

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) 025496

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2016.12.30

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

(21) Номер заявки
201391528

(22) Дата подачи заявки
2012.05.16

(54) ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗЫ

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

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

(32) 2011.05.17; 2011.08.03; 2011.11.07;
2012.03.30

(33) US

(43) 2014.09.30

(86) PCT/US2012/038092

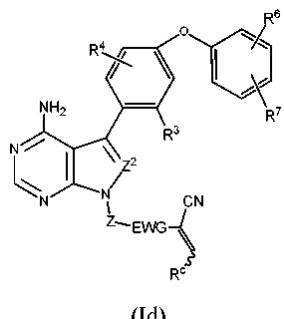
(87) WO 2012/158764 2012.11.22

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

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

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) В изобретении предложены соединения общей формулы (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 тирозинкиназ, 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 TXK, 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. *Biologwals* 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 Тес, нерецепторных тирозинкиназ, которая необходима для проведения сигнала у В-клеток от В-клеточного рецептора. Она экспрессируется у В-клеток и других гематопоэтических 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 RA 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 артите (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 непременного 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_εR1 (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 $\text{Fc}\gamma\text{R1}$, 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. Gravallese 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 BTK 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 RA. 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 мышевой 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).

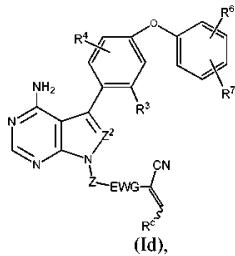
Также существует возможность ингибиторов ВТК для лечения аллергических заболеваний (см. Honigberg, L., et al., The selective BTK inhibitor PCI-32765 blocks B cell and mast cell activation and prevents mouse collagen induced arthritis. *Clin. Immunol.* 127 S1:S111, 2008). К тому же, обратимый ингибитор подавляет пассивную кожную анафилаксию (PCA), которую вызывает комплекс антигена и IgE у мышей (см. Honigberg, L., et al., The selective BTK 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 (BTK) 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 тромбоэмбологических 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, тромбоэмбологические заболевания и рак. Настоящее описание может удовлетворить эту потребность и другие связанные с ней потребности.

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



где Z^2 представляет собой $-\text{N}-$ 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;

$-\text{Z}-\text{EWG}-$ представляет собой $-(\text{C}_{1-6} \text{ алкилен})-\text{NR}'\text{CO}-$, $-(\text{C}_{1-6} \text{ алкилен})-\text{NR}'\text{SO}_2-$, или при этом каждое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, гидрокси или галогена; и каждый из R' независимо представляет собой водород или C_{1-6}

алкил; и

R^c представляет собой C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алcoxси, 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 гетероциклик, 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 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} алcoxси, карбокси, циано, C_{1-6} алcoxсикарбонила, 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, гидрокси- C_{1-6} алкил или C_{1-6} алcoxси- C_{1-6} алкил, а каждый R' представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-10} циклоалкил, или гетероциклик, 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, гидроксила, C_{1-6} алcoxси, 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.

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 TXK, 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, глютеновой болезни, синдрома Гудпасчера, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, ретробульбарного неврита, склеродермии, первичного билиарного цирроза, синдрома Рейтера, синдрома Такаясу, темпорального артрита, тепловой аутоиммунной гемолитической анемии, гранулематоза Вегенера, псориаза, общей алопеции, болезни Бехчета, хронической усталости, вегетативной дистонии, эндометриоза, интерстициального цистита, нейромиотии, 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 "трансплантант 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, бронхиолита, бронхита, бурсита, цервицита, холангита, холецистита, колита, конъюнктивита, цистита, дакриоаденита, дерматита, дерматомиозита, энцефалита, эндокардита, эндометрита, энтерита, энтероколита, эпикондилита, эпидидимита, фасцита, фиброзита, гастрита, гастроэнтерита, гепатита, гнойного гидраденита, ларингита, мастита, менингита, миелита, миокардита, миозита, нефрита, оофорита, орхита, остита, отита, панкреатита, паротита, перикардита, перитонита, фарингита, плеврита, флегита, пневмонита, пневмонии, проктита, простатита, пиелонефрита, ринита, сальпингита, синусита, стоматита, синовита, тендинита, тонзиллита,uveита, вагинита, васскулита 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 угря, и рубцовые псoriазные 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, лимфоплазмоцитарную лимфому/болезнь Вальденстрема, лимфому маргинальной зоны селезенки, плазмоклеточную миелому, плазмоцитому, экстраподальную В-клеточную лимфому из клеток марги-

нальной 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 лимфогранулематоз. В некоторых вариантах осуществления соединение согласно настоящему изобретению (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, вортманин, Nexavar®, Tarceva®, Sutent®, Tykerb®, Sprycel®, кризотиниб, Xalkori® или LY294002.

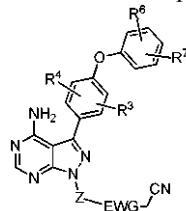
В еще одном варианте осуществления нуждающийся пациент страдает от тромбоэмболического осложнения, например инфаркта миокарда, стенокардии, реокклюзии после ангиопластики, рестеноза после ангиопластики, реокклюзии после аортно-коронарного шунтирования, рестеноза после аортно-коронарного шунтирования,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

В четвертом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения согласно настоящему изобретению в качестве лекарственного препарата. В одном варианте осуществления применение соединения согласно настоящему изобретению предназначено для лечения заболевания, опосредованного киназой, предпочтительно BTK, более предпочтительно заболевание представляет собой воспалительное заболевание или пролиферативное заболевание, такое как рак.

В пятом аспекте приведено применение соединения согласно настоящему изобретению (или любого из его вариантов осуществления, которые описаны в настоящем документе) при производстве лекарственного препарата для лечения воспалительного заболевания у пациента, у которого активность тирозинкиназы, 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 аспекта белок тирозинкиназа представляет собой BTK. В другом варианте осуществления данного аспекта воспалительное заболевание представляет собой респираторные, сердечно-сосудистые или пролиферативные 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, трехокиси мышьяка, аспарагиназы (пегилированной или нет), бевацизумаба, цетуксимаба, платиновых соединений, таких как цисплатин, кладрибина, даунорубицина/доксорубицина/идарубицина, иринотекана, флударабина, 5-фторурацила, гемтузумаба, метотрексата, паклитаксела, Taxol™, темозоломида, тиогуанина или классов лекарственных средств, включающих 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 гефинитиниб или иматиниб, или средства для лечения признаков или симптомов, вызванных такой терапией, в том числе аллопуринол, филграстим, гранисетрон/ондансетрон/палоносетрон, дронабинол. При применении комбинированной терапии средства можно 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 пиразолопиrimидиновым 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

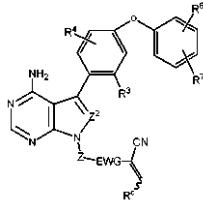
двумя заместителями, выбранными из C_{1-6} алкила, фтора или гидрокси; предпочтительно $-Z$ -EWG- представляет собой

необязательно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из C_{1-6} алкила, фтора или гидрокси. Более предпочтительно $-Z$ -EWG- представляет собой

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

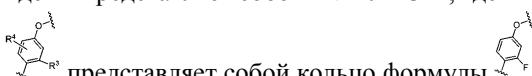
где стереохимическая структура по $*C$ представляет собой (RS), (R) или (S); предпочтительно (R). Предпочтительно стереохимическая структура по $*C$ представляет собой (S) при условии, что по меньшей мере один из R^3 , R^4 , R^6 и R^7 не представляет собой водород, предпочтительно один из R^3 и R^4 не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



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)- $NR'CO-$, $-(C_{1-6}$ алкилен)- $NR'SO_2-$,

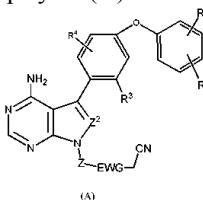
при этом каждое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, гидрокси или галогена; и

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 гетероциклик, 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 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, $-CONRR'$ или $-NRR'$, где каждый R 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' представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-10} циклоалкил, или гетероциклик, 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, гидроксила, 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)



(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

и

где каждое кольцо необязательно замещено од-

ним или двумя заместителями, выбранными из C_{1-6} алкила, фтора или 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 R^d и R^e независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-10} циклоалкил), или 3-6-членный насыщенный моноциклический гетероциклик, 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;

(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)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиридин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклогексилакрилонитрил;

(R)-4-амино-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиридин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-енитрил;

(R)-4-амино-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиридин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-енитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиридин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метил-4-морфолинопент-2-енитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиридин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метил-4-морфолинопент-2-енитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-енитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-этокси-4-метилпент-2-енитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-этокси-4-метилпент-2-енитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-енитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-енитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-морфолинопент-2-енитрил; или

(R)-2-(3-(4-амино-3-(2,3-дифтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-морфолинопент-2-енитрил;

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, гетероциклик, гетероцикликлиалкил 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 аралкил, необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из алкила, алкокси, галогена, галогеналкокси, гидроксила, 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, гетероциклик, гетероцикликлиалкил 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 $-SO_2NH_2$, 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 алкиламиносульфонил, и если как R, так и R' представляют собой алкил в $-SO_2NRR'$, то группа в данном документе также называется диалкиламиносульфонил.

"Ацил" означает $-COR$ радикал, где R представляет собой алкил, галогеналкокси, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, гетероциклик или гетероцикликлиалкил, каждый из которых определен в данном документе, и где арильное, гетероарильное или гетероциклическое 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, гидроксила, 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 $-(\text{алкилен})-R$ радикал, где R представляет собой арил, как определено выше.

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

"Циклоалкилалкил" означает $-(\text{алкилен})-R$ 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-девятью атомами углерода, где один или два атома углерода могут быть заменены оксогруппой, например циклопропиленом, циклобутиленом, циклопентиленом или циклогексиленом 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, гетероциклик, гетероцикликлиалкил или замещенный алкил, каждый из которых определен в данном документе.

роциклиалкил 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, аллокси, галогена, галогеналлокси, гидроксила, карбокси или аллоксикарбонила, 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 электронам химическим группам, таким как сульфидильная 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 -CH₂Cl, -CF₃, -CHF₂, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃, -CF(CH₃)₂ и т.п. Если алкил замещен только фтором, его в данной заявке называют фторалкилом.

"Галогеналлокси" означает -OR радикал, где R представляет собой галогеналкил, как определено выше, например -OCF₃, -OCHF₂ и т.п. Если R представляет собой галогеналкил, где алкил замещен только фтором, то его в данной заявке называют фтораллокси.

"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-гидроксибутил, 3-гидроксибутил, 4-гидроксибутил, 2,3-дигидроксипропил, 1-(гидроксиметил)-2-гидроксиэтил, 2,3-дигидроксибутил, 3,4-дигидроксибутил и 2-(гидроксиметил)-3-гидроксипропил, предпочтительно 2-гидроксиэтил, 2,3-дигидроксипропил и 1-(гидроксиметил)-2-гидроксиэтил.

"Гетероциклик" 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 S(O)_n, где n представляет собой целое число от 0 до 2, при этом оставшиеся атомы в кольце представляют собой C. Гетероциклическое кольцо необязательно слито с (одним) арильным или гетероарильным кольцом, которые определены в данном документе, при условии, что арильное и гетероарильное кольца являются моноциклическими. Гетероциклическое кольцо, слитое с моноциклическим арильным или гетероарильным кольцом, в данной заявке также называется "бициклическое гетероциклическое" кольцо. Кроме того, один или два атома углерода в кольце у гетероциклического кольца могут быть необязательно заменены -CO- группой. Более конкретно, выражение гетероциклик включает, но без ограничений, пирролидино, пиперидино, гомопиперидино, 2-оксопирролидинил, 2-оксопиперидинил, морфолино, пиперазино, тетрагидропиранил, тиоморфолино и т.п. Если гетероциклическое кольцо является ненасыщенным, то оно может содержать одну или две двойные связи в кольце при условии, что кольцо не является ароматическим. Если гетероциклическая группа содержит по меньшей мере один атом азота, то она в данном документе также называется гетероциклоамино и представляет собой подмножество гетероциклических групп. Если гетероциклическая группа представляет собой насыщенное кольцо и не слита с арильным или гетероарильным кольцом, как указано выше, то она в данном документе также называется насыщенный моноциклический гетероциклик.

"Гетероциклиалкил" означает -(алкилен)-R радикал, где R представляет собой гетероциклическое 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 S(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 необяза-

тельно заменены -CO- 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, амино, 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, пиридидинил, 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 амино" означает -NHR радикал, где R представляет собой алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, ацил, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, гетероциклик, гетероцикликлалкил 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, гидроксизтиламино и т.п. Если R представляет собой алкил, то однозамещенная амино-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 данном 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 гидрокси, 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) гидрокси- или аминофункциональных групп 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 гидрокси, карбокси, 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 кислотно-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, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пироградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малениновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксибензоил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксизтансульфоновая кислота, бензосульфоновая кислота, 4-хлорбензосульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, камфорасульфоновая кислота, глюкогентоновая кислота, 4,4'-метиленбис-(3-гидрокси-2-ен-1-карбоновая кислота), 3-фенилпропионовая кислота, trimetilуксусная кислота, трет-

бутилкусусная кислота, лаурил-серная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидрокси-нафтойная 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, диэтаноламин, триэтаноламин, 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, гетероциклик, 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.

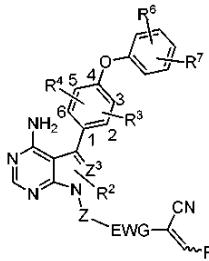
"Фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель" означает носитель или наполнитель, который пригоден для получения фармацевтической композиции, которая в целом безопасна, нетоксична и не имеет биологических или других нежелательных свойств и содержит носитель или наполнитель, который приемлем для 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 гетероциклик (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.

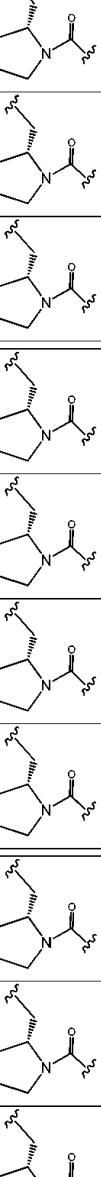
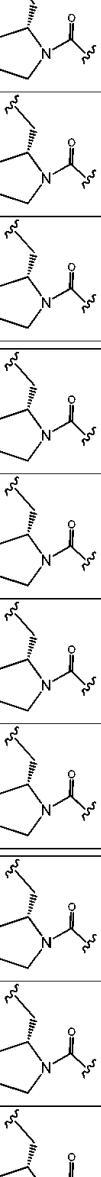
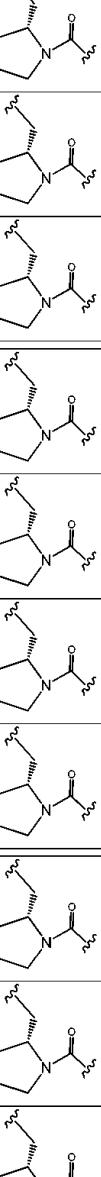
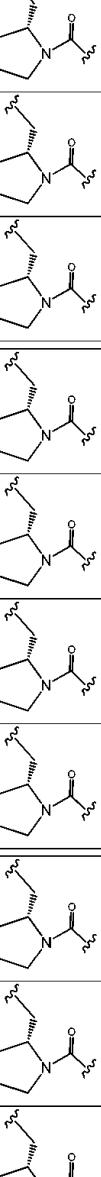
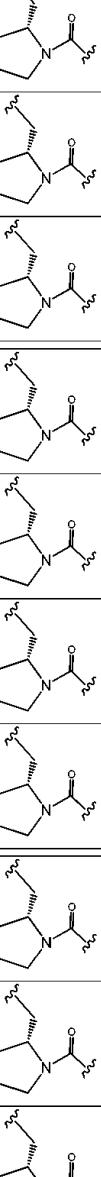
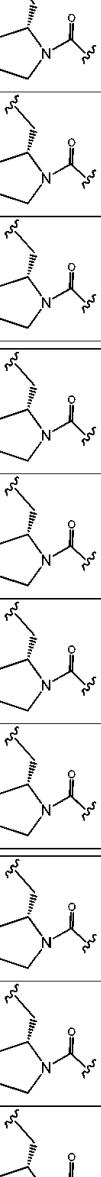
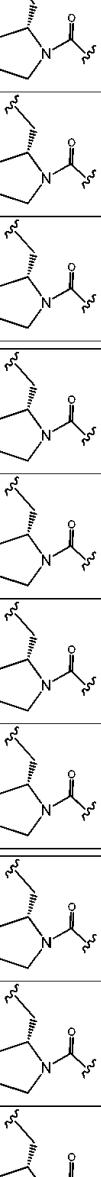
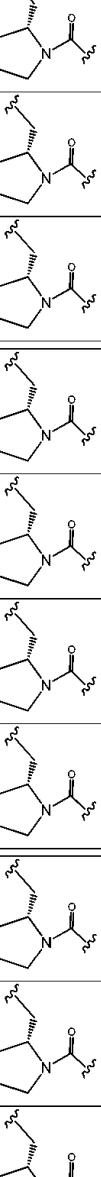
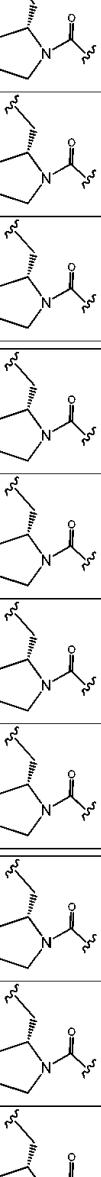
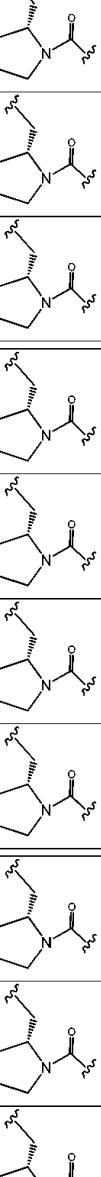
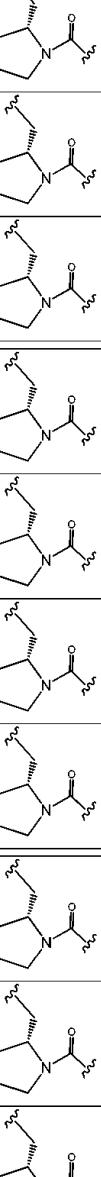
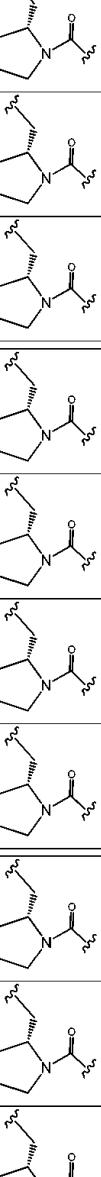
"Терапевтически эффективное количество" означает количество соединения согласно настоящему изобретению, которое при введении млекопитающему для лечения заболевания является достаточным для оказания эффекта такого лечения заболевания. "Терапевтически эффективное количество" будет варьировать в зависимости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

Иллюстративные соединения раскрытия показаны ниже в таблице.

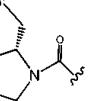
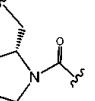
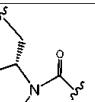
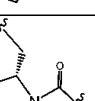
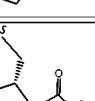
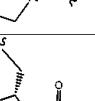
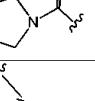
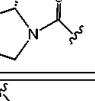
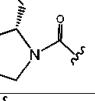
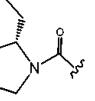
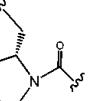


Соед. №	Стереох. им.	Z^3	R^2				$-Z-EWG-$	R^c	Масс-спектр. $M^+ + 1$
27A	R	N	-	2-F-фенил	фенил			циклогексил	524,2
27B	S								524
40A	R	N	-	2-F-фенил	3-F-фенил			циклогексил	542,30
40B	S								542
41A	R	N	-	2-F-фенил	3,5-ди-F-фенил			циклогексил	560
41B	S								-
43A	R	N	-	2-F-фенил	2,3-ди-F-фенил			циклогексил	560,40
43B	S								560
44A	R	N	-	2-F-фенил	2,6-ди-F-фенил			циклогексил	560,40
44B	S								560,30
45		N	-	2-F-фенил	фенил	$-(CH_2)_2NHCO-$		циклогексил	
46		N	-	2-F-фенил	фенил	$-C(CH_3)_2CH_2NHCO-$		циклогексил	
47		N	-	2-F-фенил	фенил	$-CH_2C(CH_3)_2NHCO-$		циклогексил	
48		N	-	2-F-фенил	фенил	$-(CH_2)_2NSO_2-$		циклогексил	
49		N	-	2-F-фенил	фенил	$-(CH_2)_2N(CH_3)SO_2-$		циклогексил	
56A	R	CH	-	2-F-фенил	фенил			циклогексил	523
56B	S								-
59A	R	CH	-	2-F-фенил	фенил			циклогексил	-
59B	S								523
62A	R	C	CH_3	2-F-фенил	фенил			циклогексил	
62B	S								
65A	R или S	C	CH_3	2-F-фенил	фенил			циклогексил	-
65B									536
72A	R	N	-	2-F-фенил	3-F-фенил		$-C(CH_2)_2NH_2$		559
72B	S								558,90

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

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

101A 101B	R S	N	-	2-Фенил	фенил		пиперидин-3-ил	
102A 102B	R S	N	-	2-Фенил	2,3-ди-Фенил		-CH(CH3)2	562 562
103A 103B	R S	N	-	2-Фенил	2,3-ди-Фенил		-C(CH3)3	- 576
104A 104B	R S	N	-	2-Фенил	2,3-ди-Фенил		-C(CH3)2NH2	577 577
105A 105B	R S	N	-	2-Фенил	2,3-ди-Фенил		-C(CH3)2NHCH3	591 591
106A 106B	R S	N	-	2-Фенил	2,3-ди-Фенил		-C(CH3)2N(CH3)2	605 605
107A 107B	R S	N	-	2-Фенил	2,3-ди-Фенил		-C(CH3)2NHCH2CH3	605 -
108A 108B	R S	N	-	2-Фенил	2,3-ди-Фенил		-C(CH3)2NH-CH(CH3)2	- 583
109A 109B	R S	N	-	2-Фенил	2,3-ди-Фенил		-C(CH3)2NH-циклогексил	
110A 110B	R S	N	-	2-Фенил	2,3-ди-Фенил		-C(CH3)2-NH(CH2)2OCH3	
111A 111B	R S	N	-	2-Фенил	2,3-ди-Фенил		-C(CH3)2-OCH2CH3	606 606
112A 112B	R S	N	-	2-Фенил	2,3-ди-Фенил		1-аминно-циклогексил	

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

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

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

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

161A 161B	R S	N	-	2-Фенил	2,3-ди-Ф-фенил		пирролидин-2-ил	
162A 162B	R S	N	-	2-Фенил	2,3-ди-Ф-фенил		-C(CH ₃) ₂ -морфолин-4-ил	647,3 -
163A 163B	R S	N	-	2-Фенил	2,3-ди-Ф-фенил		1-диэтиламино-метилцикlopент-1-ил	
164A 164B	R S	N	-	2-Фенил	2,3-ди-Ф-фенил		1-диметиламино-метилцикlopент-1-ил	
165A 165B	R S	N	-	2-Фенил	2,3-ди-Ф-фенил		1-метилпиперидин-4-ил	
166A 166B	R S	N	-	2-Фенил	2,3-ди-Ф-фенил		тетрагидропиран-4-ил	
167A 167B	R S	N	-	2-Фенил	2,3-ди-Ф-фенил		пиперидин-4-ил	
168A 168B	R S	N	-	2-Фенил	2,3-ди-Ф-фенил		пиперидин-3-ил	
169A 169B	R S	N	-	2-Фенил	фенил		-C(CH ₃) ₂ пиперидин-1-ил	609 609
170A 170B	R S	CH	-	2-Фенил	фенил		-C(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	- 468
177A 177B	R S	CH	-	2-Фенил	фенил		-C(CH ₃) ₂ NH ₂	540 540
178A 178B	R S	CH	-	2-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>трем-бутил</i>	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) ₂ OCH ₂ CH ₃	544- -
185A 185B	R S	N	-	2-F-фенил	фенил	-(CH ₂) [*] CH(CH ₃)NHCO-	-C(CH ₃) ₂ N(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) ₂ NH 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>трем-бутил</i>	514
192	S	N	-	2-F-фенил	фенил	-(CH ₂) [*] CH(CH ₃)NHCO-	изо-пропил	500
193	S	N	-	2-F-фенил	фенил	-(CH ₂) [*] CH(CH ₃)NHCO-	-C(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	543
194	S	N	-	2-F-фенил	фенил	-(CH ₂) [*] CH(CH ₃)NHCO-	-C(CH ₃) ₂ OCH ₂ CH ₃	544
195	S	N	-	2-F-фенил	фенил	-(CH ₂) [*] CH(CH ₃)NHCO-	-C(CH ₃) ₂ NH ₂	515
196	S	N	-	2-F-фенил	фенил	-(CH ₂) [*] CH(CH ₃)NHCO-	циклогексил	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 A относится к R-изомеру, а B относится к его соответствующему S-изомеру, например 168A=R-изомер, а 168B является соответствующим S-изомером того же соединения.

Соединения называются следующим образом:

(R)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклогропилакрилонитрил;
 (S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклогропилакрилонитрил;
 (R)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклогропилакрилонитрил;
 (S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклогропилакрилонитрил;
 (R)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(3,5-дифторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклогропилакрилонитрил;
 (S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(3,5-дифторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклогропилакрилонитрил;
 (R)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3-дифторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклогропилакрилонитрил;
 (S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3-дифторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклогропилакрилонитрил;
 (R)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(2,6-дифторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклогропилакрилонитрил;
 (S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(2,6-дифторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклогропилакрилонитрил;
 N-(2-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)этил)-2-циано-3-циклогропилакриламид;
 N-(2-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)-2-метилпропил)-2-циано-3-циклогропилакриламид;
 N-(1-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ил)-2-циано-3-циклогропилакриламид;

N-(2-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)этил)-1-циано-2-цикlopропилэтенсульфонамид;

N-(2-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)этил)-1-циано-2-цикlopропил-N-метилэтенсульфонамид;

(R)-2-(3-(4-амино-5-(4-(3,5-дифторфенокси)фенил)-7Н-пиrrоло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-цикlopропилакрилонитрил;

(S)-2-(3-(4-амино-5-(4-(3,5-дифторфенокси)фенил)-7Н-пиrrоло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-цикlopропилакрилонитрил;(R)-2-(3-(4-амино-5-(2-фтор-4-феноксифенил)-7Н-пиrrоло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-цикlopропилакрилонитрил;(S)-2-(3-(4-амино-5-(2-фтор-4-феноксифенил)-7Н-пиrrоло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-цикlopропилакрилонитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-5-(2-фтор-4-феноксифенил)-7Н-пиrrоло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)метил)пиrrолидин-1-карбонил)-3-цикlopропилакрилонитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-5-(2-фтор-4-феноксифенил)-7Н-пиrrоло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)метил)пиrrолидин-1-карбонил)-3-цикlopропилакрилонитрил;

2-((3R)-3-(4-амино-5-(2-фтор-4-феноксифенил)-6-метил-7Н-пиrrоло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-цикlopропилакрилонитрил;

2-((3S)-3-(4-амино-5-(2-фтор-4-феноксифенил)-6-метил-7Н-пиrrоло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-цикlopропилакрилонитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-5-(2-фтор-4-феноксифенил)-6-метил-7Н-пиrrоло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)метил)пиrrолидин-1-карбонил)-3-цикlopропилакрилонитрил или

(S)-2-(2-((4-амино-5-(2-фтор-4-феноксифенил)-6-метил-7Н-пиrrоло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)метил)пиrrолидин-1-карбонил)-3-цикlopропилакрилонитрил; 65

(R)-4-амино-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пиrrолидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-еннитрил;

(S)-4-амино-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пиrrолидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-еннитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пиrrолидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-еннитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пиrrолидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-еннитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пиrrолидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-еннитрил;

(S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-еннитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)-4,4-дифторпирролидин-1-карбонил)-3-циклогексилакрилонитрил;

(S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиридин-1-ил)метил)-4,4-дифторпирролидин-1-карбонил)-3-циклогексилакрилонитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)метил)-4,4-дифторпирролидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-енитрил;

(S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)метил)-4,4-дифторпирролидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-енитрил; 80

(R)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-фенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-еннитрил;

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

(S)-4-амино-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-
d]пиридин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-енитрил;

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

(S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиридин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метил-4-(метиламино)пент-2-еннитрил;

(R)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-фенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метил-4-(метиламино)пент-2-енитрил;

(S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-(диметиламино)-4-метилпент-2-енитрил;

(R)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-фенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-(диметиламино)-4-метилпент-2-енитрил;

(S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-(этиламино)-4-метилпент-2-еннитрил;

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

(S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-(изопропиламино)-4-метилпент-2-енитрил;

(R)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-(изопропиламино)-4-метилпент-2-еннитрил;

(S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-(циклогексиламино)-4-метилпент-2-енитрил;

(R)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-(циклогексиламино)-4-метилпент-2-енитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-((2-метоксизтил)амино)-4-метилпент-2-еннитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-((2-метоксизтил)амино)-4-метилпент-2-енитрил;

(S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-этокси-4-метилпент-2-еннитрил;

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

(S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(1-аминоциклогексил)акрилонитрил;

(R)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(1-аминоциклогексил)акрилонитрил;

(S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(1-(метиламино)циклогексил)акрилонитрил;

(R)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(1-(метиламино)циклогексил)акрилонитрил;

(S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(1-(этиламино)циклогексил)акрилонитрил;

(R)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(1-(этиламино)цикlopропил)акрилонитрил;

(S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(1-(изопропиламино)циклогексил)акрилонитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(1-(изопропиламино)циклогексил)акрилонитрил;

2-((S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(пирролидин-2-ил)акрилонитрил;

2-((R)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-фенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(пирролидин-2-ил)акрилонитрил:

(S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метил-4-морфолинопент-2-енитрил:

(R)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метил-4-морфолинопент-2-енитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(1-((диметиламино)метил)цикlopентил)акрилонитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(1-((диметиламино)метил)цикlopентил)акрилонитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(1-метилпиперидин-4-ил)акрилонитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(1-метилпиперидин-4-ил)акрилонитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)акрилонитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)акрилонитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(пиперидин-4-ил)акрилонитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(пиперидин-4-ил)акрилонитрил;

2-((S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(пиперидин-3-ил)акрилонитрил;

2-((R)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(пиперидин-3-ил)акрилонитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-енитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-енитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-енитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-енитрил;

(S)-4-амино-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-енитрил;

(R)-4-амино-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиридин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-енитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиридин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метил-4-(метиламино)пент-2-енитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиридин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метил-4-(метиламино)пент-2-енитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиридин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-(диметиламино)-4-метилпент-2-енитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиридин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-(диметиламино)-4-метилпент-2-енитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиридин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-(этиламино)-4-метилпент-2-енитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиридин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-(этиламино)-4-метилпент-2-енитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиридин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-(изопропиламино)-4-метилпент-2-енитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиридин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-(изопропиламино)-4-метилпент-2-енитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиридин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-(циклогексиламино)-4-метилпент-2-енитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиридин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-(циклогексиламино)-4-метилпент-2-енитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиридин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-((2-метоксизтил)амино)-4-метилпент-2-енитрил;

(R)-2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-((2-метоксиэтил)амино)-4-метилпент-2-енитрил;

(S)-2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-этокси-4-метилпент-2-енитрил;

(R)-2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-этокси-4-метилпент-2-енитрил;

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

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

(S)-2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(1-(метиламино)циклогексил)акрилонитрил;

(R)-2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(1-(метиламино)циклогексил)акрилонитрил;

(S)-2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(1-(этиламино)циклогексил)акрилонитрил;

(R)-2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(1-(этиламино)циклогексил)акрилонитрил;

(S)-2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(1-(изопропиламино)циклогексил)акрилонитрил;

(R)-2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(1-(изопропиламино)циклогексил)акрилонитрил;

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

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

(S)-2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метил-4-морфолинопент-2-енит;

(R)-2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метил-4-морфолинопент-2-енит;

(S)-2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(1-

((диэтиламино)метил)цикlopентил)акрилонитрил;

(R)-2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(1-

((диэтиламино)метил)цикlopентил)акрилонитрил;

(S)-2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(1-

((диметиламино)метил)цикlopентил)акрилонитрил;

(R)-2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(1-((диметиламино)-

метил)цикlopентил)акрилонитрил;

(S)-2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(1-метилпиперидин-4-

ил)акрилонитрил;

(R)-2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(1-метилпиперидин-4-

ил)акрилонитрил;

(S)-2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-

ил)акрилонитрил;

(R)-2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-

ил)акрилонитрил;

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

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

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

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

(R)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-енитрил;

(S)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-енитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-енитрил;

(S)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-енитрил;

(R)-4-амино-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-енитрил;

(S)-4-амино-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-енитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-(метиламино)пент-2-енитрил;

(S)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-(метиламино)пент-2-енитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-(диметиламино)-4-метилпент-2-енитрил;

(S)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-(диметиламино)-4-метилпент-2-енитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-(этиламино)-4-метилпент-2-енитрил;

(S)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-(этиламино)-4-метилпент-2-енитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-(изопропиламино)-4-метилпент-2-енитрил;

(S)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-(изопропиламино)-4-метилпент-2-енитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-(циклопропиламино)-4-метилпент-2-енитрил;

(S)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-(циклопропиламино)-4-метилпент-2-енитрил;

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

(S)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-((2-метоксиэтил)амино)-4-метилпент-2-енитрил;

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

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

(R)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(1-аминоциклогексил)акрилонитрил;

(S)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(1-аминоциклогексил)акрилонитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(1-(метиламино)циклогексил)акрилонитрил;

(S)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(1-(метиламино)циклогексил)акрилонитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(1-(этиламино)циклогексил)акрилонитрил;

(S)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(1-(этиламино)цикlopропил)акрилонитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(1-(изопропиламино)циклогексил)акрилонитрил;

(S)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(1-(изопропиламино)циклогексил)акрилонитрил;

2-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(пирролидин-2-ил)акрилонитрил;

2-((S)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(пирролидин-2-ил)акрилонитрил;

(S)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-морфолинопент-2-енитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(1-((дизтиламино)метил)-цикlopентил)акрилонитрил;

(S)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(1-((диэтиламино)метил)-цикlopентил)акрилонитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пирамидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(1-((диметиламино)метил)циклогептил)-акрилонитрил;

(S)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(1-((диметиламино)метил)цикlopентил)-акрилонитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(1-метилпиперидин-4-ил)акрилонитрил;

(S)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(1-метилпиперидин-4-ил)акрилонитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)акрилонитрил;

(S)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)акрилонитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(пиперидин-4-ил)акрилонитрил;

(S)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(пиперидин-4-ил)акрилонитрил;

2-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(пиперидин-3-ил)акрилонитрил;

2-((S)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(пиперидин-3-ил)акрилонитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-циклогексилакрилонитрил;

(S)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-циклогексилакрилонитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-енитрил;

(S)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-
d]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-енинтрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-
d]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-еннитрил;

(S)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-енитрил;

(R)-4-амино-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-енитрил:

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

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

(R)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(1-(метиламино)циклогексил)-акрилонитрил;

(S)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(1-(метиламино)циклогексил)-акрилонитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(1-(этиламино)циклогексил)-акрилонитрил;

(S)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(1-(этиламино)циклогексил)-акрилонитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(1-(изопропиламино)циклогексил)-акрилонитрил;

(S)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(1-(изопропиламино)циклогексил)-акрилонитрил;

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

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

(R)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-морфолинопент-2-енитрил;

(S)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-морфолинопент-2-енитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(1-((диэтиламино)метил)циклогексил)-акрилонитрил;

(S)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(1-((диэтиламино)метил)циклогексил)-акрилонитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(1-((диметиламино)-метил)цикlopентил)акрилонитрил;

(S)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(1-((диметиламино)-метил)цикlopентил)акрилонитрил;

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

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

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

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

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

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

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

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

(R)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пипролидин-1-карбонил)-4-метил-4-(пиперидин-1-ил)пент-2-енитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пипролидин-1-карбонил)-4-метил-4-(пиперидин-1-ил)пент-2-енитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-5-(2-фтор-4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)метил)пипролидин-1-карбонил)-4-(диметиламино)-4-метилпент-2-енитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-5-(2-фтор-4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)метил)пипролидин-1-карбонил)-4-(диметиламино)-4-метилпент-2-енитрил;

(R)-4-амино-2-(2-((4-амино-5-(2-фтор-4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)метил)пипролидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-енитрил;

(S)-4-амино-2-(2-((4-амино-5-(2-фтор-4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)метил)пипролидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-енитрил;

(R)-N-(1-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пропан-2-ил)-2-циано-4,4-диметилпент-2-енамид;

(S)-N-(1-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)пропан-2-ил)-2-циано-4,4-диметилпент-2-енамид

(R)-N-(1-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пропан-2-ил)-2-циано-4-метилпент-2-енамид;

(S)-N-(1-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)пропан-2-ил)-2-циано-4-метилпент-2-енамид;

(R)-N-(1-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пропан-2-ил)-2-циано-4-этокси-4-метилпент-2-енамид;

(S)-N-(1-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)пропан-2-ил)-2-циано-4-этокси-4-метилпент-2-енамид;

(R)-N-(1-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пропан-2-ил)-2-циано-4-(диметиламино)-4-метилпент-2-енамид;

(S)-N-(1-(4-амино-3-(2-фтор-4-фенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)пропан-2-ил)-2-циано-4-(диметиламино)-4-метилпент-2-енамид;

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

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

(R)-4-амино-N-(1-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-
d]пиридин-1-ил)пропан-2-ил)-2-циано-4-метилпент-2-енамид;

(S)-4-амино-N-(1-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-
d]пиридин-1-ил)пропан-2-ил)-2-циано-4-метилпент-2-енамид;

(R)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метил-4-(пиперидин-1-ил)пент-2-енитрил;

(S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метил-4-(пиперидин-1-ил)пент-2-еннитрит;

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

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

(S)-N-(1-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)пропан-2-ил)-2-циано-4-(диметиламино)-4-метилпент-2-енамид;

(S)-N-(1-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)пропан-2-ил)-2-циано-4-этокси-4-метилпент-2-енамил

**(S)-4-амино-N-(1-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-
d]пиримидин-1-ил)пропан-2-ил)-2-шиано-4-метилпент-2-енамид**

(S)-N-(1-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиридин-1-ил)пропан-2-ил)-2-циано-3-циклогексилакриламид

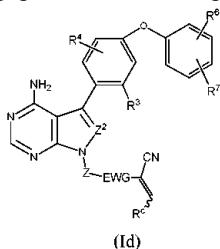
2-[(2R)-2-[[4-амино-3-(2-фтор-4-фенокси-фенил)пиразоло[3,4-d]пирамидин-1-ил]метил]-пирролидин-1-карбонил]-3-(3-метилоксигидан-3-ил)проп-2-енитрил или

2-[(2S)-2-[[4-амино-3-(2-фтор-4-фенокси-фенил)пиразоло[3,4-d]пирамидин-1-ил]метил]-пирролидин-1-карбонил]-3-(3-метилоксигидан-3-ил)проп-2-енитрил

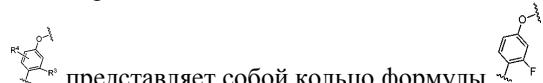
или смесь R- и S-изомеров;
или их отдельный (E)- или (Z)-изомер;
или их фармацевтически приемлемая соль.

Варианты осуществления

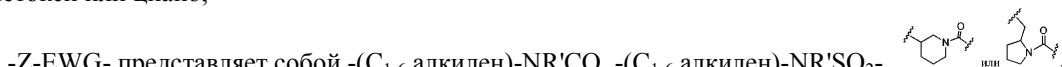
1. Соединение формулы (Id) или его фармацевтически приемлемая соль



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-LWG- представляет собой -(C₁₋₆ алкилен)-NR'CO, -(C₁₋₆ алкилен)-NR'SO₂-, при этом каждое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆ алкила, гидрокси или галогена, и каждый R' представляет собой независимо водород или C₁₋₆ 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 гетероциклик, 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 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, $-CONRR'$ или $-NRR'$, где каждый R 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' представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-10} циклоалкил, или гетероциклик, 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, гидроксила, 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} алcoxси, 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 гетероциклик, 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; и



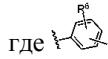
где галоген является таким, как определено в варианте осуществления 1.

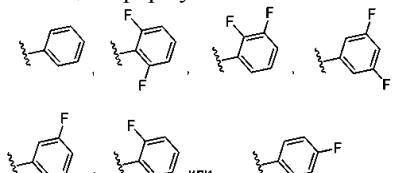
3. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по предыдущему варианту осуществления 1, где R^c представляет собой C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} аллокси, замещенный C_{1-6} алкил, определенный в варианте осуществления 1, C_{3-10} циклоалкил, C_{3-10} циклоалкилен- NR^dR^e , где R^d и R^e независимо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



представляет собой
глагол, определен в варианте единственного 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 $-Z\text{-EWG-}$ представляет собой  необязательно замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, гидрокси или 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, 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 C_{1-6} 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 гетероциклик, 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 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, $-C(CH_3)_2N(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2$ -морфолин-4-ил, циклопропил, 2-пирролидинил, 3- или 4-пиперидинил, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-3-ил или 4-тетрагидропиридинил.

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

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

R^c представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный $-NRR'$ (где каждый R представляет собой водород, C_{1-6} алкил, циклоалкил, гидрокси- 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 который необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из C_{1-6} 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 $C(CH_3)_2NH_2$, $-C(CH_3)_2NHCH_3$, $-C(CH_3)_2NHCH_2CH_3$, $C(CH_3)_2NHCH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2NH$ -циклогексил, $-C(CH_3)_2NH(CH_2)_2OCH_3$, или $C(CH_3)_2$ -морфолин-4-ил.

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

где $-Z\text{-EWG-}$ представляет собой  необязательно замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, гидрокси или 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, замещенный посредством гидрокси, C_{1-6} алкокси, $-NRR'$ (где каждый R представляет собой водород, C_{1-6} алкил, 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 C₁₋₆ алкила или гидроксила, или 3-6-членный насыщенный моноциклический гетероциклик, 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 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(CH₃)₂NH₂, -C(CH₃)₂NHCH₃, -C(CH₃)₂NHCH₂CH₃, -C(CH₃)₂NHCH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂NH-циклогексил, -C(CH₃)₂NH(CH₂)₂OCH₃, -C(CH₃)₂OCH₂CH₃, -C(CH₃)₂N(CH₃)₂, -C(CH₃)₂-морфолин-4-ил, циклогексил, 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(CH₃)₂-морфолин-4-ил.

11. Соединение, выбранное из группы, включающей

(S)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклогексилакрилонитрил,

(R)-4-амино-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-енитрил;

(R)-4-амино-2-(2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-енитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метил-4-морфолинопент-2-енитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метил-4-морфолинопент-2-енитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-енитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-этокси-4-метилпент-2-енитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-этокси-4-метилпент-2-енитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-енитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-енитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-морфолинопент-2-енитрил или

(R)-2-(3-(4-амино-3-(2,3-дифтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-морфолинопент-2-енитрил;

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 ингибиравания киназы у пациента.

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

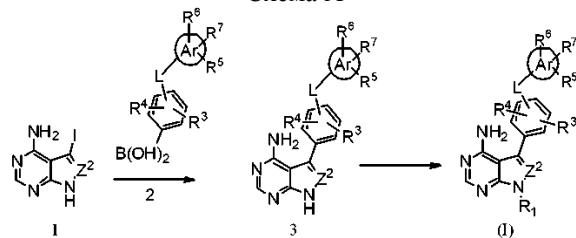
Соединения по настоящему раскрытию можно получить с помощью способов, изображенных на схемах реакций, показанных ниже.

Исходные материалы и реагенты, 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 стертуральные 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.

Схема А



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, диметоксистан, 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 тетракис(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.

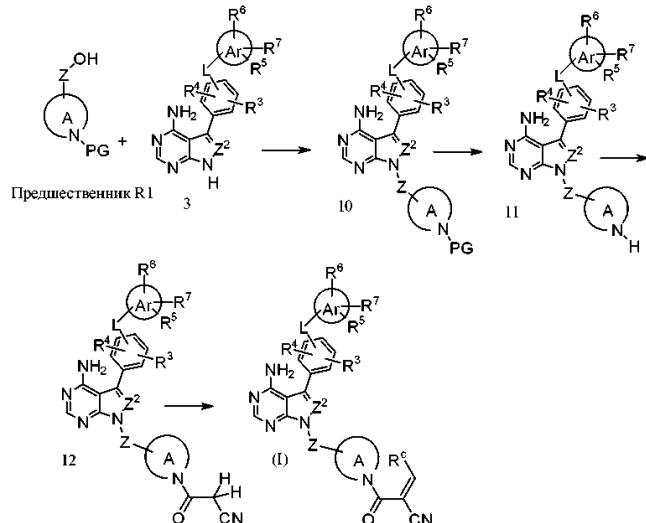
Обработка соединения формулы 3 соединением формулы R¹-LG, где LG представляет собой подходящую уходящую группу, такую как галоген, тозилат, мезилат, трифлат и т.п., дает соединение согласно настоящему изобретению. Реакцию алкилирования или арилирования типично проводят в присутствии основания, такого 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.

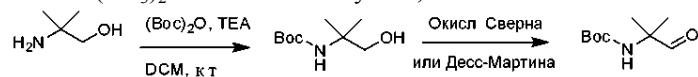
Специалист в данной области поймет, что предшественники группы R^1 можно замещать на любом этапе в процедуре синтеза, проиллюстрированной на схеме А выше, и превращать в группу R^1 , как определено выше на альтернативной стадии, в процессе синтеза исходя из выполнимости преобразований. Некоторые такие 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 -карбонилгетероциклоамин, проиллюстрировано и описано в способе (а) ниже.

Способ (а)

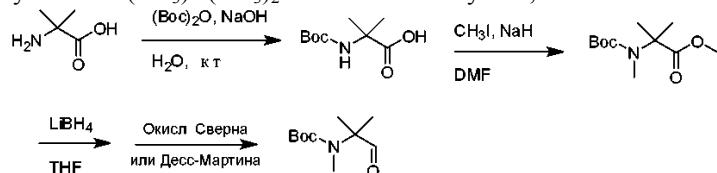


Обработка N -защищенного гетероциклоамино соединения-предшественника R^1 (подходящие азот-защитные группы (PG) включают т-бутилоксикарбонил (BOC), карбобензилокси (Cbz) или 2-триметилсилилэтоксиметил (SEM)), несущего спирт, соединением формулы 3 при условиях реакции Мицунообу дает соединение формулы 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-цианоуксусная кислота или 2-трифторметилуксусная кислота, в стандартных условиях амидного сочетания, как, например, с карбонилдиimidазолом (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 описаннию. 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 $C(CH_3)_2NHC_6H_5$, 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-BocNH-2-метилпропан-1-ол, который при реакции с подходящим окисляющим средством дает необходимый альдегид формулы 2-BocNH-2-метилпропанальдегид.

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



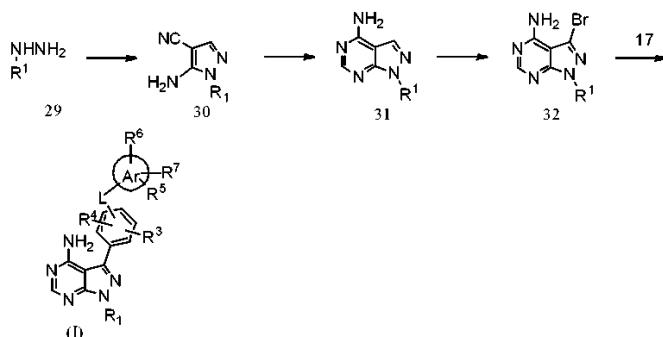
Обработка 2-амино-2-метилпропионовой кислоты $(Boc)_2O$ в присутствии органического амина дает соответствующую 2-BocNH-2-метилпропионовую кислоту, которая при реакции с алкилирующим средством, таким как метилиодид в присутствии гидрида натрия дает 2-BocN(CH₃)-2-метилпропионовый слож-

ный эфир Восстановление сложнэфирной группы в $\text{BocN}(\text{CH}_3)\text{-2-метилпропионовом}$ 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 C, приведенной ниже.

Схема C



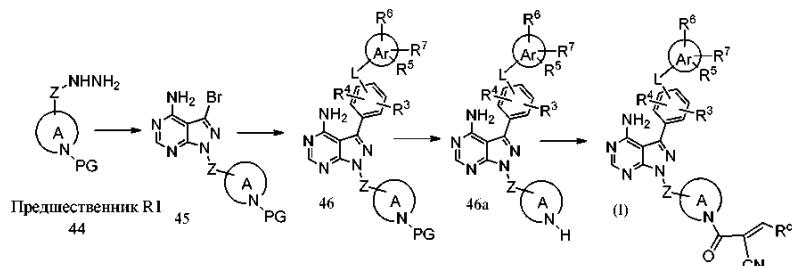
Реакция гидразинового соединения формулы 1, где R^1 определен выше, с этоксиметиленмалонитрилом в подходящем органическом растворителе, таком как этанол и т.п., и при температурах от 0°C до температуры кипения дает соединение формулы 30. Соединения формулы 1, которые либо являются коммерчески доступными, 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 C 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 $-\text{Z-(EWG)-C}(\text{CN})=\text{CHR}^c$, 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.

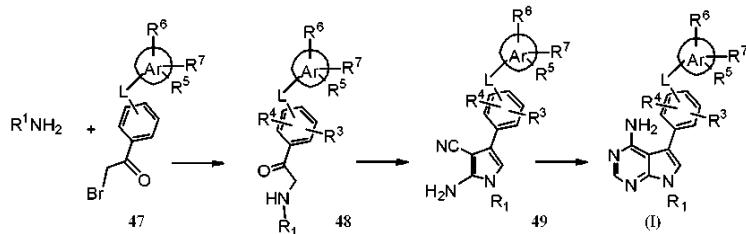
Способ (с)



Замещение соединения формулы 33, где Z представляет собой связь или алкилен и где PG представляет собой подходящую азот-защитную группу, такую как трет-бутиксикарбонил (Boc), бензил (Bn) или 2-триметилсилилэтоксиметил (SEM) соединением формулы 44, с последующими этапами 2-5 в способе (с) выше дает соединение формулы 46. Удаление аминозащитной группы в стандартных условиях, таких как HCl в этилацетате или трифторуксусная кислота в дихлорметане при от 0°C до температуры кипения для BOC и катализитической 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).

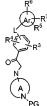
Соединения формулы согласно настоящему изобретению можно получать, как проиллюстрировано и описано в схеме D ниже.

Схема D



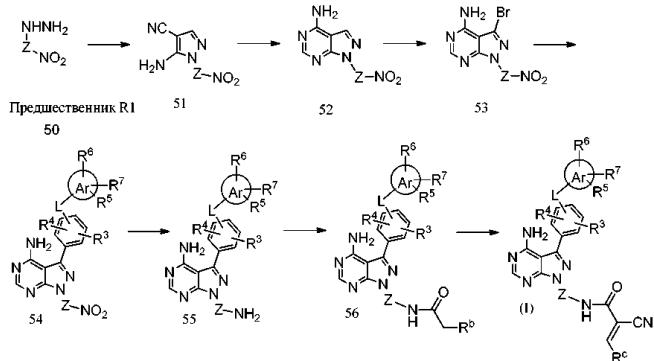
Алкилирование соединения формулы R^1NH_2 , где R^1 определен выше, с помощью соединения формулы 47 при стандартных условиях реакции алкилирования (например, проведения реакции в присутствии основания, такого как гидрид натрия или трет-бутоксид калия, карбонат калия и т.п., и катализатора, такого как 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°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


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

Замещения 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 гетероалкилен или арил и EWG представляет собой $-\text{NR}'\text{CO}-$, проиллюстрированы и описаны в схеме Е ниже.

Схема Е



Обработка содержащего гидразины предшественника R^1 формулы 50, где Z представляет собой гетероалкилен или арил, и EWG представляет собой $-\text{NR}'\text{CO}$, и R^3-R^7 , L и Ar определены выше, этоксиметиленмалонитрилом, как описано в схеме С, дает соединение формулы 51, которое превращают в соединение формулы 53, как описано в схеме С. Сочетание бороновой кислоты или его боронатным сложными эфирами формулы 17 в условиях реакции сочетания Сузуки, как описано в схеме А, дает соединение формулы 54. Восстановление заместителя с нитрогруппой соединения 54 можно выполнить посредством обработки с помощью восстановляющего 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 $\text{CNCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, таким как 2-цианоуксусная кислота или 2-трифторметилуксусная кислота, при стандартных условиях амидного сочетания, как, например, с карбонилдиimidазолом (CDI) и т.п. или его кислотным производным, дает соединение формулы 56. Последующая конденсация соединения формулы 56 с альдегидами формулы $R^c\text{CHO}$, 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 защитны-

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, псoriатического 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 Адисона, опсоклонус-миоклонус-синдрома, ревматоидного спондилита, синдрома антифосфолипидных антител, апластической анемии, аутоиммунного гепатита, глютеновой болезни, синдрома Гудпасчера, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, ретробульбарного неврита, склеродермии, первичного биллиарного цирроза, синдрома Рейтера, синдрома Такаясу, темпорального артерита, тепловой аутоиммунной гемолитической анемии, гранулематоза Вегенера, псoriasis, общей алопеции, болезни Бехчета, хронической усталости, вегетативной дистонии, эндометриоза, интерстициального цистита, нейромиотомии, склеродермии или вульводинии.

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, дакриоаденита, дерматита, дерматомиозита, энцефалита, эндокардита, эндометрита, энтерита, энтероколита, эпикондилита, эпидидимита, фасцита, фиброзита, гастрита, гастроэнтерита, гепатита, гнойного гидраденита, ларингита, мастита, менингита, миелита, миокардита, миозита, нефрита, оофорита, орхита, остиита, отита, панкреатита, паротита, перикардита, перитонита, фарингита, плеврита, флебита, пневмонита, пневмонии, проктита, простатита, пневмонефрита, 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 псoriasisные 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, плазмоклеточную 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 лимфогранулематоз. В некоторых вариантах осуществления соединение согласно настоящему изобретению представляет собой вводимое в комбинации с другим противораковым средством, например противораковое средство представляет собой ингибитор митоген-активируемой протеинкиназой передачи сигнала, например U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, вортманин или LY294002.

В еще одном варианте осуществления нуждающийся пациент страдает от тромбоэмбологического осложнения, например инфаркта миокарда, стенокардии, реоклазии после ангиопластики, рестеноза после ангиопластики, реоклазии 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, даунорубицин/доксорубицин/идарубицин, иринотекан, флуударабин, 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 гефинитиниб или иматиниб, или средства для лечения признаков или симптомов, вызванных такой терапией, в том числе аллопуринол, филграстим, гранисетрон/ондансетрон/палоносетрон, 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 BTK (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 введение 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 мл 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 мл 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, супензий, 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, этианола 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 инъецируемых 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, таクロимусом, циклоспорином, рапамицином, метотрексатом, циклофосфамидом, азатиоприном, меркаптопурином, миокенолатом или FTY720), глюкокортикоидами (например, преднизоном, кортизона ацетатом, преднизолоном, метилпреднизолоном, дексаметазоном, бетаметазоном, триамцинолоном, беклометазоном, флуидрокортизона ацетатом, дезоксикортикоэстера ацетатом, альдостероном), нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами (например, салицилатами, арилалкановыми кислотами, 2-арилпропионовыми кислотами, N-ариламинообензойными кислотами, оксикамами, коксибами или сульфоанилидами), Соx-2-специфичными ингибиторами (например, валдекоксибом, целеококсибом или рофекоксибом), лефлуно-

мидом, ауротиоглюкозой, ауротиомалатом, аурофином, сульфасалазином, гидроксихлорхинином, моноклином, TNF-альфа связывающими белками (например, инфликсимабом, этанерцептом или адалимумабом), абатацептом, анакирой, интерфероном-бета, интерфероном-гамма, интерлейкином-2, вакцинами против аллергии, антигистаминами, антилейкотриенами, бета-агонистами, теофилином или антихолинергическими средствами.

Если субъект страдает от или находится в группе риска по В-клеточному пролиферативному расстройству (например, плазмоклеточной 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 (ATRA), бриостатин, апоптоз-индуцирующий лиганд, родственный фактору некроза опухоли (TRAIL), 5-аза-2'-дезоксицитидин, полностью транс-ретиноевая кислота, доксорубицин, винкристин, этопозид, гемцитабин, иматиниб (GleevecTM), гелданамицин, 17-N-аллиламино-17-деметоксигелданамицин (17-AAG), флавопиридол, LY294002, бортезомиб, трастузумаб, BAY 11-7082, PKC412 или PD184352, TaxolTM, также называемый "паклитаксел", который представляет собой широко известное противораковое лекарственное средство, которое действует путем улучшения и стабилизации образования микротрубочек, и аналоги TaxolTM, такие как TaxotereTM. Также было показано, что соединения, которые обладают основным таксановым 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, вортманин или LY294002; ингибиторы Syk; ингибиторы mTOR и антитела (например, ритуксантин).

Другие средства против рака, которые можно использовать в комбинации с соединением согласно настоящему изобретению включают адриамицин, дактиномицин, блеомицин, винбластин, цисплатин, ацивицин; акларубицин; акодазола гидрохлорид; акронин; адозелесин; альдеслайкин; альтретамин; амбомицин; аметантрона ацетат; аминоглютетимид; амсакрин; анастрозол; антрамицин; аспарагиназу; асперлин; азасидидин; азетепа; азотамицин; батимастат; бензодепа; бикалутамид; бисантена гидрохлорид; биснафтида димезилат; бизелезин; блеомицина сульфат; бреквинар натрия; бропиримин; бусульфан; кактиномицин; калустерон; карацемид; карбитимер; карбоплатин; кармустин; карубицина гидрохлорид; карзелезин; цедефингол; хлорамбуцил; циролемицин; кладрибин; криснатола мезилат; циклофосфамид; цитарабин; дакарбазин; даунорубицина гидрохлорид; децитабин; дексормаплатин; дезагуанин; дезагуанина мезилат; диазиквон; доксорубицин; доксорубицина гидрохлорид; дролоксифен; дролоксифена цитрат; дромостанолона пропионат; дуазомицин; эдатрексат; эфлорнитина гидрохлорид; элзамитруцин; энлоплатин; энпромат; эпипропидин; эпирубицина гидрохлорид; эрбулозол; эзорубицина гидрохлорид; эстрамустин; эстрамустина фосфат натрия; этанидазол; этопозид; этопозида фосфат; этоприн; фадрозола гидрохлорид; фазарабин; фенретидин; флоксуридин; флударарабина фосфат; фторурацил; фторцитабин; фосквидон; фостриецин 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-11; интерферон альфа-13; интерферон бета-1a; интерферон гамма-1b; ипроплатин; иринотекана гидрохлорид; ланреотида ацетат; летрозол; лейпролида ацетат; лиарозола гидрохлорид; лометрексол натрия; ломустин; лозоксандрона гидрохлорид; мазопрокол; майтанзин; хлорметина гидрохлорид; мегестрола ацетат; меленгестрола ацетат; мелфалан; меногарил; меркаптопурин; метотрексат; метотрексат натрия; метоприн; метуредепа; митиндомид; митокарцин; митокромин; митогиллин; митомалцин; митомицин; митоспер; митотан; митоксандрона гидрохлорид; миофеноловую кислоту; нокодазол; ногаламицин; ормаплатин; оксисуран; пэгаспаргазу; пелиомицин; пентамустин; пепломицина сульфат; перфосфамид; пипоброман; пипосульфан; пироксандрона гидрохлорид; пликамицин; пломестан; порфимер натрия; порфиромицин; преднимустин; прокарбазина гидрохлорид; пуромицин; пуромицина гидрохлорид; пиразофурин; рибоприн; роглетимид; сафингол; сафингола гидрохлорид; семустин; симтразен; спарфосат натрия; спарзомицин; спирогермания гидрохлорид; спиромустин; спироплатин; стрептонигрин; стрептозоцин; сулофенур; тализомицин; текогалан натрия; тегафур; телоксандрона гидрохлорид; темопорфин; тенипозид; тероксирон; тестолактон; тиами-прин; тиогуанин; тиотепа; тиазофурин; тирапазамин; торемифена цитрат; трестолона ацетат; трицирибина фосфат; триметрексат; триметрексата глюкуронат; триптогерлин; тубулозола гидрохлорид; урацил горчицы; уредепа; варреотид; вертепорфин; винбластина сульфат; винкристина сульфат; виндезин; виндезина сульфат; винепидина сульфат; винглицинаты сульфат; винлейрозина сульфат; винорелбина тарtrат; винрозидина сульфат; винзолидина сульфат; ворозол; зениплатин; зиностатин; зорубицина гидрохлорид.

Другие противораковые средства, которые можно использовать в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, включают 20-эпи-1,25-дигидроксивитамин D3; 5-этинилурацил; абира-терон; акларубицин; ацилфульврен; адекипенол; адозелезин; альдеслейкин; антагонисты ALL-TK; алтре-тамин; амбамустин; амидокс; амифостин; аминолевулиновую кислоту; амрубицин; амсакрин; анагрелид; анастразол; андрографолид; ингибиторы ангиогенеза; антагонист D; антагонист G; антареликс; антидор-сализирующий морфогенетический белок-1; антиандроген, карцинома предстательной железы; антиэст-роген; антинеопластон; антисмыловые олигонуклеотиды; афидиколина глицинат; модуляторы апоптоз-ных генов; регуляторы апоптоза; апуриновую кислоту; ара-CDP-DL-PTBA; аргинин-дезаминаза; азулак-рин; атаместан; атрамустин; аксинастатин 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азасетрон; азатоксин; аза-тирозин; производные баккатина III; баланол; батимастат; антагонисты BCR/ABL; бензохлорины; бензо-илстауроспорин; производные бета-лактама; бета-алетин; бетакламицин B; бетулиновую кислоту; инги-битор bFGF; бикалутамид; бисантрен; бисазиридинилспермин; биснафид; бистратен A; бизелезин; бреф-лат; бропиримин; будотитан; бутионин сульфоксимин; кальципотриол; кальфостин C; производные кам-птоцина; канарипокс IL-2; капецитабин; карбоксамид-амино-триазол; карбоксиамидотриазол; CaRest M3; CARN 700; ингибитор, происходящий из хряща; карзелезин; ингибиторы казеинкиназы (ICOS); кас-таноспермин; цекропин B; цетрореликс; хлорины; хлорхиноксилин сульфонамид; цикапрост; цис-порфирин; кладрибин; аналоги кломифена; клотримазол; коллисмицин A; коллисмицин B; комбреаста-тин A4; аналог комбреастатина; конагенин; крамбесцидин 816; криснатол; криптофицин 8; производные криптофицина A; курацин A; циклопентантрахиноны; циклоплатам; ципемицин; цитарабина окфосфат; цитолитический фактор; цитостатин; дакликсимаб; децитабин; дегидродидемнин B; деслорелин; декса-метезон; дескифосфамид; дексразоксан; дексверапамил; диазиквон; дидемнин B; дидокс; диэтилнор-спермин; дигидро-5-азацитидин; 9-диоксамицин; дифенилспиромуустин; доконазол; доласетрон; доксиф-луридин; дролоксифен; дронабинол; дуокармицин SA; эбселен; экомустин; эдельфозин; эдреколомаб; эфломитин; элемен; эмитефур; эпирубицин; эпистерид; аналог эстромустина; агонисты эстрогена; анта-гонисты эстрогена; этанидазол; этопозида фосфат; эксеместан; фадрозол; фазарабин; фенретидин; фил-грастим; финастерид; флавопиридол; флезеластин; флуастерон; флударабин; фтордауноруницин гидро-хлорид; форфенимекс; форместан; фостриецин; фотемустин; гадолиния тексафирин; нитрат галлия; га-лоцитабин; ганиреликс; ингибиторы желатиназы; гемцитабин; ингибиторы глутатиона; гепсульфам; хе-регулин; гексаметилен бисацетамид; гиперицин; ибандроновую кислоту; идарубицин; идоксилен; идраманто-н; илмофозин; иломастат; имидазоакридоны; имиквимод; иммуностимулирующие пептиды; инги-битор рецептора инсулиноподобного фактора роста-1; агонисты интерферона; интерфероны; интерлей-кины; ионбенгуан; иододоксорубицин; ипомеанол, 4-; ироплакт; изроладин; изобенгазол; изогомохали-кодрин B; 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 линей-ного полиамина; лиофильный дисахаридный пептид; лиофильные соединения платины; лиссоклина-мид 7; лобаплатин; ломбрицин; лометрексол; лонидамин; лозоксантрон; ловастатин; локсорибин; лурто-текан; тексафрин лютеция; лизофиллин; литические пептиды; майтанзин; манностатин A; маримастат; мазопрокол; маспин; ингибиторы матрилизина; ингибиторы матриксной металлопротеиназы; меногарил; мербарон; метерелин; метиониназа; метоклопрамид; ингибитор MIF; мифепристон; милтефозин; мири-мостим; двухцепочечная РНК с неправильно спаренными основаниями; митогузон; митолактол; анало-ги митомицина; митонафид; митоксин фактор роста фибробластов-сапорин; митоксантрон; мофаротен; молграстим; моноклональное антитело, хорионический гонадотропин человека; монофосфориллипид A+скелет клеточной стенки микобактерий; мопидамол; ингибитор гена устойчивости к множеству ле-карственных средств; терапевтическое средство на основе супрессора множественных опухолей 1; про-тивораковое средство горчицы; микапероксид B; экстракт клеточных стенок микобактерий; мириапорон; N-ацетилдиналин; N-замещенные бензамиды; нафарелин; нагрестип; налоксон+пентазоцин; напавин; нафтерпин; нартограстим; недаплатин; неморубицин; неридроновую кислоту; нейтральную эндопепти-дазу; нильтамид; низамицин; модуляторы на основе окиси азота; нироксильный антиоксидант; нитрул-лин; 06-бензилгуанин; октреотид; окиценон; олигонуклеотиды; онапристон; ондансетрон; ондансетрон; орацин; пероральный индуктор цитокинов; ормеплатин; озатерон; оксалиплатин; оксауномицин; палау-мин; пальмитоиллизоксин; памидроновая кислота; панакситриол; паномифен; парабактин; пазеллиптин; пэгаспаргазу; пелдезин; пентозанполисульфат натрия; пентостатин; пентрозол; перфлуброн; перфосфа-мид; периллиловый спирт; феназиномицин; фенилацетат; ингибиторы фосфатазы; пицибанил; пилокар-пина гидрохлорид; пирарубицин; пиритрексим; плацетин A; плацетин B; ингибитор активатора плазми-ногена; комплекс платины; соединения платины; комплекс платина-триамин; порфимер натрия; порфи-ромицин; преднизон; пропил бис-акрилон; простагландин J2; ингибиторы протеасомы; на основе белка A иммуномодулятор; ингибитор протеинкиназы C; ингибиторы протеинкиназы C, микроводорослевые; ингибиторы протеин-тиразинкиназы; ингибиторы пурин-нуклеозид фосфорилазы; пурпурины; пира-золоакридин; коньюгат пиридооксилированный гемоглобин-полиоксиэтилен; антагонисты ras; ралитрек-сед; рамосетрон; ингибиторы ras-фарнезилпротеинтрансферазы; ингибиторы ras; ингибитор ras-GAP; ретеллиптин деметилированный; этидронат рения Re 186; ризоксин; рибозимы; R₁₁ ретинамид; роглети-

мид; рохитукин; ромуртид; роквинимекс; рубигинон В1; 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; борокаптат натрия; фенил-ацетат натрия; сольверол; соматомединсвязывающий белок; сонермин; спрафосовую кислоту; спикамицин D; спиромуустин; 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; тауромуустин; 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 totипотентных стволовых клеток; ингибиторы трансляции; третиноин; триацетилуридин; трицирибин; триметрексат; трипторелин; трописетрон; туростерид; ингибиторы тирозинкиназы; тирофостины; ингибиторы UBC; убенимекс; фактор ингибиравания роста, полученный из мочеполового 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, бусульфан), нитрозомочевины (например, кармустин, 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 барвника (например, винбластин, винкристин), эпиподофиллотоксины (например, этопозид), антибиотики (например, даунорубицин, доксорубицин, 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, бусульфан), нитромочевины (например, кармустин, 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, адренокортикоиды (например, преднизон), прогестины (например, гидроксипрогестерона капроат, мегестрола ацетат, медроксипрогестерона ацетат), эстрогены (например, диэтилстилбестрол, 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, митоксанtron), замещенную мочевину (например, гидроксимочевину), метилгидразиновое производное (например, прокарбазин), супрессивное средство для коры надпочечников (например, митотан, аминоглютетимид).

Примеры противораковых средств, которые действуют путем остановки клеток на фазах G2-М посредством стабилизированных микротрубочек и которые можно применять в комбинации и соединение 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, дискодермолид (также известный как NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, также известный как E-7010), альторирины (такие как альториригин А и альториригин 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 B), эпотилон E, эпотилон F, эпотилона В N-оксид, эпотилона А N-оксид, 16-аза-эпотилон В,

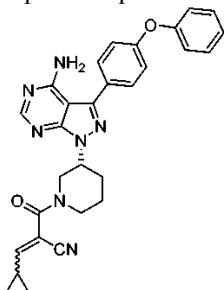
21-аминоэптилон В (также известный как BMS-310705), 21-гидроксиэптилон D (также известный как дезоксиэптилон F и dEpoF), 26-фторэптилон), ауристатин PE (также известный как NSC-654663), со-блиодотин (также известный как TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, также известный как LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, 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 (Венгерская академия наук), BSF-223651 (BASF, также известный как ILX-651 и LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM-132 (Armad), AM-138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), криптофцин 52 (также известный как LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, также известный как AVE-8063A и CS-39.HC1), 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 A1 (также известный как BTO-956 и DIME), DDE-313 (Институт им. Паркера Хьюза), фиджианолид B, 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), карибаэозид, карибаэолин, галихондрин B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), диазонамид A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), таккалонолид A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), диозостатин, (-)-фенилагистин (также известный как NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), миосеверин B, 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), реесверастатин фосфат натрия, BPR-OY-007 (Национальные научно-исследовательские институты здоровья) и SSR-250411 (Sanofi).

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

Примеры

Следующие получение 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)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-циклогексилакрилонитрила



Этап 1.

Раствор 5-амино-1Н-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*]пиrimидин-4-амина в виде белого твердого вещества.

Этап 2.

Смесь 1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиrimидин-4-амина (150 г, 1,11 моль, 1,00 экв.) и N-иодсукциниимида (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 сульфита натрия и высушивали под вакуумом с получением 150 г (52%) 3-иод-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиrimидин-4-амина в виде желтого твердого вещества.

Этап 3.

К перемешанной смеси 3-иод-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиrimидин-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.) и трифенилфосфина (11,8 г, 45 ммоль, 2,0 экв.) в тетрагидрофуране (300 мл) при 10°C добавляли по каплям за 30 мин раствор дин-зопропилазодикарбоксилата 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*]пиrimидин-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*]пиrimидин-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)пallадия (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*]пиrimидин-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*]пиrimидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (700 мг, 1,44 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (100 мл) и трифтруксусной 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*]пиrimидина-амина в виде желтого масла.

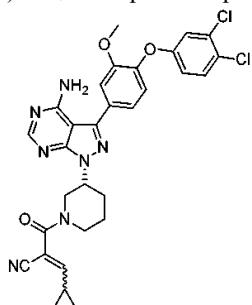
Этап 6.

Смесь 3-(4-феноксифенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиrimидин-4-амина (580 мг, 1,50 ммоль, 1,00 экв.), карбонилдиimidазола (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*]пиrimидин-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*]пиrimидин-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]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-цикlopропилакрилонитрила



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 целин 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-метоксианилина в виде светло-серого твердого вещества.

Этап 3.

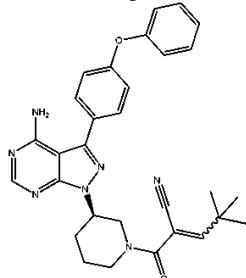
Раствор нитрита натрия (14,4 г, 208,70 ммоль, 1,98 экв.) в воде (500 мл) добавляли по каплям в раствор 4-(3,4-дихлорфенокси)-3-метоксианилина (30 г, 105,58 ммоль, 1,00 экв.) в серной кислоте (1000 мл) при перемешивании при 0°C и смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Вышеуказанную смесь добавляли 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-метоксиленокси)бензола в виде красного масла.

Этап 4.

Смесь 1,2-дихлор-4-(4-иод-2-метоксиленокси)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/петролейным 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.

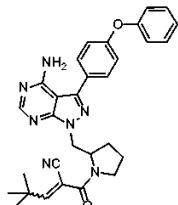
2-[4-(3,4-дихлорфенокси)-3-метоксифенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан затем превращали в указанное в заголовке соединение, действуя в соответствии с процедурами, описанными на этапах 4-7 примера 1 выше.

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



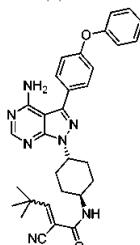
Смесь 3-[3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил]-3-оксопропаннитрила (150 мг, 0,33 ммоль, 1,00 экв.), метанола (15 мл), дихлорметана (5 мл), пиперидина (56 мг, 0,66 ммоль, 2 экв.) и пивальдегида (142 мг, 1,66 ммоль, 5 экв.) перемешивали в течение 48 ч при 30°C в 25 мл запаянной 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)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-еннитрила в виде белого твердого вещества. MS (ESI, пол. ион) m/z 522 (M+1). 1 H-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)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-еннитрила



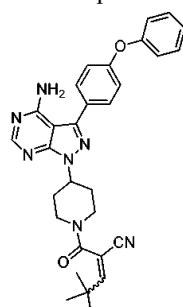
Синтезировали как в примерах 1 и 3 выше, но с применением трет-бутил 2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата вместо (S)-трет-бутил-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата. MS (ESI, пол. ион) m/z 522 (M+1).

Пример 5. Синтез N-((1г,4г)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)циклогексил)-2-циано-3-циклогексилпропиламида



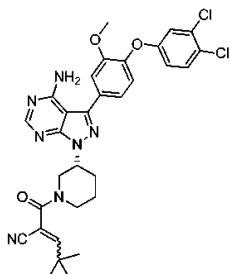
Синтезировали, как описано в примерах 1 и 3 выше, за исключением применения трет-бутил-(1г,4г)-4-гидроксициклогексилкарбамата вместо (S)-трет-бутил 3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата. MS (ESI, пол. ион) m/z 536 (M+1).

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



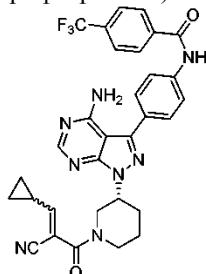
Синтезировали, как описано в примерах 1 и 3 выше, за исключением применения трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата вместо (S)-трет-бутил-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата. MS (ESI, пол. ион) m/z 522 (M+1).

Пример 8. Синтез (R)-2-(3-(4-амино-3-(4-(3,4-дихлорфенокси)-3-метоксифенил)-1Н-пиразоло-[3,4-d]пирамидин-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-циклогексилакрилоил)пиперидин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-3-ил)фенил)-4-(трифторметил)бензамида



Этап 1.

Смесь 3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-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.), трифенилfosфина (11,8 г, 45 ммоль, 2 экв) в тетрагидрофуране (300 мл) перемешивали при 10°C. Диизопропилазокарбоксилат 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-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-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-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (2 г, 4,50 ммоль, 1,00 экв.), 4-борфениламмония хлорид (0,934 г), Pd(PPh₃)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)-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-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)-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-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-(трифторметил)бензол]амино]фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-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]амино]фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (1,1 г, 1,89 ммоль, 1,00 экв.) и дихлорметан (100 мл). После этого добавляли CF₃COOH (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)-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-3-ил]фенил]-4-(трифторме-

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

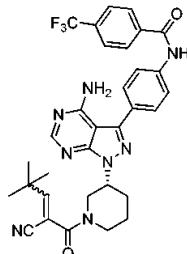
Этап 5.

В 250-мл круглодонную колбу помещали (R)-N-[4-[4-амино-1-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-3-ил]фенил]-4-(трифторметил)бензамид (828 мг, 1,72ммоль, 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]-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-3-ил]фенил)-4-(трифторметил)бензамида в виде желтого твердого вещества. MS (ESI, пол. ион) m/z 549 (M+1).

Этап 6.

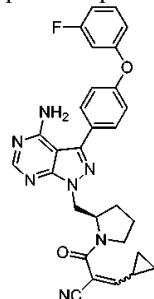
В 10-мл круглодонную колбу помещали (R)-N-(4-[4-амино-1-[1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-3-ил]фенил)-4-(трифторметил)бензамид (65 мг, 0,12 ммоль, 1,00 экв.), циклопропанкарбальдегид (16,6 мг, 0,24 ммоль, 2,00 экв.), пиперидин (10 мг, 0,12 ммоль, 0,99 экв.), метанол (5 мл). 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-(циклогексилметилиден)ацетил]пиперидин-3-ил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-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)-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-3-ил)фенил)-4-(трифторметил)бензамида



В 50-мл круглодонную колбу помещали N-(4-[4-амино-1-[1-(2-цианоацетил)пиперидин-3-ил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-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]-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-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-(2-((4-амино-3-(4-(3-фторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклогексилакрилонитрила



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-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-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.), тетракис(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]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиридин-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]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиридин-1-ил]метил)пирролидин-1-карбоксилата (270 мг, 0,54 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (50 мл). После этого добавляли трифтормуксусную 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]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиридин-4-амина в виде коричневого масла.

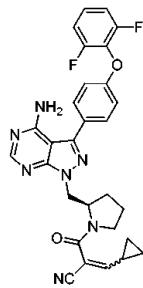
Этап 3.

В 100-мл круглодонную колбу помещали 3-[4-(3-фторфенокси)фенил]-1-[(2R)пирролидин-2-илметил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиридин-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]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиридин-1-ил]метил)пирролидин-1-ил]-3-оксопропанитрила в виде желтого твердого вещества.

Этап 4.

В 10-мл круглодонную колбу помещали 3-[(2R)-2-([4-амино-3-[4-(3-фторфенокси)фенил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиридин-1-ил]метил)пирролидин-1-ил]-3-оксопропанитрил (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)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиридин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил-3-циклогексилакрилонитрила



Этап 1.

В 1-л 2-горлую круглодонную колбу, продутую и хранившуюся под инертной атмосферой азота, помещали 3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиридин-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-1Н-пиразоло[3,4-d]пиридин-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 Cu₂Cl₂ (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/петролейным эфиром (1/8) с получением 20 г (80%) 1,3-дифтор-2-(4-нитрофенокси)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-нитрофенокси)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-дифторфенокси)анилина в виде черного масла.

Этап 4.

В 250-мл 4-горлую круглодонную колбу помещали 4-(2,6-дифторфенокси)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). NaNO₂ (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-иодфенокси)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-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. 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/петролейным эфиром (1/8) с получением 1,5 г (75%) 2-[4-(2,6-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 в инертной атмосфере азота, помещали раствор трет-бутил-(2R)-2-([4-амино-3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-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-дифторфенокси)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 тетракис(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-дифторфенокси)фенил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-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-дифторфенокси)фенил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил]метил)пирролидин-1-карбоксилата (280 мг, 0,54 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (10 мл). Трифтормуксусную 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 H₂O, рассолом и концентрировали под вакуумом с

получением 200 мг (88%) 3-[4-(2,6-дифторфенокси)фенил]-1-[(2R)пирролидин-2-илметил]-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-4-амина 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]-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-4-амина (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-карбонилдиimidазол (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]-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-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]-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-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 NH₄Cl, 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: (CDCl₃, 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-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил-3-цикlopропилакрилонитрила



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), фенилбороновую кислоту (3,5 г, 28,70 ммоль, 1,10 экв.), Cu(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/петролейным 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 М) (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/петролейным 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-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-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)пallадий (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]пиридин-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]пиридин-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]пиридин-4-амина в виде коричневого масла.

Этап 5.

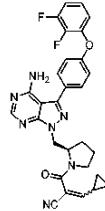
В 100-мл круглодонную колбу помещали 3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1-[(2R)пирролидин-2-илметил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиридин-4-амин (278 мг, 0,69 ммоль, 1,00 экв.), 2-цианоуксусную кислоту (36,8 мг, 0,43 ммоль, 0,80 экв.), НАТУ (210 мг, 0,55 ммоль, 0,80 экв.), триэтиламин (109 мг, 1,08 ммоль, 2,00 экв.) и N,N-диметилформамид (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]пиридин-1-ил]метил]пирролидин-1-ил]-3-оксопропан-нитрила 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]пиридин-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]пиридин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклогексилакрилонитрила



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 NaNO₂ (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 мочевину (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 Pd(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]пиrimидин-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), тетракис(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]пиrimидин-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]пиrimидин-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]пиrimидин-4-амина бис-(трифторуксусной кислоты) соли в виде коричневого твердого вещества.

Этап 8.

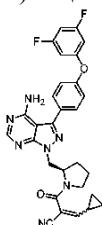
В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор 3-[4-(2,3-дифторфенокси)фенил]-1-[(2R)пирролидин-2-ил метил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-4-амина бис-(трифторуксусной кислоты) соли (200 мг, 0,31 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (10 мл), CDI (324 мг, 2,00 ммоль, 6,50 экв.) и 2-цианоуксусную кислоту (170 мг, 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]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-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]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-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]⁺. ¹Н-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)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-цикlopропилакрилонитрила



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(AcO)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/петролейным 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-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-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.), тетракис(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]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-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]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил]метил)пирролидин-1-карбоксилата (230 мг, 0,44 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (50 мл). После этого добавляли трифтторуксусную 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]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-4-амина в виде коричневого масла.

Этап 4.

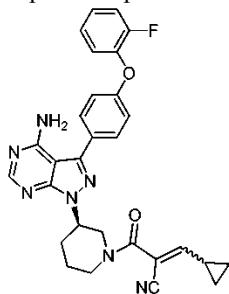
В 100-мл круглодонную колбу помещали 3-[4-(3,5-дифторфенокси)фенил]-1-[(2R)пирролидин-2-илметил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-4-амин (185 мг, 0,44 ммоль, 1,00 экв.), 2-цианоуксусную кислоту (30,7 мг, 0,36 ммоль, 0,80 экв.), НАТУ (138 мг, 0,36 ммоль, 0,80 экв.), триэтиламин (91 мг, 0,90 ммоль, 2,00 экв.) 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]-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-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]-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-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)-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-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-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-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]-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-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]-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-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 доводили 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)-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидина-амина в виде светло-желтого твердого вещества.

Этап 3.

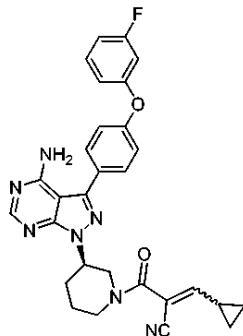
В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор 3-[4-(2-фторфенокси)фенил]-1-[(3R)пиперидин-3-ил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-4-амина (100 мг, 0,25 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (10 мл), 1-[(1Н-имиадол-1-ил)карбонил]-1Н-имиадол (60 мг, 0,37 ммоль, 1,50 экв.) и 2-цианоуксусную кислоту (110 мг, 1,29 ммоль, 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]-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-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]-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-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)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-циклогексилакрилонитрила



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/петролейным 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-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-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]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-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]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (260 мг, 0,52 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (50 мл). Добавили по каплям при перемешивании трифтторуксусную 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]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-4-амина в виде коричневого твердого вещества.

Этап 4.

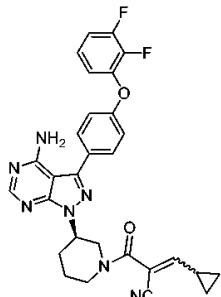
В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор 3-[4-(3-фторфенокси)фенил]-1-[(3R)пиперидин-3-ил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-4-амина (180 мг, 0,45 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (50 мл), 2-цианоуксусную кислоту (56 мг, 0,66 ммоль, 1,50 экв.) и 1-[(1Н-имидаzол-1-ил)карбонил]-1Н-имидаzол (108 мг, 0,67 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]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-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]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-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]⁺. ¹Н-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)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-цикlopропилакрилонитрила



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-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-4-амина (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-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (96,5%, е.е) 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-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-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]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-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]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-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]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-4-амина в виде белого твердого вещества.

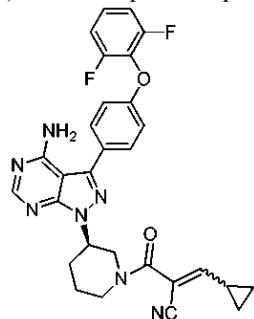
Этап 5.

В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор 3-[4-(2,3-дифторфенокси)фенил]-1-[(3R)пиперидин-3-ил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-4-амина (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]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил]-3-оксопропанитрила 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]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил]-3-оксопропанитрила (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]⁺, ¹Н-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)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-цикlopропилакрилонитрила



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-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-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]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-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]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-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]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-4-амина в виде белого твердого вещества.

Этап 3.

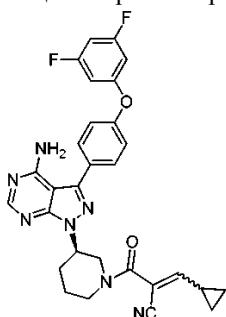
В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор 3-[4-(2,6-дифторфенокси)фенил]-1-[(3R)пиперидин-3-ил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-4-амина (300 мг, 0,71 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (30 мл), триэтиламин (220 мг, 2,17 ммоль, 3,0 экв.), НАТУ (400 мг, 1,05 ммоль, 1,5 экв.) и 2-цианоуксусную кислоту (90 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]-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-1-ил]пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрила в виде белого твердого вещества.

Этап 4.

В 10-мл запаянную трубку помещали раствор 3-[(3R)-3-[4-амино-3-[4-(2,6-дифторфенокси)фенил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-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]-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-1-ил]карбонил]-3-циклогексилпроп-2-енитрила 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)-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-циклогексилакрилонитрила



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]пирамидин-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]-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-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]-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-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 доводили 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]-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-4-амина в виде коричневого твердого вещества.

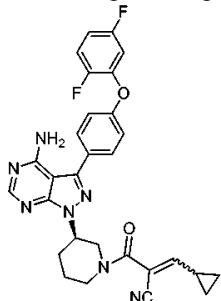
Этап 3.

В 100-мл круглодонную колбу, помещали раствор 3-[4-(3,5-дифторфенокси)фенил]-1-[(3R)пиперидин-3-ил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-4-амина (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-[(1Н-имидазол-1-ил)карбонил]-1Н-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]-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-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]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-3-оксопропанитрила (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)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрила



Этап 1.

В 500-мл 3-горлую круглодонную колбу помещали раствор гидрида 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/петролейным 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-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-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]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил]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]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил]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, полученнную 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]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-4-амина в виде белого твердого вещества.

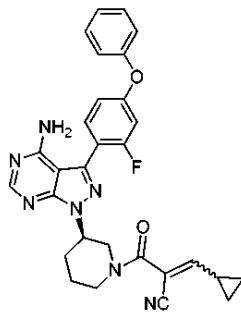
Этап 7.

В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор 3-[4-(2,5-дифторфенокси)фенил]-1-[(3R)пиперидин-3-ил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-4-амина (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]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил]-3-оксопропаннитрила в виде белого твердого вещества.

Этап 8.

В 10-мл запаянную трубку помещали раствор 3-[(3R)-3-[4-амино-3-[4-(2,5-дифторфенокси)фенил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-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]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил]пиперидин-1-ил]карбонил]-3-циклогексил-проп-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]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-циклогликопропилакрилонитрила



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]пиrimидин-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 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 320 мг (70%) трет-бутил-(3R)-3-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-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]пиrimидин-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 доводили 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]пиrimидин-4-амина в виде коричневого твердого вещества.

Этап 3.

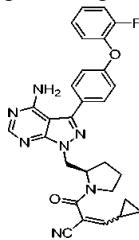
В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор 3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1-[(3R)пиперидин-3-ил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-4-амина (190 мг, 0,47 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (50 мл), 2-цианоуксусную кислоту (60 мг, 0,71 ммоль, 1,50 экв.) и 1-[(1Н-имидаzол-1-ил)карбонил]-1Н-имидаzол (114 мг, 0,70 ммоль, 1,50 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре и затем разбавляли дихлорметаном. Полученную в результате смесь промывали NH₄Cl 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]пиrimидин-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]пиrimидин-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 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 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]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-енниитрил.

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



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/петролейным 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 высушивали 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 мочевину (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/петролейным 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]пиrimидин-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]пиrimидин-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-(2R)-2-([4-амино-3-[4-(2-фторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-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]пиrimидин-4-амина в виде светло-желтого твердого вещества.

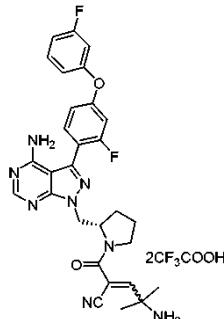
Этап 7.

В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор 3-[4-(2-фторфенокси)фенил]-1-((2R)пирролидин-2-илметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-4-амина (100 мг, 0,25 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (10 мл), 1-[(1H-имиазол-1-ил)карбонил]-1H-имиазол (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]пиrimидин-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]пиrimидин-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]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-еннитрила бис-(2,2,2)-трифторацетата



Этап 1.

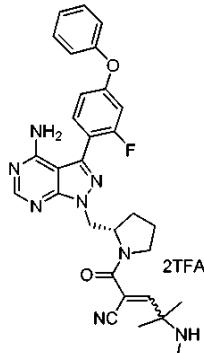
К раствору 3-((S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-3-оксопропаннитрила (245 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил 2-метил-1-оксопропан-2-илкарбамата (935 мг, 5 ммоль, 10 экв.) в диоксане (30 мл) добавляли 0,5 мл пиперидина, 1 каплю AcOH и 2 г молекулярных сит 4 Å. 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]пиrimидин-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]пиrimидин-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)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метил-4-(метиламино)пент-2-еннитрила бис-(2,2,2)-трифторацетата



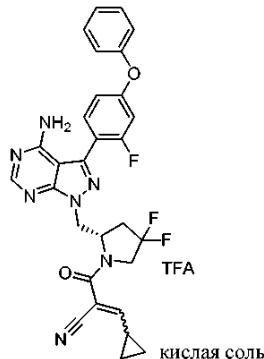
Этап 1.

К раствору 3-((S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-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 EA, промывали рассолом, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (от EA до EA/MeOH 10/1) с получением 60 мг трет-бутил-5-((S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-4-циано-2-метил-5-оксонент-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)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-4-циано-2-метил-5-оксонент-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 трифтруксусной кислоты (S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)-4,4-дифторпирролидин-1-карбонил)-3-циклогексилакрилонитрила



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 (200 мг, 9,1 ммоль, 2,7 экв.) отдельными порциями при 0°C. Полученный в результате раствор перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре, затем разбавляли EA 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-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-4-амина (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]-пиридин-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]пиридин-1-ил]метил)-4,4-дифторпирролидин-1-карбоксилата (800 мг, 1,67 ммоль, 1,00 экв.), (2-фтор-5-феноксифенил)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/петролейным эфиром (от 1:2 до 3:1) с получением 0,6 г (67%) трет-бутил-(2S)-2-[[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиридин-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-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиридин-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-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиридин-4-амина в виде коричневого полутвердого вещества.

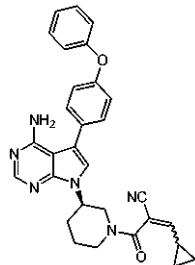
Этап 5.

К раствору 1-[[2S)-4,4-дифторпирролидин-2-ил]метил]-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиридин-4-амина (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 НАТУ (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-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиридин-1-ил]метил]-4,4-дифторпирролидин-1-ил]-3-оксопропанитрила в виде бледно-желтого твердого вещества.

Этап 6.

Раствор 3-[(2S)-2-[[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиридин-1-ил]метил]-4,4-дифторпирролидин-1-ил]-3-оксопропанитрила (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-феноксифенил)-7H-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-циклогексилакрилонитрила



Этап 1.

К раствору 4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиридинина (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]пиридин-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*]пиридин-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*]пиридин-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*]пиридин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2,0 г, 4,32 ммоль) в IPA, насыщенной NH₃ (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*]пиридин-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*]пиридин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (250 мг, 0,56 ммоль), 4-феноксифенилбороновой кислоты (133 мг, 0,62 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (100 мг) и Na₂CO₃ (150 мг, 1,41 ммоль) в диоксане/H₂O (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*]пиридин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (150 мг, выход 55%).

Этап 5.

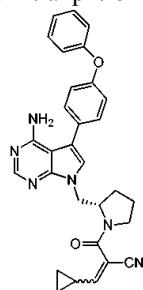
К смеси (R)-трет-бутил-3-(4-амино-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиридин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (150 мг, 0,31 ммоль) в 10 мл DCM добавляли TPA (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Удаляли растворитель и добавляли нас. NaHCO₃ (10 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали DCM. Органический слой высушивали и концентрировали с получением (R)-5-(4-феноксифенил)-7-(пиперидин-3-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиридин-4-амина (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*]пиридин-4-амина (100 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.), 2-циано-3-циклогексилпропилакриловой кислоты (45 мг, 0,32 ммоль, 1,2 экв.) и DIPEA (102 мг, 0,78 ммоль, 3 экв.) в 10 мл DCM добавляли НАТУ (150 мг, 0,40 ммоль, 1,5 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при к.т. под N₂. Реакционную смесь очищали с помощью Pre-TLC с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, выход 54%). LC-MS: m/z 505,0 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 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*]пиридин-7-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-циклогексилпропилакрилонитрил LC-MS m/z 523,1 (M+H)⁺ и (R)-2-(3-(4-амино-5-(4-(3,5-дифторфенокси)фенил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиридин-7-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-циклогексилпропилакрилонитрил LC-MS m/z 541,1 (M+H)⁺ соответственно.

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



Этап 1.

К раствору 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиридина (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 Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением 4-хлор-5-иод-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиридина (14,6 г, выход 100%).

Этап 2.

К раствору 4-хлор-5-иод-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиридина (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 PPh₃ (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 РЕ:EtOAc=1:1) с получением трет-бутилового эфира (S)-2-(4-хлор-5-иод-пирроло[2,3-d]пирамидин-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]пирамидин-7-илметил)пирролидин-1-карбоновой кислоты (3,5 г, 6,93 ммоль) в MeOH (насыщенном NH₃) 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 РЕ:EtOAc=1:1 с получением трет-бутилового эфира (S)-2-(4-амино-5-иод-пирроло[2,3-d]пирамидин-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]пирамидин-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.), Pd(PPh₃)₄ (100,00 мг) и Na₂CO₃ (300,00 мг, 2,83 ммоль, 2,5 экв.) в диоксане/H₂O (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]пирамидин-7-илметил]пирролидин-1-карбоновой кислоты (500 мг, выход 91%).

Этап 5.

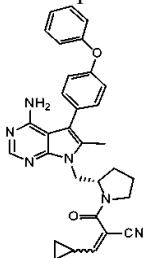
К раствору трет-бутилового эфира (S)-2-[4-амино-5-(4-феноксифенил)пирроло[2,3-d]пирамидин-7-илметил]пирролидин-1-карбоновой кислоты (500 мг, 1,03 ммоль) в 10 мл DCM добавляли TFA (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением (S)-5-(4-феноксифенил)-7-пирролидин-2-илметил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-иламина (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]пирамидин-4-иламина (100 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.), 2-циано-3-циклогексилакриловой кислоты (45 мг, 0,32 ммоль, 1,2 экв.) и DIEA (102 мг, 0,78 ммоль, 3,0 экв.) в 10 мл DCM добавили НАТУ (150 мг, 0,40 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при к.т. под N₂. Смесь очищали с помощью Pre-TLC с получением указанного в заголовке соединения (71 мг). LC-MS: m/z 486,2 (M+H)⁺.

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

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



Этап 1.

К раствору 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидина (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. NH₄Cl и экстрагировали EtOAc. Органические слои высушивали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (при элюировании с помощью 10% EtOAc в РЕ) с получением 4-хлор-7-(фенилсульфонил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидина в качестве коричневого твердого вещества (4,5 г, выход 24%).

Этап 2.

К раствору 4-хлор-7-(фенилсульфонил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидина (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 CH₃I (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. NH₄Cl (10 мл) при -78°C. Добавляли EtOAc (200 мл) и воду (100 мл). Органический слой отделяли, высушивали и концен-

тировали с получением 4-хлор-6-метил-7-(фенилсульфонил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидина 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]пирамидина (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. NaHCO_3 (50 мл) и экстрагировали EtOAc . Органические слои отделяли, высушивали и концентрировали с получением 4-хлор-6-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидина в виде коричневого твердого вещества (2,7 г, выход 50%).

Этап 4.

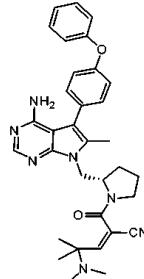
К раствору 4-хлор-6-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидина (1,0 г, 5,97 ммоль, 1,0 экв.) и (S)-трет-бутил-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (1,32 г, 6,57 ммоль, 1,1 экв.) и PPh_3 (3,03 г, 11,4 ммоль, 2,0 экв.) в THF (50 мл) добавляли DIEA (2,08 г, 11,94 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C. Полученную в результате 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]пирамидин-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]пирамидин-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]пирамидин-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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

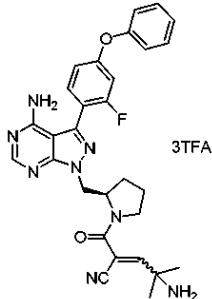
Действуя, как описано выше, но используя 2-(4-(3,5-дифторфенокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан и 2-(2-фтор-4-феноксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан вместо 4-феноксифенилбороновой кислоты, получали (S)-2-((4-амино-5-(4-(3,5-дифторфенокси)фенил)-6-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)метил)пирролидин-1-карбонил-3-циклогексилакрилонит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

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



К раствору (S)-3-(2-((4-амино-6-метил-5-(4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)метил)пирролидин-1-ил)-3-оксопропанитрила (0,1 г, 0,21 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

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



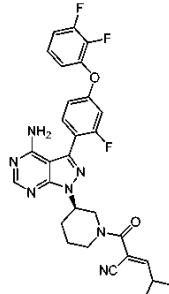
Этап 1. Раствор 3-((R)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-3-оксопропаннитрила (141 мг, 0,30 ммоль, 1,0 экв.), трет-бутил-2-метил-1-оксопропан-2-илкарбамата (1,12 г, 6,00 ммоль, 20,0 экв.), пиперидина (255 мг, 3,0 ммоль, 10,0 экв.) в 1,4-диоксане (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]пиrimидин-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]пиrimидин-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]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-еннитрила



Этап 1.

К раствору 1H-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-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]пиrimидин-4-амина (4,0 г, выход 69%).

Этап 2.

К раствору 3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-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 хроматографии на силикагеле (элюировали PE:EtOAc=1:1) с получением (R)-трет-бутил-3-(4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2,8 г, выход 41,2%).

Этап 3.

Раствор (R)-трет-бутил-3-(4-амино-3-иод-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-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.), Pd(PPh₃)₄ (0,28 г, 0,08 ммоль, 0,07 экв.) и Na₂CO₃ (1,7 г, 15,4 ммоль, 2,5 экв.) в диоксане/H₂O (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)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,7 г, выход 51,1%).

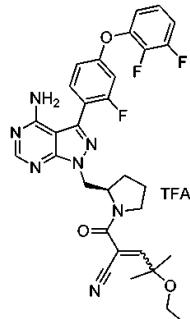
Этап 4.

К раствору (R)-трет-бутил-3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-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. NaHCO₃ (10 мл) и концентрировали с получением (R)-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-4-амина (1,1 г, выход 80%).

Этап 5.

К смеси (R)-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-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 N₂. Смесь очищали с помощью Pre-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, выход 40%). LC-MS: m/z⁺ (562,2) (M+H)⁺ ¹H-ЯМР(400МГц, CDCl₃): 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).

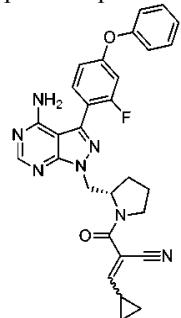
Пример 33. Синтез 2-((R)-2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-этокси-4-метилпент-2-енитрила 2,2,2-трифторацетата



Раствор 3-((R)-2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-3-оксопропанитрила (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 CH₃CN (от 40% CH₃CN 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 (M-TFA+1).

Н-ЯМР(400 МГц, CDCl₃, 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).

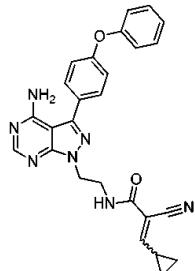
Пример 34. Синтез (S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил-3-циклогексилакрилонитрила



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

циклогексанкарбальдегид (0,53 мл, 6,91ммоль) и пиперидин (0,23 мл, 2,3ммоль). 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)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)этил)-2-циано-3-циклогексилакриламида



Этап 1.

К раствору 3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-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 водой. NaHCO_3 и рассолом, затем высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Полученный в результате трет-бутил-(2-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)этил)карбамат использовали без дополнительной очистки.

Этап 2.

трет-Бутил-(2-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-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)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-4-амина.

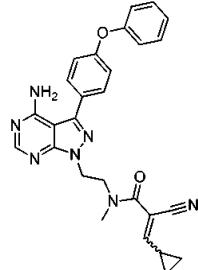
Этап 3.

К раствору 1-(2-аминоэтил)-3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидина-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 НАТУ (347 мг, 0,912 ммоль). После перемешивания 3 ч при комнатной температуре добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой. 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)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)этил)-2-цианоацетамида.

Этап 4.

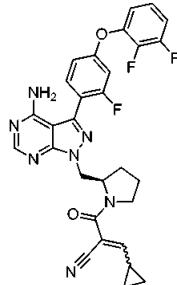
Раствор N-(2-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)этил)-2-цианоацетамида (90 мг, 0,22 моль), циклогексилкарбоксальдегида (18 мг, 0,26 ммоль) и пиперидина (22 мг, 0,26 ммоль) в MeOH (5 мл) перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли и промывали водой. 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)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)этил)-2-циано-3-циклогексил-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]пирамидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклогексилакрилонитрила



Этап 1.

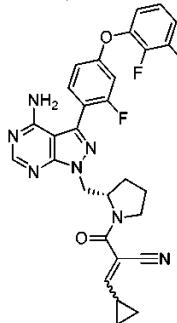
Раствор 3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1-((R)пирролидин-2-илметил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-4-амина (50 мг, 0,12 ммоль, 1,00 экв.), 2-цианоуксусной кислоты (14 мг, 0,18 ммоль, 1,50 экв.), НАТУ (52 мг, 0,18ммоль, 1,5 экв.) и ТЕА (42 мг, 0,40 ммоль, 5,00 экв.) в N,N-диметилформамиде (10 мл) перемешивали 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, PE:EtOAc=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]пирамидин-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]пирамидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-3-оксопропаннитрила (240 мг, 0,47 ммоль, 1,00 экв.), циклогексилакрилонитрила (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]пирамидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-3-оксопропаннитрила (R)-3-(3-(4-амино-3-(2,3-дифтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил и вместо циклогексилакрилонитрила 2-метил-2-морфолин-пропаналь, получили (R)-2-(3-(4-амино-3-(2,3-дифтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-морфолинпент-2-енитрил.

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



Этап 1.

К суспензии (S)-трет-бутил-2-((4-амино-3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-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/петролейным 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]пирамидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата 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)-1Н-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)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина в виде красноватого масла. MS (ESI, пол. ион) m/z 441 (M+1).

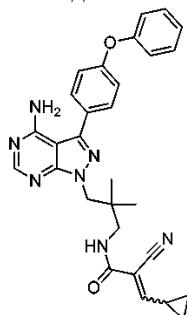
Этап 3.

Раствор 3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1-((S)пирролидин-2-илметил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (2,4 г неочищенный, 3,65 ммоль, 1,00 экв.), 2-цианоуксусной кислоты (0,47 г, 5,48 ммоль, 1,50 экв.), HATU (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 фланш-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)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-3-оксопропанитрила в виде желтого твердого вещества.

Этап 4.

Раствор 3-((S)-2-((4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-3-оксопропанитрила (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-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)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2,2-диметилпропил)-2-циано-3-циклогексилакриламида



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-1Н-изоиндол-1,3-диона (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 динизопропилазидкарбоксилат (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/петролейным эфиром (1/50). Это привело в результате к 3,2 г (51%) 2-(3-бром-2,2-диметилпропил)-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1,3-диона в виде бесцветного масла.

Этап 3.

Суспензию 3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-4-амина (400 мг, 1,3 ммоль, 1,00 экв.), 2-(3-бром-2,2-диметилпропил)-2,3-дигидро-1Н-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)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил]метил]-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1,3-диону в виде желтого масла.

Этап 4.

Раствор 2-[3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил]-2,2-диметилпропил]-2,3-дигидро-1Н-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)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-4-амина в виде желтого масла.

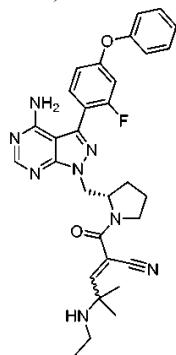
Этап 5.

Раствор 1-(3-амино-2,2-диметилпропил)-3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-4-амина (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)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил]-2,2-диметилпропил]-2-цианоацетамида в виде желтого масла.

Этап 6.

Раствор N-(3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-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)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-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 1н. 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-бутилкарбониламино)-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 NaH (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 (РЕ/ЕА=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 (петр. 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.

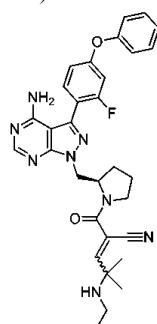
Этап 5.

К раствору 3-((S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-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/МеOH 10/1) с получением 60 мг (19%) трет-бутил-5-((S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-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)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-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)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-(этиламино)-4-метилпент-2-еннитрила



Этап 1.

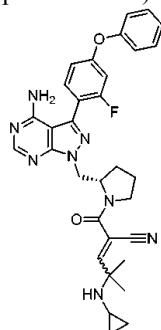
К раствору 3-((R)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-3-оксопропаннитрила (236 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.) и трет-бутилэтил(2-метил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (2,15 г, 10 ммоль, 20 экв.) в диоксане (30 мл) добавляли 0,5 мл пиперидина,

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 на колонке с силикагелем (этилацетат/MeOH 10/1) с получением 60 мг (19%) трет-бутил-5-((R)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиридин-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-д]пиридин-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, 2 H), 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-д]пиридин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-(циклогексиламино)-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-(циклогексиламино)-2-метилпропаноата.

Этап 2.

К раствору LiAlH₄ (760 мг, 20 ммоль, 1,0 экв.) в THF (50 мл) добавляли этил-2-(циклогексиламино)-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-(циклогексиламино)-2-метилпропан-1-ола в виде белого твердого вещества.

Этап 3.

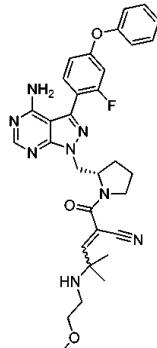
К раствору оксалилхлорида (11,43 г, 90 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (300 мл) добавляли DMSO (11,7 г, 150 ммоль, 2,5 экв.) при -78°C под атмосферой N₂. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 0,5 ч, затем добавляли по каплям раствор 2-(циклогексиламино)-2-метилпропан-1-ола (7,74 г, 60 ммоль, 1,0 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-(циклогексиламино)-2-метилпропанала в виде бесцветного масла.

Этап 4.

Раствор 3-((S)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиридин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-3-оксопропаннитрила (118 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.), 2-(циклогексиламино)-2-метилпропанала (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

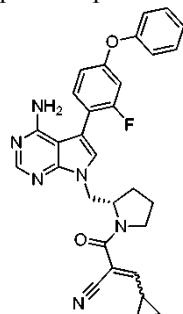
40 мг (27%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества и бис-TFA соли. LC-MS: m/z 581 ($M+H^+$). ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O}$, ppm): 8,33 (s, 1H), 7,54-7,43 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,07 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,94 (dd, $J=8,4, 2,0$ Гц, 1H), 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)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиrimидин-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)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиrimидин-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*]пиrimидин-7-илметил]пирролидин-1-карбонил}-3-цикlopропилакрилонитрила



Этап 1.

Смесь трет-бутилового эфира 2-(4-амино-5-иод-пирроло[2,3-*d*]пиrimидин-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.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (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 400 мг (70%) трет-бутилового эфира 2-[4-амино-5-(2-фтор-4-феноксифенил)пирроло[2,3-*d*]пиrimидин-7-илметил]пирролидин-1-карбоновой кислоты.

Этап 2.

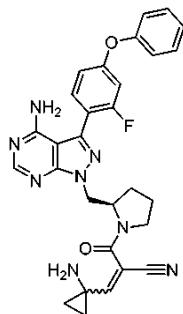
К раствору трет-бутилового эфира 2-[4-амино-5-(2-фтор-4-феноксифенил)пирроло[2,3-*d*]пиrimидин-7-илметил]пирролидин-1-карбоновой кислоты (400 мг, 0,79 ммоль) в 10 мл DCM добавляли TFA (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Затем смесь концентрировали с получением 5-(2-фтор-4-феноксифенил)-7-пирролидин-2-илметил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиrimидин-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-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиrimидин-4-иламина (100 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.), 2-циано-3-цикlopропилакриловой кислоты (42 мг, 0,3 ммоль, 1,2

экв.) и DIEA (97 мг, 0,75 ммоль, 3,0 экв.) в 10 мл DCM добавляли НАТУ (145 мг, 0,38 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 4 ч при к.т. под N_2 . 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 (м, 2H), 1,177-1,194 (м, 2H), 1,569 (м, 1H), 1,721 (м, 2H), 1,883 (м, 2H), 3,200 (м, 2H), 3,511 (м, 1H), 4,360-4,475 (м, 2H), 6,125 (м, 2H), 6,642-6,664 (м, 1H), 6,898-6,920 (м, 1H), 6,977-7,010 (м, 1H), 7,150-7,232 (м, 4H), 7,371-7,471 (м, 3H) и 8,131 (м, 1H).

Пример 45. Синтез (R)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-(1-аминоциклогексил)акрилонитрила



Этап 1.

К раствору трет-бутил-(1-(гидроксиметил)циклогексил)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-формилциклогексил)карбамата в виде белого твердого вещества.

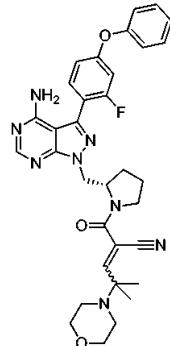
Этап 2.

К раствору 3-[(2R)-2-[[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-д]пиrimидин-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-формилциклогексил)карбамат (58,9 мг, 0,3200 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным ходильником 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 ($MgSO_4$), 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-д]пиrimидин-1-ил]метил]пирролидин-1-ил]-2-циано-3-оксо-проп-1-енил]циклогексил]карбамата.

Этап 3.

К раствору трет-бутил-N-[1-[3-[(2R)-2-[[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил]метил]пирролидин-1-ил]-2-циано-3-оксо-проп-1-енил]циклогексил]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 prep-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-д]пиrimидин-1-ил]метил]пирролидин-1-карбонил]-4-метил-4-морфолино-пент-2-енитрила

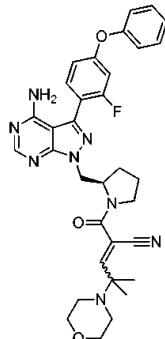


В запаянную трубку добавляли 3-[(2S)-2-[[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил]метил]пирролидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил (900 мг, 1,91 ммоль), этанол (12 мл), пиперидин (0,23 мл, 2,29 ммоль) и 2-метил-2-морфолино-пропаналь (0,49 мл, 2,86 ммоль). Пробирку запаивали и нагревали 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 ($MgSO_4$), 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).

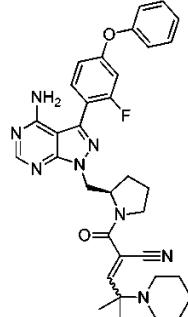
Действуя, как описано выше, но используя вместо 3-[(2S)-2-[[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил]метил]пирролидин-1-ил]-3-оксопропаннитрила (R)-3-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил, получали (R)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил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

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



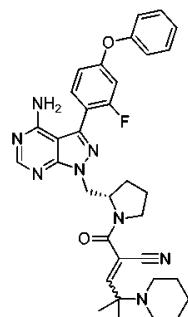
В запаянную трубку добавляли 3-[(2R)-2-[[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил]метил]пирролидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил (762,6 мг, 1,62ммоль), 2-метил-2-морфолино-пропаналь (508,54 мг, 3,23 ммоль), пиперидин (0,08 мл, 0,81 ммоль) и этанол (6 мл). Пробирку запаивали и нагревали 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]пиrimидин-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]пиrimидин-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).

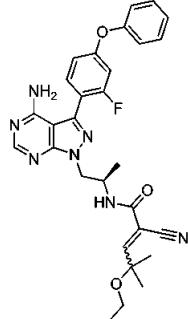
Пример 49. Синтез 2-[(2S)-2-[[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил]метил]пирролидин-1-карбонил]-4-метил-4-(1-пиперидил)пент-2-еннитрила



Во флакон для СВЧ-излучения вносили 3-[(2S)-2-[[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиrimидин-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]пиrimидин-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]пиrimидин-4-амина (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 суспензировали 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]пиrimидин-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]пиrimидин-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 тетракис(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]пиrimидин-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]пиrimидин-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]пиrimидин-4-амина в виде твердого вещества.

Этап 4.

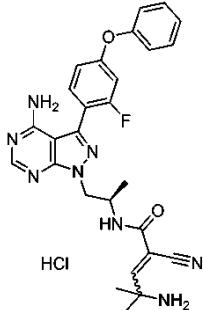
К раствору 1-[(2R)-2-аминопропил]-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиrimидин-4-амина (1826.мг, 4,83 ммоль), 2-цианоуксусной кислоты (821 мг, 9,7 ммоль) и TEA (2,0 мл, 14,5 ммоль) в DMF (25 мл) добавляли НАТУ (2,75 г, 7,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 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]пиrimидин-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]пиrimидин-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 ($MgSO_4$), 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]пиридин-1-ил]-1-метилэтил]-2-циано-4-метил-пент-2-енамида HCl

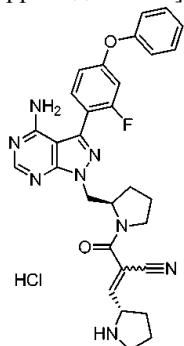


Этап 1.

В запаянную трубку вносили N-[(1R)-2-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиридин-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 ($MgSO_4$), 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]пиридин-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]пиридин-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]пиридин-1-ил]метил]пирролидин-1-карбонил]-3-[(2S)пирролидин-2-ил]проп-2-енитрила HCl



Этап 1.

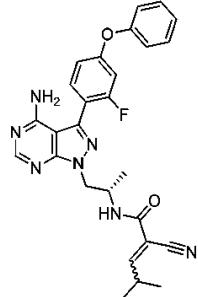
В запаянную трубку вносили 3-[(2R)-2-[[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиридин-1-ил]метил]пирролидин-1-ил]-3-оксопропанитрил (507 мг, 1,07 ммоль), трет-бутил-(2S)-2-формилпирролидин-1-карбоксилат (0,2 мл, 1,1 ммоль), пиперидин (0,05 мл, 0,54 ммоль) и этанол (3 мл). Пробирку закрывали 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 ($MgSO_4$), 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-[[2-[(2R)-2-[[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиридин-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-[[2-[(2R)-2-[[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиридин-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)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-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-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-4-амина (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-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил]пропан-2-ил]карбамату в виде желтого порошкообразного твердого вещества.

Этап 2.

Смесь трет-бутил-N-[(2S)-1-[4-амино-3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-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)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-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)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-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)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-4-амина трифторуксусной кислоте в виде коричневого твердого вещества.

Этап 4.

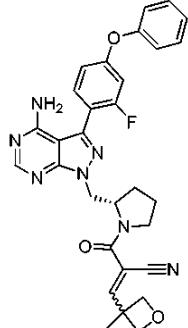
К смеси N-[(2R)-1-[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил]пропан-2-ил]-2,2,2-трифторацетамида (4,5 г, 9,49 ммоль, 1,00 экв.), триэтиламина (4,6 г, 45,4 ммоль, 6,00 экв.), 2-цианоуксусной кислоты (980 мг, 11,52 ммоль, 1,50 экв.) в DMF (40 мл) добавляли НАТУ (4,4 г, 11,57 ммоль, 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)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-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)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-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 Prep-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]пиrimидин-1-ил]метил]пирролидин-1-карбонил]-3-(3-метилоксетан-3-ил)проп-2-енитрил



К взвеси 3-[(2S)-2-[[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил]метил]пирролидин-1-ил]-3-оксопропанитрила (74 мг, 0,16 ммоль) в этаноле (3 мл) добавляли 3-метилоксетан-3-карбальдегид (78,54мг, 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:МеОН). 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]пиrimидин-1-ил]метил]пирролидин-1-карбонил]-3-(3-метилоксетан-3-ил)проп-2-енитрила в виде бесцветного твердого вещества с весом 14 мг.

Биологические примеры TR-FRET анализ тирозинкиназы.

Ингибиование 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 мМ Непес, pH 7,5, 10 мМ MgCl₂ и 1 мМ 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 Km 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 мМ 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 ³³PO₄ из [33P]ATP 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]ATP с применением покрытых стрептавидином гранул. Каждая лунка 96-луночного планшета с V-образным дном (Greiner, Монро, Северная Каролина) содержит буфер для анализа (8 мМ имидазола, pH 7,2, 8 мМ глицерин-2-фосфата, 200 мКМ EGTA, 20 мМ MgCl₂, 1 мМ MnCl₂, 0,1 мг/мл бычьего сывороточного альбумина и 2 мМ дитиотреитола), который объединяли до 40 мкл со смесью субстратов, растворенных в буфере для анализа так, что конечные концентрации составляли 1 мКи

[³³P]ATP, 100 мкМ АТР и пептидного субстрата (биотин-Аса-АААЕЕИYGEI-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, Биллерики, Массачусетс), содержащий 10% стрептавидин-сепарозные 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. Планшеты дали возможность высохнуть, и добавляли microscint-20 (PerkinElmer Life Sciences, Бостон, Массачусетс). [³³P] фосфопродукт выявляли с помощью сцинтиляционного 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 отмытого 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 (DiscoverRx, 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 Lanthaseen анализа киназной активности в отношении ВТК "Optimization of a Lanthaseen 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 Нерес, 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 Lanthaseen. 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 ингибиования Btk-киназной активности соединением согласно настоящему изобретению применяли анализ активности киназы Caliper (Caliper Life Sciences, Хопкиnton, Массачусетс). Серийные разведения тестируемых соединений инкубировали с человеческой рекомбинантной Btk (2 нМ), ATP (40 мкМ) и фосфоакцепторным пептидным субстратом FAM-GEEPLYWSFPAKK-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 ингибиования рассчитывали для каждого разведения соединения, а также рассчитывали концентрацию, которая давала 50% ингибиование. 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	0.004
-	-	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 (Fab2 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 мышного 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 Непес [pH 8,0], 10 мМ MgCl₂, 2,5 мМ трис-(2-карбоксиэтил)фосфата (TCEP), 0,25 мг/мл BSA и 100 мкМ АТР. 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 Непес [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 Непес [pH 8,0], 100 мМ NaCl, 10 мМ MgCl₂). Также получали контрольный образец, который не содержал соединения формулы I. Реакцию останавливали добавлени-

ем равного объема 0,4% муравьиной кислоты, и образцы анализировали с помощью жидкостной хроматографии (колонка 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. Иодацетамид 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 micro C18 Zip Tipping непосредственно на мишени MALDI с применением альфа-циано-4-гидроксикоричной кислоты в качестве десорбционной матрицы (5 мг/моль в 0,1% TPA:ацетонитриле 50:50) или синапиновой кислоты в качестве десорбционной матрицы (10 мг/моль в 0,1% TPA: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 катализическая 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 катализической активности ВТК в присутствии ингибитора, раскрытое 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 мМ Нерес, pH 7,5, 10 мМ MgCl₂, 0,01% Triton X-100 и 1 мМ EGTA.

Первым этапом процедуры была инкубация 500 нМ 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

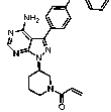
PV5593), который представлял собой проприетарный лиганд с высокой аффинностью для ВТК, соединенный с флуорофором AlexaFluor 647. Конкурентный раствор также содержал 80 нМ антитела к полигистидину, соединенного с европием (№ по каталогу Invitrogen PV5596), которое разработано для связывания полигистидиновой 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 мишенью, 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 обрабатывали 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 растворе оценивали как перед, так и после нарушения с применением высокоеффективной 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	
<u>стеарат магния</u>	<u>5</u>	

Капсулный 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.

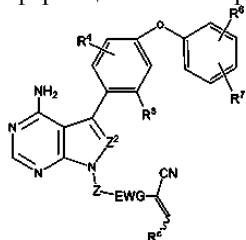
Соединение по настоящему раскрытию (например, соединение 1) в 2% HPMC, 1% Tween 80 в DI воде, pH 2,2 с MSA, один раз в день по меньшей мере до 20 мг/ мл.

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^4 ;

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)- $NR'CO-$, $-(C_{1-6}$ алкилен)- $NR'SO_2-$, при этом каждое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, гидрокси и галогена, и каждый из R' 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 гетероциклик, 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 гетероциклик (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} алcoxи, 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

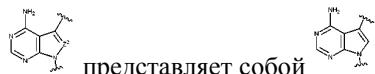
R^c представляет собой C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алcoxи, C_{3-10} циклоалкил, C_{3-10} циклоалкилен-NR^dR^e (где R^d и R^e независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-10} циклоалкил) или 3-6-членный насыщенный моноциклический гетероциклик, содержащий один или два гетероатома,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



представляет собой

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

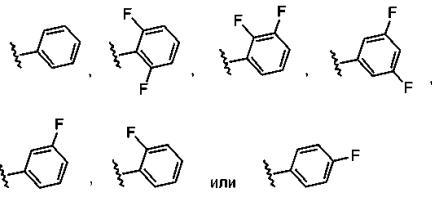
R^c представляет собой C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алcoxи, C_{3-10} циклоалкил, C_{3-10} циклоалкилен-NR^dR^e, где R^d и R^e независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-10} циклоалкил или 3-6-членный насыщенный моноциклический гетероциклик, содержащий один или два гетероатома, выбранные из N, O и S, и необязательно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из гидрокси, C_{1-6} алкила и фтора; 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 гидрокси, 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 гидрокси, C_{1-6} алcoxи, -NRR', где R представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гидрокси- C_{1-6} алкил или C_{1-6} алcoxи- 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 гидроксила, или 3-6-членный насыщенный моноциклический гетероциклик, 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 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, гидрокси 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, гидрокси- C_{1-6} алкил или C_{1-6} алcoxи- 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(CH₃)₂NH₂, -C(CH₃)₂NHCH₃, -C(CH₃)₂NHCH₂CH₃, -C(CH₃)₂NHCH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂NH-циклогексил, -C(CH₃)₂NH(CH₂)₂OCH₃ или -C(CH₃)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, гидроксила 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 гидроксила, 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 гетероциклик, содержащий один или два гетероатома, выбранные из N, O и S, и необязательно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из гидроксила, 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(CH₃)₂NH₂, -C(CH₃)₂NHCH₃, -C(CH₃)₂NHCH₂CH₃, -C(CH₃)₂NHCH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂NH-циклогексил, -C(CH₃)₂NH(CH₂)₂OCH₃, -C(CH₃)₂OCH₂CH₃, -C(CH₃)₂N(CH₃)₂, -C(CH₃)₂-морфолин-4-ил, циклогексил, 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)-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклогексилакрилонитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклогексилакрилонитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклогексилакрилонитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклогексилакрилонитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(3,5-дифторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклогексилакрилонитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(3,5-дифторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклогексилакрилонитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3-дифторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклогексилакрилонитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3-дифторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклогексилакрилонитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(2,6-дифторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклогексилакрилонитрил;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-(2,6-дифторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-3-циклогексилакрилонитрил;

N-(2-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-1-ил)этил)-2-циано-3-циклогексилакрилонитрил;

N-(2-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-1-ил)-2-метилпропил)-2-циано-3-циклогексилакрилонитрил;

N-(1-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пирамидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ил)-2-циано-3-циклогексилакрилонитрил;

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

перидин-1-карбонил)-3-(1-метилпиперидин-4-ил)акрилонитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)пи-
перидин-1-карбонил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)акрилонитрил;

(S)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)пи-
перидин-1-карбонил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)акрилонитрил;

(R)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)пи-перидин-1-карбонил)-3-(пиперидин-4-ил)акрилонитрил;

(S)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиrimидин-1-ил)пи-
перидин-1-карбонил)-3-(пиперидин-4-ил)акрилонитрил;

2-((R)-3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)пи-
перидин-1-карбонил)-3-(пиperiдин-3-ил)акрилонитрил;

2-((S)-3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)пи-
ридин-1-карбонил)-3-(пиридин-3-ил)акрилонитрил;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-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)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-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)-7Н-пирроло[2,3-д]пиридин-7-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-(диметиламино)-4-метилпент-2-енитрид:

(S)-2-(2-(((4-амино-5-(2-фтор-4-фенокси)фенил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиридин-7-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-(диметиламино)-4-метилпент-2-енитрил:

(R)-4-амино-2-(2-((4-амино-5-(2-фтор-4-феноксицифенил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиридин-7-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-енитрил:

(S)-4-амино-2-((4-амино-5-(2-фтор-4-феноксифенил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиrimидин-7-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-енитрил:

(R)-N-(1-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиридин-1-ил)пропан-2-ил)-2-пирано-4-диметилпент-2-енамид.

(S)-N-(1-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиридин-1-ил)пропан-2-ил)-2-пирано-4-диметилпент-2-енамид.

(R)-N-(1-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)пропан-2-ил)-2-циано-4-метилпент-2-енамид;

(S)-1-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиридин-1-ил)пропан-2-ил)-2-циано-4-метилпент-2-енамид;

(R)-N-(1-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)-2-циано-4-метилпент-2-енамил)-
(R)-N-(1-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)пропан-2-ил)-2-циано-4-этокси-4-метилпент-2-енамил;

(S)-N-(1-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)пропан-2-ил)-2-циано-4-этокси-4-метилпент-2-енамид;

(R)-N-1-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиридин-1-ил)пропан-2-ил)-2-циано-4-этокси-4-метилпент-2-енамид;

(S)-N-(1-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиридин-1-ил)пропан-2-ил)-2-циано-4-(диметиламино)-4-метилен-1-2-енамид,

циано-4-(диметиламино)-4-метилпент-2-енамид, 2-((R)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1, карбонид, 3-((S)-пирролидин-2-ил)акрилонитрил;

дин-1-карбонил)-5-(*S*-циклогидин-2-ил)акрилонитрил, 2-((*R*)-2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиrimидин-1-ил)метил)циклогидин-1-карбонил, 3-((*R*)-циклогидин-2-ил)акрилонитрил.

(R)-4-амино-N-(1-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пirimидин-1-ил)пропан-2-ил)2-этокси-4-метилпекан-2-оксимат

(S)-4-амино-N-(1-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиридин-1-ил)пропан-2-ил)-2-тиано-4-метилпент-2-енамид;

(R)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-фенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиридин-1-ил)метил)пирроли-2-ил)-2-циано-4-метилпент-2-енамид;

(S)-2-(2-((4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)метил)пирроли-

(S)-N-(1-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиридин-1-ил)пропан-2-ил)-2-

циано-4,4-диметилпент-2-енамид;

$$(S)-N-(1-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)пропан-2-ил)-2-$$

$$\begin{array}{c} 1 \\ | \\ 2 \end{array}$$

циано-4-метилпент-2-енамид;

$$(S)-N-(1-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиrimидин-1-ил)пропан-2-ил)-2-$$

циано-4-(диметиламино)-4-метилпент-2-енамид;

$$(S)-N-(1-(4\text{-амино}-3-(2\text{-фтор}-4\text{-феноксифенил})-1H\text{-пиразоло}[3,4-d]\text{пирамидин}-1\text{-ил})\text{пропан}-2\text{-ил})-2\text{-$$

(S)-4-амино-N-(1-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пirimидин-1-ил)пропан-

2-ил)-2-циано-4-метилпент-2-енамид;

(S)-N-(1-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)пропан-2-ил)-2-циано-3-цикlopропилакриламид;

2-[(2R)-2-[[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил]метил]пирролидин-1-карбонил]-3-(3-метилокситан-3-ил)проп-2-енитрил;

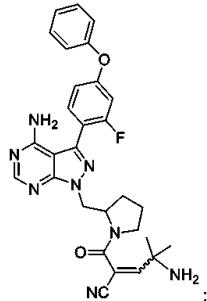
2-[(2S)-2-[[4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил]метил]пирролидин-1-карбонил]-3-(3-метилокситан-3-ил)проп-2-енитрил;

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

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

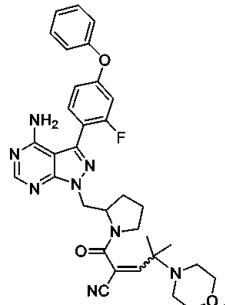
или его фармацевтически приемлемая соль.

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)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-енитрила со структурой



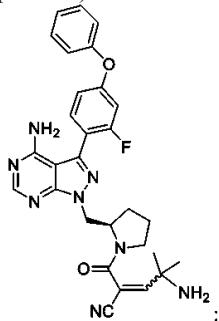
или отдельный (E)- или (Z)-изомер любого из вышеупомянутого.

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)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метил-4-морфолинопент-2-енитрила со структурой



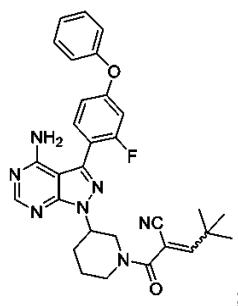
или отдельный (E)- или (Z)-изомер любого из вышеупомянутого.

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)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-енитрил со структурой



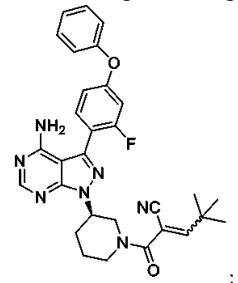
или отдельный их (E)- или (Z)-изомер.

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)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-енитрил со структурой



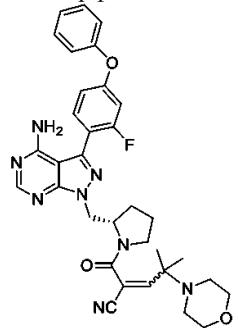
или отдельный их (E)- или (Z)-изомер.

16. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что соединение представляет собой (R)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-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)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-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, псoriатический артрит, хронический полиартрит у детей, синдром Шегрена, рассеянный склероз, болезнь Бехтерева, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпурну, склеродермию, миастению гравис, тепловую аутоиммунную гемолитическую анемию, гранулематоз Вегенера, псoriаз, астму, колит, конъюнктивит,uveит, дерматит, контактный дерматит, экзему, крапивницу, красные угри, рубцовые псoriатические 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, плазмоклеточную 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.

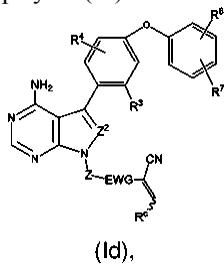
22. Применение соединения по любому из пп.12-17 или его фармацевтически приемлемой соли для

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 пурпуро, 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, лимфоплазмоцитарную лимфому/болезнь Вальденстрема, лимфому маргинальной зоны селезенки, плазмоклеточную миелому, плазмоцитому, экстраподальную 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;

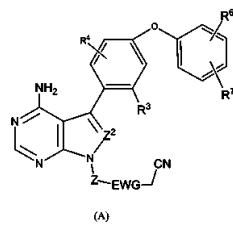
R^c представляет собой C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алcoxси, замещенный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{3-10} циклоалкилен- NR^dR^e или C_{3-10} циклоалкилен- C_{1-6} алкилен- NR^dR^e , где каждый R^d и R^e независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-10} циклоалкил, или 3-6-членный насыщенный моноциклический гетероциклик, 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} алcoxси, карбокси, циано, C_{1-6} алcoxсикарбонила, 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} алcoxси- C_{1-6} алкил, а каждый R' независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-10} циклоалкил, или гетероциклик, 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} алcoxси, 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 (A)



(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

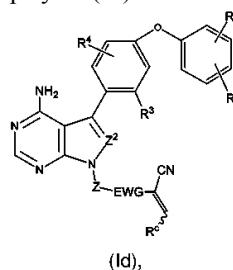
где каждое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, выбранными из C_{1-6} алкила, фтора и гидрокси;

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 гетероциклик, 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)



(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; и

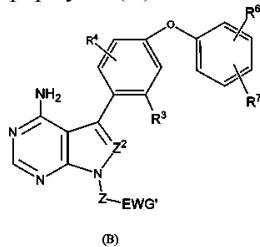
R^c представляет собой C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алcoxи, замещенный C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{3-10} циклоалкилен- NR^dR^e или C_{3-10} циклоалкилен- C_{1-6} алкилен- NR^dR^e , где R^d и R^e независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-10} циклоалкил, или 3-6-членный насыщенный моноциклический гетероциклик, 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} алcoxи, карбокси, циано, C_{1-6} алcoxикарбонила, 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} алcoxи- C_{1-6} алкил, а каждый R' независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-10} циклоалкил; или

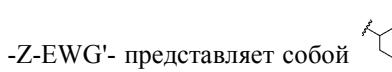
гетероциклик, который представляет собой насыщенную или ненасыщенную одновалентную моноциклическую группу с 4-8 атомами в кольце, в которой один или два атома в кольце представляют собой гетероатом, выбранный из N, O и $S(O)_n$, где n представляет собой целое число от 0 до 2, при этом оставшиеся атомы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



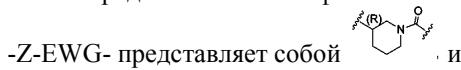
-Z-EWG'- представляет собой  или  при этом каждое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆ алкила, гидрокси и галогена;

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

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

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

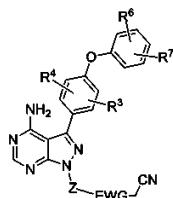
(3) получите следующий результат: **одинаки**, **1**, **27**. Способ по п.25 или 26, отличающийся тем, что



R^e 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 гидрокси, C_{1-6} аллокси, $-NRR'$, где R представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, гидрокси- C_{1-6} алкил или C_{1-6} аллокси- 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 гетероциклик, 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-.

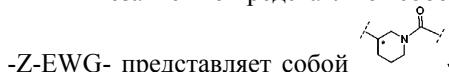
28. Соединение формулы (II)



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 пирацолодиимидиновым кольцом, находится в первом положении:

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



29. Соединение по п.28 или его фармацевтически приспособленная соль, отличающееся тем, что R_6^6 и R_7^7

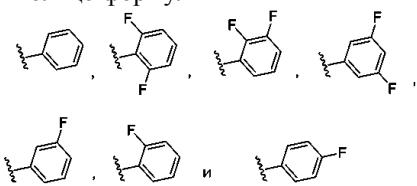
29. Соединение по н.28 ил
ставляют собой водород



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 $-(\text{этилен})-NR'CO$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-NR'CO-$ или $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-NR'CO-$, 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 $-(\text{этилен})-\text{NHCO}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{NHCO}-$ или $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{NHCO}-$.



Евразийская патентная организация, ЕАПО

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