометрита, энтерита, энтероколита, эпикондилита, эпидидимита, фасцита, фиброза, гастрита, гастроэнтерита, гепатита, гнойного гидраденита, ларингита, мастита, менингита, миелита, миокардита, миозита, нефрита, оофорита, орхита, остита, отита, панкреатита, паротита, перикардита, перитонита, фарингита, плеврита, флебита, пневмонита, пневмонии, проктита, простатита, пиелонефрита, ринита, сальпингита, синусита, стоматита, синовита, тендинита, тонзиллита, увеита, вагинита, васкулита или вульвита.

В другом варианте осуществления этого аспекта пациент страдает от воспалительного заболевания кожи, которое включает, в качестве примера, дерматит, контактный дерматит, экзему, крапивницу, красные угри и рубцовые псориатические очаги кожи, суставов или других тканей или органов.

В еще одном варианте осуществления этого аспекта нуждающийся субъект страдает от рака. В одном варианте осуществления рак представляет собой В-клеточное пролиферативное расстройство, например диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, фолликулярную лимфому, хроническую лимфоцитарную лимфому, хронический лимфоцитарный лейкоз, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмоцитарную лимфому/болезнь Вальденстрема, лимфому маргинальной зоны селезенки, плазмноклеточную миелому, плазмцитому, экстранодальную В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны, нодальную В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны, лимфому из клеток мантийной зоны, медиастинальную (тимуса) крупноклеточную В-клеточную лимфому, внутрисосудистую крупноклеточную В-клеточную лимфому, первичную выпотную лимфому, лимфому/лейкеоз Беркитта или лимфогранулематоз. В некоторых вариантах осуществления соединения согласно настоящему изобретению представляет собой вводимое в комбинации с другим противораковое средство, например противораковое средство представляет собой ингибитор митоген-активируемой протеинкиназной передачи сигнала, например U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, вортманнин или LY294002.

В еще одном варианте осуществления нуждающийся пациент страдает от тромбоэмболического осложнения, например инфаркта миокарда, стенокардии, реокклюзии после ангиопластики, рестеноза после ангиопластики, реокклюзии после аорто-коронарного шунтирования, рестеноза после аорто-коронарного шунтирования, инсульта, транзиторной ишемии, окклюзионной болезни периферических артерий, легочной эмболии или тромбоза глубоких вен.

В четвертом аспекте раскрытие направлено на применение соединения согласно настоящему изобретению и любого из его вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, для применения в качестве лекарственного препарата. В одном варианте осуществления применение соединения согласно настоящему изобретению служит для лечения воспалительного заболевания или пролиферативных заболеваний.

В пятом аспекте представлено применение соединения согласно настоящему изобретению в производстве лекарственного препарата для лечения воспалительного заболевания у пациента, при котором активность ВТК или других тирозинкиназ вносит вклад в патологию и/или симптомы заболевания. В одном варианте осуществления этого аспекта тирозинкиназный белок представляет собой ВТК. В другом варианте осуществления этого аспекта воспалительное заболевание представляет собой заболевания легких, сердечно-сосудистые заболевания или пролиферативные заболевания.

В любом из вышеупомянутых аспектов, включающих лечение пролиферативных расстройств, в том числе рака, дополнительные варианты осуществления включают введение соединения согласно настоящему изобретению в комбинации по меньшей мере с одним добавочным средством, выбранным из группы, включающей алемтузумаб, трехокись мышьяка, аспарагиназу (пегилированную или нет), бевацизумаб, цетуксимаб, соединения на основе платины, такие как цисплатин, кладрибин, даунорубин/доксорубин/идарубин, иринотекан, флударабин, 5-фторурацил, гемтузумаб, метотрексат, паклитаксел, taxolTM, темозоломид, тиогуанин или классы лекарственных средств, в том числе гормоны (антиэстроген, антиандроген или аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона, интерфероны, такие как интерферон альфа, азотистые иприты, такие как бусульфан или мелфалан, или хлорметин, ретиноиды, такие как третиноин, ингибиторы топоизомеразы, такие как иринотекан или топотекан, ингибиторы тирозинкиназы, такие как gefinitinib или иматиниб, или средства для лечения признаков или симптомов, вызванных такой терапией, в том числе аллопуринол, филграстим, гранисетрон/ондансетрон/палонсетрон, дронабинол. При применении комбинированной терапии средства могут вводиться одновременно или последовательно.

Тестирование.

Ингибиторная активность в отношении киназы соединений по настоящему раскрытию можно тестировать, применяя *in vitro* и *in vivo* анализы, описанные в "Биологических примерах" 1-6 ниже. Способность соединения настоящего раскрытия образовывать обратимую ковалентную связь с цистеиновым остатком киназы, предпочтительно Cys481 из ВТК (последовательность IDQ06187 в UniprotKB), можно определять с помощью анализов, описанных в примерах 8-11 ниже.

Введение и фармацевтическая композиция.

В основном соединения настоящего раскрытия будут вводиться в терапевтически эффективном количестве с помощью любого из принятых способов введения для средств, которые служат для аналогичных целей. Терапевтически эффективные количества соединений согласно настоящему изобретению могут находиться в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 500 мг на 1 кг веса тела пациента в день, при этом они могут вводиться в одной или нескольких дозах. Предпочтительно уровень дозировки будет составлять от приблизительно 0,1 до приблизительно 250 мг/кг в день; более предпочтительно от приблизительно 0,5 до приблизительно 100 мг/кг в день. Подходящий уровень дозировки может составлять от приблизительно 0,01 до приблизительно 250 мг/кг в день, от приблизительно 0,05 до приблизительно 100 мг/кг в день или от приблизительно 0,1 до приблизительно 50 мг/кг в день. В пределах этого диапазона дозировка может составлять от приблизительно 0,05 до приблизительно 0,5, от приблизительно 0,5 до приблизительно 5 или от приблизительно 5 до приблизительно 50 мг/кг в день. Для перорального введения композиции предпочтительно предусматриваются в форме таблеток, содержащих от приблизительно 1,0 до приблизительно 1000 мг активного ингредиента, в частности приблизительно 1,0, 5,0, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 и 1000 мг активного ингредиента. Действительное количество соединения настоящего раскрытия, т.е. активного ингредиента, будет зависеть от многочисленных факторов, таких как тяжесть заболевания, подлежащего лечению, возраст и относительное здоровье субъекта, эффективность соединения, которое используется, путь и форма введения и других факторов.

В основном соединения настоящего раскрытия будут вводиться в виде фармацевтических композиций с помощью любого из следующих путей: перорального, системного (например, трансдермального, интраназального или с помощью суппозитория) или парентерального (например, внутримышечного, внутривенного или подкожного) введения. Предпочтительный способ введения представляет собой пероральный с применением удобной ежедневной схемы приема, которую можно регулировать в соответствии со степенью поражения. Композиции могут принимать форму таблеток, пилюль, капсул, мягких лекарственных форм, порошков, составов с замедленным высвобождением, растворов, суспензий, крепких настоев, аэрозолей или любых других подходящих композиций.

Выбор состава зависит от различных факторов, таких как способ введения лекарственного средства (например, для перорального введения предпочтительны составы в форме таблеток, пилюль или капсул) и биодоступности лекарственного вещества. В последнее время были разработаны фармацевтические составы специально для лекарственных средств, демонстрирующих слабую биодоступность, исходя из того принципа, что биодоступность можно увеличивать путем увеличения площади поверхности, т.е. уменьшения размера частиц. Например, в патенте США № 4107288 описан фармацевтический состав с размерами частиц в диапазоне от 10 до 1000 нм, в котором активный материал поддерживается сшитым матриксом из макромолекул. В патенте США № 5145684 описано получение фармацевтического состава, в котором лекарственное вещество распылено на наночастицы (средний размер частиц 400 нм) в присутствии модификатора поверхности и затем диспергировано в жидкой среде с получением фармацевтического состава, который проявляет поразительно высокую биодоступность.

Композиции в основном состоят из соединения согласно настоящему изобретению в комбинации по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым наполнителем. Приемлемые наполнители представляют собой нетоксичные, содействующие введению и не оказывающие неблагоприятного воздействия на соединение согласно настоящему изобретению. Такие наполнители могут представлять собой ка-

кой-либо твердый, жидкий, мягкий или, в случае аэрозольной композиции, газообразный наполнитель, который, как правило, доступен для специалиста в данной области.

Твердые фармацевтические наполнители включают крахмал, целлюлозу, тальк, глюкозу, лактозу, сахарозу, желатин, солод, рис, муку, мел, силикагель, стеарат магния, стеарат натрия, глицеринмоностеарат, хлорид натрия, сухое обезжиренное молоко и т.п. Жидкие и мягкие наполнители можно выбирать из глицерина, пропиленгликоля, воды, этанола и различных масел, в том числе из нефти, животного, растительного или синтетического происхождения, например арахисового масла, соевого масла, минерального масла, кунжутного масла и т.д. Предпочтительные жидкие носители, в частности, для инъектируемых растворов включают воду, солевой раствор, водную декстрозу и гликоли.

Сжатые газы могут применяться для распыления соединения настоящего раскрытия в форме аэрозоля. Инертные газы, подходящие этой цели, представляют собой азот, диоксид углерода и т.д.

Другие подходящие фармацевтические наполнители и их составы описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences, под редакцией E.W. Martin (Mack Publishing Company, 20-е изд., 2000).

Уровень соединения в составе может варьировать в пределах широкого диапазона, используемого специалистами в данной области. Типично, состав будет содержать, исходя из весовых процентов (вес.%), приблизительно 0,01-99,99 вес.% соединения согласно настоящему изобретению исходя из общего состава, с остатком из одного или нескольких подходящих фармацевтических наполнителей. Предпочтительно соединение присутствует на уровне приблизительно 1-80 вес.%.

Соединения по настоящему раскрытию можно применять в комбинации с одним или несколькими другими лекарственными средствами при лечении заболеваний или состояний, для которых могут быть полезными соединения по настоящему раскрытию или другие лекарственные средства, если комбинация лекарственных средств вместе более безопасна или более эффективна, чем любое лекарственное средство отдельно. Такое другое лекарственное(ые) средство(а) может(могут) вводиться, одновременно или последовательно, путем и в количестве, обычно применяемыми в связи с соединением по настоящему раскрытию. Когда соединение по настоящему раскрытию применяется одновременно с одним или несколькими другими лекарственными средствами, предпочтительна фармацевтическая композиция в стандартной лекарственной форме, содержащая такие другие лекарственные средства и соединение по настоящему раскрытию. Однако комбинированная терапия может также включать терапии, при которых соединение по настоящему раскрытию и одно или несколько других лекарственных средств вводятся по различным перекрывающимся схемам. Также подразумевается, что при применении в комбинации с одним или несколькими другими активными ингредиентами соединения по настоящему раскрытию и другие активные ингредиенты могут применяться в более низких дозах, чем когда каждый применяется по отдельности.

В соответствии с этим, фармацевтические композиции по настоящему раскрытию также включают те, которые содержат один или несколько других активных ингредиентов, в дополнение к соединению по настоящему раскрытию.

Вышеуказанные комбинации включают комбинации соединения по настоящему раскрытию не только с одним другим активным соединением, но также с двумя или большим количеством активных соединений. Подобным образом, соединения по настоящему раскрытию можно применять в комбинации с другими лекарственными средствами, которые применяются при предупреждении, лечении, контроле, облегчении или снижении риска заболеваний или состояний, для которых применимы соединения по настоящему раскрытию. Такие другие лекарственные средства можно вводить, одновременно или последовательно, с помощью пути и в количестве, обычно применяемом по отношению к соединению по настоящему раскрытию. Когда соединение по настоящему раскрытию применяется одновременно с одним или несколькими другими лекарственными средствами, предпочтительна фармацевтическая композиция в стандартной лекарственной форме, содержащая такие другие лекарственные средства и соединение по настоящему раскрытию. В соответствии с этим, фармацевтические композиции по настоящему раскрытию также включают те, которые содержат один или несколько других активных ингредиентов, в дополнение к соединению по настоящему раскрытию. Весовое соотношение соединения по настоящему раскрытию со вторым активным ингредиентом может варьировать и будет зависеть от эффективной дозы каждого ингредиента. В целом будет применяться эффективная доза каждого.

Если субъект страдает от или находится в группе риска по аутоиммунному заболеванию, воспалительному заболеванию или аллергическому заболеванию соединение согласно настоящему изобретению может использоваться в комбинации с одним или несколькими из следующих терапевтических средств: иммуносупрессорами (например, такролимусом, циклоспорином, рапамицином, метотрексатом, циклофосфамидом, азатиоприном, меркаптопурином, микофенолатом или FTY720), глюкокортикоидами (например, преднизолом, кортизона ацетатом, преднизолоном, метилпреднизолоном, дексаметазоном, бетаметазоном, триамцинолоном, беклометазоном, флуорокортизона ацетатом, дезоксикортикостерона ацетатом, альдостероном), нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами (например, салицилатами, арилалкановыми кислотами, 2-арилпропионовыми кислотами, N-ариламинобензойными кислотами, оксикамами, коксибами или сульфоанилидами), Cox-2-специфичными ингибиторами (например, валдекоксибом, целекоксибом или рофекоксибом), лефлуно-

мидом, ауротиоглюкозой, ауротиомалатом, ауорофином, сульфасалазином, гидроксихлорхином, миноциклином, TNF-альфа связывающими белками (например, инфликсимабом, этанерцептом или адалиму-мабом), абатацептом, анакинрой, интерфероном-бета, интерфероном-гамма, интерлейкином-2, вакцинами против аллергии, антигистаминами, антилейкотриенами, бета-агонистами, теофилином или антихолинэргическими средствами.

Если субъект страдает от или находится в группе риска по В-клеточному пролиферативному расстройству (например, плазмноклеточной миеломе), субъект можно лечить соединением согласно настоящему изобретению в любой комбинации с одним или несколькими другими противораковыми средствами. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько противораковых средств представляют собой проапоптозные средства. Примеры противораковых средств включают, но без ограничений, любое из следующего: госсипол, генасенс, полифенол Е, хлорофузин, полностью транс-ретиноевая кислота (АТРА), бриостатин, апоптоз-индуцирующий лиганд, родственный фактору некроза опухоли (TRAIL), 5-аза-2'-дезокситидин, полностью транс-ретиноевая кислота, доксорубин, винкристин, этопозид, гемцитабин, иматиниб (Gleevec™), гелданамицин, 17-N-аллиламино-17-деметоксигелданамицин (17-AAG), флавопиридол, LY294002, бортезомиб, трастузумаб, BAY 11-7082, РКC412 или PD184352, Taxol™, также называемый "паклитаксел", который представляет собой широко известное противораковое лекарственное средство, которое действует путем улучшения и стабилизации образования микротрубочек, и аналоги Taxol™, такие как Taxotere™. Также было показано, что соединения, которые обладают основным таксоновым скелетом в качестве общего структурного признака, обладают способностью задерживать клетки на фазах G2-M вследствие стабилизированных микротрубочек и могут применяться для лечения рака в комбинации с соединениями, описанными в настоящем документе.

Дополнительные примеры противораковых средств для применения в комбинации с соединением согласно настоящему изобретению включают ингибиторы митоген-активируемый протеинкиназной передачи сигнала, например U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, вортманнин или LY294002; ингибиторы Syk; ингибиторы mTOR и антитела (например, ритуксан).

Другие средства против рака, которые можно использовать в комбинации с соединением согласно настоящему изобретению включают адриамицин, дактиномицин, блеомицин, винбластин, цисплатин, ацивирин; акларубин; акодазола гидрохлорид; акронин; адозелесин; альдеслейкин; альтретамин; амбоницин; аметантрона ацетат; аминоксифен; амсакрин; анастрозол; антрамицин; аспарагиназу; асперлин; азациитидин; азетеп; азотомидин; батимастат; бензодепа; бикалутамид; бисантена гидрохлорид; биснафида димезилат; бизелесин; блеомицина сульфат; бреквинар натрия; бропиримин; бусульфид; калтиномицин; калустерон; карацемид; карбитимер; карбоплатин; кармусти; карубицина гидрохлорид; карзелин; цедефингол; хлорамбуцил; циролемицин; кладрибин; криснатола мезилат; циклофосфамид; цитарабин; дакарбазин; даунорубицина гидрохлорид; децитабин; дексормаплатин; дезагуанин; дезагуанина мезилат; диазиквон; доксорубин; доксорубицина гидрохлорид; дролоксифен; дролоксифена цитрат; дромостанолон пропионат; дуазомидин; эдатрексат; эфлорнитина гидрохлорид; элзамитруцин; энлоплатин; энпрома; эпипропидин; эпирубицина гидрохлорид; эрбулозол; эзорибуцина гидрохлорид; эстрамустин; эстрамустина фосфат натрия; этанидазол; этопозид; этопозид фосфат; этоприн; фадрозол гидрохлорид; фазарабин; фенретидин; флоксуридин; флударабина фосфат; фторурацил; фторцитидин; фосквидон; фостриесин натрия; гемцитабин; гемцитабина гидрохлорид; гидроксимочевину; идарубицина гидрохлорид; ифосфамид; ильмофосин; интерлейкин II (в том числе рекомбинантный интерлейкин II или rIL2), интерферон альфа-2a; интерферон альфа-2b; интерферон альфа-n1; интерферон альфа-n3; интерферон бета-1a; интерферон гамма-1b; ипроплатин; иринотекан гидрохлорид; лантеотида ацетат; летрозол; лейпролида ацетат; лиарозола гидрохлорид; лометрексол натрия; ломустин; лозоксантрона гидрохлорид; мазопрокол; майтанзин; хлорметина гидрохлорид; мегестрола ацетат; меленгестрола ацетат; мелфалан; меногарил; меркаптопурин; метотрексат; метотрексат натрия; метоприн; метуредеп; митиндомид; митокарцин; митокромин; митогиллин; митомалцин; митомицин; митоспер; митотан; митоксантрона гидрохлорид; микофеноловую кислоту; нокодазол; ногаламицин; ормаплатин; оксисуран; пэгаспаргазу; пелиомицин; пентамустин; пепломицина сульфат; перфосфамид; пипоброман; пипосульфид; пироксантрона гидрохлорид; пликамицин; пломестан; порфирин натрия; порфирамицин; преднимустин; прокарбази-на гидрохлорид; пурамицин; пурамицина гидрохлорид; пиразофуридин; рибоприн; роглетимид; сафингол; сафингола гидрохлорид; семустин; симтразен; спарфосат натрия; спарзомицин; спирогермания гидрохлорид; спиромустин; спироплатин; стрептонигрин; стрептозоцин; сулофенур; тализомицин; текогалан натрия; тегафур; телоксантрона гидрохлорид; темопорфин; тенипозид; тероксирон; тестолактон; тиамиприн; тиогуанин; тиотепа; тиазофуридин; тирапазамин; торемифена цитрат; трестолон ацетат; трицириби-на фосфат; триметрексамин; триметрексамин глюкуронат; трипторелин; тубулозола гидрохлорид; урацил горчицы; уредеп; вапреотид; вертепорфин; винбластин сульфат; винкристина сульфат; виндизин; виндизина сульфат; винепидина сульфат; винглицината сульфат; винлейрозина сульфат; винорелбина тар-трат; винрозидина сульфат; винзолидина сульфат; ворозол; зениплатин; зиностафин; зорибуцина гидрохлорид.

Другие противораковые средства, которые можно использовать в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, включают 20-эпи-1,25-дигидроксивитамин D3; 5-этилилурацил; абиратерон; акларубицин; ацилфульвен; адеципенол; адозелезин; альдеслейкин; антагонисты ALL-TK; алтратамин; амбамустин; амидокс; амифостин; аминоклевулиновую кислоту; амрубицин; амсакрин; анагрелид; анастрозол; андрографолид; ингибиторы ангиогенеза; антагонист D; антагонист G; антареликс; антидорсализирующий морфогенетический белок-1; антиандроген, карцинома предстательной железы; антиэстроген; антинеопластон; антисмысловые олигонуклеотиды; афидиколина глицинат; модуляторы апоптозных генов; регуляторы апоптоза; апуриновую кислоту; ара-CDP-DL-PTBA; аргинин-дезаминаза; азулакрин; атаместан; атримустин; аксинастатин 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азасетрон; азатоксин; азатирозин; производные баккатина III; баланол; батимастат; антагонисты BCR/ABL; бензохлорины; бензоилстауроспорин; производные бета-лактама; бета-алетин; бетакламицин В; бетулиновую кислоту; ингибитор bFGF; бикалутамид; бисантрен; бисазиридирилспермин; биснафид; бистратен А; бизелезин; брефлат; бропиримин; будотитан; бутионин сульфоксимин; кальцитрол; кальфостин С; производные камптотецина; канарипокс IL-2; капецитабин; карбоксамид-амино-триазол; карбоксиамидотриазол; CaRest M3; CARN 700; ингибитор, происходящий из хряща; карзелезин; ингибиторы кazeинкиназы (ICOS); кастаноспермин; цекропин В; цетрореликс; хлорины; хлорхиноксалин сульфонамид; цикапрост; циспорфирин; кладрибин; аналоги кломифена; клотримазол; коллисмидин А; коллисмидин В; комбретастантин А4; аналог комбретастана; конагенин; крамбесцидин 816; криснатол; криптофицин 8; производные криптофицина А; курацин А; циклопентантрахиноны; циклоплатам; ципемидин; цитарабина оксфосфат; цитолитический фактор; цитостатин; дакликсимаб; децитабин; дегидродидемнин В; деслорелин; дексаметезон; дескифосфамид; дексразоксан; дексверапамил; диазиквон; дидемнин В; дидокс; диэтилнорспермин; дигидро-5-азацитидин; 9-диоксамицин; дифенилспиромустин; доконазол; доласетрон; доксифлуридин; дролоксифен; дронабинол; дуокармицин SA; эбселен; экомустин; эдельфозин; эдрекломаб; эфломитин; элемен; эмитефур; эпирубицин; эпистерид; аналог эстрамустина; агонисты эстрогена; антагонисты эстрогена; этанидазол; этопозида фосфат; эксместан; фадрозол; фазарабин; фенретицин; филграстим; финастерид; флавопиридол; флзеластан; флуастерон; флударабин; фтордаунорунин гидрохлорид; форфенимекс; форместан; фостриecin; фотемустин; гадолиния тексафирин; нитрат галлия; галоцитабин; ганиреликс; ингибиторы желатиназы; гемцитабин; ингибиторы глутатиона; гепсульфам; херегулин; гексаметилен бисацетамид; гиперидин; ибандроновую кислоту; идарубицин; идоксифен; идрамантон; илмофозин; иломастат; имидазоакридоны; имиквимод; иммуностимулирующие пептиды; ингибитор рецептора инсулиноподобного фактора роста-1; агонисты интерферона; интерфероны; интерлейкины; ионбенгуан; иододоксорибицин; ипомеанол, 4-; ироплакт; ирзогладин; изобенгазол; изогомохаликодрин В; итазетрон; жасплакинолид; кахалалид F; ламелларин-N триацетат; ланреотид; лейнамицин; ленограстим; лентинана сульфат; лептолстатин; летрозол; лейкемия-ингибирующий фактор; интерферон альфа лейкоцитов; лейпролид+эстроген+прогестерон; лейпрорелин; левамизол; лиарозол; аналог линейного полиамина; липофильный дисахаридный пептид; липофильные соединения платины; лиссоклинамид 7; лоблапалин; ломбрицин; лометрексол; лонидамин; лозоксантрон; ловастатин; локсорибин; луртокеан; тексафрин лютетия; лизофиллин; литические пептиды; майтанзин; манностатин А; маримастат; мазопрокол; маспин; ингибиторы матрилизина; ингибиторы матриксной металлопротеиназы; меногарил; мербарон; метерелин; метиониназа; метоклопрамид; ингибитор MIF; мифепристон; милтефозин; миримостим; двухпочечная РНК с неправильно спаренными основаниями; митогуазон; митолактол; аналоги митомицина; митонафид; митоксин фактор роста фибробластов-сапорин; митоксантрон; мофаротен; молграмостим; моноклональное антитело, хорионический гонадотропин человека; монофосфориллипид А+скелет клеточной стенки микобактерий; мопидамол; ингибитор гена устойчивости к множеству лекарственных средств; терапевтическое средство на основе супрессора множественных опухолей 1; противораковое средство горчицы; микапероксид В; экстракт клеточных стенок микобактерий; мирапорон; N-ацетилдиналин; N-замещенные бензамиды; нафарелин; нагрестип; налоксон+пентазоцин; напавин; нафтерпин; нартограстим; недаплатин; неморубицин; неридроновую кислоту; нейтральную эндопептидазу; нилутамид; низамицин; модуляторы на основе окиси азота; нироксильный антиоксидант; нитруллин; 06-бензилгуанин; октреотид; окиценон; олигонуклеотиды; онапристон; ондансетрон; ондансетрон; орацин; пероральный индуктор цитокинов; ормаплатин; озатерон; оксалиплатин; оксауномицин; палауамин; пальмитоилризоксин; памидроновая кислота; панакситриол; паномифен; парабактин; пазеллиптин; пэгаспаргазу; пелдезин; пентозанполисульфат натрия; пентостатин; пентрозол; перфлуброн; перфосфамид; периллиловый спирт; феназиномицин; фенилацетат; ингибиторы фосфатазы; пицибанил; пилокарпина гидрохлорид; пирарубицин; пиритрексим; плацетин А; плацетин В; ингибитор активатора плазминогена; комплекс платины; соединения платины; комплекс платина-триамин; порфимер натрия; порфирамицин; преднизон; пропилен бис-акридон; простагландин J2; ингибиторы протеасомы; на основе белка А иммуномодулятор; ингибитор протеинкиназы С; ингибиторы протеинкиназы С, микроводорослевые; ингибиторы протеин-тирозинфосфатазы; ингибиторы пурин-нуклеозид фосфорилазы; пурпурины; пирозолоакридин; конъюгат пиридоксильированный гемоглобин-полиоксиэтилен; антагонисты raf; ралтитрексед; рамосетрон; ингибиторы gas-фарнезилпротеинтрансферазы; ингибиторы gas; ингибитор gas-GAP; ретеллиптин деметилированный; этидронат рения Re 186; ризоксин; рибозимы; R₁₁ ретинамид; роглети-

мид; рохитукин; ромуртид; роквинимекс; рубигинон B1; рубоксил; сафингол; саинтопин; SarCNU; саркофитол А; сарграмостим; миметики Sdi 1; семустин; ингибитор, полученный из стареющих клеток, 1; смысловые олигонуклеотиды; ингибиторы сигнальной трансдукции; модуляторы сигнальной трансдукции; одноцепочечный антигенсвязывающий белок; сизофуран; собузоксан; борокапнат натрия; фенилацетат натрия; солверол; соматомединсвязывающий белок; сонермин; спрафосовую кислоту; спикамицин D; спиромустин; спленопентин; спонгистатин 1; скваламин; ингибитор стволовых клеток; ингибиторы деления стволовых клеток; стипиамид; ингибиторы стромелизина; сульфинозин; антагонист суперактивного вазоактивного кишечного пептида; сурадисты; сурамин; свайнсонин; синтетические глюкозаминогликаны; таллимустин; тамоксифена метиодид; тауромустин; тазаротен; текогалан натрия; тегафур; теллурапирилий; ингибиторы теломеразы; темопорфин; темозоломид; тенипозид; тетрахлордекаоксид; тетразомин; талибластин; тиокоралин; тромбопоэтин; миметик тромбопоэтина; тимальфазин; агонист тимопоэтинового рецептора; тимотринан; тиреотропный гормон; этилэтиопурпурин олова; тирапазамин; титаноцен бихлорид; топсентин; торемифен; фактор тотипотентных стволовых клеток; ингибиторы трансляции; третиноин; триацетилюридин; трицирибин; триметрексат; трипторелин; трописетрон; туростерид; ингибиторы тирозинкиназы; тирфостины; ингибиторы UBC; убенимекс; фактор ингибирования роста, полученный из мочевого синуса; антагонисты урокиназных рецепторов; вапреотид; вариолин В; векторная система, генная терапия с помощью эритроцитов; веларезол; верамин; вердины; вертепорфин; винорелбин; винксалтин; витаксин; ворозол; занотерон; зениплатин; зиласкорб и зиностатин стимуламер.

Еще одни противораковые средства, которые можно использовать в комбинации с соединением согласно настоящему изобретению, включают алкилирующие средства, антиметаболиты, природные продукты или гормоны, например азотистые иприты (например, мехлорэтамин, циклофосфамид, хлорамбуцил и т.д.), алкилсульфонаты (например, бусульфат), нитрозомочевины (например, кармустины, ломустин и т.д.) или триазены (декарбазин и т.д.). Примеры антиметаболитов включают, но без ограничений, аналог фолиевой кислоты (например, метотрексат) или аналоги пиримидина (например, цитарабин), аналоги пурина (например, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин).

Примеры природных продуктов, применимых в комбинации с соединением согласно настоящему изобретению, включают, но без ограничений, алкалоиды барвинка (например, винбластин, винкристин), эпиподофиллотоксины (например, этопозид), антибиотики (например, даунорубин, доксорубин, блеомицин), ферменты (например, L-аспарагиназу) или модификаторы биологического ответа (например, интерферон альфа).

Примеры алкилирующих средств, которые можно использовать в комбинации с соединением согласно настоящему изобретению, включают, но без ограничений, азотистые иприты (например, мехлорэтамин, циклофосфамид, хлорамбуцил, мелфалан и т.д.), этиленимин и метилмеламины (например, гексаметилмеламин, тиотепу), алкилсульфонаты (например, бусульфат), нитромочевины (например, кармустины, ломустин, семустин, стрептозоцин и т.д.) или триазены (декарбазин и т.д.). Примеры антиметаболитов включают, но без ограничений, аналог фолиевой кислоты (например, метотрексат) или аналоги пиримидина (например, фторурацил, флоксуридин, цитарабин), аналоги пурина (например, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин).


Примеры гормонов и антагонистов, применимых в комбинации с соединением согласно настоящему изобретению, включают, но без ограничений, адренокортикостероиды (например, преднизон), прогестины (например, гидроксипрогестерона капроат, мегестрола ацетат, медроксипрогестерона ацетат), эстрогены (например, диэтилstilбестрол, этинилэстрадиол), антиэстроген (например, тамоксифен), андрогены (например, тестостерона пропионат, флуоксиместерон), антиандроген (например, флутамид), аналог гонадотропин-рилизинг-гормона (например, лейпролид). Другие средства, которые могут применяться в способах и композициях, описанных в настоящем документе, для лечения или предупреждения рака, включают координационные комплексы платины (например, цисплатин, карбоплатин), антрацендион (например, митоксантрон), замещенную мочевину (например, гидроксимочевину), метилгидразиновое производное (например, прокарбазин), супрессивное средство для коры надпочечников (например, митотан, аминоглутетимид).

Примеры противораковых средств, которые действуют путем остановки клеток на фазах G2-M посредством стабилизированных микротрубочек и которые можно применять в комбинации и соединении ингибитором ВТК настоящего раскрытия включают, но без ограничения, следующие продаваемые лекарственные средства и лекарственные средства в разработке: эрбулозол (также известный как R-55104), доластатин 10 (также известный как DLS-10 и NSC-376128), мивобулин изетионат (также известный как CI-980), винкристин, NSC-639829, дискодермолит (также известный как NVP-XX-A-296), АВТ-751 (Abbott, также известный как E-7010), альториртины (такие как альториртин А и альториртин С), спонгистатины (такие как спонгистатин 1, спонгистатин 2, спонгистатин 3, спонгистатин 4, спонгистатин 5, спонгистатин 6, спонгистатин 7, спонгистатин 8 и спонгистатин 9), цемадотина гидрохлорид (также известный как LU-103793 и NSC-D-669356), эпотилоны (такие как эпотилон А, эпотилон В, эпотилон С (также известный как дезоксиэпотилон А или dEpoA), эпотилон D (также называемый KOS-862, dEpoB и дезоксиэпотилон В), эпотилон Е, эпотилон F, эпотилона В N-оксид, эпотилона А N-оксид, 16-аза-эпотилон В,

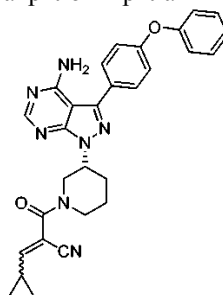
21-аминоэпотилон В (также известный как BMS-310705), 21-гидроксиэпотилон D (также известный как дезоксиэпотилон F и dEpoF), 26-фторэпотилон), ауристатин PE (также известный как NSC-654663), соблидотин (также известный как TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, также известный как LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, также известный как LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-112378 (Aventis), винкристина сульфат, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, также известный как WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Бенгерская академия наук), BSF-223651 (BASF, также известный как ILX-651 и LU-223651), SAN-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM-132 (Armad), AM-138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), криптофизин 52 (также известный как LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, также известный как AVE-8063A и CS-39.HCl), AC-7700 (Ajinomoto, также известный как AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl и RPR-258062A), витилевуамид, тубулизин А, канаденсол, центауреидин (также известный как NSC-106969), T-138067 (Tularik, также известный как T-67, TL-138067 и TI-138067), COBRA-1 (Институт им. Паркера Хьюза, также известный как DDE-261 и WHI-261), H10 (Университет штата Канзас), H16 (Университет штата Канзас), онкоцидин А1 (также известный как BTO-956 и DIME), DDE-313 (Институт им. Паркера Хьюза), фиджианолид В, лаулималид, SPA-2 (Институт им. Паркера Хьюза), SPA-1 (Институт им. Паркера Хьюза, также известный как SPIKET-P), 3-IAABU (Cytoskeleton/Школа медицины Маунт-Синай, также известный как MF-569), наркозин (также известный как NSC-5366), наскапин, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), гемиастерлин, 3-BAABU (Cytoskeleton/Школа медицины Маунт-Синай, также известный как MF-191), TMPN (Arizona State University), ванадоцен ацетилацетонат, T-138026 (Tularik), монсатрол, инаноцин (также известный как NSC-698666), 3-1AABE (Cytoskeleton/Школа медицины Маунт-Синай), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, также известный как T-900607), RPR-115781 (Aventis), элеутеробины (такие как десметилэлеутеробин, дезаэтилэлеутеробин, изоэлеутеробин А и Z-элеутеробин), карибазозид, карибазолин, галихондрин В, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), диазонамид А, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), таккалонолид А, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), диозостатин, (-)-фенилагистин (также известный как NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), миосеверин В, D-43411 (Zentaris, также известный как D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (также известный как SPA-110, трифторацетатная соль) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), ресверастатин фосфат натрия, BPR-OY-007 (Национальные научно-исследовательские институты здоровья) и SSR-250411 (Sanofi).

Если субъект страдает от или находится в группе риска по тромбоемболическому осложнению (например, инсульту), субъекта можно лечить соединением согласно настоящему изобретению в любой комбинации с одним или несколькими другими противотромбоемболическими средствами. Примеры противотромбоемболических средств включают, но без ограничений, любое из следующего: тромболитические средства (например, альтеплаза, анистреплаза, стрептокиназа, урокиназа или тканевой активатор плазминогена), гепарин, тинзапарин, варфарин, дабигатран (например, дабигатрана этексилат), ингибиторы фактора Ха (например, фондапаринукс, драпаринукс, ривароксабан, DX-9065a, отамиксабан, LY517717 или YM150), тиклопидин, клопидогрель, CS-747 (прасугрель, LY640315), ксимелагатран или BIBR 1048.

Примеры

Следующие получения соединений согласно настоящему изобретению и промежуточных продуктов (ссылки) приводятся, чтобы позволить специалистам в данной области более ясно понять и применить на практике настоящее раскрытие. Их не следует рассматривать в качестве ограничивающих объем настоящего раскрытия, но только в качестве его иллюстрации и представления.  линия при алкеновом атоме углерода в соединениях ниже указывает на то, что соединения выделяют в виде неидентифицированной смеси из (E)- и (Z)-изомеров.

Пример 1. Синтез (R)-2-(3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрила



Этап 1.

Раствор 5-амино-1H-пиразол-4-карбонитрила (10 г, 92,51 ммоль, 1,00 экв.) в формамиде (80 мл) перемешивали под азотом при 165°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и твердое вещество собирали фильтрацией. Осадок на фильтре промывали сначала 20 мл воды, за-

тем 20 мл метанола и высушивали с выходом 9,5 г (76%) 1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин в виде белого твердого вещества.

Этап 2.

Смесь 1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (150 г, 1,11 моль, 1,00 экв.) и N-иодсукцинимид (375 г, 1,67 моль, 1,58 экв.) в N,N-диметилформамиде (2,5 л) перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем разбавляли 10 л воды. Твердое вещество собирали фильтрацией, промывали 2×1 л насыщенного водного сульфата натрия и высушивали под вакуумом с получением 150 г (52%) 3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин в виде желтого твердого вещества.

Этап 3.

К перемешанной смеси 3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (5,9 г, 22,6 ммоль, 1,00 экв.), (S)-трет-бутил-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (10 г, 50 ммоль, 2,2 экв.) и трифенилфосфина (11,8 г, 45 ммоль, 2,0 экв.) в тетрагидрофуране (300 мл) при 10°C добавляли по каплям за 30 мин раствор диизопропилазодикарбоксилата в тетрагидрофуране (30 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на колонке с силикагелем при элюировании дихлорметаном/метанолом (100/1) с получением 3 г (33%) (R)-трет-бутил 3-(4-амино-3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества.

Этап 4.

Смесь трет-бутил-3-[4-амино-3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (1 г, 2,25 ммоль, 1,00 экв.), (4-феноксифенил)бороновой кислоты (530 мг, 2,48 ммоль, 1,10 экв.), карбоната натрия (480 мг, 4,53 ммоль, 2,01 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (78 мг, 0,07 ммоль, 0,03 экв.) в 1,4-диоксане (60 мл) и воде (15 мл) перемешивали под азотом при 90°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в 500 мл дихлорметана. Полученный в результате раствор промывали 200 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на колонке с силикагелем при элюировании хлорметаном/метанолом (100/1) с получением 700 мг (64%) трет-бутил-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества.

Этап 5.

Смесь трет-бутил 3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (700 мг, 1,44 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (100 мл) и трифторуксусной кислоты (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с выходом 580 мг неочищенного 3-(4-феноксифенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина-амин в виде желтого масла.

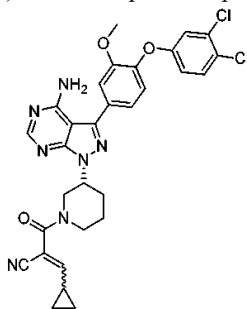
Этап 6.

Смесь 3-(4-феноксифенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (580 мг, 1,50 ммоль, 1,00 экв.), карбонилдиимидазола (365 мг, 2,25 ммоль, 1,50 экв.) и 2-цианоуксусной кислоты (190 мг, 2,24 ммоль, 1,49 экв.) в дихлорметане (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли 100 мл дихлорметана и промывали 3×100 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на колонке с силикагелем при элюировании дихлорметаном/метанолом (100/1) с получением 380 мг (56%) 3-[3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрила в виде белого твердого вещества.

Этап 7.

Смесь 3-[3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрила (120 мг, 0,26 ммоль, 1,00 экв.), пиперидина (27 мг, 0,28 ммоль, 1,07 экв.) и циклопропанкарбальдегида (28 мг, 0,40 ммоль, 1,51 экв.) в метаноле (8 мл) перемешивали в запаянной трубке при комнатной температуре в течение 24 ч. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом и остаток очищали на колонке с силикагелем при элюировании дихлорметаном/метанолом (100/1) с получением 85,4 мг (64%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS (ESI, пол. ион) m/z. 506 (M+1). ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃, ppm) 8,392 (1H, s), 7,676-7,581 (2H, t), 7,445-7,393 (2H, t), 7,202-7,097 (5H, m), 6,601-6,566 (1H, d, J=10,5), 5,737 (2H, s), 5,010-4,912 (1H, m), 4,691-3,185 (4H, m), 2,464-2,035 (5H, m), 1,275-0,876 (4H, m).

Пример 2. Синтез 2-((R)-3-(4-амино-3-(4-(3,4-дихлорфенокси)-3-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрила



Этап 1.

Смесь 3,4-дихлорфенола (38 г, 233,13 ммоль, 1,00 экв.), 1-фтор-2-метокси-4-нитробензола (40 г, 233,75 ммоль, 1,00 экв.) и карбоната калия (64 г, 463,77 ммоль, 1,99 экв.) в N,N-диметилформамиде (250 мл) перемешивали на протяжении ночи при 60°C. Полученный в результате раствор разбавляли 1000 мл воды, экстрагировали 3×200 мл этилацетата и органические слои объединяли. Полученную в результате смесь промывали 3×500 мл рассола. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с выходом 60 г (82%) 1,2-дихлор-4-(2-метокси-4-нитрофенокси)бензола в виде коричневого твердого вещества.

Этап 2.

Смесь 1,2-дихлор-4-(2-метокси-4-нитрофенокси)бензола (60 г, 190,40 ммоль, 1,00 экв.), Fe (53 г, 946,43 ммоль, 4,97 экв.) и хлорида аммония (10 г, 188,68 ммоль, 0,99 экв.) в тетрагидрофуране/воде (1/2) (600 мл) перемешивали на протяжении ночи при 60°C под инертной атмосферой азота. Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали под вакуумом. Полученный в результате раствор экстрагировали 3×500 мл дихлорметана и органические слои объединили. Полученную в результате смесь промывали 3×500 мл рассола. Смесь высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали под вакуумом с получением 40 г (74%) 4-(3,4-дихлорфенокси)-3-метоксанилина в виде светло-серого твердого вещества.

Этап 3.

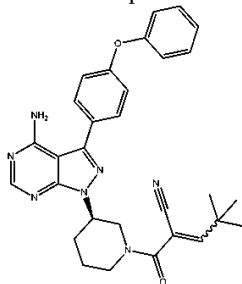
Раствор нитрита натрия (14,4 г, 208,70 ммоль, 1,98 экв.) в воде (500 мл) добавляли по каплям в раствор 4-(3,4-дихлорфенокси)-3-метоксанилина (30 г, 105,58 ммоль, 1,00 экв.) в серной кислоте (1000 мл) при перемешивании при 0°C и смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Вышеуказанную смесь добавляли по каплям к раствору иодида калия (1000 мл, 5%) в воде при перемешивании при 50°C. Реакция завершалась мгновенно. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, экстрагировали 3×500 мл этил ацетата, и органические слои объединяли. Полученную в результате смесь промывали 3×500 мл насыщенного водного бикарбоната натрия и 3×500 мл рассола. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 24 г (неочищенного) 1,2-дихлор-4-(4-иод-2-метоксифенокси)бензола в виде красного масла.

Этап 4.

Смесь 1,2-дихлор-4-(4-иод-2-метоксифенокси)бензола (93 г, 235,43 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (500 мл), калия ацетата (46 г, 469,39 ммоль, 1,99 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (89 г, 350,39 ммоль, 1,49 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (4,65 г) перемешивали на протяжении ночи при 90°C под инертной атмосферой азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в 500 мл этилацетата и промывали 1 мл воды и рассолом. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с этилацетатом/петролевым эфиром (1/100) с выходом 10 г (11%) 2-[4-(3,4-дихлорфенокси)-3-метоксифенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана в виде светло-желтого масла.

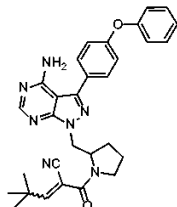
2-[4-(3,4-Дихлорфенокси)-3-метоксифенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан затем превращали в указанное в заголовке соединение, действуя в соответствии с процедурами, описанными на этапах 4-7 примера 1 выше.

Пример 3. Синтез (R)-2-(3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-еннитрила



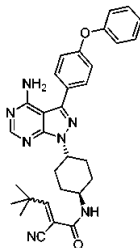
Смесь 3-[3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрила (150 мг, 0,33 ммоль, 1,00 экв.), метанола (15 мл), дихлорметана (5 мл), пиперидина (56 мг, 0,66 ммоль, 2 экв.) и пивальдегида (142 мг, 1,66 ммоль, 5 экв.) перемешивали в течение 48 ч при 30°C в 25 мл запаянной трубке. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с дихлорметаном/метанолом (100/1) с получением 45 мг (26%) (R)-2-(3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-еннитрила в виде белого твердого вещества. MS (ESI, пол. ион) m/z 522 (M+1). ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , ppm) 8,396 (1H, s), 7,684-7,656 (2H, d, $J=8,4$), 7,440-7,388 (2H, t), 7,222-7,092 (5H, m), 6,956 (1H, s), 5,613 (2H, s), 5,006-4,909 (1H, m), 4,626-3,290 (4H, m), 2,419-1,732 (4H, m), 1,275 (9H, s).

Пример 4. Синтез 2-(2-((4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-еннитрила



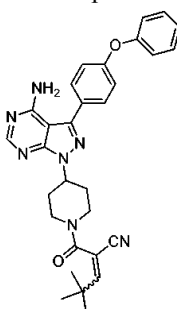
Синтезировали как в примерах 1 и 3 выше, но с применением трет-бутил 2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата вместо (S)-трет-бутил-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата. MS (ESI, пол. ион) m/z 522 (M+1).

Пример 5. Синтез N-((1г,4г)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)-2-циано-3-циклопропилакриламида



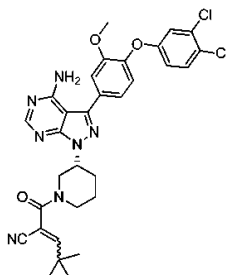
Синтезировали, как описано в примерах 1 и 3 выше, за исключением применения трет-бутил-(1г,4г)-4-гидроксициклогексилкарбамата вместо (S)-трет-бутил 3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата. MS (ESI, пол. ион) m/z 536 (M+1).

Пример 6. Синтез 2-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-еннитрила



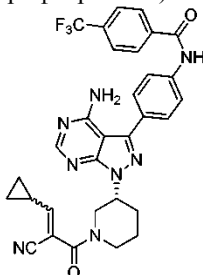
Синтезировали, как описано в примерах 1 и 3 выше, за исключением применения трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата вместо (S)-трет-бутил-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата. MS (ESI, пол. ион) m/z 522 (M+1).

Пример 8. Синтез (R)-2-(3-(4-амино-3-(4-(3,4-дихлорфенокси)-3-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-еннитрила



Синтезировали, как описано в примерах 7 и 3 выше, с применением пивальдегида вместо циклопропанкарбальдегида MS (ESI, пол ион) m/z 620 ($M+1$).

Пример 9. Синтез (R)-N-(4-(4-амино-1-(1-(2-циано-3-циклопропилакрилоил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил)-4-(трифторметил)бензамида



Этап 1.

Смесь 3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (5,9 г, 22,6 ммоль, 1,00 экв.), (S)-трет-бутил-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (10 г, 50 ммоль, 2,2 экв.), трифенилфосфина (11,8 г, 45 ммоль, 2 экв.) в тетрагидрофуране (300 мл) перемешивали при 10°C. Диизопропилазикарбоксилат в тетрагидрофуране (30 мл) накапывали в смесь медленно за 30 мин. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре и затем концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали дихлорметаном/метанолом (100/1) с получением 3 г (33%) (R)-трет-бутил-3-(4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. MS (ESI, пол. ион) m/z 445 ($M+1$).

Этап 2.

В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу, продутую и хранившуюся в инертной атмосфере азота, помещали (R)-трет-бутил-3-[4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (2 г, 4,50 ммоль, 1,00 экв.), 4-борфениламмония хлорид (0,934 г), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,312 г), диметиловый эфир этиленгликоля (100 мл), карбонат натрия (1,194 г) и воду (20 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при 80°C на масляной бане. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом и остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали дихлорметаном/метанолом (50:1) с получением 1,5 г (81%) (R)-трет-бутил-3-(4-амино-3-(4-аминофенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI, пол. ион) m/z 410 ($M+1$).

Этап 3.

В 250-мл круглодонную колбу помещали (R)-трет-бутил-3-[4-амино-3-(4-аминофенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (1,0 г, 2,44 ммоль, 1,00 экв.), НАТУ (0,746 г), 4-(трифторметил)бензойную кислоту (374 мг, 1,97 ммоль, 0,81 экв.), триэтиламин (500 мг, 4,94 ммоль, 2,02 экв.) и N,N-диметилформамид (50 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 5 ч при 25°C. Полученную в результате смесь гасили водой. Полученный в результате раствор экстрагировали этилацетатом и промывали хлоридом натрия (нас). Органические слои высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали под вакуумом, и остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали дихлорметаном/метанолом (50:1) с получением 1,15 г (81%) трет-бутил-3-[4-амино-3-(4-[[4-(трифторметил)бензол]амидо]фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI, пол. ион) m/z 582 ($M+1$).

Этап 4.

В 250-мл круглодонную колбу помещали (R)-трет-бутил-3-[4-амино-3-(4-[[4-(трифторметил)бензол]амидо]фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (1,1 г, 1,89 ммоль, 1,00 экв.) и дихлорметан (100 мл). После этого добавляли CF_3COOH (20 мл) по каплям при перемешивании при 25°C на протяжении 10 мин. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при 25°C. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом с получением 0,829 г (91%) (R)-N-[4-[4-амино-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]фенил]-4-(трифторме-

тил)бензамида в виде коричневого масла. MS (ESI, пол. ион) m/z 382 ($M+1$).

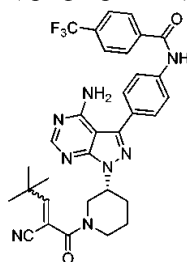
Этап 5.

В 250-мл круглодонную колбу помещали (R)-N-[4-[4-амино-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]фенил]-4-(трифторметил)бензамид (828 мг, 1,72 ммоль, 1,00 экв.), 2-цианоуксусную кислоту (220 мг, 2,59 ммоль, 1,50 экв.), CDI (420 мг, 2,59 ммоль, 1,51 экв.) в дихлорметане (80 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при 25°C. Полученную в результате смесь промывали NH_4Cl и концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали дихлорметаном/метанолом (50:1) с получением 300 мг (32%) N-(4-[4-амино-1-[1-(2-цианоацетил)пиперидин-4-ил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]фенил)-4-(трифторметил)бензамида в виде желтого твердого вещества. MS (ESI, пол. ион) m/z 549 ($M+1$).

Этап 6.

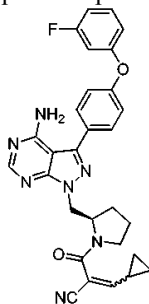
В 10-мл круглодонную колбу помещали (R)-N-(4-[4-амино-1-[1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]фенил)-4-(трифторметил)бензамид (65 мг, 0,12 ммоль, 1,00 экв.), циклопропанкарбальдегид (16,6 мг, 0,24 ммоль, 2,00 экв.), пиперидин (10 мг, 0,12 ммоль, 0,99 экв.), метанол (5 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при 25°C. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом и остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали дихлорметаном/метанолом (50:1) с получением 43 мг (60%) (R)-N-[4-(4-амино-1-[1-[2-циано-2-(циклопропилметилен)ацетил]пиперидин-3-ил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]фенил]-4-(трифторметил)бензамида в виде белого твердого вещества. MS (ESI, пол. ион) m/z 601 ($M+1$), ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , ppm) 8,6 (1H, s), 8,348 (1H, s), 8,065-8,038 (2H, d, $J=8,1$), 7,880-7,852 (1H, d, $J=8,4$), 7,768-7,659 (4H, m), 6,532-6,496 (1H, d, $J=10,8$), 5,949 (2H, s), 4,976-4,907 (1H, m), 4,638-3,218 (4H, m), 2,436-1,818 (5H, m), 1,221-1,198 (2H, m), 0,89-0,772 (2H, m).

Пример 10. Получение (R)-N-(4-(4-амино-1-(1-(2-циано-4,4-диметилпент-2-еноил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]фенил)-4-(трифторметил)бензамида



В 50-мл круглодонную колбу помещали N-(4-[4-амино-1-[1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]фенил)-4-(трифторметил)бензамид (130 мг, 0,24 ммоль, 1,00 экв.), 2,2-диметилпропаналь (2 мл), пиперидин (1 мл) и метанол (30 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 24 ч при 30°C на масляной бане. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом, остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали дихлорметаном/метанолом (50/1) с получением 40 мг (27%) N-[4-(4-амино-1-[1-[2-циано-2-(2,2-диметилпропилиден)ацетил]пиперидин-3-ил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]фенил]-4-(трифторметил)бензамида в виде белого твердого вещества. MS (ESI, пол. ион) m/z 617 ($M+1$), ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , ppm) 8,364 (1H, s), 8,212 (1H, s), 8,086-8,059 (2H, t), 7,929-7,901 (2H, d, $J=8,4$), 7,827-7,800 (2H, d, $J=8,1$), 7,742-7,715 (2H, d, $J=8,1$), 6,963 (1H, s), 6,3 (2H, s), 5,031-4,934 (1H, m), 4,8-3,05 (4H, m), 2,738-2,067 (5H, m), 1,274 (9H, s).

Пример 11. Синтез (R)-2-((4-амино-3-(4-(3-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрила



Этап 1.

В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу, продутую и хранившуюся под инертной атмосферой азота, помещали трет-бутил-(2R)-2-([4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил)пирролидин-1-карбоксилат (300 мг, 0,68 ммоль, 1,00 экв.), полученный, как описано в примере 1, за исключением того, что в реакции Мицунобу используется (R)-трет-бутил-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат вместо (S)-трет-бутил-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата, 2-[4-(3-фторфенокси)фенил]-4,4,5,5-

тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (254 мг, 0,81 ммоль, 1,20 экв.), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (47 мг, 0,04 ммоль, 0,06 экв.), диметиловый эфир этиленгликоля (50 мл), карбонат натрия (180 мг, 1,70 ммоль, 2,50 экв.) и воду (10 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при 80°C на масляной бане. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом и экстрагировали дихлорметаном. Органические слои объединяли, высушивали и концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали дихлорметаном/метанолом (50/1) с получением 0,27 г (79%) трет-бутил (2R)-2-([4-амино-3-[4-(3-фторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил)пирролидин-1-карбоксилата в виде коричневого твердого вещества.

Этап 2.

В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор трет-бутил (2R)-2-([4-амино-3-[4-(3-фторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил)пирролидин-1-карбоксилата (270 мг, 0,54 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (50 мл). После этого добавляли трифторуксусную кислоту (10 мл) по каплям при перемешивании на протяжении 10 мин. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при 25°C. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом с получением 0,216 г (неочищенного) 3-[4-(3-фторфенокси)фенил]-1-[(2R)пирролидин-2-илметил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин в виде коричневого масла.

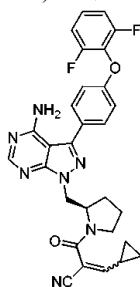
Этап 3.

В 100-мл круглодонную колбу помещали 3-[4-(3-фторфенокси)фенил]-1-[(2R)пирролидин-2-илметил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (216 мг, 0,53 ммоль, 1,00 экв.), 2-цианоуксусную кислоту (36,8 мг, 0,43 ммоль, 0,80 экв.), НАТУ (166 мг, 0,44 ммоль, 0,80 экв.), триэтиламин (109 мг, 1,08 ммоль, 2,00 экв.), N,N-диметилформамид (50 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при 25°C. Полученный в результате раствор экстрагировали этилацетатом, органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали дихлорметаном/метанолом (50/1) с получением 150 мг (60%) 3-[(2R)-2-([4-амино-3-[4-(3-фторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил)пирролидин-1-ил]-3-оксопропаннитрила в виде желтого твердого вещества.

Этап 4.

В 10-мл круглодонную колбу помещали 3-[(2R)-2-([4-амино-3-[4-(3-фторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил)пирролидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил (150 мг, 0,32 ммоль, 1,00 экв.), пиперидин (27 мг, 0,32 ммоль, 1,00 экв.), циклопропанкарбальдегид (44,5 мг, 0,63 ммоль, 2,00 экв.), метанол (5 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при 25°C и затем концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали дихлорметаном/метанолом (50/1) с получением 48,5 мг (29%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS: (ES, m/z): MS (ESI, пол. ион) m/z 524 (M+1). ¹H-ЯМР: (CDCl₃, ppm): ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD, ppm), 8,253 (1H, s), 7,686-7,749 (2H, t), 7,363-7,440 (1H, t), 7,185-7,232 (2H, t), 6,833-6,941 (3H, m), 6,450-6,600 (1H, d), 4,301-4,555 (3H, m), 3,604-3,638 (2H, m), 1,868-2,005 (5H, m), 1,200-1,294 (3H, m), 0,798-0,810 (2H, m).

Пример 12. Синтез (R)-2-((4-амино-3-(4-(2,6-дифторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрила



Этап 1.

В 1-л 2-горлую круглодонную колбу, продутую и хранившуюся под инертной атмосферой азота, помещали 3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (10 г, 38,31 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-(2R)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (15,4 г, 76,52 ммоль, 2,00 экв.), PPh₃ (20,1 г, 76,63 ммоль, 2,00 экв.) и N,N-диметилформамид (400 мл). Добавляли DIAD (15,5 г, 76,65 ммоль, 2,00 экв.) по каплям на протяжении 30 мин. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при 25°C и затем разбавляли 1 л воды. Полученный в результате раствор экстрагировали этилацетатом, органические слои объединяли и промывали рассолом. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом, и остаток помещали на колонку с силикагелем и элюировали хлороформом/метанолом (100/1) с получением 1,2 г (6%) трет-бутил-(2R)-2-([4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил)пирролидин-1-карбоксилата в виде грязно-белого твердого вещества.

Этап 2.

В 500-мл 4-горлую круглодонную колбу помещали раствор гидрида натрия (4,05 г, 168,75 ммоль, 1,70 экв.) в N,N-диметилформамиде (200 мл). Раствор 1-фтор-4-нитробензола (14 г, 99,22 ммоль, 1,00 экв.) в N,N-диметилформамиде (50 мл) добавляли по каплям при перемешивании при 0°C на протяжении 20 мин. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Добавляли Cu_2Cl_2 (9,83 г, 100,31 ммоль, 1,01 экв.), и раствор 2,6-дифторфенола (15,5 г, 119,15 ммоль, 1,20 экв.) в N,N-диметилформамиде (50 мл) добавляли по каплям при перемешивании при 25°C на протяжении 10 мин. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при 100°C на масляной бане, разбавляли 500 мл воды и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток помещали на колонку с силикагелем и элюировали этилацетатом/петролевым эфиром (1/8) с получением 20 г (80%) 1,3-дифтор-2-(4-нитрофеноксид)бензола в виде коричневого масла.

Этап 3.

В 500-мл 3-горлую круглодонную колбу, продутую и хранившуюся под инертной атмосферой азота, помещали раствор 1,3-дифтор-2-(4-нитрофеноксид)бензола (20 г, 79,62 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (200 мл), никель Ренея (2 г). Раствор гидразин гидрата (12,67 г) в метаноле (50 мл) добавляли по каплям при перемешивании за 15 мин. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при 25°C, затем фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли этилацетатом, промывали водой и рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 16 г (91%) 4-(2,6-дифторфеноксид)анилина в виде черного масла.

Этап 4.

В 250-мл 4-горлую круглодонную колбу помещали 4-(2,6-дифторфеноксид)анилин (8,84 г, 39,96 ммоль, 1,00 экв.), соляную кислоту (37%) (10,14 г, 277,81 ммоль, 6,95 экв.) и воду (20 мл). NaNO_2 (3,04 г, 44,06 ммоль, 1,10 экв.) в воде (10 мл) добавляли по каплям при перемешивании при 0°C на протяжении 5 мин и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Реакционную смесь вносили в раствор NaI (18 г, 120,00 ммоль, 3,00 экв.) в воде (20 мл) при 25°C порциями на протяжении 5 мин. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при 25°C и затем экстрагировали этилацетатом, и органические слои объединяли. Объединенные органические слои промывали водой и рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 10,2 г (77%) 1,3-дифтор-2-(4-иодфеноксид)бензола в виде коричневого масла.

Этап 5.

В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу, продутую и хранившуюся в инертной атмосфере азота, помещали раствор 1,3-дифтор-2-(4-иодфеноксид)бензола (2 г, 6,02 ммоль, 1,00 экв.) в N,N-диметилформамиде (50 мл), 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (1,68 г, 6,62 ммоль, 1,10 экв.), ацетат калия (1,76 г, 17,93 ммоль, 3,0 экв.) и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (68 мг, 0,30 ммоль, 0,05 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при 85°C на масляной бане. Затем реакционную смесь гасили водой. Полученный в результате раствор экстрагировали этилацетатом, и органические слои объединяли и промывали водой и рассолом. Органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали этилацетатом/петролевым эфиром (1/8) с получением 1,5 г (75%) 2-[4-(2,6-дифторфеноксид)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана в виде светло-желтого твердого вещества.

Этап 6.

В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу, продутую и хранившуюся в инертной атмосфере азота, помещали раствор трет-бутил-(2R)-2-([4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил)пирролидин-1-карбоксилата (300 мг, 0,68 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане/воде (60/15 мл), 2-[4-(2,6-дифторфеноксид)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (290 мг, 0,87 ммоль, 1,3 экв.), карбонат натрия (180 мг, 1,68 ммоль, 2,5 экв.) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (40 мг, 0,03 ммоль, 0,05 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при 90°C на масляной бане и затем концентрировали под вакуумом. Полученный в результате раствор разбавляли 50 мл дихлорметана, промывали водой и рассолом. Органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали дихлорметаном/метанолом (20/1) с получением 280 мг (79%) трет-бутил-(2R)-2-([4-амино-3-[4-(2,6-дифторфеноксид)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил)пирролидин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества.

Этап 7.

В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор трет-бутил (2R)-2-([4-амино-3-[4-(2,6-дифторфеноксид)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил)пирролидин-1-карбоксилата (280 мг, 0,54 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (10 мл). Трифторуксусную кислоту (2 мг, 0,02 ммоль, 0,03 экв.) добавляли по каплям при перемешивании при 25°C. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при 25°C и затем концентрировали под вакуумом. Полученный в результате раствор разбавляли 50 мл дихлорметана, промывали этилацетатом и H_2O , рассолом и концентрировали под вакуумом с

получением 200 мг (88%) 3-[4-(2,6-дифторфенокси)фенил]-1-[(2R)пирролидин-2-илметил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин в виде белого твердого вещества.

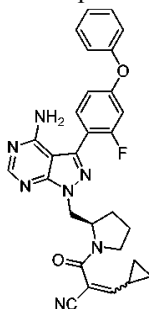
Этап 8.

В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор 3-[4-(2,6-дифторфенокси)фенил]-1-[(2R)пирролидин-2-илметил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (200 мг, 0,47 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (10 мл), 2-цианоуксусную кислоту (121 мг, 1,42 ммоль, 3,00 экв.) и 1,1-карбонилдиимидазол (230 мг, 1,42 ммоль, 3,00 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при 25°C и затем промывали водой и рассолом. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали дихлорметаном/метанолом (50/1) с получением 112 мг (48%) 3-[(2R)-2-([4-амино-3-[4-(2,6-дифторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил)пирролидин-1-ил]-3-оксопропаннитрила в виде белого твердого вещества.

Этап 9.

В 10-мл запаянную трубку помещали раствор 3-[(2R)-2-([4-амино-3-[4-(2,6-дифторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил)пирролидин-1-ил]-3-оксопропаннитрила (100 мг, 0,20 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (3 мл), циклопропанкарбальдегид (1 мл) и пиперидин (1 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при 25°C и затем концентрировали под вакуумом. Полученный в результате раствор разбавляли 10 мл дихлорметана, промывали насыщенным водным NH_4Cl , водой и рассолом. Органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с применением дихлорметана/метанола (20/1) с получением 26 мг (23%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. LC-MS: (ES, m/z): 542 [M+H]. ^1H -ЯМР: (CDCl_3 , ppm): δ 8,38 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,11 (d, 4H), 6,77 (d, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,81 (m, 1H), 4,65 (d, 2H), 3,51-3,70 (m, 2H), 1,91-2,01 (m, 4H), 1,81 (m, 1H), 0,83-1,25 (m, 4H).

Пример 13. Синтез (R)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрила



Этап 1.

В 250-мл круглодонную колбу помещали раствор 4-бром-3-фторфенола (5 г, 26,18 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (100 мл), фенолбороновую кислоту (3,5 г, 28,70 ммоль, 1,10 экв.), $\text{Cu}(\text{AcO})_2$ (5,7 г), триэтиламин (5,3 г) и молекулярные сита 4Å (15 г). Полученный в результате раствор перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали этилацетатом/петролевым эфиром (1:100-1:50). Это приводило в результате к 2 г (29%) 1-бром-2-фтор-4-феноксибензола в виде бесцветного масла.

Этап 2.

В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу, продутую и хранившуюся под инертной атмосферой азота, помещали раствор 1-бром-2-фтор-4-феноксибензола (2 г, 7,49 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (20 мл). Бутиллитий (1 M) (8 мл) добавляли по каплям при перемешивании при от -70 до -80°C. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 30 мин при от -70 до -80°C в бане с жидким азотом. трис-(Пропан-2-ил)борат (1,7 г, 9,04 ммоль, 1,21 экв.) добавляли по каплям при перемешивании при от -70 до -80°C. В полученном в результате растворе обеспечивали протекание реакции, при перемешивании, в течение дополнительных 2 ч, при этом температуру поддерживали при от -70 до -80°C. Затем реакцию гасили добавлением 100 мл воды, экстрагировали этилацетатом, и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали этилацетатом/петролевым эфиром (1:20) с получением 1,6 г (92%) (2-фтор-4-феноксифенил)бороновой кислоты в виде белого твердого вещества.

Этап 3.

В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу, продутую и хранившуюся под инертной атмосферой азота, помещали трет-бутил-(2R)-2-([4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил)пирролидин-1-карбоксилат (380 мг, 0,86 ммоль, 1,00 экв.), (2-фтор-4-феноксифенил)бороновую кислоту (240 мг, 1,03 ммоль, 1,20 экв.), тетракис(трифенилфосфин)палладий (60 мг, 0,05 ммоль, 0,06 экв.), диоксан (50 мл),

карбонат натрия (228 мг, 2,15 ммоль, 2,50 экв.) и воду (10 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при 80°C на масляной бане. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом и полученный в результате раствор экстрагировали дихлорметаном, и органические слои объединяли, высушивали и концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали дихлорметаном/метанолом (50/1) с получением 0,347 г (80%) трет-бутил-(2R)-2-[[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил]пирролидин-1-карбоксилата в виде коричневого твердого вещества.

Этап 4.

В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор трет-бутил-(2R)-2-[[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил]пирролидин-1-карбоксилата (347 мг, 0,69 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (50 мл). Трифторуксусную кислоту (10 мл) добавляли по каплям при перемешивании на протяжении 10 мин, и полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при 25°C. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом с получением 0,278 г (неочищенного) 3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1-[(2R)пирролидин-2-илметил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина в виде коричневого масла.

Этап 5.

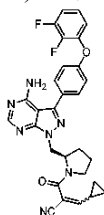
В 100-мл круглодонную колбу помещали 3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1-[(2R)пирролидин-2-илметил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (278 мг, 0,69 ммоль, 1,00 экв.), 2-цианоксусную кислоту (36,8 мг, 0,43 ммоль, 0,80 экв.), НАТУ (210 мг, 0,55 ммоль, 0,80 экв.), триэтиламин (109 мг, 1,08 ммоль, 2,00 экв.) и N,N-диметилформамид (50 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при 25°C, затем разбавляли 200 мл воды и экстрагировали этилацетатом, и органические слои объединяли, высушивали и концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали дихлорметаном/метанолом (50/1) с получением 200 мг (62%) 3-[(2R)-2-[[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил]пирролидин-1-ил]-3-оксопропаннитрила в виде желтого твердого вещества.

Этап 6.

В 10-мл круглодонную колбу помещали 3-[(2R)-2-[[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил]пирролидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил (100 мг, 0,21 ммоль, 1,00 экв.), пиперидин (18 мг, 0,21 ммоль, 1,00 экв.), циклопропанкарбальдегид (30 мг, 0,43 ммоль, 2,00 экв.) и метанол (5 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при 25°C и затем концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали дихлорметаном/метанолом (50/1) с получением 38 мг (33%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества.

LC-MS (ES, m/z): MS (ESI, пол. ион) m/z 524 (M+1). ¹H-ЯМР (CDCl₃, ppm): ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃Cl, ppm), 8,263 (1H, s), 7,444-7,918 (3H, t), 7,512-7,284 (5H, t), 6,894-6,981 (2H, m), 6,445-6,610 (1H, d), 4,574-4,878 (3H, m), 3,604-3,619 (2H, m), 1,945-1,988 (5H, m), 1,25-1,306 (3H, m), 0,736-0,834 (2H, m).

Пример 14. Синтез (R)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрила



Этап 1.

В 500-мл круглодонную колбу помещали раствор (2,3-дифторфенил)бороновой кислоты (30 г, 189,98 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (250 мл). H₂O₂ (30 мл) добавляли по каплям при перемешивании. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при 25°C. Полученную в результате смесь промывали водой и рассолом, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали под вакуумом с получением 23 г (93%) 2,3-дифторфенола в виде коричневого масла.

Этап 2.

В 500-мл 4-горлую круглодонную колбу, продутую и хранившуюся под инертной атмосферой азота, помещали раствор гидрида натрия (6,8 г, 170,00 ммоль, 1,70 экв., 60%) в N,N-диметилформамиде (200 мл). Раствор 1-фтор-4-нитробензола (14,1 г, 99,93 ммоль, 1,00 экв.) в N,N-диметилформамиде (50 мл) добавляли по каплям при перемешивании при 0°C за 15 мин. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Добавляли CuCl (10 г, 101,01 ммоль, 1,00 экв.) и раствор 2,3-дифторфенола (15,6 г, 119,91 ммоль, 1,20 экв.) в N,N-диметилформамиде (50 мл) добавляли по каплям при перемешивании. В полученном в результате растворе обеспечивали протекание реакции, при перемешивании, в течение дополнительных 12 ч, при этом температуру поддерживали при 100°C на масляной бане. Полученный в результате раствор экстрагировали эфиром, и органические слои объединяли.

Органические слои промывали водой и рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали этилацетатом/петролейным эфиром (1:8) с получением 21,2 г (84%) 1,2-дифтор-3-(4-нитрофенокси)бензола в виде коричневого твердого вещества.

Этап 3.

В 500-мл 3-горлую круглодонную колбу, продутую и хранившуюся под инертной атмосферой азота, помещали раствор 1,2-дифтор-3-(4-нитрофенокси)бензола (21,2 г, 84,40 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (200 мл) и никель Ренея (2 г). Раствор гидразин гидрата (12,67 г, 3,00 экв.) в метаноле (50 мл) добавляли по каплям при перемешивании за 15 мин. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при 25°C. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли 200 мл этилацетата и промывали водой и рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 16,3 г (87%) 4-(2,3-дифторфенокси)анилина в виде черного масла.

Этап 4.

В 250-мл 4-горлую круглодонную колбу помещали 4-(2,3-дифторфенокси)анилин (8,84 г, 39,96 ммоль, 1,00 экв.), соляную кислоту (10,14 г, 100,01 ммоль, 2,50 экв.) и воду (20 мл). Раствор NaNO_2 (3,04 г, 44,06 ммоль, 1,10 экв.) в воде (10 мл) добавляли по каплям при перемешивании порциями при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. К ней добавляли мочевины (1 г, 16,65 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин и вливали в раствор NaI (18 г, 120,00 ммоль, 3,00 экв.) в воде (20 мл) при комнатной температуре. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 10,5 г (79%) 1,2-дифтор-3-(4-иодфенокси)бензола в виде коричневого масла.

Этап 5.

В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу, продутую и хранившуюся под инертной атмосферой азота, помещали раствор 1,2-дифтор-3-(4-иодфенокси)бензола (2 г, 6,02 ммоль, 1,00 экв.) в N,N -диметилформамиде (50 мл), 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (1,68 г, 6,62 ммоль, 1,10 экв.), ацетат калия (68 мг, 0,69 ммоль, 0,05 экв.) и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1,76 г, 7,84 ммоль, 3,00 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при 85°C на масляной бане. Затем реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом, и органические слои объединяли. Органические вещества промывали водой и рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали этилацетатом/петролейным эфиром (1/8) с получением 1,5 г (75%) 2-[4-(2,3-дифторфенокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана в виде светло-желтого твердого вещества.

Этап 6.

В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу, продутую и хранившуюся под инертной атмосферой азота, помещали трет-бутил (2R)-2-([4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил)пирролидин-1-карбоксилат (300 мг, 0,68 ммоль, 1,00 экв.), раствор 2-[4-(2,3-дифторфенокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (290 мг, 0,87 ммоль, 1,10 экв.) в диоксане (9 мл), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (40 мг, 0,03 ммоль, 0,05 экв.) и раствор карбоната натрия (179 мг, 1,67 ммоль, 2,50 экв.) в воде (3 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при 100°C на масляной бане. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом, и раствор разбавляли этилацетатом. Полученную в результате смесь промывали водой и рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали дихлорметаном/метанолом (20/1) с получением 250 мг (71%) трет-бутил-(2R)-2-([4-амино-3-[4-(2,3-дифторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил)пирролидин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества.

Этап 7.

В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор трет-бутил-(2R)-2-([4-амино-3-[4-(2,3-дифторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил)пирролидин-1-карбоксилата (350 мг, 0,67 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (10 мл). Добавляли по каплям при перемешивании трифторуксусную кислоту (2 мл) и полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при 25°C. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом с получением 200 мг (46%) 3-[4-(2,3-дифторфенокси)фенил]-1-[(2R)пирролидин-2-илметил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина бис-(трифторуксусной кислоты) соли в виде коричневого твердого вещества.

Этап 8.

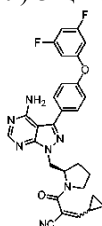
В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор 3-[4-(2,3-дифторфенокси)фенил]-1-[(2R)пирролидин-2-ил метил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина бис-(трифторуксусной кислоты) соли (200 мг, 0,31 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (10 мл), CDI (324 мг, 2,00 ммоль, 6,50 экв.) и 2-цианоуксусную кислоту (170 мг, 2,00 ммоль, 6,50 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при 25°C и полученную в результате смесь промывали водой и рассолом. Органические

вещества высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали дихлорметаном/метанолом (20/1) с получением 109 мг (72%) 3-[(2R)-2-([4-амино-3-[4-(2,3-дифторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил)пирролидин-1-ил]-3-оксопропаннитрила в виде белого твердого вещества.

Этап 9.

В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор 3-[(2R)-2-([4-амино-3-[4-(2,3-дифторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил)пирролидин-1-ил]-3-оксопропаннитрила (109 мг, 0,22 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (10 мл), циклопропан-карбальдегид (1 мл) и пиперидин (1 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при 25°C и затем концентрировали под вакуумом. Полученный в результате раствор разбавляли этилацетатом и полученную в результате смесь промывали водой и рассолом. Органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали дихлорметаном/метанолом (20/1) с получением 32 мг (25%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. LC-MS: (ES, m/z): 542 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР: (300 МГц, CDCl₃, ppm): δ 8,38 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,08 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,68 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 2,02 (m, 3H), 1,20 (m, 3H), 0,88 (m, 3H).

Пример 15. Синтез (R)-2-(2-((4-амино-3-(4-(3,5-дифторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрила



Этап 1.

В 250-мл круглодонную колбу помещали раствор 4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (5 г, 22,72 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (100 мл), (3,5-дифторфенил)бороновую кислоту (4 г, 25,33 ммоль, 1,11 экв.), Cu(AsO)₂ (5 г), молекулярные сита 4Å (15 г), триэтиламин (4,6 г). Полученный в результате раствор перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем с этилацетатом/петролевым эфиром (1:100-1:50). Это приводило в результате к 2 г (27%) 2-[4-(3,5-дифторфенокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана в виде бесцветного масла.

Этап 2.

В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу, продутую и хранившуюся в инертной атмосфере азота, помещали трет-бутил-(2R)-2-([4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил)пирролидин-1-карбоксилат (250 мг, 0,56 ммоль, 1,00 экв.), 2-[4-(3,5-дифторфенокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (226 мг, 0,68 ммоль, 1,20 экв.), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (39 мг, 0,03 ммоль, 0,06 экв.), диоксан (50 мл), карбонат натрия (149 мг, 1,41 ммоль, 2,50 экв.) и воду (10 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при 80°C на масляной бане и затем концентрировали под вакуумом. Полученный в результате раствор экстрагировали дихлорметаном, и органические слои объединяли, высушивали и концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали дихлорметаном/метанолом (50/1) с получением 0,237 г (81%) трет-бутил-(2R)-2-([4-амино-3-[4-(3,5-дифторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил)пирролидин-1-карбоксилата в виде коричневого твердого вещества.

Этап 3.

В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор трет-бутил-(2R)-2-([4-амино-3-[4-(3,5-дифторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил)пирролидин-1-карбоксилата (230 мг, 0,44 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (50 мл). После этого добавляли трифторуксусную кислоту (10 мл) по каплям при перемешивании на протяжении 10 мин. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при 25°C. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом с получением 0,185 г (неочищенного) 3-[4-(3,5-дифторфенокси)фенил]-1-[(2R)пирролидин-2-илметил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин в виде коричневого масла.

Этап 4.

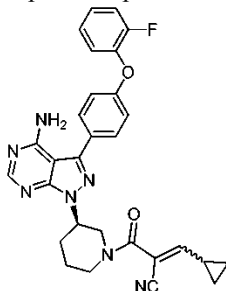
В 100-мл круглодонную колбу помещали 3-[4-(3,5-дифторфенокси)фенил]-1-[(2R)пирролидин-2-илметил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (185 мг, 0,44 ммоль, 1,00 экв.), 2-цианоуксусную кислоту (30,7 мг, 0,36 ммоль, 0,80 экв.), NATU (138 мг, 0,36 ммоль, 0,80 экв.), триэтиламин (91 мг, 0,90 ммоль, 2,00 экв.) и N,N-диметилформамид (50 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при 25°C и затем экстрагировали этилацетатом, органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали дихлорметаном/метанолом (50/1)

с получением 101 мг (47%) 3-[(2R)-2-[(4-амино-3-[4-(3,5-дифторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил]пирролидин-1-ил]-3-оксопропаннитрила в виде грязно-белого твердого вещества.

Этап 5.

В 10-мл круглодонную колбу помещали циклопропанкарбальдегид (28,7 мг, 0,41 ммоль, 2,00 экв.), пиперидин (17,4 мг, 0,20 ммоль, 1,00 экв.), 3-[(2R)-2-[(4-амино-3-[4-(3,5-дифторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил]пирролидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил (100 мг, 0,20 ммоль, 1,00 экв.) и метанол (5 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при 25°C и затем концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали дихлорметаном/метанолом (50/1) с получением 53,12 мг (45%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS: (ES, m/z): MS (ESI, пол. ион) m/z 541 (M+1). ¹H-ЯМР: (CDCl₃, ppm): ¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD, ppm), 8,283 (1H, s), 7,777-7,806 (2H, t), 7,269-7,298 (2H, t), 6,703-6,754 (3H, t), 6,455-6,600 (1H, d), 4,400-4,878 (3H, m), 3,338-3,618 (2H, m), 1,700-2,188 (4H, m), 1,280-1,305 (4H, m), 0,710-0,912 (2H, m).

Пример 16. Синтез (R)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрила



Этап 1.

В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу, продутую и хранившуюся в инертной атмосфере азота, помещали раствор трет-бутил-(3R)-3-[4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 0,68 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане/H₂O (7/3=об./об.) (30 мл), [4-(2-фторфенокси)фенил]бороновую кислоту (500 мг, 2,16 ммоль, 6,99 экв.), карбонат натрия (200 мг, 1,89 ммоль, 0,26 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (500 мг, 0,43 ммоль, 3,19 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали на протяжении ночи при 100°C на масляной бане и затем концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали дихлорметаном/метанолом (100:1) с получением 0,2 г (59%) трет-бутил (3R)-3-[4-амино-3-[4-(2-фторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества.

Этап 2.

В 100-мл круглодонную колбу, продутую и хранившуюся под инертной атмосферой азота, помещали раствор трет-бутил-(3R)-3-[4-амино-3-[4-(2-фторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,40 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (20 мл) и трифторуксусную кислоту (10 г, 87,70 ммоль, 221,25 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре и затем концентрировали под вакуумом. Значение pH раствора довели до 8-10 с помощью 10% водного карбоната натрия. Раствор экстрагировали дихлорметаном, и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 0,1 г (62%) 3-[4-(2-фторфенокси)фенил]-1-((3R)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина-мина в виде светло-желтого твердого вещества.

Этап 3.

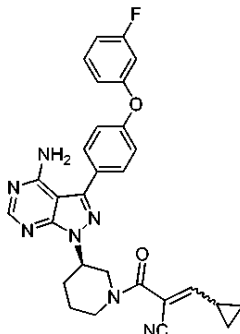
В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор 3-[4-(2-фторфенокси)фенил]-1-((3R)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ина (100 мг, 0,25 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (10 мл), 1-[(1H-имидазол-1-ил)карбонил]-1H-имидазол (60 мг, 0,37 ммоль, 1,50 экв.) и 2-цианоуксусную кислоту (110 мг, 1,29 ммоль, 5,23 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 60 мин при комнатной температуре и затем концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали дихлорметаном/метанолом (100:1) с получением 0,06 г (51%) 3-[(3R)-3-[4-амино-3-[4-(2-фторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрила в виде светло-желтого твердого вещества.

Этап 4.

В 10-мл круглодонную колбу помещали раствор 3-[(3R)-3-[4-амино-3-[4-(2-фторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрила (60 мг, 0,13 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (10 мл), циклопропан-карбальдегид (50 мг, 0,71 ммоль, 5,61 экв.) и пиперидин (70 мг, 0,82 ммоль, 6,46 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре и затем концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали дихлорметаном/метанолом (100:1) с получением 0,015 г (23%) указанного в заголовке соединения

в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MSO: (ES, m/z): 524 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (CD₃OD, ppm) 8,270 (1H, s), 7,711 (2H, d), 7,316-7,242 (4H, m), 7,149 (2H, d), 6,450 (1H, d), 4,872 (1H, s), 4,192 (1H, s), 3,966 (2H, d), 3,556-3,488 (1H, m), 2,392-2,363 (1H, m), 2,253-2,209 (2H, m), 1,951 (1H, s), 1,306-1,181 (3H, m); 0,918-0,793 (2H, m).

Пример 17. Синтез (R)-2-(3-(4-амино-3-(4-(3-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрила



Этап 1.

В 250-мл круглодонную колбу помещали раствор 4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (5 г, 22,72 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (100 мл), (3-фторфенил)бороновую кислоту (3,5 г, 25,01 ммоль, 1,10 экв.), Cu(AcO)₂ (5 г), молекулярные сита 4Å (15 г) и триэтиламин (4,6 г). Полученный в результате раствор перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали, и фильтрат высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали этилацетатом/петролевым эфиром (1:100-1:50) с получением 1,8 г (25%) 2-[4-(3-фторфенокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана в виде бесцветного масла.

Этап 2.

В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу, продутую и хранившуюся в инертной атмосфере азота, помещали трет-бутил-(3R)-3-[4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (300 мг, 0,68 ммоль, 1,00 экв.), 2-[4-(3-фторфенокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (255 мг, 0,81 ммоль, 1,20 экв.), карбонат натрия (143 г, 1,35 моль, 1998,01 экв.), диметиловый эфир этиленгликоля (50 мл), воду (15 мл) и Pd(PPh₃)₄ (40 мг, 0,03 ммоль, 0,05 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали на протяжении ночи при 80°C и затем концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали дихлорметаном/метанолом (100/1) с получением 260 мг (76%) трет-бутил-(3R)-3-[4-амино-3-[4-(3-фторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества.

Этап 3.

В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор трет-бутил (3R)-3-[4-амино-3-[4-(3-фторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (260 мг, 0,52 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (50 мл). Добавили по каплям при перемешивании трифторуксусную кислоту (10 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре и затем концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли 20 мл воды. Значение pH раствора доводили до >7 с помощью карбоната натрия. Полученный в результате раствор экстрагировали дихлорметаном, и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 180 мг (86%) 3-[4-(3-фторфенокси)фенил]-1-[(3R)пиперидин-3-ил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин в виде коричневого твердого вещества.

Этап 4.

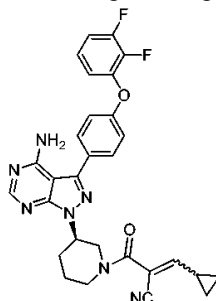
В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор 3-[4-(3-фторфенокси)фенил]-1-[(3R)пиперидин-3-ил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (180 мг, 0,45 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (50 мл), 2-цианоуксусную кислоту (56 мг, 0,66 ммоль, 1,50 экв.) и 1-[(1H-имидазол-1-ил)карбонил]-1H-имидазол (108 мг, 0,67 ммоль, 1,50 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре и затем разбавляли 100 мл дихлорметана. Полученную в результате смесь промывали NH₄Cl, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали дихлорметаном/метанолом (100:1) с получением 120 мг (57%) 3-[(3R)-3-[4-амино-3-[4-(3-фторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрила в виде белого твердого вещества.

Этап 5.

В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор 3-[(3R)-3-[4-амино-3-[4-(3-фторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрила (120 мг, 0,25 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (20 мл), циклопропанкарбальдегид (54 мг, 0,77 ммоль, 3,00 экв.), пиперидин (11 мг, 0,13 ммоль, 0,50 экв.) и дихлорметан (5 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч

при комнатной температуре и затем концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали дихлорметаном/метанолом (100:1) с получением 36 мг (27%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. LC-MS: (ES, m/z): 524 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР: (300 МГц, CDCl₃, ppm): 8,396 (1H, s), 7,721-7,674 (2H, m), 7,393-7,316 (1H, m), 7,237-7,191 (2H, m), 6,923-6,786 (3H, m), 6,607-6,570 (1H, d, J=11,1), 5,795 (2H, s), 5,018-4,919 (1H, m), 4,8-3,1 (4H, m), 2,465-2,269 (5H, m), 1,274 (2H, m), 0,887 (2H, m).

Пример 18. Синтез (R)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрила



Этап 1.

В 500-мл круглодонную колбу помещали раствор трет-бутил-(3S)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (10 г, 49,69 ммоль, 1,00 экв.) в пиридине (200 мл). 4-Метилбензол-1-сульфонилхлорид (28,5 г, 149,49 ммоль, 3,0 экв.) добавляли по каплям при перемешивании при 0°C за 30 мин. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 5 ч при 25°C и затем концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли 200 мл этилацетата. Значение pH раствора доводили до 3 с помощью соляной кислоты (1 М) и полученную в результате смесь промывали с помощью карбоната натрия и воды. Органические вещества промывали рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 15 г (85%) трет-бутил-(3S)-3-[[4-(метилбензол)сульфонил]окси]пиперидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества.

Этап 2.

В 1000-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали раствор 3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (6 г, 22,99 ммоль, 1,00 экв.) в N,N-диметилформамиде (500 мл), трет-бутил-(3S)-3-[[4-(метилбензол)сульфонил]окси]пиперидин-1-карбоксилат (9,8 г, 27,57 ммоль, 1,20 экв.), и карбонат цезия (13,3 г, 40,82 ммоль, 1,78 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при 60°C на масляной бане и затем гасили добавлением 1500 мл воды. Полученный в результате раствор экстрагировали дихлорметаном и органические слои объединяли. Органические вещества промывали рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем, и элюирование этилацетатом/петролейным эфиром (60%) дало 2,8 г (27%) трет-бутил-(3R)-3-[4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (96,5%, e.e) в виде грязно-белого твердого вещества.

Этап 3.

В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу, продутую и хранившуюся под инертной атмосферой азота, помещали раствор трет-бутил-(3R)-3-[4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,13 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане/H₂O (100/30 мл), 2-[4-(2,3-дифторфенокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (420 мг, 1,26 ммоль, 1,1 экв.), карбонат натрия (240 мг, 2,26 ммоль, 2,0 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (65 мг, 0,06 ммоль, 0,05 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при 90°C на масляной бане. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом, и остаток разбавляли водой. Полученный в результате раствор экстрагировали дихлорметаном, и органические слои объединяли, промывали рассолом и фильтровали. Фильтрат высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток загрузили на колонку с силикагелем, и элюирование дихлорметаном/метанолом (10/1) дало 480 мг (82%) трет-бутил-(3R)-3-[4-амино-3-[4-(2,3-дифторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества.

Этап 4.

В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор трет-бутил-(3R)-3-[4-амино-3-[4-(2,3-дифторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (450 мг, 0,86 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (40 мл) и CF₃COOH (10 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при 25°C и затем концентрировали под вакуумом. Полученный в результате раствор разбавляли 50 мл дихлорметана и промывали водным карбонатом натрия и рассолом. Органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 400 мг (неочищенного) 3-[4-(2,3-дифторфенокси)фенил]-1-[(3R)пиперидин-3-ил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин в виде белого твердого вещества.

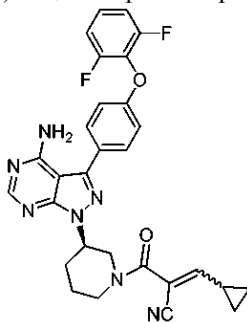
Этап 5.

В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор 3-[4-(2,3-дифторфенокси)фенил]-1-[(3R)пиперидин-3-ил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (300 мг, 0,71 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (30 мл), НАТУ (400 мг, 1,05 ммоль, 1,5 экв.), триэтиламин (220 мг, 2,17 ммоль, 3,0 экв.) и 2-цианоуксусную кислоту (90 мг, 1,06 ммоль, 1,5 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 10 ч при 25°C и затем промывали водой и рассолом. Органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток загружали на колонку с силикагелем, и элюирование дихлорметаном/метанолом (10/1) дало 240 мг (69%) 3-[(3R)-3-[4-амино-3-[4-(2,3-дифторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрила в виде белого твердого вещества.

Этап 6.

В 10-мл запаянную трубку помещали раствор 3-[(3R)-3-[4-амино-3-[4-(2,3-дифторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрила (150 мг, 0,31 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (5 мл), циклопропанкарбальдегид (64 мг, 0,91 ммоль, 3,0 экв.) и пиперидин (78 мг). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при 25°C и затем концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли 10 мл дихлорметана и полученную в результате смесь промывали насыщенным водным хлоридом аммония, водой и рассолом и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток загружали на колонку с силикагелем, и элюирование дихлорметаном/метанолом (20/1) дало 28,5 мг (17%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. LC-MS: (ES, m/z): 542 [M+H]⁺, ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃, ppm): δ 8,54 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,55 (d, 1H), 5,52 (s, 2H), 6,98 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,01-2,42 (m, 4H), 1,88 (m, 1H), 0,85-1,21 (m, 4H).

Пример 19. Синтез (R)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,6-дифторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрила



Этап 1.

В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу, продутую и хранившуюся под инертной атмосферой азота, помещали раствор трет-бутил-(3R)-3-[4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,13 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане/H₂O (100/30 мл), 2-[4-(2,6-дифторфенокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (420 мг, 1,26 ммоль, 1,1 экв.), карбонат натрия (240 мг, 2,26 ммоль, 2,0 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (65 мг, 0,06 ммоль, 0,05 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 15 ч при 90°C на масляной бане и затем концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном, органические слои объединяли. Органические вещества промывали рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали дихлорметаном/метанолом (10/1) с получением 500 мг (85%) трет-бутил (3R)-3-[4-амино-3-[4-(2,6-дифторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества.

Этап 2.

В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор трет-бутил-(3R)-3-[4-амино-3-[4-(2,6-дифторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (450 мг, 0,86 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (40 мл). CF₃COOH (10 мл) добавляли по каплям при перемешивании при 25°C на протяжении 10 мин, полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при 25°C и затем концентрировали под вакуумом. Полученный в результате раствор разбавляли дихлорметаном и промывали водным карбонатом натрия и рассолом. Органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 410 мг 3-[4-(2,6-дифторфенокси)фенил]-1-[(3R)пиперидин-3-ил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин в виде белого твердого вещества.

Этап 3.

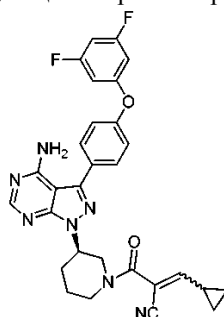
В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор 3-[4-(2,6-дифторфенокси)фенил]-1-[(3R)пиперидин-3-ил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (300 мг, 0,71 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (30 мл), триэтиламин (220 мг, 2,17 ммоль, 3,0 экв.), НАТУ (400 мг, 1,05 ммоль, 1,5 экв.) и 2-цианоуксусную кислоту (90 мг, 1,06 ммоль, 1,5 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в

течение 10 ч при 25°C, затем промывали водой и рассолом. Органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали дихлорметаном/метанолом (10/1) с получением 230 мг (60%) 3-[(3R)-3-[4-амино-3-[4-(2,6-дифторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрила в виде белого твердого вещества.

Этап 4.

В 10-мл запаиваемую трубку помещали раствор 3-[(3R)-3-[4-амино-3-[4-(2,6-дифторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрила (150 мг, 0,31 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (5 мл), пиперидин (78 мг, 0,92 ммоль, 3,0 экв.) и циклопропанкарбальдегид (64 мг, 0,91 ммоль, 3,0 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при 25°C и затем концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли 10 мл дихлорметана, и раствор промывали насыщенным водным хлоридом аммония, водой и рассолом. Органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали дихлорметаном/метанолом (20/1) с получением 36 мг (21%) 2-[(3R)-3-[4-амино-3-[4-(2,6-дифторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]карбонил]-3-циклопропилпроп-2-еннитрила в виде белого твердого вещества. LC-MS: (ES, m/z): 542 [M+H]. ¹H-ЯМР: (CDCl₃, ppm): δ 8,27 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,11 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 2,01-2,29 (m, 4H), 1,94 (m, 2H), 0,83-1,31 (m, 4H).

Пример 20. Синтез (R)-2-(3-(4-амино-3-(4-(3,5-дифторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрила



Этап 1.

В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу, продуемую и хранившуюся под инертной атмосферой азота, помещали трет-бутил-(3R)-3-[4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (400 мг, 0,90 ммоль, 1,00 экв.), 2-[4-(3,5-дифторфенокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (360 мг, 1,08 ммоль, 1,20 экв.), карбонат натрия (190 мг, 1,79 ммоль, 1,99 экв.), диметиловый эфир этиленгликоля (50 мл), воду (15 мл) и Pd(PPh₃)₄ (52 мг, 0,04 ммоль, 0,05 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при 80°C и затем концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали дихлорметаном/метанолом (100/1) с получением 340 мг (72%) трет-бутил-(3R)-3-[4-амино-3-[4-(3,5-дифторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества.

Этап 2.

В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор трет-бутил-(3R)-3-[4-амино-3-[4-(3,5-дифторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (340 мг, 0,65 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (50 мл) с последующим добавлением по каплям при перемешивании трифторуксусной кислоты (10 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре и затем концентрировали под вакуумом. Полученный в результате раствор разбавляли 20 мл воды. Значение pH раствора довели до >7 с помощью карбоната натрия и затем экстрагировали дихлорметаном, и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 210 мг (76%) 3-[4-(3,5-дифторфенокси)фенил]-1-[(3R)пиперидин-3-ил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин в виде коричневого твердого вещества.

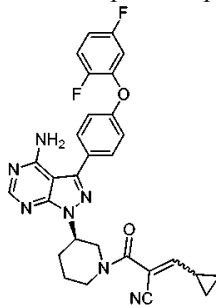
Этап 3.

В 100-мл круглодонную колбу, помещали раствор 3-[4-(3,5-дифторфенокси)фенил]-1-[(3R)пиперидин-3-ил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (210 мг, 0,50 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (50 мл), 2-цианоуксусную кислоту (63 мг, 0,74 ммоль, 1,50 экв.) и 1-[(1H-имидазол-1-ил)карбонил]-1H-имидазол (120 мг, 0,74 ммоль, 1,50 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре и затем разбавляли дихлорметаном. Полученную в результате смесь промывали NH₄Cl, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали дихлорметаном/метанолом (100:1) с получением 150 мг (62%) 3-[(3R)-3-[4-амино-3-[4-(3,5-дифторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрила в виде белого твердого вещества.

Этап 4.

В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор 3-[(3R)-3-[4-амино-3-[4-(3,5-дифторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрила (150 мг, 0,31 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (20 мл), циклопропанкарбальдегид (64 мг, 0,91 ммоль, 3,00 экв.), пиперидин (13 мг, 0,15 ммоль, 0,50 экв.) и дихлорметан (5 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре и затем концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали дихлорметаном/метанолом (100:1) с получением 70 мг (42%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. LC-MS: (ES, m/z): 542 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃, ppm) 8,405 (1H, s), 7,762-7,715 (2H, m), 7,282-7,223 (2H, m), 6,656-6,575 (4H, m), 6,696 (2H, s), 5,022-4,924 (1H, m), 4,8-2,9 (4H, m), 2,424-2,301 (2H, m), 2,271-2,259 (3H, d), 1,295-1,228 (2H, t), 0,903-0,892 (2H, d).

Пример 21. Синтез (R)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,5-дифторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрила



Этап 1.

В 500-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали раствор гидроксида натрия (3,9 г, 162,50 ммоль, 1,7 экв.) в N,N-диметилформамиде (200 мл). После этого добавляли по каплям при перемешивании при 0°C на протяжении 20 мин раствор 1-фтор-4-нитробензола (13,6 г, 96,39 ммоль, 1,00 экв.) в N,N-диметилформамиде (50 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 25°C и затем добавляли CuCl (9,6 г, 96,97 ммоль, 1,0 экв.) с последующим добавлением раствора 2,5-дифторфенола (15,5 г, 119,15 ммоль, 1,2 экв.) в N,N-диметилформамиде (50 мл) по каплям при перемешивании при 25°C на протяжении 10 мин. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при 100°C на масляной бане и затем разбавляли водой и промывали эфиром, водой и рассолом. Реакционную смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали этилацетатом/петролейным эфиром (1/8) с получением 19,5 г (81%) 1,4-дифтор-2-(4-нитрофенокси)бензола в виде коричневого твердого вещества.

Этап 2.

В 500-мл 3-горлую круглодонную колбу, продутую и хранившуюся под инертной атмосферой азота, помещали раствор 1,4-дифтор-2-(4-нитрофенокси)бензола (19,5 г, 77,63 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (200 мл) и никель Ренея (2 г). После этого добавляли раствор гидразин гидрата (11,66 г) в метаноле (50 мл) по каплям при перемешивании при 25°C на протяжении 15 мин. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при 25°C и затем фильтровали, фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли этилацетатом, промывали водой и рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 16 г (93%) 4-(2,5-дифторфенокси)анилина в виде черного масла.

Этап 3.

В 250-мл 4-горлую круглодонную колбу помещали 4-(2,5-дифторфенокси)анилин (9 г, 40,69 ммоль, 1,00 экв.), соляную кислоту (37%) (10,2 г, 100 ммоль, 2,5 экв.) и воду (20 мл). Раствор NaNO₂ (3,1 г, 44,93 ммоль, 1,10 экв.) в воде (10 мл) добавляли по каплям при перемешивании при 0°C за 5 мин. После перемешивания при 0°C в течение 30 мин смесь вносили в раствор NaI (18 г, 120,00 ммоль, 3,0 экв.) в воде (20 мл) по каплям при перемешивании при 25°C. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при 25°C и затем экстрагировали этил ацетатом, и органические слои объединяли. Объединенные органические слои промывали водой и рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 10,5 г (78%) 1,4-дифтор-2-(4-иодфенокси)бензола в виде коричневого масла.

Этап 4.

В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу, продутую и хранившуюся под инертной атмосферой азота, помещали раствор 1,4-дифтор-2-(4-иодфенокси)бензола (2 г, 6,02 ммоль, 1,00 экв.) в N,N-диметилформамиде (50 мл), 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (1,68 г, 6,62 ммоль, 1,10 экв.), ацетат калия (1,76 г, 17,93 ммоль, 3,0 экв.) и Pd(OAc)₂ (68 мг, 0,30 ммоль, 0,05 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при 85°C на масляной бане и затем разбавляли водой. Полученный в результате раствор экстрагировали этилацетатом, и органические слои объединяли. Объединенные органические слои промывали водой и рассолом и

высушивали над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали этилацетатом/петролевым эфиром (1/8) с получением 1,5 г (75%) 2-[4-(2,5-дифторфенокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана в виде светло-желтого твердого вещества.

Этап 5.

В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу, продутую и хранившуюся под инертной атмосферой азота, помещали раствор трет-бутил-(3R)-3-[4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,13 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане/H₂O (100/30 мл), 2-[4-(2,5-дифторфенокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (420 мг, 1,26 ммоль, 1,1 экв.), карбонат натрия (240 мг, 2,26 ммоль, 2,0 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (65 мг, 0,06 ммоль, 0,05 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при 90°C на масляной бане и затем концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли водой и полученный в результате раствор экстрагировали дихлорметаном, и органические слои объединяли. Объединенные органические вещества промывали рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток загружали на силикагель и элюировали дихлорметаном/метанолом (10/1) с получением 510 мг (87%) трет-бутил-(3R)-3-[4-амино-3-[4-(2,5-дифторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества.

Этап 6.

В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор трет-бутил (3R)-3-[4-амино-3-[4-(2,5-дифторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (450 мг, 0,86 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (40 мл). После этого добавляли CF₃COOH (10 мл) по каплям при перемешивании при 25°C на протяжении 5 мин. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при 25°C и затем концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли дихлорметаном, полученную в результате смесь промывали водным карбонатом натрия и рассолом и высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали под вакуумом с получением 400 мг (99%) 3-[4-(2,5-дифторфенокси)фенил]-1-[(3R)пиперидин-3-ил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин в виде белого твердого вещества.

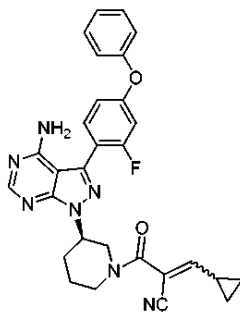
Этап 7.

В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор 3-[4-(2,5-дифторфенокси)фенил]-1-[(3R)пиперидин-3-ил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (300 мг, 0,71 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (30 мл), НАТУ (400 мг, 1,05 ммоль, 1,5 экв.), триэтиламин (220 мг, 2,17 ммоль, 3,0 экв.) и 2-цианоуксусную кислоту (90 мг, 1,06 ммоль, 1,5 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 10 ч при 25°C и затем промывали водой и рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали дихлорметаном/метанолом (10/1) с получением 200 мг (58%) 3-[(3R)-3-[4-амино-3-[4-(2,5-дифторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрила в виде белого твердого вещества.

Этап 8.

В 10-мл запаиваемую трубку помещали раствор 3-[(3R)-3-[4-амино-3-[4-(2,5-дифторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрила (150 мг, 0,31 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (5 мл), пиперидин (78 мг, 0,92 ммоль, 3,0 экв.) и циклопропанкарбальдегид (64 мг, 0,91 ммоль, 3,0 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при 25°C и затем концентрировали под вакуумом. Полученный в результате раствор разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным водным хлоридом аммония, водой и рассолом. Органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали дихлорметаном/метанолом (20/1) с получением 38 мг (23%) 2-[(3R)-3-[4-амино-3-[4-(2,5-дифторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]карбонил]-3-циклопропилпроп-2-еннитрила в виде белого твердого вещества. LC-MS (ES, m/z): 542 [M+H], ¹H-ЯМР (CDCl₃, ppm): δ 8,51 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,12 (m, 3H), 6,88 (m, 2H), 6,51 (d, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,95 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,20 (m, 2H), 0,78 (m, 2H).

Пример 22. Синтез (R)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(фенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрила



Этап 1.

В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу, продутую и хранившуюся под инертной атмосферой азота, помещали трет-бутил-(3R)-3-[4-амино-3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (400 мг, 0,90 ммоль, 1,00 экв.), (2-фтор-4-феноксифенил)бороновую кислоту (250 мг, 1,08 ммоль, 1,20 экв.), карбонат натрия (190 мг, 1,79 ммоль, 1,99 экв.), диметиловый эфир этиленгликоля (50 мл), воду (15 мл) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (52 мг, 0,04 ммоль, 0,05 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при 80°C и затем концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали дихлорметаном/метанолом (100/1) с получением 320 мг (70%) трет-бутил-(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества.

Этап 2.

В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор трет-бутил-(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (320 мг, 0,63 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (50 мл). После этого добавляли по каплям при перемешивании трифторуксусную кислоту (10 мл). Полученный в результате раствор перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре и затем концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли водой и значение pH раствора довели до >7 с помощью карбоната натрия. Полученный в результате раствор экстрагировали дихлорметаном и органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 190 мг (74%) 3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1-[(3R)пиперидин-3-ил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина в виде коричневого твердого вещества.

Этап 3.

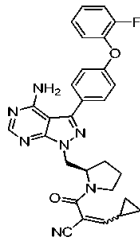
В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор 3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1-[(3R)пиперидин-3-ил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (190 мг, 0,47 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (50 мл), 2-цианоуксусную кислоту (60 мг, 0,71 ммоль, 1,50 экв.) и 1-[(1Н-имидазол-1-ил)карбонил]-1Н-имидазол (114 мг, 0,70 ммоль, 1,50 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре и затем разбавляли дихлорметаном. Полученную в результате смесь промывали NH_4Cl и высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали дихлорметаном/метанолом (100:1) с получением 100 мг (45%) 3-[(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрила в виде белого твердого вещества.

Этап 4.

В 50-мл круглодонную колбу, помещали раствор 3-[(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрила (100 мг, 0,21 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (20 мл), циклопропанкарбальдегид (45 мг, 0,64 ммоль, 3,00 экв.), пиперидин (9 мг, 0,11 ммоль, 0,50 экв.) и дихлорметан (5 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре и затем концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали дихлорметаном/метанолом (100:1) с получением 24 мг (24%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, LC-MS (ES, m/z): 524 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , ppm): 8,397 (1H, s), 7,628-7,427 (3H, m), 7,283-7,231 (1H, m), 7,203-7,124 (2H, m), 6,979-6,866 (2H, m), 6,722 (1H, s), 5,717 (2H, s), 4,973 (1H, s), 4,8-3,1 (4H, m), 2,581-2,045 (5H, m), 1,329-1,228 (2H, m), 0,893 (2H, m).

Действуя, как описано выше, но используя ацетальдегид вместо циклопропанкарбальдегида, синтезировали (R)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-еннитрил.

Пример 23. Синтез (R)-2-((4-амино-3-(4-(2-фторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрила



Этап 1.

В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали раствор 2-фторфенола (2,6 г, 23,19 ммоль, 1,00 экв.) в N,N-диметилформамиде (30 мл) и CuCl (2,2 г, 2,41 экв.). После этого добавляли порциями гидрид натрия (1,34 г, 55,83 ммоль, 0,86 экв.) и затем 1-фтор-4-нитробензол (2,8 г, 19,84 ммоль, 0,67 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 5 ч при 100°C на масляной бане и полученный в результате раствор разбавляли водой/льдом. Водную смесь экстрагировали этилацетатом, органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем и при элюировании этилацетатом/петролевым эфиром (1:100) получали 1,7 г (31%) 1-(2-фторфенокси)-4-нитробензола в виде светло-желтого твердого вещества.

Этап 2.

В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали раствор 1-фтор-2-(4-нитрофенокси)бензола (5 г, 21,44 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле/H₂O (2/1=об./об.) (100 мл) и NH₄Cl (1 г, 18,70 ммоль, 0,87 экв.). После этого добавляли порциями Fe (7 г, 5,83 экв.) при 80°C за 20 мин. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч с обратным холодильником на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали в водяной бане. Твердые вещества отфильтровывали, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Полученный в результате раствор экстрагировали этилацетатом, органические слои объединяли и высушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали под вакуумом с получением 3,2 г (73%) 4-(2-фторфенокси)анилина в виде светло-желтого твердого вещества.

Этап 3.

В 250-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали 4-(2-фторфенокси)анилин (2 г, 9,84 ммоль, 1,00 экв.) и 37% соляную кислоту (20 мл). Порциями при 0°C добавляли NaNO₂ (800 мг, 11,59 ммоль, 1,18 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем добавляли мочевины (1 г, 16,65 ммоль, 1,69 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин и вливали в раствор KI (10 г) в воде (20 мл) при комнатной температуре. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и экстрагировали этилацетатом, органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали этилацетатом/петролевым эфиром (1:100; 1:50) с получением 1 г (32%) 1-фтор-2-(4-иодфенокси)бензола в виде светло-желтого твердого вещества.

Этап 4.

В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу, продутую и хранившуюся под инертной атмосферой азота, помещали раствор 1-(2-фторфенокси)-4-иодбензола (3,3 г, 10,51 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (50 мл). n-Бутиллитий добавляли по каплям (4,4 мл) при перемешивании при -78°C. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 10 мин при -78°C и затем трис-(пропан-2-ил)борат (2,1 г, 11,17 ммоль, 1,06 экв.) добавляли по каплям при перемешивании при -78°C на протяжении 10 мин. Полученный в результате раствор перемешивали в то время, пока температура нагревалась от -78°C до комнатной температуры. Затем реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного NH₄Cl и концентрировали под вакуумом. Полученный в результате раствор разбавляли 10% водным гидроксидом калия и затем промывали эфиром. pH водного раствора довели до 2-4 с помощью соляной кислоты (37%). Полученный в результате раствор экстрагировали этилацетатом, органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, и концентрировали под вакуумом с получением 2,2 г (90%) [4-(2-фторфенокси)фенил]бороновой кислоты в виде белого твердого вещества.

Этап 5.

В 100-мл 3-горлую круглодонную колбу, продутую и хранившуюся под инертной атмосферой азота, помещали раствор трет-бутил-(2R)-2-([4-амино-3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил)пирролидин-1-карбоксилата (300 мг, 0,68 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане/H₂O (7/3=об./об.) (30 мл), [4-(2-фторфенокси)фенил]бороновую кислоту (500 мг, 2,16 ммоль, 3,19 экв.), карбонат натрия (500 мг, 4,72 ммоль, 6,99 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (200 мг, 0,17 ммоль, 0,26 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали на протяжении ночи при 100°C на масляной бане и затем концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем с дихлорметаном/метанолом (100:1) с получением 0,2 г (59%) трет-бутил-(2S)-2-([4-амино-3-[4-(2-фторфенокси)фенил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил)пирролидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества.

Этап 6.

В 100-мл круглодонную колбу, продутую и хранившуюся под инертной атмосферой азота, помещали раствор трет-бутил-2-((4-амино-3-[4-(2-фторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил)пирролидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,40 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (20 мл) и трифторуксусную кислоту (10 г, 87,70 ммоль, 221,25 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре и затем концентрировали под вакуумом. Полученный в результате раствор разбавляли 10% водным карбонатом натрия, раствор экстрагировали дихлорметаном и органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 0,1 г (62%) 3-[4-(2-фторфенокси)фенил]-1-((2R)пирролидин-2-илметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин в виде светло-желтого твердого вещества.

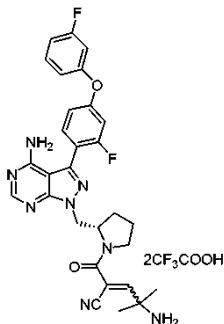
Этап 7.

В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор 3-[4-(2-фторфенокси)фенил]-1-((2R)пирролидин-2-илметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (100 мг, 0,25 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (10 мл), 1-[(1H-имидазол-1-ил)карбонил]-1H-имидазол (80 мг, 0,49 ммоль, 1,25 экв.) и 2-цианоуксусную кислоту (50 мг, 0,59 ммоль, 3,80 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и затем концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем с дихлорметаном/метанолом (100:1; 50:1) с получением 0,05 г (43%) 3-[(2R)-2-((4-амино-3-[4-(2-фторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил)пирролидин-1-ил]-3-оксопропаннитрила в виде светло-желтого твердого вещества.

Этап 8.

В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор 3-[(2R)-2-((4-амино-3-[4-(2-фторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил)пирролидин-1-ил]-3-оксопропаннитрила (50 мг, 0,11 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (10 мл), пиперидин (50 мг, 0,59 ммоль, 6,73 экв.) и циклопропанкарбальдегид (50 мг, 0,71 ммоль, 5,54 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и затем концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали дихлорметаном/метанолом (100:1; 50:1) с получением 0,0179 г (32%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS (ES, m/z): 524 [M+H]⁺, ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃, ppm): 8,396 (1H, s), 7,689-7,628 (2H, m), 7,284-7,085 (6H, m), 6,825-6,798 (1H, d), 5,663 (2H, s), 4,868 (1H, d), 4,676 (2H, d), 3,708-3,470 (2H, m), 2,060-1,980 (5H, m), 1,226 (2H, t), 0,873 (2H, s).

Пример 24. Синтез (S)-4-амино-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-еннитрила бис-(2,2,2)-трифторацетата



Этап 1.

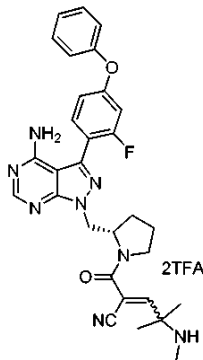
К раствору 3-((S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-3-оксопропаннитрила (245 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил 2-метил-1-оксопропан-2-илкарбамата (935 мг, 5 ммоль, 10 экв.) в диоксане (30 мл) добавляли 0,5 мл пиперидина, 1 каплю AcOH и 2 г молекулярных сит 4Å. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 6 ч при 110°C. Твердые вещества отфильтровывали, фильтрат разбавляли 200 мл этилацетата, промывали рассолом, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью колонки с силикагелем (этилацетат/MeOH 10/1) с получением 60 мг трет-бутил-5-((S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-4-циано-2-метил-5-оксопент-3-ен-2-илкарбамата в виде белого твердого вещества.

Этап 2.

К раствору трет-бутил-5-((S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-4-циано-2-метил-5-оксопент-3-ен-2-илкарбамата (60 мг, 0,091 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли CF₃COOH (5 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем концентрировали и очищали на Prep-HPLC. Условия: (1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): колонка, SunFire Prep C18, 19×150 мм 5 мкм; мобильная фаза, вода с 0,05% TFA и CH₃CN (от 40% CH₃CN до 100% за 20 мин); детектор, 254 нм с получением 12 мг указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. LC-MS: m/z 559 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃, ppm): δ 13,19 (s, 1H), 10,97 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,51-7,37 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,00-6,84 (m, 5H),

4,87-4,72 (m, 3H), 3,65-3,50 (m, 2H), 2,15-1,76 (m, 4H), 1,56-1,52 (d, 6H).

Пример 25. Синтез 2-((S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метил-4-(метиламино)пент-2-еннитрила бис-(2,2,2)-трифторацетата



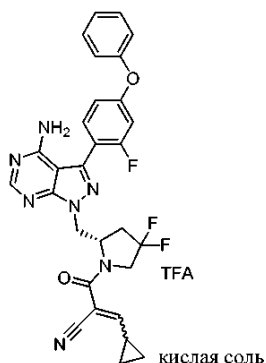
Этап 1.

К раствору 3-((S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-3-оксопропаннитрила (236 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.) и трет-бутилметил(2-метил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (2,01 г, 10 ммоль, 20 экв.) в диоксане (30 мл) добавляли 0,5 мл пиперидина, 1 каплю AcOH и 2 г молекулярных сит 4Å. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 6 ч при 110°C. Твердые вещества отфильтровывали, фильтрат разбавляли 50 мл ЕА, промывали рассолом, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (от ЕА до ЕА/MeOH 10/1) с получением 60 мг трет-бутил-5-((S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-4-циано-2-метил-5-оксопент-3-ен-2-ил(метил)карбамата в виде белого твердого вещества.

Этап 2.

К раствору трет-бутил-5-((S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-4-циано-2-метил-5-оксопент-3-ен-2-ил(метил)карбамата (60 мг, 0,092 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли 1,5 мл CF₃COOH. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, концентрировали и остаток очищали на Prep-HPLC. Условия: (1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): колонка, SunFire Prep C18, 19×150 мм 5 мкм; мобильная фаза, вода с 0,05%TFA и CH₃CN (от 40% CH₃CN до 100% за 20 мин); детектор, 254 нм с получением 12 мг соли указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. LC-MS: m/z 555 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃+D₂O, ppm): 8,32 (s, 1H), 7,51-7,41 (m, 4H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,13 (d, J=8,0 Гц, 2H), 6,96-6,94 (m, 1H), 6,85 (dd, J=11,6 Гц, 2,0 Гц, 1H), 4,88-4,68 (m, 3H), 3,69-3,53 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,17-1,80 (m, 4H), 1,48-1,45 (d, 6H).

Пример 26. Синтез соли трифторуксусной кислоты (S)-2-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-4,4-дифторпирролидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрила



Этап 1.

В раствор 1-трет-бутил-2-метил-(2S)-4,4-дифторпирролидин-1,2-дикарбоксилата (900 мг, 3,39 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли LiBH₄ (200мг, 9,1 ммоль, 2,7 экв.) отдельными порциями при 0°C. Полученный в результате раствор перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре, затем разбавляли ЕА и промывали водой и рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 0,8 г трет-бутил-(2S)-4,4-дифтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата в виде красноватого масла.

Этап 2.

Под азотом к раствору 3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (2,61 г, 10,00 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-(2S)-4,4-дифтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (2,37 г, 9,99 ммоль, 1,00 экв.) и TPP (4 г, 15,2 ммоль, 1,50 экв.) в THF добавляли DIAD (3,00 г, 15,0 ммоль, 1,50 экв.) при 0°C за 30 мин.

Полученный в результате раствор перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Затем смесь концентрировали под вакуумом и остаток загружали на колонку с силикагелем с дихлорметаном/этилацетатом (3/1) с получением 1 г трет-бутил-(2S)-2-([4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил)-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилата в виде красноватого масла.

Этап 3.

Под атмосферой азота суспензию трет-бутил (2S)-2-([4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил)-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилата (800 мг, 1,67 ммоль, 1,00 экв.), (2-фтор-5-феноксибензил)бороновой кислоты (480 мг, 2,07 ммоль, 1,20 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (140 мг, 0,17 ммоль, 0,10 экв.), карбоната натрия (0,53 г, 5,00 ммоль, 3,00 экв.) в 1,4-диоксане/воде (40/10 мл) перемешивали при 80°C на протяжении ночи. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали этилацетатом/петролевым эфиром (от 1:2 до 3:1) с получением 0,6 г (67%) трет-бутил-(2S)-2-[[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксибензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилата в виде красноватого твердого вещества.

Этап 4.

К раствору трет-бутил-(2S)-2-[[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксибензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил]-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилата (600 мг, 1,11 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (10 мл) добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (2 мл). Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали под вакуумом с получением 0,85 г (неочищенной) соли трифторуксусной кислоты 1-[[[(2S)-4,4-дифторпирролидин-2-ил]метил]-3-(2-фтор-4-феноксибензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин] в виде коричневого полутвердого вещества.

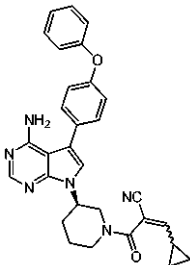
Этап 5.

К раствору 1-[[[(2S)-4,4-дифторпирролидин-2-ил]метил]-3-(2-фтор-4-феноксибензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин] (850 мг, неочищенный), 2-цианоуксусной кислоты (120 мг, 1,31 ммоль, 1,29 экв.) и TEA (650 мг, 6,45 ммоль, 5,00 экв.) в дихлорметане (30 мл) добавляли NATU (500 мг, 1,32 ммоль, 1,29 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь разбавляли DCM, промывали HCl (2н.), нас. NaHCO₃, рассолом, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии (SiO₂, DCM:MeOH=30:1) с получением 0,4 г (77%) 3-[[[(2S)-2-[[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксибензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил]-4,4-дифторпирролидин-1-ил]-3-оксопропаннитрила в виде бледно-желтого твердого вещества.

Этап 6.

Раствор 3-[[[(2S)-2-[[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксибензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил]-4,4-дифторпирролидин-1-ил]-3-оксопропаннитрила (120 мг, 0,24 ммоль, 1,00 экв.), циклопропанкарбальдегида (80 мг, 1,14 ммоль, 5,00 экв.), пиперидина (41 мг, 0,48 ммоль, 2,00 экв.) в этаноле (10 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на Prep-HPLC. Условия: (1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): колонка, SunFire Prep C18, 19×150 мм 5 мкм; мобильная фаза, вода с 0,05%TFA и CH₃CN (от 40% CH₃CN до 100% за 20 мин); детектор, 254 нм, с получением 24 мг (18%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. LC-MS m/z 560 (M+1). ¹H-ЯМР(400 МГц, CDCl₃, ppm): 11,94 (brs, 1H) 8,29 (s, 1H), 7,55-7,45 (m, 3H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,14 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,00 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,90-6,87 (m, 1H), 6,07 (brs, 1H), 4,97-5,05 (m, 1H), 4,70-4,67 (m, 1H), 3,94-3,77 (m, 2H), 2,10 (s, 1H), 1,45-1,36 (m, 2H), 1,27-1,14 (m, 2H).

Пример 27. Синтез (R)-2-(3-(4-амино-5-(4-феноксибензил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрила



Этап 1.

К раствору 4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (10 г, 65,12 ммоль, 1,0 экв.) и (S)-трет-бутил-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (13,0 г, 65,12 ммоль, 1,0 экв.) и PPh₃ (34,20 г, 130,24 ммоль, 2,0 экв.) в THF (400 мл) добавляли DEAD (22,68 г, 130,24 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C. Полученную в результате смесь перемешивали и нагревали до к.т. в течение 12 ч. Реакционную смесь очищали с помощью колонки (10% EtOAc в петролейном эфире) с получением (R)-трет-бутил-3-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2,1 г, выход 10%) в виде бесцветного масла.

Этап 2.

Смесь (R)-трет-бутил-3-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,7 г, 5,05 ммоль) и NIS (1,25 г, 5,55 ммоль) в DMF (20 мл) перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. К смеси добавляли воду, экстрагировали EA, объединенные органические слои высушивали и очищали с помощью колонки с получением (R)-трет-бутил-3-(4-хлор-5-иод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2,0 г, выход 86%).

Этап 3.

Раствор (R)-трет-бутил-3-(4-хлор-5-иод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2,0 г, 4,32 ммоль) в IPA, насыщенной NH_3 (20 мл), перемешивали при 100°C в течение 12 ч в 100 мл автоклаве. Органический слой концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюировали PE:EtOAc=1:1) с получением (R)-трет-бутил-3-(4-амино-5-иод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,5 г, выход 78%).

Этап 4.

Смесь (R)-трет-бутил-3-(4-амино-5-иод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (250 мг, 0,56 ммоль), 4-феноксифенилбороновой кислоты (133 мг, 0,62 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (100 мг) и Na_2CO_3 (150 мг, 1,41 ммоль) в диоксане/ H_2O (40/10 мл) перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью Pre-TLC с получением (R)-трет-бутил-3-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (150 мг, выход 55%).

Этап 5.

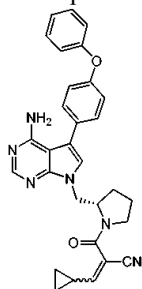
К смеси (R)-трет-бутил-3-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (150 мг, 0,31 ммоль) в 10 мл DCM добавляли TPA (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Удаляли растворитель и добавляли нас. NaHCO_3 (10 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой высушивали и концентрировали с получением (R)-5-(4-феноксифенил)-7-(пиперидин-3-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (100 мг, выход 83%), который подвергали следующему этапу без какой-либо дополнительной очистки.

Этап 6.

К смеси (R)-5-(4-феноксифенил)-7-(пиперидин-3-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (100 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.), 2-циано-3-циклопропилакриловой кислоты (45 мг, 0,32 ммоль, 1,2 экв.) и DIPEA (102 мг, 0,78 ммоль, 3 экв.) в 10 мл DCM добавляли HATU (150 мг, 0,40 ммоль, 1,5 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при к.т. под N_2 . Реакционную смесь очищали с помощью Pre-TLC с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, выход 54%). LC-MS: m/z 505,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0,826-0,837 (m, 2H), 1,147-1,183 (m, 6H), 1,744-2,210 (m, 5H), 4,661-4,699 (m, 1H), 5,212-5,226 (m, 2H), 6,499-6,524 (m, 1H), 6,921-7,367 (m, 10H) и 8,223 (s, 1H).

Действуя, как описано выше, но используя 2-(2-фтор-4-феноксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан и 2-(4-(3,5-дифторфенокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан вместо 4-феноксифенилбороновой кислоты, получали (R)-2-(3-(4-амино-5-(2-фтор-4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрил LC-MS m/z 523,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ и (R)-2-(3-(4-амино-5-(4-(3,5-дифторфенокси)фенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрил. LC-MS m/z 541,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ соответственно.

Пример 28. Синтез (S)-2-{2-[4-амино-5-(4-феноксифенил)пирроло[2,3-d]пиримидин-7-илметил]пирролидин-1-карбонил}-3-циклопропилакрилонитрила



Этап 1.

К раствору 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (8,0 г, 52,32 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (40 мл) добавляли NIS (15,7 г, 57,55 ммоль, 1,1 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду (40 мл), экстрагировали EtOAc. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением 4-хлор-5-иод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (14,6 г, выход 100%).

Этап 2.

К раствору 4-хлор-5-иод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (4,0 г, 14,34 ммоль, 1,0 экв.), (S)-трет-бутил-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (4,04 г, 20,08 ммоль, 1,4 экв.) и PPh_3 (7,5 г, 28,68 ммоль, 2,0 экв.) в сухом THF (30 мл) добавляли по каплям DIAD (5,80 г, 28,68 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C.

Смесь перемешивали при к.т. в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюировали PE:EtOAc=1:1) с получением трет-бутилового эфира (S)-2-(4-хлор-5-иод-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-илметил)пирролидин-1-карбоновой кислоты (5,1 г, выход 77%).

Этап 3.

Раствор трет-бутилового эфира (S)-2-(4-хлор-5-иод-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-илметил)пирролидин-1-карбоновой кислоты (3,5 г, 6,93 ммоль) в MeOH (насыщенном NH_3) перемешивали при 100°C и на протяжении ночи в 100-мл запаянной трубке. Органический слой концентрировали под пониженным давлением для обеспечения белого твердого вещества, которое очищали с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании PE:EtOAc=1:1 с получением трет-бутилового эфира (S)-2-(4-амино-5-иод-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-илметил)пирролидин-1-карбоновой кислоты (2,7 г, выход 87,98%).

Этап 4.

Раствор трет-бутилового эфира (S)-2-(4-амино-5-иод-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-илметил)пирролидин-1-карбоновой кислоты (500,00 мг, 1,13 ммоль, 1,0 экв.), 4-феноксифенилбороновой кислоты (240,00 мг, 1,13 ммоль, 1,0 экв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (100,00 мг) и Na_2CO_3 (300,00 мг, 2,83 ммоль, 2,5 экв.) в диоксане/ H_2O (40/10 мл) перемешивали при 90°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью Pre-TLC с получением трет-бутилового эфира (S)-2-[4-амино-5-(4-феноксифенил)пирроло[2,3-d]пиримидин-7-илметил]пирролидин-1-карбоновой кислоты (500 мг, выход 91%).

Этап 5.

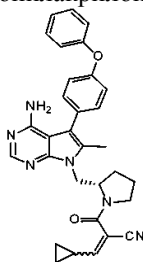
К раствору трет-бутилового эфира (S)-2-[4-амино-5-(4-феноксифенил)пирроло[2,3-d]пиримидин-7-илметил]пирролидин-1-карбоновой кислоты (500 мг, 1,03 ммоль) в 10 мл DCM добавляли TFA (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением (S)-5-(4-феноксифенил)-7-пирролидин-2-илметил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламина (400 мг), который подвергали следующему этапу без какой-либо дополнительной очистки.

Этап 6.

К смеси (S)-5-(4-феноксифенил)-7-пирролидин-2-илметил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламина (100 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.), 2-циано-3-циклопропилакриловой кислоты (45 мг, 0,32 ммоль, 1,2 экв.) и DIEA (102 мг, 0,78 ммоль, 3,0 экв.) в 10 мл DCM добавили HATU (150 мг, 0,40 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при к.т. под N_2 . Смесь очищали с помощью Pre-TLC с получением указанного в заголовке соединения (71 мг). LC-MS: m/z 486,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Действуя, как описано выше, но используя 3,5-дифторфеноксифенилбороновую кислоту и 2-фтор-4-феноксифенил-бороновую кислоту вместо 4-феноксифенилбороновой кислоты, получали (S)-2-(2-{4-амино-5-[4-(3,5-дифторфенокси)фенил]пирроло[2,3-d]пиримидин-7-илметил}пирролидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрил LC-MS m/z 541,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ и (S)-2-{2-[4-амино-5-(2-фтор-4-феноксифенил)пирроло[2,3-d]пиримидин-7-илметил]пирролидин-1-карбонил}-3-циклопропилакрилонитрил. LC-MS m/z 523,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ соответственно.

Пример 29. Синтез (S)-2-(2-((4-амино-6-метил-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрила



Этап 1.

К раствору 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (10 г, 65,12 ммоль, 1,0 экв.) в THF (300 мл) добавляли NaH (5,30 г, 130,24 ммоль, 2 экв.) при 0°C. Спустя 3 ч добавляли бензолсульфонилхлорид (22,53 г, 130,24 ммоль, 2 экв.). Температуру подогревали до к.т. и оставляли на 1 ч. Реакционную смесь вливали в нас. NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Органические слои высушивали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (при элюировании с помощью 10% EtOAc в PE) с получением 4-хлор-7-(фенилсульфонил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина в качестве коричневого твердого вещества (4,5 г, выход 24%).

Этап 2.

К раствору 4-хлор-7-(фенилсульфонил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (3 г, 12,6 ммоль, 1,0 экв.) и TMEDA (3,0 мл, 18,9 ммоль, 1,5 экв.) в THF (120 мл) добавляли н-бутиллитий (7,5 мл, 18,9 ммоль, 1,5 экв.) при -78°C. Через 3 мин добавляли CH_3I (3,7 мл, 59,2 ммоль, 4,7 экв.). Через 3 ч реакционную смесь подогревали до к.т. на протяжении 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением нас. NH_4Cl (10 мл) при -78°C. Добавляли EtOAc (200 мл) и воду (100 мл). Органический слой отделяли, высушивали и концен-

трировали с получением 4-хлор-6-метил-7-(фенилсульфонил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина в виде коричневого твердого вещества (6,7 г, выход 90%).

Этап 3.

К раствору 4-хлор-6-метил-7-(фенилсульфонил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (10 г, 32,5 ммоль, 1,0 экв.) в THF (400 мл) добавляли трет-бутоксид калия (18,23 г, 163,0 ммоль, 5 экв.) и перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Добавляли нас. NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали EtOAc. Органические слои отделяли, высушивали и концентрировали с получением 4-хлор-6-метил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина в виде коричневого твердого вещества (2,7 г, выход 50%).

Этап 4.

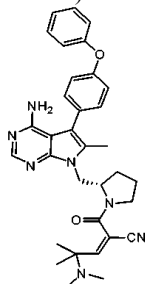
К раствору 4-хлор-6-метил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (1,0 г, 5,97 ммоль, 1,0 экв.) и (S)-трет-бутил-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (1,32 г, 6,57 ммоль, 1,1 экв.) и PPh₃ (3,03 г, 11,4 ммоль, 2,0 экв.) в THF (50 мл) добавляли DIEA (2,08 г, 11,94 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C. Полученную в результате смесь перемешивали и подогревали до к.т. в течение 12 ч. Удаляли растворитель и очищали с помощью колоночной хроматографии (при элюировании 10% EtOAc в PE) с получением (S)-трет-бутил-2-((4-хлор-6-метил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества (2,08 г, выход 100%).

Этап 5.

К раствору (S)-трет-бутил 2-((4-хлор-6-метил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата (1,0 г, 2,86 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (20 мл) добавляли NIS (0,675 г, 3,00 ммоль, 1,05 экв.) при 0°C. Полученную в результате смесь перемешивали и подогревали до к.т. в течение 12 ч. Удаляли растворитель и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением (S)-трет-бутил-2-((4-хлор-5-иод-6-метил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества (1,0 г, выход 77%), который превращали в указанное в заголовке соединение, как описано в примере 30 выше. LC-MS *m/z* 519,1 (M+H)⁺.

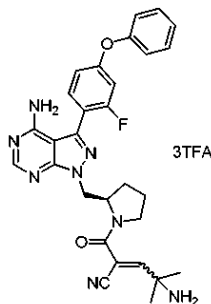
Действуя, как описано выше, но используя 2-(4-(3,5-дифторфенокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан и 2-(2-фтор-4-феноксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан вместо 4-феноксифенилбороновой кислоты, получали (S)-2-(2-((4-амино-5-(4-(3,5-дифторфенокси)фенил)-6-метил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрил LC-MS m/z 555,2 ($M+H$)⁺ и (S)-2-(2-((4-амино-5-(2-фтор-4-феноксифенил)-6-метил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрил LC-MS m/z 536,6 ($M+H$)⁺ соответственно.

Пример 30. Синтез (S)-2-(2-((4-амино-6-метил-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-(диметиламино)-4-метилпент-2-еннитрила



К раствору (S)-3-(2-((4-амино-6-метил-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-с]пиримидин-7-ил)метил)пирролидин-1-ил)-3-оксопропаннитрила (0,1 г, 0,21 ммоль, 1,0 экв.) в ЕтОН (2 мл) добавляли 2-(диметиламино)-2-метилпропаналь (0,06 г, 0,53 ммоль, 2,5 экв.) и пиперидина ацетат (5 мг). Полученный в результате раствор перемешивали при 70°C в течение 12 ч, концентрировали и очищали с помощью pre-HPLC с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (5 мг, выход 4%). LC-MS m/z 564,1 (M+H)⁺.

Пример 31. Синтез трис-(2,2,2-трифторацетатной) соли (R)-4-амино-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-ен-нитрила



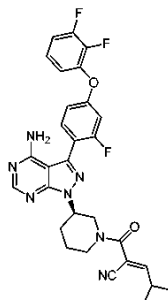
Этап 1. Раствор 3-((R)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-3-оксопропаннитрила (141 мг, 0,30 ммоль, 1,0 экв.), трет-бутил-2-метил-1-оксопропан-2-илкарбамата (1,12 г, 6,00 ммоль, 20,0 экв.), пиперидина (255 мг, 3,0 ммоль, 10,0 экв.) в 1,4-диоксане (15 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом. Остаток подвергали флэш-хроматографии при элюировании этилацетатом с получением (R)-трет-бутил-(5-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-4-циано-2-метил-5-оксопент-3-ен-2-ил)карбамата 90 мг в виде бледно-желтого твердого вещества.

Этап 2.

К раствору (R,E)-трет-бутил-(5-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-4-циано-2-метил-5-оксопент-3-ен-2-ил)карбамата (90 мг, 0,14 ммоль, 1 экв.) в 16 мл DCM добавляли по каплям 4 мл трифторуксусной кислоты. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Раствор концентрировали под сниженным давлением. Остаток очищали на Prep-HPLC. Условия: (1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): колонка, SunFire Prep C18, 19×150 мм 5 мкм; мобильная фаза, вода с 0,05%TFA и CH₃CN (от 40% CH₃CN до 100% за 20 мин); детектор, 254 нм с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-светло-желтого твердого вещества.

MS (ESI, пол. ион) m/z 541 (M+1). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, ppm): 12,23 (brs, 1H), 11,77 (brs, 1H), 10,36 (brs, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,95 (brs, 1H), 7,54-7,44 (m, 3H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,19-7,13 (m, 2H), 6,96 (d, J=8,8, 1H), 6,88 (d, J=11,2, 1H), 6,09 (brs, 1H), 4,88-4,74 (m, 3H), 4,76-4,55 (m, 2H), 3,68-3,58 (m, 2H), 2,17-1,74 (m, 4H), 1,56 (d, 6H).

Пример 32. Синтез (R)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-еннитрила



Этап 1.

К раствору 1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-иламина (3,0 г, 22,20 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (30 мл) добавляли NIS (6,7 г, 24,42 ммоль, 1,1 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи при 60°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и к реакционной смеси добавляли 10% вод. NaHCO₃ (150 мл). Твердое вещество отфильтровывали и перекристаллизовывали из растворителя DMF с получением 3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (4,0 г, выход 69%).

Этап 2.

К раствору 3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-иламина (4,0 г, 15,32 ммоль, 1,0 экв.), трет-бутилового эфира (S)-3-гидроксипиперидин-1-карбоновой кислоты (4,313 г, 21,44 ммоль, 1,4 экв.) и PPh₃ (8,031 г, 30,64 ммоль, 2,0 экв.) в сухом THF (200 мл) добавляли DIAD (4,658 г, 22,98 ммоль, 1,5 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 72 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматография на силикагеле (элюировали PE:EtOAc=1:1) с получением (R)-трет-бутил-3-(4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2,8 г, выход 41,2%).

Этап 3.

Раствор (R)-трет-бутил-3-(4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2,8 г, 6,16 ммоль, 1,0 экв.), 2-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,7 г, 6,16 ммоль, 1,0 экв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,28 г, 0,08 ммоль, 0,07 экв.) и Na_2CO_3 (1,7 г, 15,4 ммоль, 2,5 экв.) в диоксане/ H_2O (40/10 мл) перемешивали при 90°C на протяжении ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью Pre-TLC с получением (R)-трет-бутил-3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,7 г, выход 51,1%).

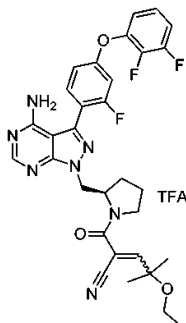
Этап 4.

К раствору (R)-трет-бутил-3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,7 г, 3,15 ммоль) в 20 мл DCM добавляли TFA (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Смесь промывали нас. NaHCO_3 (10 мл) и концентрировали с получением (R)-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (1,1 г, выход 80%).

Этап 5.

К смеси (R)-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (100 мг, 0,23 ммоль, 1,0 экв.), 2-циано-4-метил-пент-2-еновой кислоты (38 мг, 0,27 ммоль, 1,2 экв.) и DIEA (88 мг, 0,68 ммоль, 3,0 экв.) в 10 мл DCM добавляли HATU (130 мг, 0,34 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при к.т. под N_2 . Смесь очищали с помощью Pre-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, выход 40%). LC-MS: m/z^+ (562,2) ($\text{M}+\text{H}^+$) ^1H -ЯМР(400 МГц, CDCl_3): δ 0,784-1,186 (m, 7H), 1,765-2,254 (m, 5H), 2,861-4,937 (m, 4H), 6,218 (m, 0,4H), 6,857-7,600 (m, 6H), 8,255 (s, 1H) и 9,888 (m, 1H).

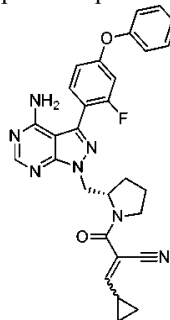
Пример 33. Синтез 2-((R)-2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-этокси-4-метилпент-2-еннитрила 2,2,2-трифторацетата



Раствор 3-((R)-2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-3-оксопропаннитрила (202,8 мг, 0,40 ммоль, 1,0 экв.), 2-этокси-2-метилпропаналя (232 мг, 2,00 ммоль, 5,0 экв.), пиперидина (68 мг, 0,80 ммоль, 2,0 экв.) в EtOH (20 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Летучую фазу удаляли под пониженным давлением. Остаток очищали на Prep-HPLC. Условия: (1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): колонка, SunFire Prep C18, 19×150 мм 5 мкм; мобильная фаза, вода в 0,05% TFA и CH_3CN (от 40% CH_3CN до 100% за 20 мин); детектор, 254 нм. Это привело к 30 мг (10,43%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS (ESI, пол. ион) m/z 606 ($\text{M}-\text{TFA}+1$).

^1H -ЯМР(400 МГц, CDCl_3 , ppm): 11,51 (brs, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,60 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,19-7,13 (m, 3H), 7,03-6,93 (m, 2H), 6,90 (d, $J=10,8$, 2,0 Гц, 1H), 6,09 (brs, 1H), 4,96-4,93 (m, 1H), 4,72-4,65 (m, 2H), 3,59-3,51 (m, 2H), 3,49-3,43 (q, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,19-1,82 (m, 4H), 1,45 (s, 6H), 1,27-1,24 (t, $J=6,8$ Гц, 3H).

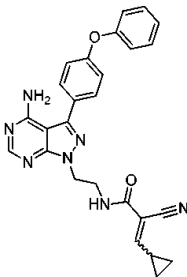
Пример 34. Синтез (S)-2-((S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрила



К раствору 3-[(2S)-2-[[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил]пирролидин-1-ил]-3-оксопропаннитрила (2173 мг, 4,61 ммоль) в этаноле (36 мл) добавляли

циклопропанкарбальдегид (0,53 мл, 6,91 ммоль) и пиперидин (0,23 мл, 2,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 75 мин, затем охлаждали и концентрировали. Остаток растворяли в этилацетате (200 мл) и промывали водой и затем рассолом. Органический слой высушивали (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью Isolera (100 г колонка, 1-7% MeOH/DCM) с получением 1,32 г (выход 55%) указанного в заголовке соединения. LC-MS m/z 524 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 35. Синтез N-(2-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-2-циано-3-циклопропилакриламида



Этап 1.

К раствору 3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (300 мг, 1,0 ммоль), трифенилфосфина (1,04 г, 3,96 ммоль) и трет-бутил (2-гидроксиэтил)карбамата (238 мг, 1,5 ммоль) в THF (25 мл) добавляли DIAD (0,4 мл, 2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре, затем добавляли воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли, промывали вод. NaHCO_3 и рассолом, затем высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Полученный в результате трет-бутил-(2-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)карбамат использовали без дополнительной очистки.

Этап 2.

Трет-Бутил-(2-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)карбамат растворяли в TFA (5 мл). После 30 мин перемешивания при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли водой и промывали этилацетатом. Водный слой подщелачивали до pH 11-12 с помощью NaOH и затем промывали этилацетатом. Органический слой высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали для сбора 320 мг 1-(2-аминоэтил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина.

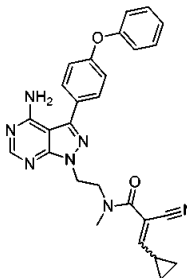
Этап 3.

К раствору 1-(2-аминоэтил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина-амина (287 мг, 0,829 ммоль), 2-цианоуксусной кислоты (85 мг, 1,0 ммоль) и TEA (0,14 мл, 1,0 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли HATU (347 мг, 0,912 ммоль). После перемешивания 3 ч при комнатной температуре добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали вод. NaHCO_3 и рассолом, затем высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Полученный в результате остаток подвергали колоночной хроматографии (3% MeOH/DCM) с получением 90 мг (выход 22% из этапа 1) N-(2-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-2-цианоацетамида.

Этап 4.

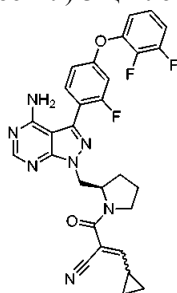
Раствор N-(2-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-2-цианоацетамида (90 мг, 0,22 моль), циклопропилкарбоксальдегида (18 мг, 0,26 ммоль) и пиперидина (22 мг, 0,26 ммоль) в MeOH (5 мл) перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли и промывали вод. NaHCO_3 и рассолом, затем высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (3% MeOH/DCM) с получением 39 мг (выход 38%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. LC-MS m/z 466 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 36. Синтез N-(2-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-2-циано-3-циклопропил-N-метилакриламида



Указанное в заголовке соединение получали, как описано в примере 35, за исключением того, что в этапе 1 использовали трет-бутил-(2-гидроксиэтил)(метил)карбамат. LC-MS m/z 480 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 37. Синтез (R)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрила



Этап 1.

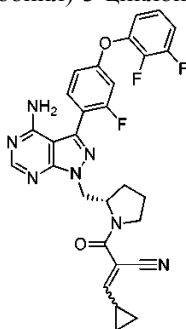
Раствор 3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1-((R)пирролидин-2-илметил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (50 мг, 0,12 ммоль, 1,00 экв.), 2-цианоксусной кислоты (14 мг, 0,18 ммоль, 1,50 экв.), НАТУ (52 мг, 0,18 ммоль, 1,5 экв.) и ТЕА (42 мг, 0,40 ммоль, 5,00 экв.) в N,N-диметилформамиде (10 мл) перемешивали на протяжении ночи при 25°C. Реакционную смесь гасили водой (50 мл), экстрагировали ЕА. Органические слои объединяли, промывали рассолом, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали флэш-хроматографии (SiO₂, РЕ:ЕтОАс=от 2:1 до 1:1) с получением 48 мг (83%) 3-((R)-2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-3-оксопропаннитрила в виде желтого твердого вещества.

Этап 2.

Раствор 3-((R)-2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-3-оксопропаннитрила (240 мг, 0,47 ммоль, 1,00 экв.), циклопропанкарбальдегида (98,7 мг, 1,41 ммоль, 3,00 экв.) и пиперидина (42 мг, 0,47 ммоль, 1,00 экв.) в этаноле (15 мл) перемешивали в течение 3 ч при 65°C. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на Prep-HPLC. Условия: (1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): колонка, SunFire Prep C18, 19×150 мм 5 мкм; мобильная фаза, вода с 0,05% TFA и CH₃CN (от 40% CH₃CN до 100% за 20 мин); детектор, 254 нм. Это привело в результате к 100 мг (36%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS (ESI, пол. ион) m/z 560 (M+1). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD, ppm): 8,36 (s, 1H), 7,68-7,65 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,30-7,20 (m, 2H), 7,14-7,11 (t, 1H), 7,03-7,00 (d, J=9,2 Гц, 2H), 6,58 (d, J=10,8 Гц, 1H), 4,92-4,87 (m, 1H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,50-3,46 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,99-1,81 (m, 4H), 1,24-1,23 (m, 2H), 0,93-0,77 (m, 2H).

Действуя, как описано выше, но используя вместо 3-((R)-2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-3-оксопропаннитрила (R)-3-(3-(4-амино-3-(2,3-дифтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил и вместо циклопропанкарбальдегида 2-метил-2-морфолин-пропаналь, получили (R)-2-(3-(4-амино-3-(2,3-дифтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-морфолинпент-2-еннитрил.

Пример 38. Синтез (S)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрила



Этап 1.

К суспензии (S)-трет-бутил-2-((4-амино-3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата (2,7 г, 6,00 ммоль, 1,00 экв.), 4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенилбороновой кислоты (1,6 г, 6,00 ммоль, 1,00 экв.), карбоната калия (3,3 г, 24,00 ммоль, 4,00 экв.) в 1,4-диоксане (40 мл) и воде (10 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (488 мг, 0,60 ммоль, 0,10 экв.) под атмосферой азота. Полученный в результате раствор перемешивали на протяжении ночи при 90°C. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем с этилацетатом/петролевым эфиром (от 1:5 до 2:1). Это привело в результате к 1,97 г (61%) (2S)-трет-бутил 2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбоксил ата в

виде красноватого твердого вещества. MS (ESI, пол. ион) m/z 541 ($M+1$).

Этап 2.

К раствору (2S)-трет-бутил-2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата (1,97 г, 3,65 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (30 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (7,5 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Этот раствор концентрировали под пониженным давлением. Это привело в результате к 2,4 г (неочищенной) соли трифторуксусной кислоты 3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1-((S)пирролидин-2-илметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин в виде красноватого масла. MS (ESI, пол. ион) m/z 441 ($M+1$).

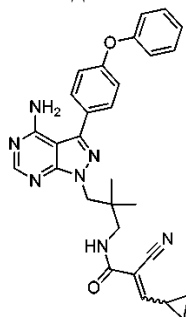
Этап 3.

Раствор 3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1-((S)пирролидин-2-илметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (2,4 г неочищенный, 3,65 ммоль, 1,00 экв.), 2-цианоксусной кислоты (0,47 г, 5,48 ммоль, 1,50 экв.), NATU (2,08 г, 5,48 ммоль, 1,50 экв.), TEA (2,54 мл, 18,25 ммоль, 5,00 экв.) в DCM (40 мл) перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Полученную в результате смесь разбавляли водой и экстрагировали DCM. Слои DCM объединяли и промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток подвергали флэш-хроматографии (SiO_2 , PE:EtOAc=от 2:1 до 1:1) с получением 1,28 г (69%) 3-((S)-2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-3-оксопропаннитрила в виде желтого твердого вещества.

Этап 4.

Раствор 3-((S)-2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-3-оксопропаннитрила (304,2 мг, 0,60 ммоль, 1,00 экв.), циклопропанкарбальдегида (210 мг, 3 ммоль, 5 экв.), пиперидина (102 мг, 1,20 ммоль, 2 экв.) в EtOH (20 мл) перемешивали на протяжении ночи при к.т. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом. Затем концентрировали и очищали на Prep-HPLC. Условия: (1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): колонка, SunFire Prep C18, 19×150 мм 5 мкм; мобильная фаза, вода с 0,05%TFA и CH_3CN (от 40% CH_3CN до 100% за 20 мин); детектор, 254 нм. Это приводило в результате к 90 мг (22,3%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS (ESI, пол. ион) m/z 560 ($M\text{-TFA}+1$) ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , ppm): 11,94 (brs, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 2H), 7,04-6,98 (m, 2H), 6,91 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 6,81 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 6,01 (brs, 1H), 4,96-4,86 (m, 1H), 4,76-4,62 (m, 2H), 3,71-3,62 (m, 1H), 3,61-3,45 (m, 1H), 2,12-1,82 (m, 5H), 1,30-1,28 (m, 2H), 0,94-0,89 (m, 2H).

Пример 39. Синтез N-(3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2,2-диметилпропил)-2-циано-3-циклопропилакриламида



Этап 1.

Раствор 2,2-диметилпропан-1,3-диола (20,8 г, 199,72 ммоль, 1,00 экв.) и HBr (1 мл) перемешивали в течение 1 ч при 110°C на масляной бане, затем вводили по каплям раствор HBr (17,82 г, 220 ммоль, 1,10 экв.) в AcOH (100 мл), полученную в результате смесь перемешивали в течение дополнительных 11 ч при 110°C. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом. К этому остатку добавляли диметиловый эфир этиленгликоля (270 мл), воду (90 мл) и LiOH (9,6 г, 2,00 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при 25°C, экстрагировали с помощью эфира. Органические слои объединяли, промывали хлоридом водорода (1н.), промывали рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 15 г (45%) 3-бром-2,2-диметилпропан-1-ола в виде бесцветного масла.

Этап 2.

В раствор 2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диола (3,1 г, 21,07 ммоль, 1,00 экв.), 3-бром-2,2-диметилпропан-1-ола (3,4 г, 23,2 ммоль, 1,10 экв.), трифенилфосфана (10,9 г, 41,56 ммоль, 2,00 экв.) в THF (100 мл) вносили по каплям диизопропилазодикарбоксилат (8,3 г, 41,09 ммоль, 2,00 экв.) при 0°C под атмосферой азота. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 12 ч при 25°C. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем с элюированием этилацетатом/петролевым эфиром (1/50). Это привело в результате к 3,2 г (51%) 2-(3-бром-2,2-диметилпропил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диола в виде бесцветного масла.

Этап 3.

Суспензию 3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (400 мг, 1,3 ммоль, 1,00 экв.), 2-(3-бром-2,2-диметилпропил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (570 мг, 1,95 ммоль, 1,50 экв.) и карбоната цезия (847 мг, 2,60 ммоль, 2,00 экв.) в NMP (50 мл) перемешивали при 100°C в течение 12 ч под атмосферой азота. Ее гасили водой (150 мл). Полученный в результате раствор экстрагировали этилацетатом (5×30 мл). Органические слои объединяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем с элюированием дихлорметаном/метанолом (10/1). Это привело в результате к 280 мг (41%) 2-(2-[[4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил]-2-метилпропил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диону в виде желтого масла.

Этап 4.

Раствор 2-[3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-2,2-диметилпропил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион (200 мг, 0,39 ммоль, 1,00 экв.) и гидразина (130 мг, 3,25 ммоль, 8,00 экв.) в этаноле (30 мл) перемешивали в течение 3 ч при 70°C на масляной бане. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом. К остатку добавляли воду (50 мл). Полученный в результате раствор экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Органические слои объединяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем с дихлорметаном/метанолом (30/1). Это привело в результате к 0,06 г (40%) 1-(3-амино-2,2-диметилпропил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин в виде желтого масла.

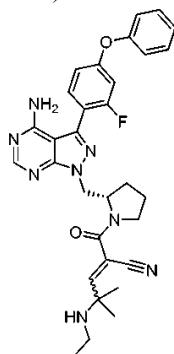
Этап 5.

Раствор 1-(3-амино-2,2-диметилпропил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (110 мг, 0,28 ммоль, 1,00 экв.), 2-цианоуксусная кислота (36 мг, 0,42 ммоль, 1,50 экв.), НАТУ (0,108 г, 1,00 экв.) и триэтиламин (57 мг, 0,56 ммоль, 2,00 экв.) в N,N-диметилформамиде (10 мл) перемешивали в течение 5 ч при 25°C. Его гасили водой (100 мл). Полученный в результате раствор экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические слои объединяли, промывали рассолом, высушивали и концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем с элюированием дихлорметаном/метанолом (50/1). Это привело в результате к 100 мг (78%) N-[3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-2,2-диметилпропил]-2-цианоацетамида в виде желтого масла.

Этап 6.

Раствор N-(3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2,2-диметилпропил)-2-цианоацетамида (0,12 г, 0,26 ммоль, 1,0 экв.), циклопропанкарбальдегида (56 мг, 0,78 ммоль, 3,0 экв.) и капли пиперидина в этаноле (15 мл) нагревали с обратным холодильником на протяжении ночи. Летучую фазу удаляли под пониженным давлением. Остаток наносили на силикагель с элюированием петролейным эфиром: этилацетатом (1:1). Это дало 50 мг (38%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. MS (ESI, пол. ион) m/z 508 (M+1) ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, ppm): 8,59 (t, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,69-7,66 (d, J=9,6 Гц, 2H), 7,46-7,41 (t, J=6,6, 7,5 Гц, 2H), 7,21-7,11 (m, 5H), 7,05-7,02 (d, 10,4 Гц, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,04-3,02 (d, J=6,3 Гц, 2H), 1,98-1,93 (m, 1H), 1,21-1,26 (m, 2H), 1,0-0,92 (m, 2H), 0,91 (s, 6H).

Пример 40. Синтез 2-((S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-(этиламино)-4-метилпент-2-еннитрила



Этап 1.

К раствору 2-амино-2-метилпропановой кислоты (10,3 г, 0,1 моль, 1,0 экв.) в 1N. NaOH (100 мл) и THF (30 мл) добавляли порциями (Вос)₂O (26 г, 0,12 моль, 1,2 экв.) при комнатной температуре. Эту смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Смесь концентрировали и затем экстрагировали этилацетатом (100 мл×2). Водную фазу доводили до pH 3-4, затем экстрагировали этилацетатом (200 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали рассолом, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали с получением 9 г (44%) требуемого продукта 2-(трет-бутоксикарбониламино)-2-метилпропановой кислоты в виде белого твердого вещества.

Этап 2.

К раствору 2-(трет-бутоксикарбониламино)-2-метилпропановой кислоты (8,12 г, 0,04 моль, 1 экв.) в DMF (100 мл) добавляли порциями NaN (4,8 г, 0,12 моль, 3,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 5 мин при этой температуре, затем добавляли по каплям этилиодид (18,7 г, 0,12 моль, 3,0 экв.) при 0°C. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи, затем гасили H₂O, экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, промывали рассолом, высушивали и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EA=5/1) с получением 6 г (57%) требуемого продукта этил-2-(трет-бутоксикарбонил(этил)амино)-2-метилпропаноата в виде бесцветного масла.

Этап 3.

К суспензии LiAlH₄ (760 мг, 20 ммоль, 1,0 экв.) в THF (50 мл) добавляли этил-2-(трет-бутоксикарбонил(этил)амино)-2-метилпропаноат (5,18 г, 20 ммоль, 1 экв.) при 0°C под N₂. Смесь перемешивали в течение 4 ч при 0°C. Ее гасили льдом/водой при 0°C, затем экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Органические слои объединяли, промывали рассолом, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (пепт. эфир/этилацетат=4/1) с получением 2 г (45%) трет-бутилэтил(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)карбамата в виде бесцветного масла.

Этап 4.

К раствору трет-бутилэтил(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)карбамата (2,18 г, 10 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (150 мл) добавляли порциями периодат Десса-Мартина (4,24 г, 10 ммоль, 1,0 экв.) при 0°C. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Добавляли насыщенные растворы водного гидрокарбоната натрия и тиосульфата натрия. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным гидрокарбонатом натрия, рассолом, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением 1,5 г (71%) трет-бутилметил(2-этил-1-оксопропан-2-ил)карбамата в виде бесцветного масла.

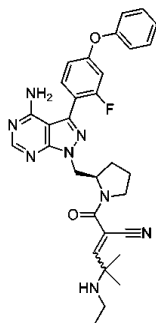
Этап 5.

К раствору 3-((S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-3-оксопропаннитрила (236 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.) и трет-бутилэтил(2-метил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (2,15 г, 10 ммоль, 20 экв.) в диоксане (30 мл) добавляли 0,5 мл пиперидина, 1 каплю AcOH и 2 г молекулярных сит 4Å. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 2 ч при 110°C. Твердые вещества отфильтровывали, фильтрат разбавляли 200 мл этилацетата, промывали рассолом, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью колонки с силикагелем (этилацетат/MeOH 10/1) с получением 60 мг (19%) трет-бутил-5-((S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-4-циано-2-метил-5-оксопент-3-ен-2-ил(этил)карбамата в виде белого твердого вещества.

Этап 6.

К раствору трет-бутил-5-((S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-4-циано-2-метил-5-оксопент-3-ен-2-ил(этил)карбамата (60 мг, 0,089 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли 2 мл CF₃COOH. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем концентрировали и очищали с помощью Prep-HPLC. Условия: (1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): колонка, SunFire Prep C18, 19×150 мм 5 мкм мобильная фаза, вода с 0,05% TFA и CH₃CN (от 40% CH₃CN до 100% за 20 мин); детектор, 254 нм. Это привело в результате к 12 мг (16%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества и бис-TFA соли. LC-MS: m/z 569 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃+D₂O, ppm): 8,31 (s, 1H), 7,51-7,44 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,13 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,95 (dd, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 6,85 (q, J=11,6 Гц, 2,0 Гц, 1H), 4,89-4,65 (m, 3H), 3,76-3,57 (m, 4H), 2,14-1,83 (m, 4H), 1,50-1,49 (d, 6H), 1,31 (t, q=6,8 Гц, 3H).

Пример 41. Синтез 2-((R)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-(этиламино)-4-метилпент-2-еннитрила



Этап 1.

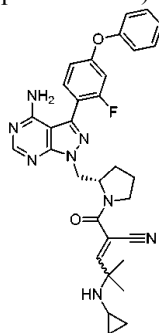
К раствору 3-((R)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-3-оксопропаннитрила (236 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.) и трет-бутилэтил(2-метил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (2,15 г, 10 ммоль, 20 экв.) в диоксане (30 мл) добавляли 0,5 мл пиперидина,

1 каплю АсОН и 2 г молекулярных сит 4Å. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 2 ч при 110°C. Твердые вещества отфильтровывали, фильтрат разбавляли 200 мл этилацетата, промывали рассолом, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали на колонке с силикагелем (этилацетат/МеОН 10/1) с получением 60 мг (19%) трет-бутил-5-((R)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-4-циано-2-метил-5-оксопент-3-ен-2-ил(этил)карбамата в виде белого твердого вещества.

Этап 2.

К раствору трет-бутил-5-((R)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-4-циано-2-метил-5-оксопент-3-ен-2-ил(этил)карбамата (60 мг, 0,089 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли 2,5 мл CF₃COOH. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Летучую фазу удаляли под пониженным давлением и остаток очищали на Prep-HPLC. Условия: (1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): колонка, SunFire Prep C18, 19×150 мм 5 мкм; мобильная фаза, вода с 0,05%TFA и CH₃CN (от 40% CH₃CN до 100% за 20 мин); детектор, 254 нм. Это привело в результате к 12 мг (16%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества и бис-TFA соли. LC-MS: m/z 569 (M+H⁺). ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD, ppm): 8,37 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,57 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,48 (t, J=8,0 Гц, 2H), 7,28 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,17 (d, 8,0 Гц, 2H), 6,97 (dd, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,91 (dd, J=11,6 Гц, 2,0 Гц, 1H), 4,95-4,82 (m, 2H), 4,70-4,65 (m, 1H), 3,71-3,65 (m, 3H), 3,59-3,55 (m, 1H), 2,15-2,11 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 2H), 1,81-1,79 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,29 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 42. Синтез 2-((S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-(циклопропиламино)-4-метилпент-2-еннитрила



Этап 1.

В 250-мл запаянную трубку вносили этил-2-бром-2-метилпропаноат (19,4 г, 0,1 моль, 1,0 экв.), циклопропанамин (11,4 г, 0,2 моль, 2,0 экв.), K₂CO₃ (27,6 г, 0,2 моль, 2,0 экв.), KI (1,66 г, 0,01 моль, 0,1 экв.) и 200 мл MeCN. Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и отфильтровывали твердые вещества. Фильтрат концентрировали и очищали на колонке с силикагелем при элюировании петр. эфиром/этилацетатом=4/1 с получением 8,0 г (46%) этил-2-(циклопропиламино)-2-метилпропаноата.

Этап 2.

К раствору LiAlH₄ (760 мг, 20 ммоль, 1,0 экв.) в THF (50 мл) добавляли этил-2-(циклопропиламино)-2-метилпропаноат (3,42 г, 20 ммоль, 1,0 экв.) в THF (10 мл) при 0°C под N₂. Полученную в результате суспензию перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили Na₂SO₄ 10H₂O (3,0 г) при 0°C. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Это привело в результате к 1,3 г (50%) 2-(циклопропиламино)-2-метилпропан-1-ола в виде белого твердого вещества.

Этап 3.

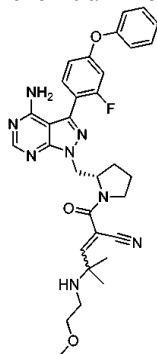
К раствору оксалилхлорида (11,43 г, 90 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (300 мл) добавляли DMSO (11,7 г, 150 ммоль, 2,5 экв.) при -78°C под атмосферой N₂. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 0,5 ч, затем добавляли по каплям раствор 2-(циклопропиламино)-2-метилпропан-1-ола (7,74 г, 60 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (20 мл) при -78°C и затем перемешивали в течение дополнительного 1 ч. Затем добавляли TEA (36,4 г, 0,36 моль, 6,0 экв.) и перемешивание продолжали в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляли DCM (200 мл) и промывали вод. NaHCO₃ и рассолом, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали перегонкой под пониженным давлением. Это привело в результате к тому, что получали 1,0 г (13%) 2-(циклопропиламино)-2-метилпропанола в виде бесцветного масла.

Этап 4.

Раствор 3-((S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-3-оксопропаннитрила (118 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.), 2-(циклопропиламино)-2-метилпропанола (0,16 г, 1,25 ммоль, 5,0 экв.) и одной капли пиперидина в MeCN (10 мл) перемешивали на протяжении ночи при 40°C. Растворитель удаляли, и остаток очищали на Prep-HPLC. Условия: (1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): колонка, SunFire Prep C18, 19×150 мм 5 мкм; мобильная фаза, вода с 0,05%TFA и CH₃CN (от 40% CH₃CN до 100% за 20 мин); детектор, 254 нм. Это приводило в результате к

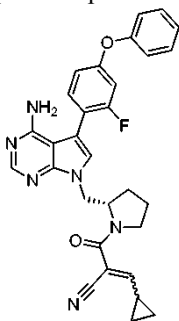
40 мг (27%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества и бис-TFA соли. LC-MS: m/z 581 ($M+H^+$). 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3+D_2O$, ppm): 8,33 (s, 1H), 7,54-7,43 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,07 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,94 (dd, $J=8,4$, 2,0 Гц, 1H), 6,85 (dd, $J=11,6$, 2,0 Гц, 1H), 4,89-4,64 (m, 3H), 3,65-3,52 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,14-1,79 (m, 4H), 1,57-1,55 (d, 6H), 1,20 (m, 2H), 0,98 (m, 2H).

Пример 43. Синтез 2-((S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-(2-метоксиэтиламино)-4-метилпент-2-еннитрила



К суспензии 4-амино-2-((S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-еннитрила (210 мг, 0,39 ммоль, 1,0 экв.), KI (130 мг, 0,78 ммоль, 2,0 экв.) и карбоната калия (166 мг, 1,17 ммоль, 3,0 экв.) в CH_3CN (15 мл) добавляли 1-бром-2-метоксиэтан (160 мг, 1,17 ммоль, 3,0 экв.). Полученную в результате суспензию перемешивали при 50°C на протяжении ночи. Растворитель удалили под пониженным давлением и затем к остатку добавили воду (20 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл×3). Органические слои объединяли, промывали рассолом, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали на Prep-HPLC. Условия: (1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): колонка, SunFire Prep C18, 19×150 мм 5 нм; мобильная фаза, вода с 0,5% NH_4OH и CH_3CN (от 40% CH_3CN до 100% за 20 мин); детектор, 254 нм. Это приводило в результате к 8,7 мг (3,7%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI, пол. ион) m/z 599 ($M+1$). 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, ppm): 8,38 (s, 1H), 7,54 (t, $J=8,4$, 7,2 Гц, 1H), 7,45 (t, $J=7,6$, 8,0 Гц, 2H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,13 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,95 (dd, $J=8,4$, 2,0 Гц, 1H), 6,87 (dd, $J=11,2$, 2,4 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,42 (brs, 2H), 4,93-4,90 (m, 1H), 4,83-4,82 (m, 1H), 4,70-4,65 (m, 1H), 3,67-3,65 (m, 5H), 3,36 (s, 3H), 3,36-3,31 (m, 1H), 2,20-2,89 (m, 3H), 1,88-1,71 (m, 1H), 1,61-1,51 (m, 4H), 1,35 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).

Пример 44. Синтез 2-{2-[4-амино-5-(2-фтор-4-феноксифенил)пирроло[2,3-d]пиримидин-7-илметил]пирролидин-1-карбонил}-3-циклопропилакрилонитрила



Этап 1.

Смесь трет-бутилового эфира 2-(4-амино-5-иод-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-илметил)пирролидин-1-карбоновой кислоты (500,00 мг, 1,13 ммоль, 1,0 экв.), 3-фтор-4-феноксифенилбороновой кислоты (240,00 мг, 1,13 ммоль, 1,0 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (100,00 мг) и Na_2CO_3 (300,00 мг, 2,83 ммоль, 2,5 экв.) в диоксане/ H_2O (40/10 мл) перемешивали при 90°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью Pre-TLC с получением 400 мг (70%) трет-бутилового эфира 2-[4-амино-5-(2-фтор-4-феноксифенил)пирроло[2,3-d]пиримидин-7-илметил]пирролидин-1-карбоновой кислоты.

Этап 2.

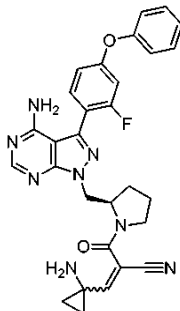
К раствору трет-бутилового эфира 2-[4-амино-5-(2-фтор-4-феноксифенил)пирроло[2,3-d]пиримидин-7-илметил]пирролидин-1-карбоновой кислоты (400 мг, 0,79 ммоль) в 10 мл DCM добавляли TFA (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Затем смесь концентрировали с получением 5-(2-фтор-4-феноксифенил)-7-пирролидин-2-илметил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламина (320 мг), который использовали в следующем этапе без какой-либо дополнительной очистки.

Этап 3.

К смеси 5-(2-фтор-4-феноксифенил)-7-пирролидин-2-илметил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламина (100 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.), 2-циано-3-циклопропилакриловой кислоты (42 мг, 0,3 ммоль, 1,2 экв.)

экв.) и DIEA (97 мг, 0,75 ммоль, 3,0 экв.) в 10 мл DCM добавляли HATU (145 мг, 0,38 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 4 ч при к.т. под N₂. При помощи LC-MS было показано, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью Pre-TLC с получением 71 мг (54%) указанного в заголовке соединения. LC-MS: m/z 523,2 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 0,866-0,920 (m, 2H), 1,177-1,194 (m, 2H), 1,569 (m, 1H), 1,721 (m, 2H), 1,883 (m, 2H), 3,200 (m, 2H), 3,511 (m, 1H), 4,360-4,475 (m, 2H), 6,125 (m, 2H), 6,642-6,664 (m, 1H), 6,898-6,920 (m, 1H), 6,977-7,010 (m, 1H), 7,150-7,232 (m, 4H), 7,371-7,471 (m, 3H) и 8,131 (m, 1H).

Пример 45. Синтез (R)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(1-аминоциклопропил)акрилонитрила



Этап 1.

К раствору трет-бутил-(1-(гидроксиметил)циклопропил)карбамата (Bioorg. Med. Chem. Lett., 2008, 18(6), 2188) (135 мг, 0,72 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли периодат Десса-Мартина (277 мг, 0,65 ммоль). После перемешивания 1 ч реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали в желтое масло, которое дополнительно очищали с помощью Isolera (7-70% этилацетат/гексаны) с получением 84 мг (87%) трет-бутил-(1-формилциклопропил)карбамата в виде белого твердого вещества.

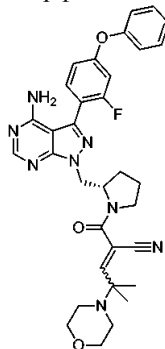
Этап 2.

К раствору 3-[(2R)-2-[[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил]пирролидин-1-ил]-3-оксопропаннитрила (100 мг, 0,2100 ммоль), растворенного в метаноле (4 мл) и DCM (4 мл), добавляли пиперидин (0,1 мл, 0,8500 ммоль) и трет-бутил-N-(1-формилциклопропил)карбамат (58,9 мг, 0,3200 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч и затем охлаждали и концентрировали. Остаток растворяли в этилацетате (50 мл) и промывали водой (50 мл) и затем рассолом. Органический слой высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью Isolera (1-8% MeOH/DCM) с получением 39 мг (выход 13%) трет-бутил-N-[1-[3-[(2R)-2-[[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил]пирролидин-1-ил]-2-циано-3-оксо-проп-1-енил]циклопропил]карбамата.

Этап 3.

К раствору трет-бутил-N-[1-[3-[(2R)-2-[[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил]пирролидин-1-ил]-2-циано-3-оксо-проп-1-енил]циклопропил]карбамата (27 мг, 0,04 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (1 мл). Раствор перемешивали в течение 5 ч и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью ргс-TLC (5% MeOH/DCM) с получением 2,68 мг (12%) указанного в заголовке соединения. MS (пол. ион) m/z 539 (M+1).

Пример 46. Синтез 2-[(2S)-2-[[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил]пирролидин-1-карбонил]-4-метил-4-морфолино-пент-2-еннитрила

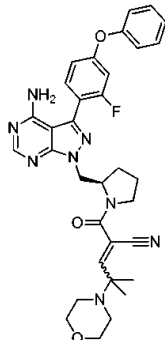


В запаянную трубку добавляли 3-[(2S)-2-[[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил]пирролидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил (900 мг, 1,91 ммоль), этанол (12 мл), пиперидин (0,23 мл, 2,29 ммоль) и 2-метил-2-морфолино-пропаналь (0,49 мл, 2,86 ммоль). Пробирку запайвали и нагревали до 105°C в течение 24 ч. Затем смесь охлаждали, концентрировали и затем растворяли в этилацетате (100 мл) и промывали 5% лимонной кислотой (100 мл) и затем рассолом. Органический слой высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с

помощью Isolera (размер колонки 100 г; система растворителей 4-8% MeOH/EtOAc) с получением 245 мг (выход 21%) указанного в заголовке соединения. MS (пол. ион) m/z 611 ($M+1$).

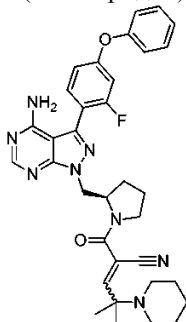
Действуя, как описано выше, но используя вместо 3-[(2S)-2-[[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил]пирролидин-1-ил]-3-оксопропаннитрила (R)-3-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил, получали (R)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-морфолинопент-2-еннитрил.

Пример 47. Синтез 2-[(2S)-2-[[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил]пирролидин-1-карбонил]-4-метил-4-морфолинопент-2-еннитрила



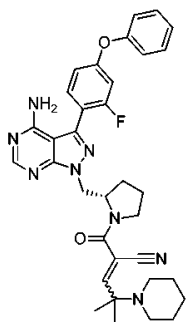
В запаянную трубку добавляли 3-[(2R)-2-[[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил]пирролидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил (762,6 мг, 1,62 ммоль), 2-метил-2-морфолинопропаналь (508,54 мг, 3,23 ммоль), пиперидин (0,08 мл, 0,81 ммоль) и этанол (6 мл). Пробирку запаивали и нагревали при 100°C. Через 22 ч реакционную смесь охлаждали и выпаривали. Остаток очищали с помощью Isolera (размер колонки 100 г, 3-7% MeOH/EtOAc) с получением 550 мг (выход 56%) указанного в заголовке соединения. MS (пол. ион) m/z 611 ($M+1$).

Пример 48. Синтез 2-[(2R)-2-[[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил]пирролидин-1-карбонил]-4-метил-4-(1-пиперидил)пент-2-еннитрила



Раствор 3-[(2R)-2-[[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил]пирролидин-1-ил]-3-оксопропаннитрила (150 мг, 0,32 ммоль), пиперидина (0,03 мл, 0,32 ммоль) и 2-метил-2-(1-пиперидил)пропаналя (74,08 мг, 0,48 ммоль) в этаноле (8 мл) нагревали в запаянной трубке при 90°C в течение 16 ч. Раствор охлаждали и концентрировали. Остаток растворяли в этилацетате и промывали 5% лимонной кислотой и рассолом и затем высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью Isolera (10 граммовая колонка с от 0 до 6% MeOH/этилацетата) с получением 15 мг (8%) указанного в заголовке соединения. MS (пол. ион) m/z 609 ($M+1$).

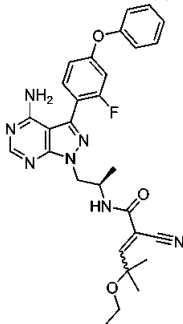
Пример 49. Синтез 2-[(2S)-2-[[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил]пирролидин-1-карбонил]-4-метил-4-(1-пиперидил)пент-2-еннитрила



Во флакон для СВЧ-излучения вносили 3-[(2S)-2-[[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил]пирролидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил (139,3 мг, 0,30 ммоль), пиперидин (0,04 мл, 0,35 ммоль), 2-метил-2-(1-пиперидил)пропаналь (68,8 мг, 0,4400 ммоль)

и толуол (3 мл). Флакон нагревали в условиях СВЧ-излучения при 160°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали, затем растворяли в этилацетате (30 мл) и промывали 2 М HCl. Водный слой подщелачивали до pH-7,5 с помощью нас. NaHCO₃ и промывали этилацетатом. Органический слой высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали и неочищенный материал очищали с помощью Isolera (1-10% MeOH/этилацетат) с получением 32 мг (18%) указанного в заголовке соединения. MS (пол. ион) m/z 609 (M+1).

Пример 50. Синтез N-[(1R)-2-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-метилэтил]-2-циано-4-этокси-4-метил-пент-2-енамида



Этап 1.

К раствору трет-бутил-N-[(1R)-2-гидрокси-1-метилэтил]карбамата (1,9 г, 10,8 ммоль), 3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (2,0 г, 7,7 ммоль) и PPh₃ (6,1 г, 23,2 ммоль) в THF (80 мл), охлажденного с помощью ледяной бани, добавляли по каплям DIAD (3,0 мл, 15,5 ммоль; в 28 мл THF) на протяжении периода 1 ч. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. Смесь разбавляли в этилацетате (50 мл) и промывали водой и рассолом. Органический слой высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Полученный в результате материал суспендировали в 20% этилацетате в диоксане (1000 мл) и обрабатывали ультразвуком в течение 1 ч. Твердое вещество собирали фильтрацией с получением 2,1 г (66%) трет-бутил-N-[(1R)-2-(4-амино-3-иод-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-метилэтил]карбамата в виде белого твердого вещества.

Этап 2.

Во флакон для СВЧ-излучения вносили трет-бутил-N-[(1R)-2-(4-амино-3-иод-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-метилэтил]карбамат (1,7 г, 4,1 ммоль), (2-фтор-4-феноксифенил)бороновую кислоту (1,4 г, 6,1 ммоль), K₂CO₃ (1,27 г, 9,2 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (213 мг, 0,18 ммоль) и 1,4-диоксан (12 мл) и воду (3 мл). Смесь закрывали колпачком и нагревали в условиях СВЧ-излучения при 140°C в течение 10 мин. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали водой (50 мл) и рассолом. Органический слой высушивали (MgSO₄), фильтровали и выпаривали с получением 2,56 г неочищенного трет-бутил-N-[(1R)-2-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-метилэтил]карбамата. Его использовали в следующем этапе без дополнительной очистки.

Этап 3.

К раствору трет-бутил-N-[(1R)-2-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-метилэтил]карбамата (2,56 г, 5,35 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли 4н. HCl в диоксане (15 мл). После перемешивания 18 ч при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли DCM (100 мл) и экстрагировали водой (200 мл). Водный слой промывали снова DCM (50 мл). Водный слой помещали в 2-л химический стакан вместе с этилацетатом (50 мл) и перемешивали во время добавления NaOH (гранулы) для доведения pH до -11. Добавили еще этилацетат (100 мл) и затем слои отделяли и водный слой промывали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом и затем высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали с получением 1,8 г (90%) 1-[(2R)-2-аминопропил]-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин в виде твердого вещества.

Этап 4.

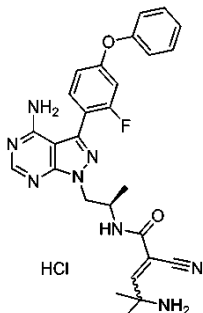
К раствору 1-[(2R)-2-аминопропил]-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (1826 мг, 4,83 ммоль), 2-цианоуксусной кислоты (821 мг, 9,7 ммоль) и TEA (2,0 мл, 14,5 ммоль) в DMF (25 мл) добавляли HATU (2,75 г, 7,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Затем смесь выпаривали до масла и растворяли в этилацетате (100 мл) и промывали 5% лимонной кислотой (50 мл) и рассолом. Органический слой высушивали (MgSO₄), фильтровали и выпаривали. Неочищенный материал очищали с помощью Isolera (10 г колонка, 2-6% MeOH/DCM) с получением 2,1 г (98%) N-[(1R)-2-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-метилэтил]-2-цианоацетамида.

Этап 5.

В запаянную трубку вносили N-[(1R)-2-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-метилэтил]-2-цианоацетамид (105 мг, 0,24 ммоль), пиперидин (0,01 мл, 0,12 ммоль), 2-этокси-2-метил-пропаналь (0,07 мл, 0,47 ммоль) и этанол (4 мл). Пробирку закрывали колпач-

ком и нагревали до 85°C в течение 60 ч. Реакционную смесь охлаждали и выпаривали. Полученное в результате неочищенное масло растворяли в DCM (30 мл) и промывали водой (30 мл) и рассолом, затем высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Полученный в результате материал очищали с помощью Isolera (10 г колонка, 3-7% MeOH/DCM) с получением 10 мг (8%) указанного в заголовке соединения. MS (пол. ион) m/z 544 (M+1).

Пример 51. Синтез 4-амино-N-[(1R)-2-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-метилэтил]-2-циано-4-метил-пент-2-енамида HCl

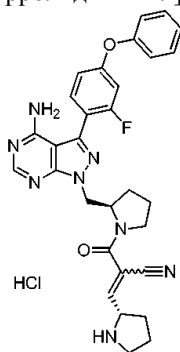


Этап 1.

В запаянную трубку вносили N-[(1R)-2-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-метилэтил]-2-цианоацетамид (160 мг, 0,36 ммоль), трет-бутил-N-(1,1-диметил-2-оксо-этил)карбамат (0,13 мл, 0,54 ммоль), пиперидин (0,02 мл, 0,18 ммоль) и этанол (4 мл). Пробирку закрывали колпачком и нагревали до 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали, затем растворяли в этилацетате (30 мл) и промывали водой (30 мл) и рассолом. Органический слой высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью Isolera (25 г колонка, 2-7% MeOH/DCM) с получением 77 мг (35%) трет-бутил-N-[4-[[[(1R)-2-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-метилэтил]амино]-3-циано-1,1-диметил-4-оксо-бут-2-енил]карбамата в виде твердого вещества. MS (пол. ион) m/z 615 (M+1).

Этап 2. К раствору трет-бутил-N-[4-[[[(1R)-2-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-метилэтил]амино]-3-циано-1,1-диметил-4-оксо-бут-2-енил]карбамата (71 мг, 0,12 ммоль) в метаноле (1 мл) добавляли 4н. HCl в диоксане (2 мл). Раствор перемешивали в течение 4 дней и затем его вносили по каплям в перемешиваемый диэтиловый эфир (70 мл). Суспензию перемешивали в течение 30 мин и затем фильтровали и ополаскивали диэтиловым эфиром (10 мл) с получением 57 мг (95%) указанного в заголовке соединения в виде соли HCl.

Пример 52. Синтез 2-[(2R)-2-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил]пирролидин-1-карбонил]-3-[(2S)пирролидин-2-ил]проп-2-еннитрила HCl



Этап 1.

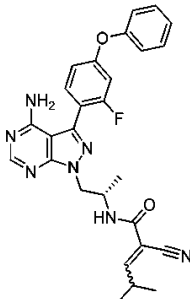
В запаянную трубку вносили 3-[(2R)-2-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил]пирролидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил (507 мг, 1,07 ммоль), трет-бутил-(2S)-2-формилпирролидин-1-карбоксилат (0,2 мл, 1,1 ммоль), пиперидин (0,05 мл, 0,54 ммоль) и этанол (3 мл). Пробирку закрывали колпачком и нагревали до 100°C в течение 16 ч. Поскольку реакция не была завершена добавляли дополнительное количество трет-бутил-(2S)-2-формилпирролидин-1-карбоксилата (732 мг, 3 экв.) и нагревание продолжали в течение 4 ч при 110°C. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали, затем растворяли в DCM (50 мл) и промывали водой (50 мл) и рассолом. Органический слой высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Полученный в результате материал очищали с помощью Isolera (250 г колонка; 2-3% MeOH/DCM) с получением 403 мг (57%) трет-бутил-(2S)-2-[3-[(2R)-2-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил]пирролидин-1-ил]-2-циано-3-оксо-проп-1-енил]пирролидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества.

Этап 2.

К раствору трет-бутил-(2S)-2-[3-[(2R)-2-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил]пирролидин-1-ил]-2-циано-3-оксо-проп-1-енил]пирролидин-1-карбоксилата (84

мг, 0,13 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли 4н. HCl в диоксане (0,16 мл). Раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре, затем концентрировали. Остаток растворяли в метаноле (~1 мл) и вносили по каплям в диэтиловый эфир (20 мл) при перемешивании. Полученное в результате твердое вещество собирали фильтрацией с получением 42 мг (59%) указанного в заголовке соединения в виде соли HCl. MS (пол. ион) m/z 553 (M+1).

Пример 53. Синтез N-((S)-1-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пропан-2-ил)-2-циано-4-метилпент-2-енамида



Этап 1.

В 500-мл 3-горлую круглодонную колбу, продутую и хранившуюся под инертной атмосферой азота, к смеси 3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (7,83 г, 30,00 ммоль, 1,00 экв.), TPP (11,8 г, 44,99 ммоль, 1,50 экв.), тетрагидрофурана (200 мл), трет-бутил-N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]карбамата (6,3 г, 35,95 ммоль, 1,00 экв.) добавляли по каплям DIAD (9,1 г, 45,00 ммоль, 1,50 экв.) добавляли при 0°C. Большую часть растворителя удаляли под пониженным давлением и твердое вещество собирали фильтрацией, его промывали петр. эфиром. Это приводило в результате к 5,6 г (45%) трет-бутил-N-[(2S)-1-[4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пропан-2-ил]карбамату в виде желтого порошкообразного твердого вещества.

Этап 2.

Смесь трет-бутил-N-[(2S)-1-[4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пропан-2-ил]карбамата (3,5 г, 8,37 ммоль, 1,00 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (310 мг, 0,42 ммоль, 0,05 экв.), карбоната калия (3,5 г, 25,32 ммоль, 3,00 экв.), (2-фтор-4-феноксифенил)бороновой кислоты (2,05 г, 8,84 ммоль, 1,10 экв.) в диоксане/H₂O (4/1) (50 мл) перемешивали в течение 4 ч при 100°C. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем с этилацетатом/петролейным эфиром (1/1). Это приводило в результате к 3,7 г (92%) трет-бутил-N-[(2S)-1-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пропан-2-ил]карбамата в виде желтого твердого вещества.

Этап 3.

Смесь трет-бутил-N-[(2S)-1-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пропан-2-ил]карбамата (3,7 г, 7,73 ммоль, 1,00 экв.) и трифторуксусной кислоты (10 мл) в дихлорметане (40 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом. Это приводило в результате к 4,5 г (неочищенной) 1-[(2S)-2-аминопропил]-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин трифторуксусной кислоты в виде коричневого твердого вещества.

Этап 4.

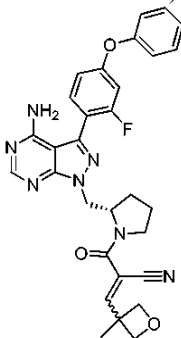
К смеси N-[(2R)-1-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пропан-2-ил]-2,2,2-трифторацетамида (4,5 г, 9,49 ммоль, 1,00 экв.), триэтиламина (4,6 г, 45,4 ммоль, 6,00 экв.), 2-цианоуксусной кислоты (980 мг, 11,52 ммоль, 1,50 экв.) в DMF (40 мл) добавляли HATU (4,4 г, 11,57 ммоль, 1,50 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре и затем разбавляли 50 мл воды. Твердое вещество отфильтровывали и промывали петр. эфиром. Это приводило в результате к 2,5 г (59%, два этапа) N-[(2S)-1-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пропан-2-ил]-2-цианоацетамида в виде желтого твердого вещества.

Этап 5.

Суспензию N-[(2S)-1-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пропан-2-ил]-2-цианоацетамида (250 мг, 0,56 ммоль, 1,00 экв.), 2-метилпропаналя (81 мг, 1,12 ммоль, 2,00 экв.) и пиперидина (47 мг, 0,55 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (15 мл) перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем с этилацетатом/петролейным эфиром (1/1). Очищенный продукт повторно очищали на Rper-HPLC при элюировании TFA (0,05%)/H₂O и CH₃CN. Органическую фазу удаляли под пониженным давлением. Водную фазу доводили до 10 с помощью карбоната калия, экстрагировали с помощью DCM. Органические слои объединяли, промывали рассолом, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Это привело в результате к 46,4 мг (17%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. LC-MS m/z 500 (M+1). ¹H-ЯМР (400 МГц,

CDCl₃, ppm): 8,49 (s, 1H), 8,12 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,60 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,13 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,94 (dd, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 6,88 (dd, J=11,2, 2,4 Гц, 1H), 5,51 (brs, 2H), 4,74-4,55 (m, 3H), 3,00-2,95 (m, 1H), 1,21 (d, J=6,8, 3H), 1,15 (d, J=6,8 Гц, 6H).

Пример 54. 2-[(2S)-2-[[4-Амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил]пирролидин-1-карбонил]-3-(3-метилоксетан-3-ил)проп-2-еннитрил



К взвеси 3-[(2S)-2-[[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил]пирролидин-1-ил]-3-оксопропаннитрила (74 мг, 0,16 ммоль) в этаноле (3 мл) добавляли 3-метилоксетан-3-карбальдегид (78,54 мг, 0,78 ммоль) и затем пиперидин (0,02 мл, 0,16 ммоль) и смесь нагревали до 80°C при перемешивании. Через 3 ч смесь охлаждали и разделяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу промывали рассолом, высушивали над сульфатом натрия и фильтровали. Растворители удаляли с получением масла, которое очищали с помощью колоночной хроматографии (градиент от чистого метиленхлорида до 95:5 метиленхлорида:MeOH). Чистые фракции концентрировали, затем поглощали ацетонитрилом/водой, замораживали и лиофилизировали с получением 2-[(2S)-2-[[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил]пирролидин-1-карбонил]-3-(3-метилоксетан-3-ил)проп-2-еннитрила в виде бесцветного твердого вещества с весом 14 мг.

Биологические примеры TR-FRET анализ тирозинкиназы.

Ингибирование ферментативной активности тирозинкиназы соединениями измеряли с применением флуоресцентного резонансного переноса энергии с временным разрешением (TR-FRET) (Инструкция Invitrogen: оптимизация LanthaScreen анализа киназы в отношении BTK "Optimization of a LanthaScreen Kinase assay for BTK"). В данном случае сигнал наблюдали только, когда соединенное с европием антитело к фосфотирозину связывало фосфорилированный пептид. Соединения вначале приготавливали в 100% DMSO и серийно разводили 10 раз путем 3-кратного разведения. Далее, 2,5 мкл ингибитора с 4-кратной концентрацией относительно конечной концентрации для анализа переносили в 384-луночный аналитический планшет (№ по каталогу Corning 3676). Далее, заранее приготавливали 2-кратный раствор относительно конечной концентрации подходящего фермента киназы и соединенного с Alexafluor 647 пептидного субстрата (№ по каталогу Invitrogen 5693) в буфере для киназы из 50 mM Hepes, pH 7,5, 10 mM MgCl₂ и 1 mM EGTA. Для этого раствора конечная концентрация подходящей киназы и пептида составляет типично 1 и 100 нМ соответственно. В качестве второго этапа процедуры в 384-луночный аналитический планшет вносили 5 мкл этой 2-кратной смеси киназы и пептида. Чтобы инициировать ферментативную реакцию в 384-луночный аналитический планшет вносили 2,5 мкл 4-кратного избытка раствора АТР в буфере для киназы. Конечную концентрацию АТР типично устанавливали как K_m для АТР. Реакции давали возможность продолжаться в течение 60 мин. Во время протекания реакции с киназой приготавливали стоп-реагент, состоящий из EDTA и соединенного с европием антитела к фосфотирозину (№ по каталогу Invitrogen 5692) в TR-FRET буфере для разведения (№ по каталогу Invitrogen 3574). Стоп-реагент содержал концентрацию EDTA 20 mM и концентрацию антитела 4 нМ. Через 60 мин реакции в каждую лунку вносили 10 мкл стоп-реагента. Каждую лунку перемешивали и инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре. Планшеты считывали на планшет-ридере для TR-FRET Perkin Elmer Envision при установках LanthaScreen. Длина волны возбуждения составляла 337 нм и длина волны излучения составляла 620 и 665 нм. Данные получали как отношение излучения при 665 нм/излучению при 620 нм и наносили на график как функцию концентрации соединения от установленной эффективности соединения. В данном случае сигнал наблюдался только, когда соединенное с европием антитело к фосфотирозину связывает фосфорилированный пептид.

Пример 2. Радиометрический анализ фермента BTK.

Активность BTK измеряли с помощью образования продукта, основываясь на включении ³³P_{O₄ из [³³P]АТР в меченный биотином пептидный субстрат (см. Dinh M., et al., Activation mechanism and steady state kinetics of Bruton's tyrosine kinase. J. Biol Chem. 282:8768-76, 2007). Пептид отделяли от непрореагировавшего [³³P]АТР с применением покрытых стрептавидином гранул. Каждая лунка 96-луночного планшета с V-образным дном (Greiner, Монро, Северная Каролина) содержит буфер для анализа (8 mM имидазола, pH 7,2, 8 mM глицерин-2-фосфата, 200 мкМ EGTA, 20 mM MgCl₂, 1 mM MnCl₂, 0,1 мг/мл бычьего сывороточного альбумина и 2 mM дитиотреитола), который объединяли до 40 мкл со смесью субстратов, растворенных в буфере для анализа так, что конечные концентрации составляли 1 мкКи}

[³³P]АТР, 100 мкМ АТР и пептидного субстрата (биотин-Аса-АААЕЕIYGEI-NH₂). Реакцию инициировали путем добавления ВТК до конечной концентрации 10 нМ. Реакционную смесь инкубировали при 30°C в течение 15 мин. Реакцию останавливали путем переноса 25 мкл образца в 96-луночный 1,2-мкм гидрофильный поливинилидендифторидный фильтрационный планшет (Millipore, Биллерика, Массачусетс), содержащий 10% стрептавидин-сефарозные гранулы (GE Healthcare), растворенные в фосфатно-солевом буфере плюс 50 мМ EDTA. Фильтрационные планшеты промывали 2 М NaCl, затем 2 М NaCl с 1% фосфорной кислотой и затем H₂O. Планшетам дали возможность высохнуть, и добавляли microscint-20 (PerkinElmer Life Sciences, Бостон, Массачусетс). [³³P] фосфопроduct выявляли с помощью сцинтилляционного счетчика top-count. Активность фермента рассчитывали для каждой точки данных. Откорректированное число импульсов для каждой лунки определяли путем вычитания импульсов фона из измеренных импульсов. Это значение затем делили на общее число импульсов, которые изначально присутствовали в растворе (определенных путем определения и подсчета эквивалентного объема не отмывого образца на фильтрационном планшете) и умножали на концентрацию АТР в растворе с получением концентрации образованного фосфорилированного продукта. Селективность в отношении ВТК будут определять с использованием коммерчески доступных средств для перекрестного скрининга в отношении киназы (DiscoverX, Сан-Диего, Калифорния).

Пример 3. TR-FRET анализ ВТК.

Ингибирование ферментативной активности ВТК соединениями измеряли с применением флуоресцентного резонансного переноса энергии с временным разрешением (TR-FRET) (Инструкция Invitrogen: Оптимизация LanthaScreen анализа киназной активности в отношении ВТК "Optimization of a LanthaScreen Kinase assay for BTK"). В данном случае, сигнал наблюдали только, когда соединенное с европием антитело к фосфотирозину связывало фосфорилированный пептид. Вначале получали соединения в 100% DMSO и серийно разбавляли 10 раз путем 3-кратного разбавления. Далее, переносили 2,5 мкл ингибитора с 4-кратной концентрацией относительно конечной концентрации для анализа в 384-луночный аналитический планшет (№ по каталогу Corning 3676). Далее, заранее получали 2-кратный раствор относительно конечной концентрации фермента ВТК (№ по каталогу Invitrogen PV3363) и соединенного с Alexafluor 647 пептидного субстрата (№ по каталогу Invitrogen 5693) в буфере для киназы из 50 мМ Hepes, pH 7,5, 10 мМ MgCl₂ и 1 мМ EGTA. Для этого раствора конечная концентрация ВТК и пептида составляли, как правило, 1 и 100 нМ соответственно. В качестве второго этапа процедуры в 384-луночный аналитический планшет вносили 5 мкл этой 2-кратной смеси ВТК и пептида. Для инициирования ферментативной реакции в 384-луночный аналитический планшет вносили 2,5 мкл 4-кратного избыточного раствора АТР в буфере для киназы. Конечную концентрацию АТР, как правило, принимали как K_m для АТР 100 мкМ. Обеспечивали протекание реакции в течение 60 мин. Во время протекания реакции с киназой получали стоп-реагент, состоящий из EDTA и соединенного с европием антитела к фосфотирозину (№ по каталогу Invitrogen 5692) в TR-FRET буфере для разбавления (№ по каталогу Invitrogen 3574). В стоп-реагенте концентрация EDTA составляла 20 мМ и концентрация антитела 4 нМ. Спустя 60 мин протекания реакции в каждую лунку вносили по 10 мкл стоп-реагента. Каждую лунку перемешивали и инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре. Планшеты считывали на планшет-ридере Perkin Elmer Envision для TR-FRET при установках LanthaScreen. Длина волны возбуждения составляла 337 нм и длина волны излучения составляла 620 и 665 нм. Данные получали как соотношение излучения при 665 нм/излучению при 620 нм и наносили на график как функцию концентрации соединения от установленной эффективности соединения. В данном случае, сигнал наблюдали только, когда соединенное с европием антитело к фосфотирозину связывало фосфорилированный пептид.

Пример 4. Активность клеточной ВТК, измеренная с помощью анализа по репортеру на клетках Ramos.

Для измерения клеточной активности ВТК применяли основанные на бета-лактамазе select-screen анализы по репортеру (Документ Invitrogen для протокола скрининга и условий анализа Selectscreen (Invitrogen Selectscreen Screening Protocol and Assay Conditions document). Последняя редакция 08 февраля 2010 г.). 32 мкл клеток NFAT-bla RA1 (Invitrogen), разведенных в среде для анализа до подходящей плотности клеток, вносили в поли-D-лизиновый аналитический планшет, содержащий 4 мкл 10X серийных разведений контрольного соединения для ВТК или тестируемых соединений. Предварительная инкубация при 37°C/5% CO₂ в увлажненном инкубаторе в присутствии соединений и титрации контрольного ингибитора проводили в течение 30 мин. 4 мкл 10X контрольного активаторного антитела козы к IgM человека с предварительно определенной концентрацией EC80 вносят в лунки, содержащие контрольный ингибитор или соединения. Планшет инкубировали в течение 5 ч при 37°C/5% CO₂ в увлажненном инкубаторе. В каждую лунку вносили по 8 мкл 1 мкМ Substrate Loading Solution и планшет инкубировали в течение 2 ч при комнатной температуре. Планшет считывали на флуоресцентном планшет-ридере и данные анализировали. Отношение ответов рассчитывали на основании излучений расщепленного и нерасщепленного субстрата. Отношение ответов лунок с разведениями соединения сравнивали с лунками, которые содержали только DMSO, для подсчета процента ингибирования при каждой концентрации соединения. Строили кривую дозовой зависимости и рассчитывали IC₅₀.

Пример 5. Анализ ферментативной активности Btk.

Для измерения ингибирования Btk-киназной активности соединением согласно настоящему изобретению применяли анализ активности киназы Caliper (Caliper Life Sciences, Хопкинтон, Массачусетс). Серийные разведения тестируемых соединений инкубировали с человеческой рекомбинантной Btk (2 нМ), АТР (40 мкМ) и фосфоакцепторным пептидным субстратом FAM-GEEPLYWSFPAKKK-NH₂ (1 мкМ) при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем реакцию прерывали с помощью EDTA, конечная концентрация 20 мМ, и фосфорилированный продукт реакции оценивали количественно на Caliper Desktop Profiler (Caliper LabChip 3000). Процент ингибирования рассчитывали для каждого разведения соединения, а также рассчитывали концентрацию, которая давала 50% ингибирование. Это значение представлено как IC₅₀. Ниже представлены IC₅₀ для типичных № соединений по настоящему раскрытию.

№ соед.	IC ₅₀ (мкМ)	№ соед.	IC ₅₀ (мкМ)
Соед. Таблица 1			
-	-	27A	.004
-	-	44A	0.005
27B	0.0006	44B	0.003
41A	0.0032	56A	0.0033
43A	0.0018	-	-
65B	0.056	-	-
-	-	72A	0.0016
-	-	72B	0.028
73B	0.011	79B	0.003
-	-	59B	0.026
-	-	80B	0.004
74B	0.008	81A	0.0044
-	-	81B	0.0059
-	-	82A	0.0022
-	-	82B	0.113
87B	0.012	83A	0.0014
84A	0.0036	83B	0.016
84B	0.0004	85A	0.0004
85B	0.0172	89A	3.1
87B	0.012	89B	6.6
88B	0.029	90A	0.052
95A	0.0265	95B	0.0032
102A	0.002	102B	0.006
104A	0.001	104B	0.020
105A	0.0013	105B	0.0255
106A	0.006	124A	0.002
106B	0.0015	126A	0.003
133A	0.007	139A	0.0007
156A	0.0073	-	-
-	-	182B	0.002
183B	0.003	184B	0.005
185B	0.011	186	0.0037
188	0.0007	195	0.006
162A	0.0009	197B	0.0325
-	-	125 A	0.002

Пример 6. Блокирование экспрессии CD69 в образцах цельной крови.

Активация В-клеточного рецептора приводила к повышенной активности BTK, мобилизации кальция и активации В-клеток (см. Honigberg L.A., et al., Proc Natl Acad Set USA, 107:13075-80, 2010). Как было показано, ингибиторы BTK блокируют активацию В-клеток, которую измеряли с помощью экспрессии CD69 (см. Karp, R., et al., Inhibition of BTK with AVL-292 Translates to Protective Activity in Animal Models of Rheumatoid Arthritis. Inflammation Research Association Meeting, Sept, 2010). В качестве меры активности BTK в цельной крови использовали экспрессию CD69, которая следует за активацией В-клеток. Аликвоты цельной крови предварительно инкубировали с серийными разведениями тестируемого соединения в течение 30 мин с последующей активацией с помощью антитела к IgM (Fab'2 козы, 50 мкг/мл). Образцы инкубировали на протяжении ночи при 37°C и затем окрашивали с помощью меченого PE антитела к CD20 и меченого APC антитела к CD69 (BD Pharmingen) в течение 30 мин в соответствии с указаниями производителя. Затем цельную кровь лизировали и клетки, отобранные по экспрессии CD20, количественно оценивали в отношении экспрессии CD69 с помощью FACS. Процент ингибирования рассчитывали на основании DMSO-контроля для отсутствия ингибирования и наносили на график как функцию концентрации тестируемого соединения, из которой рассчитывали значение IC₅₀.

Пример 7. Ингибирование коллаген-индуцированного артрита у мышей.

Ингибирование мышинного коллаген-индуцированного артрита (mCIA) представляет собой стандартную животную модель заболевания для ревматоидного артрита. Предыдущие исследования показали, что ингибирование BTK эффективно в блокировании mCIA (см. Honigberg L.A., et al., Proc Natl Acad Set U S A. 107:13075-80, 2010). При начале на 0 день мышам DBA/1 инъецировали эмульсию коллагена II типа в полном адьюванте Фрейнда. Мышей повторно инъецировали через 21 день для синхронизации развития заболевания. После развития легкого заболевания животных вводили в исследование и рандомизировали. Введение дозы является пероральным, как правило, один раз в день в течение 11 дней с тестируемым соединением или дексаметазоном (0,2 мг/кг) в качестве контроля. Одна группа получала только среду. Клиническое оценивание (0-4) производили на основе степени отека и тяжести артрита. Оценки для всех четырех лап складывали, при этом максимальная оценка составляла 16. Антитела к коллагену и общие Ig измеряли для каждого животного с помощью Elisa в конце исследования (Bolder BioPath, Боулдер, Колорадо).

Пример 8. Восстановление киназной активности после диализа.

Стандартные экспериментальные способы для установления обратимости известны в настоящем уровне техники. Диализ белков представляет собой один из таких способов. Раствор, содержащий протеинкиназу, которая ингибируется соединением формулы I, можно подвергнуть экстенсивному диализу, чтобы установить, является ли ингибитор киназы обратимым. Частичное или полное восстановление активности протеинкиназы со временем во время диализа является показателем обратимости.

Способ.

Соединение формулы I (1 мкМ), описанное в настоящем документе, вносили в раствор протеинкиназы (50 нМ, при необходимости предварительно активированной) в буфере, содержащем 20 мМ Hepes [pH 8,0], 10 мМ MgCl₂, 2,5 мМ трис-(2-карбоксиэтил)фосфина (TCEP), 0,25 мг/мл BSA и 100 мкМ ATP. Через 60 мин при к.т. реакционные смеси переносили в кассету для диализа (0,1-0,5 мл Slide-A-Lyzer, MWCO 10 кДа, Pierce) и диализировали против 2 л буфера (20 мМ Hepes [pH 8,0], 10 мМ MgCl₂, 1 мМ DTT) при 4°C. Буфер для диализа заменяли через 2 ч и затем заменяли каждые 24 ч до конца эксперимента. Аликвоты отбирали из кассет для диализа каждые 24 ч, быстро замораживали в жидком азоте и впоследствии анализировали в отношении протеинкиназной активности в трех повторностях. Киназную активность для каждого образца нормировали по отношению к контролю DMSO для данной точки времени и выражали как среднее ± SD.

Результаты: киназная активность восстанавливается от ингибирования с помощью обратимых ингибиторов киназы после диализа. После экстенсивного диализа при 4°C или при комнатной температуре киназная активность частично или полностью восстанавливается зависимым от времени образом от ингибирования избытком (20 экв., 1,0 мкМ) обратимого ингибитора киназы.

Пример 9. Масс-спектральный анализ.

Протеинкиназу, которая ингибируется соединением формулы I, можно подвергать масс-спектральному анализу для оценки образования постоянных, необратимых ковалентных аддуктов. Подходящие аналитические способы для изучения интактного полного белка или пептидных фрагментов, образованных после расщепления трипсином протеинкиназы, в целом известны в настоящем уровне техники. Такие способы идентифицируют постоянные, необратимые ковалентные белковые аддукты путем наблюдения массового пика, который соответствует массе контрольного образца плюс масса необратимого аддукта. Два таких способа описаны ниже.

Масс-спектральный анализ интактной полной киназы.

Способ.

Протеинкиназу (5 мМ) инкубировали с соединением формулы I (25 мкМ, 5 экв.) в течение 1 ч при комнатной температуре в буфере (20 мМ Hepes [pH 8,0], 100 мМ NaCl, 10 мМ MgCl₂). Также получали контрольный образец, который не содержал соединения формулы I. Реакцию останавливали добавлением

ем равного объема 0,4% муравьиной кислоты, и образцы анализировали с помощью жидкостной хроматографии (колонок для белков Microtrap C18 [Michrom Bioresources], 5% MeCN, 0,2% муравьиная кислота, 0,25 мл/мин; при элюировании 95% MeCN, 0,2% муравьиной кислотой) и совместной ESI масс-спектрометрии (LCT Premier, Waters). Молекулярные массы протеинкиназы и любых аддуктов можно определить с помощью программного обеспечения для деконволюции MassLynx.

Результаты: высокочувствительный масс-спектрометрический анализ интактной киназы, которая ингибируется соединением формулы I, будет обнаруживать спектр, аналогичный для киназы в отсутствие ингибитора (например, контрольного образца). Новый пик в масс-спектре, соответствующий молекулярной массе киназы плюс молекулярная масса соединения формулы I, образовываться не будет. На основании этого эксперимента для специалиста в данной области будет очевидно, постоянный, необратимый белковый аддукт отсутствует.

Масс-спектральный анализ расщепления киназы трипсином.

Способ.

Белок (10-100 пмоль) инкубируют с соединением формулы I (100-1000 пмоль, 10 экв.) в течение 3 ч перед расщеплением трипсином. Йодацетамид можно применять в качестве алкилирующего средства после инкубирования соединения. Также получают контрольный образец, который не является соединением формулы I. Для расщеплений с помощью трипсина 1 мкл аликвоту (3,3 пмоль) разводят 10 мкл 0,1% TFA перед проведением микро C18 Zip Tipping непосредственно на мишени MALDI с применением альфа-циано-4-гидроксикоричной кислоты в качестве десорбционной матрицы (5 мг/моль в 0,1% ТРА:ацетонитриле 50:50) или синапиновой кислоты в качестве десорбционной матрицы (10 мг/моль в 0,1% ТРА:ацетонитриле 50:50).

Результаты: высокочувствительный масс-спектрометрический анализ триптических фрагментов киназы, которая ингибируется соединением формулы I, будет обнаруживать спектр, аналогичный для киназы в отсутствие ингибитора (например, контрольного образца). Не будет признаков каких-либо модифицированных пептидов, которые не присутствуют в контрольном образце. На основании этого эксперимента для специалиста в данной области будет очевидно, что постоянный, необратимый белковый аддукт отсутствует.

Клеточные анализы также необязательно применяли для оценки ингибирующих свойств соединения формулы I, предусмотренного в данном документе или его вариантах осуществления. Клеточные анализы включают клетки из любого подходящего источника, в том числе растительные и животные клетки (такие как клетки млекопитающих). Клеточные анализы также необязательно проводят на клетках человека. Клеточные анализы ингибирования ВТК хорошо известны в настоящем уровне техники и включают способы, при которых ингибитор доставляют в клетку (например, с помощью электропорации, пассивной диффузии, микроинъекции и т.п.), и измеряют конечный показатель активности как, например, уровень фосфорилирования клеточного субстрата, уровень экспрессии клеточного белка или какое-либо другое изменение клеточного фенотипа, на которое, как известно, воздействует каталитическая активность ВТК. Например, фосфорилирование определенного клеточного субстрата необязательно оценивают с применением детекторного антитела, специфичного к фосфорилированному клеточному субстрату, с последующими техниками вестерн-блоттинга и визуализации с применением любых подходящих способов (например, флуоресцентного обнаружения флуоресцентно меченого антитела).

Измерение снижения каталитической активности ВТК в присутствии ингибитора, раскрытого в данном документе, относительно активности в отсутствие ингибитора необязательно проводили с применением разнообразных способов, известных в настоящем уровне техники, таких как анализы, описанные в разделе "Примеры" ниже. Другие способы для анализа активности ВТК известны из уровня техники.

Пример 10. Определение времени удержания лекарственного средства-киназы - анализ скорости диссоциации лекарственного средства.

Следующее представляет собой протокол распознавания того, проявляет ли соединение медленную или несущественную скорость диссоциации от ВТК, такую как типично будет встречаться, если между соединением и мишенью образуется ковалентная связь. Показаниями касательно медленной диссоциации является способность соединения, представляющего интерес, блокировать связывание флуоресцентной маркерной молекулы с высокой аффинностью с активным сайтом киназы, как определяется с применением флуоресцентного резонансного переноса энергии с временным разрешением (TR-FRET). Эксперимент проводили в буфере, состоящем из 50 mM Hepes, pH 7,5, 10 mM MgCl₂, 0,01% Triton X-100 и 1 mM EGTA.

Первым этапом процедуры была инкубация 500 nM ВТК (№ по каталогу Invitrogen V3587) с 1,5 мкМ соединения согласно изобретению в течение 30 мин в объеме 10 мкл. Затем смесь разбавляли 5-кратно с помощью добавления 40 мкл буфера. Затем 10 мкл объема разбавленного раствора киназы/соединения вносили в лунку 384-луночного планшета малого объема (такого как № по каталогу Greiner 784076). Чтобы исследовать обратимость взаимодействия связывания киназы-соединения, получали конкурентный раствор, содержащий как флуоресцентный маркер, так и антитело, соединенное с европием. В случае ВТК конкурентный раствор содержал 1,5 мкМ Tracer 178 (№ по каталогу Invitrogen

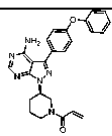
PV5593), который представлял собой проприетарный лиганд с высокой аффинностью для ВТК, соединенный с флуорофором AlexaFluor 647. Конкурентный раствор также содержал 80 нМ антитела к полигистидину, соединенного с европием (№ по каталогу Invitrogen PV5596), которое разработано для связывания полигистидиновой метки для очистки в ВТК.

После добавления 10 мкл конкурентного раствора в планшет Greiner, смесь инкубировали в течение 1 ч или больше для предоставления времени для диссоциации нековалентных ингибиторов и связывания маркера с высокой аффинностью. Ожидалось, что ковалентные и медленно диссоциирующие ингибиторы будут блокировать связывание маркера, тогда как быстро диссоциирующие нековалентные ингибиторы не будут. Связывание маркера с ВТК обнаруживали с применением TR-FRET между фрагментом европия антитела к гистидину и AlexaFluor 647 группы Tracer 178.

Связывание оценивали с применением прибора Perkin Elmer Envision (модель 2101), оснащенного фильтрами и зеркалами, совместимыми с TR-FRET экспериментами типа LANCE. Данные помещали на график с процентом отношения к сигналу, полученному в отсутствие конкурентного соединения. Сигнал фона получили с помощью исключения ВТК из реакционной смеси.

Обратимость связывания.

Следующий подход разработали для различения соединений, которые образуют необратимые связи со своими мишенями, таких как акриламидные соединения, от соединения, которое связывается обратимо. Реакционные смеси приготавливали с белковой мишенью при более высокой концентрации, чем концентрация соединений, представляющих интерес. Как необратимые, так и обратимые соединения связывали мишень и становились обедненными в растворе. Затем реакционные смеси обработали с помощью нарушений, включающих денатурацию с помощью 5 М гуанидина гидрохлорида и расщепление трипсином, которые нарушают правильную укладку мишени. Было обнаружено, что нарушение возвращало обратимые соединения в раствор в результате диссоциации от мишени, тогда как необратимые соединения оставались связанными с мишенью. Концентрацию соединения в раствор оценивали как перед, так и после нарушения с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC), соединенной с tandemной масс-спектрометрией. С применением этой техники было показано, что акриламид-содержащее соединение 1 (показано в таблице ниже) обеднялось в растворе как в нативном, так и нарушенном состоянии, тогда как обратимые соединения 1 и 27 обеднялись в уложенном состоянии, но возвращались в раствор после нарушения мишени (см. таблицу ниже).

Соед.	Соединение в растворе в нативном состоянии?	Соединение в растворе в денатурированном или расщепленном состоянии?
 Необратимый ингибитор	нет	нет
1	нет	да
27	нет	да

Примеры составов.

Следующее представляет собой типичные фармацевтические составы, содержащие соединение согласно изобретению.

Таблеточный состав.

Следующие ингредиенты тщательно смешивают и прессуют в одинарные делимые таблетки.

Ингредиент	Количество на таблетку
	мг
соединение по этому раскрытию	400
кукурузный крахмал	50
кроскармеллоза натрия	25
лактоза	120
стеарат магния	5

Капсульный состав.

Следующие ингредиенты тщательно смешивают и загружают в желатиновые капсулы с твердой оболочкой.

Ингредиент	Количество на капсулу
	мг
соединение по этому раскрытию	200
лактоза, высушенная распылением	148
стеарат магния	2

Инъецируемый состав.

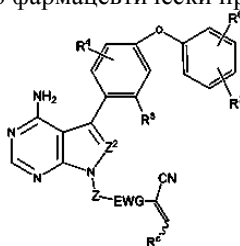
Соединение по настоящему раскрытию (например, соединение 1) в 2% НРМС, 1% Tween 80 в DI воде, pH 2,2 с MSA, один раз в день по меньшей мере до 20 мг/мл.

Вышеизложенное раскрытие было описано подробно с целью иллюстрации и примера для целей ясности и понимания. Для специалиста в данной области будет очевидно, что изменения и модификации могут применяться на практике в пределах объема прилагаемой формулы изобретения. Следовательно, следует понимать, что вышеприведенное описание предполагается как иллюстративное, а не ограничивающее. Объем раскрытия, следовательно, следует определять, не ссылаясь на вышеприведенное описание, а следует определять, ссылаясь на нижеследующую прилагаемую формулу изобретения, вместе с полным объемом эквивалентов, которым предоставляет право такая формула изобретения.

Все патенты, патентные заявки и публикации, упомянутые в настоящем изобретении, настоящим включаются посредством ссылки во всей их полноте для всех целей в той же степени, как если бы каждый отдельный патент, патентная заявка или публикация указывались отдельно таким же образом.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (Id) или его фармацевтически приемлемая соль

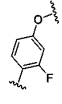


(Id),

где Z^2 представляет собой -N- или CR^2 , где R^2 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;



представляет собой кольцо с формулой



R^6 и R^7 независимо представляют собой водород, метил, метокси, фтор, хлор, трифторметил, трифторметокси или циано;

-Z-EWG- представляет собой $-(C_{1-6} \text{ алкилен})-NR^dCO-$, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})-NR^dSO_2-$, или при этом каждое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, гидрокси и галогена, и каждый из R^1 независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^c представляет собой C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкокси, замещенный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{3-10} циклоалкилен- NR^dR^e или C_{3-10} циклоалкилен(C_{1-6} алкилен)- NR^dR^e (где R^d и R^e независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-10} циклоалкил) или 3-6-членный насыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, выбранные из N, O и S, и необязательно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из гидрокси, C_{1-6} алкила и фтора,

где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из гидроксила, C_{1-6} алкокси, карбокси, циано, C_{1-6} алкоксикарбонила, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, галогена, $-CONRR'$ и $-NRR'$, где каждый R независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гидрокси- C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкил, а каждый R' независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-10} циклоалкил, или гетероцикл (который представляет собой насыщенную или ненасыщенную одновалентную моноциклическую группу с 4-8 атомами в кольце, в которой один или два атома в кольце представляют собой гетероатом, выбранный из N, O и S(O)_n, где n представляет собой целое число от 0 до 2, при этом оставшиеся атомы в кольце представляют собой C), который необязательно замещен одной или двумя группами, необязательно выбранными из

C_{1-6} алкила, гидроксила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, галогена и $-CORR'$, где R и R' определены выше;

при этом галоген представляет собой фтор, хлор, бром или йод.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что

R^c представляет собой C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкокси, C_{3-10} циклоалкил, C_{3-10} циклоалкилен- NR^dR^e (где R^d и R^e независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-10} циклоалкил) или 3-6-членный насыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, выбранные из N, O и S, и необязательно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из гидроксид, C_{1-6} алкила и фтора; и



представляет собой

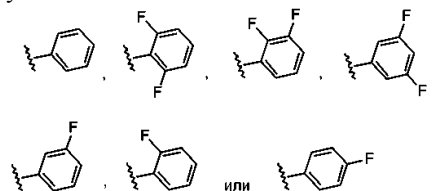
3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что

R^c представляет собой C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкокси, C_{3-10} циклоалкил, C_{3-10} циклоалкилен- NR^dR^e , где R^d и R^e независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-10} циклоалкил или 3-6-членный насыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, выбранные из N, O и S, и необязательно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из гидроксид, C_{1-6} алкила и фтора; и



представляет собой

4. Соединение по пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что представляет собой кольцо формулы



5. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что

$-Z-EWG-$ представляет собой , необязательно замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из гидроксид, C_{1-6} алкила и галогена; и

R^c представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{3-10} циклоалкилен- NR^dR^e , где R^d и R^e независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил; C_{1-6} алкил, необязательно замещенный посредством гидроксид, C_{1-6} алкокси, $-NRR'$, где R представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гидроксид- C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкил и R' представляет собой C_{1-6} алкил, или гетероциклоамино, который необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и гидроксид, или 3-6-членный насыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, выбранные из N, O и S, и необязательно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из гидроксид, C_{1-6} алкила и фтора,

где гетероциклоамино представляет собой насыщенную или ненасыщенную одновалентную моноциклическую группу с 4-8 атомами в кольце, в которой один или два атома в кольце представляют собой гетероатом, выбранный из N, O и $S(O)_n$, где n представляет собой целое число от 0 до 2, при этом оставшиеся атомы в кольце представляют собой C при условии, что по меньшей мере один из атомов в кольце представляет собой N, при этом один или два атома углерода в кольце гетероциклоамино могут необязательно быть заменены на $-CO-$ группу.

6. Соединение по п.5 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^c представляет собой изопропил, трет-бутил, $-C(CH_3)_2OCH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2N(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2$ -морфолин-4-ил, циклопропил, 2-пирролидинил, 3- или 4-пиперидинил, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-3-ил или 4-тетрагидропиранил.

7. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что

$-Z-EWG-$ представляет собой , необязательно замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, гидроксид и галогена; и


R^c представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный $-NRR'$ (где R представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гидроксид- C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкил и R' представляет собой водород), или гетероциклоамино, который соединен с C_{1-6} алкилом посредством атома азота из кольца и необязательно

замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и гидроксила,

где гетероциклоамино представляет собой насыщенную или ненасыщенную одновалентную моноциклическую группу с 4-8 атомами в кольце, в которой один или два атома в кольце представляют собой гетероатом, выбранный из N, O и $S(O)_n$, где n представляет собой целое число от 0 до 2, при этом оставшиеся атомы в кольце представляют собой C при условии, что по меньшей мере один из атомов в кольце представляет собой N, при этом один или два атома углерода в кольце гетероциклоамино могут быть необязательно заменены на группу -CO-.

8. Соединение по п.7 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^c представляет собой $-C(CH_3)_2NH_2$, $-C(CH_3)_2NHCH_3$, $-C(CH_3)_2NHCH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2NHCH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2NH$ -циклопропил, $-C(CH_3)_2NH(CH_2)_2OCH_3$ или $-C(CH_3)_2$ -морфолин-4-ил.

9. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что

-Z-EWG- представляет собой , который необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, гидрокси и галогена; и

R^c представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{3-10} циклоалкилен- NR^dR^e , где R^d и R^e независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил; C_{1-6} алкил, необязательно замещенный посредством гидрокси, C_{1-6} алкокси, $-NRR'$, где R представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гидрокси- C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкил и R' представляет собой водород или C_{1-6} алкил, или гетероциклоамино, который необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и гидроксила, или 3-6-членный насыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, выбранные из N, O и S, и необязательно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из гидрокси, C_{1-6} алкила и фтора,

где гетероциклоамино представляет собой насыщенную или ненасыщенную одновалентную моноциклическую группу с 4-8 атомами в кольце, в которой один или два атома в кольце представляют собой гетероатом, выбранный из N, O и $S(O)_n$, где n представляет собой целое число от 0 до 2, при этом оставшиеся атомы в кольце представляют собой C при условии, что по меньшей мере один из атомов в кольце представляет собой N, при этом один или два атома углерода в кольце гетероциклоамино могут быть необязательно заменены на группу -CO-.

10. Соединение по п.9 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^c представляет собой изопропил, трет-бутил, $-C(CH_3)_2NH_2$, $-C(CH_3)_2NHCH_3$, $-C(CH_3)_2NHCH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2NHCH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2NH$ -циклопропил, $-C(CH_3)_2NH(CH_2)_2OCH_3$, $-C(CH_3)_2OCH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2N(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2$ -морфолин-4-ил, циклопропил, 2-пирролидинил, 3- или 4-пиперидинил, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-3-ил или 4-тетрагидропиранил.

11. Соединение, выбранное из группы

(R)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(3,5-дифторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(3,5-дифторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3-дифторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3-дифторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(2,6-дифторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(2,6-дифторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрил;

N-(2-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-2-циано-3-циклопропилакриламид;

N-(2-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2-метилпропил)-2-циано-3-циклопропилакриламид;

N-(1-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ил)-2-циано-3-циклопропилакриламид;

N-(2-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-циано-2-

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

2-ил)-2-циано-4-метилпент-2-енамид;

(S)-N-(1-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пропан-2-ил)-2-циано-3-циклопропилакриламид;

2-[(2R)-2-[[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил]пирролидин-1-карбонил]-3-(3-метилокситан-3-ил)проп-2-еннитрил;

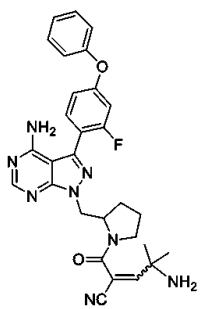
2-[(2S)-2-[[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]метил]пирролидин-1-карбонил]-3-(3-метилокситан-3-ил)проп-2-еннитрил;

смесь R- и S-изомеров любого из указанных соединений;

отдельный (E)- или (Z)-изомер любого из указанных выше соединений;

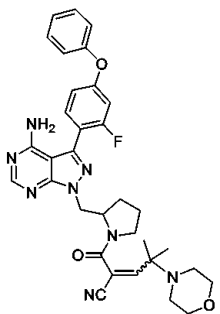
или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что соединение представляет собой (R)-изомер, (S)-изомер, смесь (R)- и (S)-изомеров 4-амино-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-еннитрила со структурой



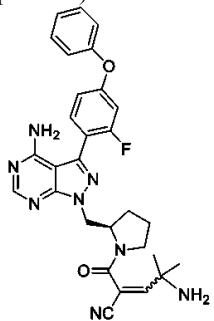
или отдельный (E)- или (Z)-изомер любого из вышеупомянутого.

13. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что соединение представляет собой (R)-изомер, (S)-изомер, смесь (R)- и (S)-изомеров 2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метил-4-морфолин-опент-2-еннитрила со структурой



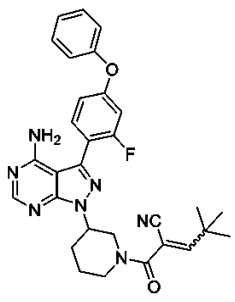
или отдельный (E)- или (Z)-изомер любого из вышеупомянутого.

14. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что соединение представляет собой (R)-4-амино-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-еннитрил со структурой



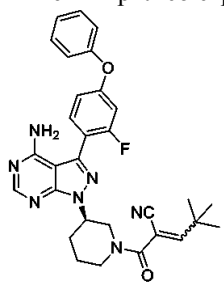
или отдельный их (E)- или (Z)-изомер.

15. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что соединение представляет собой (R)-изомер, (S)-изомер, смесь (R)- и (S)-изомеров со структурой 2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-еннитрил со структурой



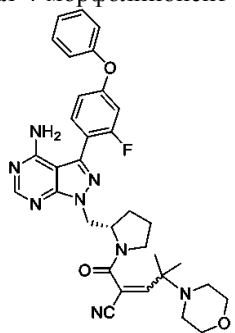
или отдельный его (E)- или (Z)-изомер.

16. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что соединение представляет собой (R)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-еннитрил со структурой



или отдельный его (E)- или (Z)-изомер.

17. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что соединение представляет собой (S)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метил-4-морфолинопент-2-еннитрил со структурой



или отдельный (E)- или (Z)-изомер любого из вышеупомянутого.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый наполнитель.

19. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.12-17 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый наполнитель.

20. Применение соединения по любому из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата для лечения воспалительного заболевания, аутоиммунного заболевания или рака.

21. Применение соединения по п.20 или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что заболевание представляет собой воспалительную болезнь кишечника, артрит, волчанку, ревматоидный артрит, псориатический артрит, хронический полиартрит у детей, синдром Шегрена, рассеянный склероз, болезнь Бехтерева, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, склеродермию, миастению гравис, тепловую аутоиммунную гемолитическую анемию, гранулематоз Вегенера, псориаз, астму, колит, конъюнктивит, увеит, дерматит, контактный дерматит, экзему, крапивницу, красные угри, рубцовые псориатические поражения, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, фолликулярную лимфому, хроническую лимфоцитарную лимфому, хронический лимфоцитарный лейкоз, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмочитарную лимфому/болезнь Вальденстрема, лимфому маргинальной зоны селезенки, плазмоклеточную миелому, плазмочитому, экстранодальную В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны, нодальную В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны, лимфому из клеток мантийной зоны, медиастинальную (тимуса) крупноклеточную В-клеточную лимфому, внутрисосудистую крупноклеточную В-клеточную лимфому, первичную выпотную лимфому, лимфому/лейкоз Беркитта или болезнь Ходжкина.

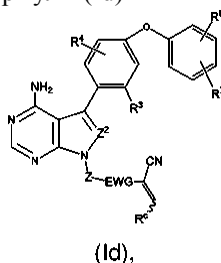
22. Применение соединения по любому из пп.12-17 или его фармацевтически приемлемой соли для

изготовления лекарственного препарата для лечения воспалительного заболевания, аутоиммунного заболевания или рака.

23. Применение соединения по п.22 или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что заболевание представляет собой воспалительную болезнь кишечника, артрит, волчанку, ревматоидный артрит, псориатический артрит, хронический полиартрит у детей, синдром Шегрена, рассеянный склероз, болезнь Бехтерева, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, склеродермию, миастению гравис, тепловую аутоиммунную гемолитическую анемию, гранулематоз Вегенера, псориаз, астму, колит, конъюнктивит, увеит, дерматит, контактный дерматит, экзему, крапивницу, красные угри, рубцевые псориатические поражения, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, фолликулярную лимфому, хроническую лимфоцитарную лимфому, хронический лимфоцитарный лейкоз, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмоцитарную лимфому/болезнь Вальденстрема, лимфому маргинальной зоны селезенки, плазмноклеточную миелому, плазмоцитому, экстранодальную В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны, нодальную В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны, лимфому из клеток мантийной зоны, медиастинальную (тимуса) крупноклеточную В-клеточную лимфому, внутрисосудистую крупноклеточную В-клеточную лимфому, первичную выпотную лимфому, лимфому/лейкоз Беркитта или болезнь Ходжкина.

24. Применение соединения по любому из пп.20-23 или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в отдельности в виде единственного агента или в комбинации с одним или несколькими противораковыми или противовоспалительными средствами.

25. Способ получения соединения формулы (Id)



или его фармацевтически приемлемой соли,

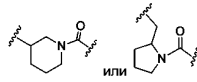
где Z^2 представляет собой -N-;

R^3 представляет собой фтор;

R^4 представляет собой водород;

R^6 и R^7 независимо представляют собой водород или фтор;

-Z-EWG- представляет собой



при этом каждое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, гидрокси и галогена; и каждый из R' представляет собой независимо водород или C_{1-6} алкил;

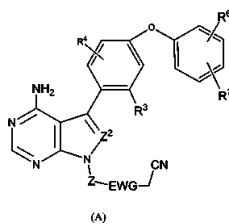
R^c представляет собой C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкокси, замещенный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{3-10} циклоалкилен- NR^dR^e или C_{3-10} циклоалкилен- C_{1-6} алкилен- NR^dR^e , где каждый R^d и R^e независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-10} циклоалкил, или 3-6-членный насыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, выбранные из N, O и S, и необязательно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из гидрокси, C_{1-6} алкила и фтора,

где указанный замещенный C_{1-6} алкил представляет собой C_{1-6} алкильную группу, которая содержит один, два или три заместителя, независимо выбранных из гидроксила, C_{1-6} алкокси, карбокси, циано, C_{1-6} алкоксикарбонила, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, галогена, -CONRR' и -NRR', где каждый R независимо представляет собой водород, алкил, C_{3-10} циклоалкил, гидрокси- C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкил, а каждый R' независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-10} циклоалкил, или гетероцикл, который представляет собой насыщенную или ненасыщенную одновалентную моноциклическую группу с 4-8 атомами в кольце, в которой один или два атома в кольце представляют собой гетероатом, выбранный из N, O и S(O)_n, где n представляет собой целое число от 0 до 2, при этом оставшиеся атомы в кольце представляют собой C, который необязательно замещен одной или двумя группами, необязательно выбранными из C_{1-6} алкила, гидроксила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, галогена и -CORR', где R и R' определены выше,

при этом галоген представляет собой фтор, хлор, бром или йод;

включающий:

(a) проведение реакции соединения формулы (A)





где Z^2 представляет собой -N-;

R^3 представляет собой фтор;

R^4 представляет собой водород;

R^6 и R^7 независимо представляют собой водород или фтор;

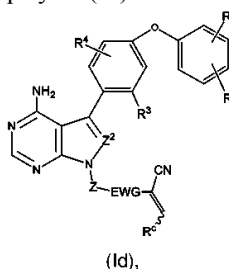
-Z-EWG- представляет собой  или , где каждое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, выбранными из C_{1-6} алкила, фтора и гидрокси;

с альдегидом формулы R^cCHO , где R^c представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{3-10} циклоалкилен- NR^dR^e или C_{3-10} циклоалкилен- C_{1-6} алкилен- NR^dR^e , где каждый R^d и R^e независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-10} циклоалкил, или 3-6-членный насыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, выбранные из N, O и S, и необязательно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из гидрокси, C_{1-6} алкила и фтора; а также необязательно:

(b) получение кислотно-аддитивной соли соединения, полученного на этапе (a); или

(c) получение свободного основания соединения, полученного на этапе (a).

26. Способ получения соединения формулы (Id)





или его фармацевтически приемлемой соли,

где Z^2 представляет собой -N-;

R^3 представляет собой фтор;

R^4 представляет собой водород;

R^6 и R^7 независимо представляют собой водород или фтор;

-Z-EWG- представляет собой  или , при этом каждое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, гидрокси и галогена; и каждый из R' представляет собой независимо водород или C_{1-6} алкил; и

R^c представляет собой C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкокси, замещенный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{3-10} циклоалкилен- NR^dR^e или C_{3-10} циклоалкилен- C_{1-6} алкилен- NR^dR^e , где R^d и R^e независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-10} циклоалкил, или 3-6-членный насыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, выбранные из N, O и S, и необязательно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из гидрокси, C_{1-6} алкила и фтора,

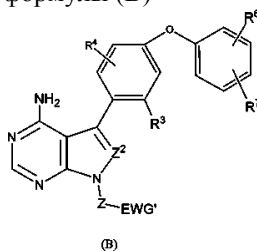
где указанный замещенный C_{1-6} алкил представляет собой C_{1-6} алкильную группу, которая содержит один, два или три заместителя, независимо выбранные из гидроксила, C_{1-6} алкокси, карбокси, циано, C_{1-6} алкоксикарбонила, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, галогена, -CONRR' и -NRR', где каждый R независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гидрокси- C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкил, а каждый R' независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-10} циклоалкил; или

гетероцикл, который представляет собой насыщенную или ненасыщенную одновалентную моноциклическую группу с 4-8 атомами в кольце, в которой один или два атома в кольце представляют собой гетероатом, выбранный из N, O и S(O)_n, где n представляет собой целое число от 0 до 2, при этом оставшиеся атомы в кольце представляют собой C, который необязательно замещен одной или двумя группами, необязательно выбранными из C_{1-6} алкила, гидроксила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфонила, галогена и -CORR', где R и R' определены выше,

при этом галоген представляет собой фтор, хлор, бром или йод;

включающий:

(а) проведение реакции соединения формулы (В)



где Z^2 , R^3 , R^4 , R^6 и R^7 определены выше и

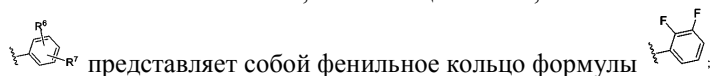
-Z-EWG'- представляет собой при этом каждое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, гидроксид и галогена;

с соединением формулы $R^cCH=C(CN)COX$, где X представляет собой уходящую группу, а R^c определен выше, а также необязательно:

(b) получение кислотно-аддитивной соли соединения, полученного на этапе (а); или

(с) получение свободного основания соединения, полученного на этапе (а).

27. Способ по п.25 или 26, отличающийся тем, что

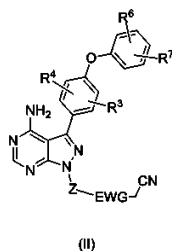


-Z-EWG- представляет собой и

R^c представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{3-10} циклоалкилен- NR^dR^e (где R^d и R^e независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил), C_{1-6} алкил, замещенный посредством гидроксид, C_{1-6} алкокси, -NRR', где R представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гидроксид- C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкил и R' представляет собой водород или C_{1-6} алкил, или гетероциклоамино, который необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и гидроксид, или 3-6-членный насыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, выбранные из N, O и S, и необязательно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из гидроксид, C_{1-6} алкила и фтора,

где гетероциклоамино представляет собой насыщенную или ненасыщенную одновалентную моноциклическую группу с 4-8 атомами в кольце, в которой один или два атома в кольце представляют собой гетероатом, выбранный из N, O и S(O)_n, где n представляет собой целое число от 0 до 2, при этом оставшиеся атомы в кольце представляют собой C при условии, что по меньшей мере один из атомов в кольце представляет собой N, при этом один или два атома углерода в кольце гетероциклоамино могут быть необязательно заменены на группу -CO-.

28. Соединение формулы (II)



или его фармацевтически приемлемая соль,

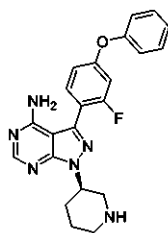
где R^4 представляет собой водород и R^3 представляет собой фтор и находится во втором положении фенильного кольца, к которому он присоединен, как показано, при этом атом углерода фенильного кольца, соединенный с пирозолопиримидиновым кольцом, находится в первом положении;

R^6 и R^7 независимо представляют собой водород или фтор и

-Z-EWG- представляет собой где стереохимическая структура по *C представляет собой (R).

29. Соединение по п.28 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^6 и R^7 представляют собой водород.

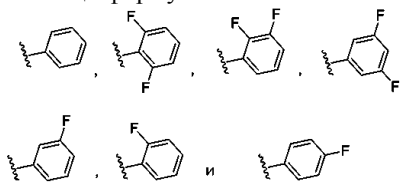
30. Соединение структуры



или его фармацевтически приемлемая соль.

31. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что

представляет собой кольцо формулы



R^c представляет собой незамещенный или замещенный C_{1-6} алкил или C_{3-10} циклоалкил;

-Z-EWG- представляет собой -(этилен)-NR'CO-, $-C(CH_3)_2-CH_2-NR'CO-$ или $-CH_2-C(CH_3)_2-NR'CO-$,

где R' представляет собой водород или C_{1-6} алкил.

32. Соединение по п.31 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что



представляет собой и

-Z-EWG- представляет собой -(этилен)-NHCO-, $-C(CH_3)_2-CH_2-NHCO-$ или $-CH_2-C(CH_3)_2-NHCO-$.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2