

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 047501

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.07.29

(21) Номер заявки
202191995

(22) Дата подачи заявки
2020.01.16

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

(54) ЦИКЛИЧЕСКИЕ МОЛЕКУЛЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРА ТИРОЗИНКИНАЗЫ БРУТОНА

(31) 201910049183.9

(32) 2019.01.18

(33) CN

(43) 2021.11.18

(86) PCT/CN2020/072551

(87) WO 2020/147798 2020.07.23

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

МИНХУЭЙ ФАРМАСЬЮТИКАЛ
(ШАНХАЙ) ЛИМИТЕД; МИНХУЭЙ
ФАРМАСЬЮТИКАЛ (ХАНЧЖОУ)
ЛИМИТЕД (CN)

(72) Изобретатель:

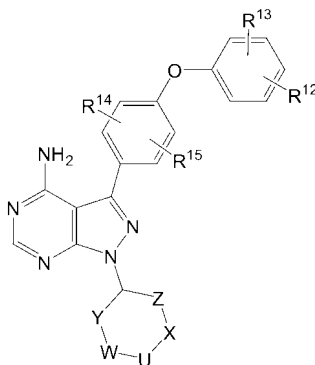
Ван Чжаонь, Яо Бин, Яо Юаньшань,
Ли Ао, Цао Гоцин (CN)

(74) Представитель:

Махлина М.Г. (RU)

(56) CN-A-102656173
CN-A-101610676
CN-A-1520298
CN-A-107827892
CN-A-105732638

(57) Настоящее изобретение относится к новой молекуле с активностью ингибирования протеинтирозинкиназы, а также к ее синтезу и применению. В частности, настоящее изобретение относится к соединению формулы В, или его стереоизомерам, или его фармацевтически приемлемым солям, а также к его синтезу и применению.



B

B1

047501

047501

B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к области медицины низкомолекулярных соединений. В частности, в настоящей заявке предложена новая молекула, обладающая активностью ингибирования протеин-тирозинкиназы, а также ее синтез и применение.

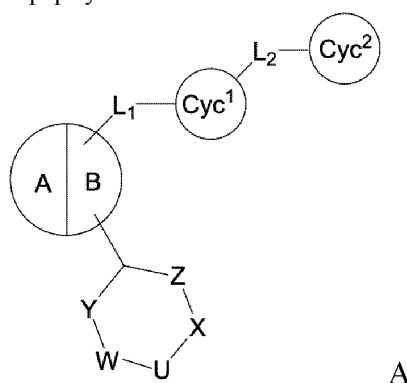
Уровень техники

Протеинкиназы представляют собой самое большое семейство ферментов человека, которое охватывает более 500 белков. Тирозинкиназа Брутона (Btk) является членом семейства тирозинкиназ Tec и регулятором раннего развития В-клеток и активации зрелых В-клеток, передачи сигнала и выживания. Btk стала новой молекулярной мишенью для лечения В-клеточной лимфомы, лейкемии и аутоиммунных заболеваний. Следовательно, в данной области техники существует острая необходимость в получении соединений с более низкой молекулярной массой с ингибирующей активностью в отношении Btk.

Краткое описание изобретения

Целью настоящего изобретения является получение низкомолекулярного соединения с ингибирующей активностью в отношении Btk.

В заявке раскрыто соединение формулы А:



или его фармацевтически приемлемую соль, в котором:

кольцо А и кольцо В конденсированы друг с другом, и независимо выбраны из замещенного или незамещенного 5-15 членного гетероциклического кольца или гетероаро-матического кольца;

Cyc¹ выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C₁-C₆ алкила, замещенного или незамещенного C₃-C₁₀ циклоалкила, замещенного или незамещенного C₂-C₆ алкенила, замещенного или незамещенного C₃-C₁₀ циклоалкенила, замещенной или незамещенной 5-15 членной гетероциклической группы, замещенного или незамещенного 5-15 членного гетероарила, замещенного или незамещенного C₆-C₁₀ арила;

Cyc² выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C₁-C₆ алкила, замещенного или незамещенного C₃-C₁₀ циклоалкила, замещенного или незамещенного C₂-C₆ алкенила, замещенного или незамещенного C₃-C₁₀ циклоалкенила, замещенной или незамещенной 5-15 членной гетероциклической группы, замещенного или незамещенного 5-15 членного гетероарила, замещенного или незамещенного C₆-C₁₀ арила;

L₁ и L₂ независимо выбраны из группы, состоящей из связи, N, O, S, -S(=O), -S(=O)₂, C(=O) или -C(O)NH-;

Z представляет собой (CR²R³)_n, n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

Y представляет собой (CR⁴R⁵)_m, m равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

U представляет собой (CR⁶R⁷)_r, r равно 0, 1, 2 или 3;

причем n, m, r не равно 0 одновременно;

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ независимо выбраны из группы, состоящей из H, NH₂, OH, галогена, замещенного или незамещенного C₁-C₆ алкила; или любые два из R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸ совместно со смежным атомом углерода и атомом члена кольца между ними образуют C₃-C₈ карбоциклическое кольцо, или 4-8-членное гетероциклическое кольцо, причем гетероатом гетероциклического кольца выбран из группы, состоящей из S, O, или NR^f; R^f представляет собой H, C₁-C₁₀ алкил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₆-C₂₀ арил, или C₃-C₁₄ гетероарил; и по меньшей мере один из R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ и R⁹ представляет собой OH или -[C(R¹⁰)(R¹¹)_k]-OH;

W независимо выбран из группы, состоящей из N, O, S, или связи;

X представляет собой -C(R⁸R⁹)-;

R⁸ независимо выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного C₁-C₆ алкила, замещенного или незамещенного C₃-C₁₀ циклоалкила, замещенного или незамещенного C₆-C₂₀ арила, замещенного или незамещенного C₃-C₁₄ гетероарила, CO₂H, C(O)NR^f₂;

R⁹ независимо выбран из группы, состоящей из H, OH или -[C(R¹⁰)(R¹¹)_k]-OH;

или R⁸ и R⁹ совместно образуют =O;

и когда R⁸ представляет собой H, R⁹ представляет собой OH или -[C(R¹⁰)(R¹¹)_k]-OH;

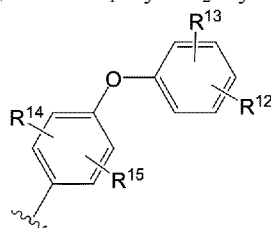
R^{10} и R^{11} независимо выбраны из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного C_1-C_6 алкила, замещенного или незамещенного C_3-C_{10} циклоалкила, замещенного или незамещенного C_6-C_{10} арила, замещенного или незамещенного C_3-C_{14} гетероарила; или R^{10} и R^{11} вместе с присоединенным соседним атомом углерода с образованием C_3-C_8 карбоциклического кольца, или 4-8-членного гетероциклического кольца, причем гетероатом выбран из группы, состоящей из серы, кислорода или NR^f ;

k равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

если не указано иное, указанные выше гетероароматическое кольцо, гетероарил, гетероциклическое кольцо и гетероциклическая группа каждые независимо друг от друга содержат 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S.

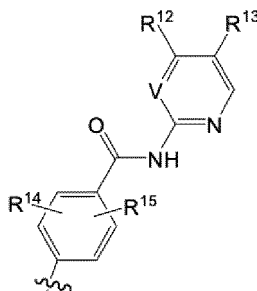
Если не указано иное, "замещенный" относится к замещению одним или более (например, 2, 3, 4, и т.д.) заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галогенированного C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, галогенированного C_1-C_6 алкокси, C_3-C_8 циклоалкила, галогенированного C_3-C_8 циклоалкила, оксо, -CN, гидрокси, гидрокси- C_1-C_6 алкила, $-NH_2$, карбокси, C_6-C_{10} арила, галогенированного C_6-C_{10} арила, 5-10 членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, выбранными из N, S, или O, замещенных или незамещенных заместителем, выбранными из группы, состоящей из: галогена, фенила.

Кроме того, в раскрытом выше соединении $L_1-C_{\text{сус}}^1-L_2-C_{\text{сус}}^2$ может представлять собой:



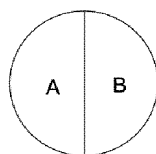
причем R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, замещенного или незамещенного C_1-C_6 алкила, замещенного или незамещенного C_1-C_6 алкоксила, замещенного или незамещенного C_3-C_{10} циклоалкила, замещенного или незамещенного C_3-C_{10} гетероциклического алкила, гетероатомы выбраны из N, O, S.

Также $L_1-C_{\text{сус}}^1-L_2-C_{\text{сус}}^2$ может представлять собой

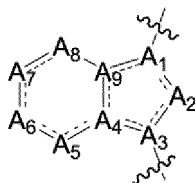


V представляет собой N или $-CR^{16}$; причем R^{16} выбран из группы, состоящей из H, незамещенного или галогенированного C_1-C_6 алкила, замещенного или незамещенного C_3-C_{10} циклоалкила.

В соединении согласно заявке



может иметь следующую структуру:

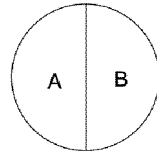


Причем пунктирная линия представляет собой связь или ее отсутствие; каждый A_1 , A_2 , A_3 , A_4 , A_5 , A_6 , A_7 , A_8 и A_9 независимо выбран из группы, состоящей из O, S, N, NH, CH или CH_2 ;

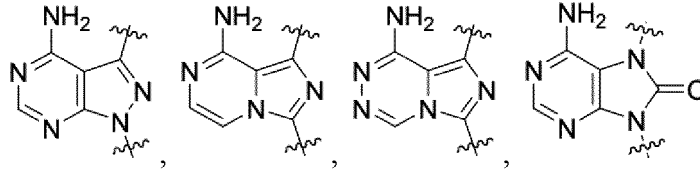
Волнистая линия представляет собой соединительное звено;

И сайты замещения вышеупомянутых групп содержат заместители, причем заместители определены выше.

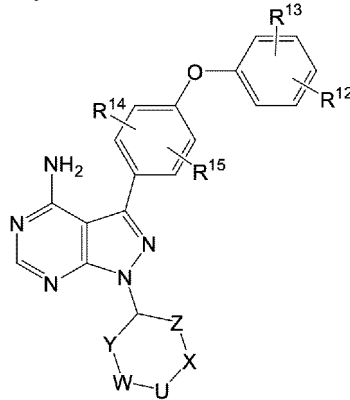
Также



может быть выбран из следующих структур:



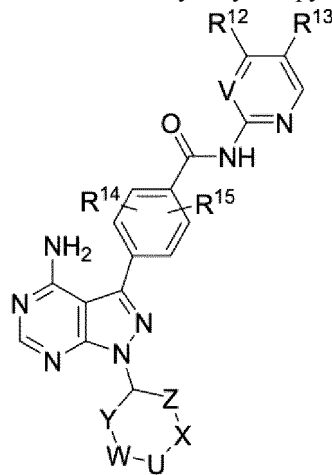
В предпочтительном варианте осуществления соединения имеет следующую структуру формулы В:



В

Причем R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкокси, замещенного или незамещенного C_3 - C_{10} циклоалкила, замещенной или незамещенной 5-15 членной гетероциклической группы.

Соединение согласно заявке может иметь следующую структуру формулы С:



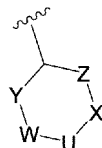
С

Причем V представляет собой N или $-CR^{16}$;

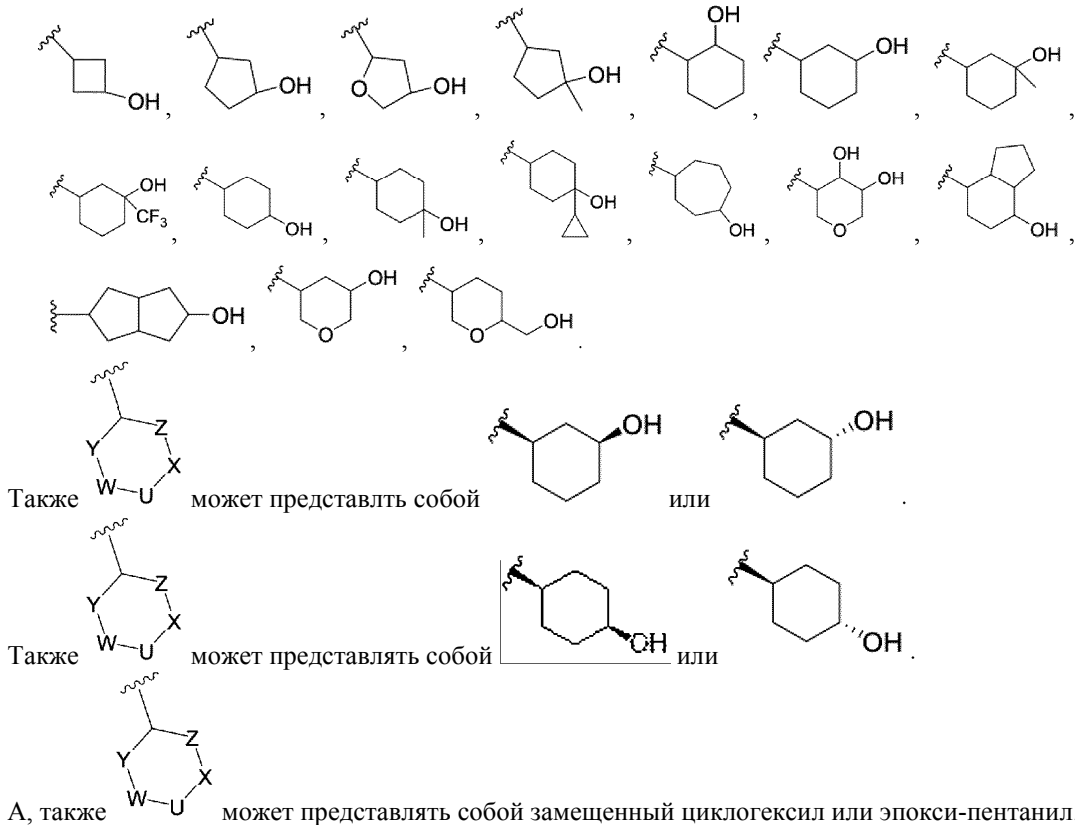
R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкокси, замещенного или незамещенного C_3 - C_{10} циклоалкила, замещенной или незамещенной 5-15 членной гетероциклической группы;

R^{16} выбран из группы, состоящей из H, незамещенного или галогенированного C_1 - C_6 алкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_{10} циклоалкила.

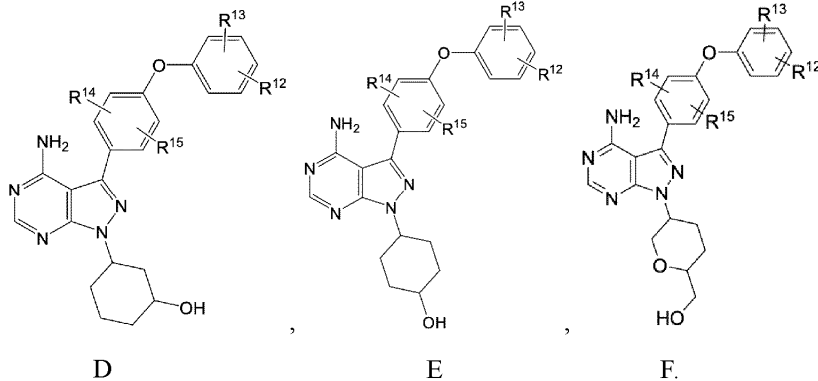
Кроме того,



может быть выбран из группы, показанной ниже:



Соединение согласно заявке может иметь следующую структуру формулы D, E или F:



Соединение согласно заявке может быть выбрано из следующей группы:

- 1) (1R,3R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-ол (пример 1),
- 2) (1S,3R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-ол (пример 2),
- 3) (1S,3R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-метилциклогексан-1-ол/(1R,3R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-метилциклогексан-1-ол (пример 3),
- 4) 3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-(три-фторметил)циклогекс-1-ол (пример 4),
- 5) 3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-метил-циклопентанол (пример 5),
- 6) 3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-метил-циклопентанол (пример 6),
- 7) 3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-(три-фторметил)циклопентанол (пример 7)
- 8) (1S,4S)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексан-1-ол/(1R,4R)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексан-1-ол (пример 8),
- 9) (1S,4S)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-метилциклогексан-1-ол/(1R,4R)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-метилциклогексан-1-ол

(пример 9),

10) 4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-цикло-пропилциклогексан-1-ол (пример 10),

11) (1S,4S)-4-(4-амино-3-(4-(4-фторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-ол/(1R,4R)-4-(4-амино-3-(4-(4-фторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-ол (пример 11),

12) (1S,4S)-4-(4-амино-3-(4-(4-фторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-метилциклогекс-1-ол и (1R,4R)-4-(4-амино-3-(4-(4-фторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-метилциклогекс-1-ол (пример 12),

13) цис-3-(4-амино-3-(4-(4-фторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентан-1-ол и транс-3-(4-амино-3-(4-(4-фторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) циклопентан-1-ол (пример 13),

14) (±)цис-3-(4-амино-3-(4-(4-фторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-метилциклопентан-1-ол/(±)Транс-3-(4-амино-3-(4-(4-фторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-метилциклопентан-1-ол (пример 14),

15) (1R,3R)-3-(4-амино-3-(4-(3-фторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-ол (пример 15),

16) (1R,3R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-ол (пример 16),

17) (1R,3R)-3-(4-амино-3-(4-(3-фторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-ол (пример 17),

18) (1R,3R)-3-(4-амино-3-(4-(2,6-дифторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-ол (пример 18),

19) (1R,3R)-3-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-ол (пример 19),

20) (1S,4S)-4-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-ол (пример 20),

21) (1R,4R)-4-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-ол (пример 21),

22) цис-3-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентан-1-ол (пример 22),

23) транс-3-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентан-1-ол (пример 23),

24) 5-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) тетрагидро-2Н-пиран-3,4-диол (пример 24),

25) 3-(4-амино-3-(4-(3-фторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентан-1-ол (пример 25),

26) цис-3-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-ол (пример 26),

27) 3-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексан-1,2-диол (пример 27),

28) 4-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексан-1,2-диол (пример 28),

30) (5-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метанол (пример 30),

31) (1R,3R)-3-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-(метокси-d3)фенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексанол (пример 31),

32) (1S,3S)-3-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d] пиримидин-1-ил)циклогексанол (пример 32),

33) 3-(4-(4-амино-1-((1R,3R)-3-гидроксициклогексил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенокси)-2-фторфенол (пример 33).

В заявке также предложена фармацевтическая композиция, включающая (1) соединение, указанное выше, или его стереоизомеры или таутомеры, или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты; (2) фармацевтически приемлемый носитель.

В заявке также предложено применение соединения, указанного выше, или его стереоизомеров или таутомеров, или его фармацевтически приемлемых солей, гидратов или сольватов, или фармацевтической композиции, указанной выше, в частности для получения лекарственных средств для профилактики и/или лечения заболеваний, которые связаны с аномальной активностью ВТК и аномальной активностью мутантов ВТК (например, С481S).

Заболевания или расстройства согласно заявке могут быть выбраны из группы, состоящей из рака мочевого пузыря, опухоли головного мозга, рака молочной железы, рака матки, колоректального рака,

рака пищевода, рака печени, фолликулярной лимфомы, меланомы, злокачественного гематологического заболевания, миеломы, рака яичников, немелкоклеточного рака легкого, рака простаты, мелкоклеточного рака легкого и лимфоидного злокачественного новообразования, происходящего от В-клеток, В-клеточного пролиферативного расстройства: диффузной В-клеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, хронической лимфоцитарной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, лимфоплазмоцитарной лимфомы/макроглобулинемии Вальденстрема, лимфомы маргинальной зоны селезенки, плазмоцитарной миеломы, плазмоцитомы, экстранодальной В-клеточной лимфомы маргинальной зоны, интрано-дальной В-клеточной лимфомы маргинальной зоны, мантийноклеточной лимфомы, В-крупноклеточной лимфомы средостения (тимуса), внутрисосудистой В-крупноклеточной лимфомы, первичной экссудативной лимфомы, лимфомы/лейкоза Беркитта или лимфоматоидного гранулематоза.

Также заболевания или расстройства согласно заявке могут быть выбраны из группы, состоящей из аутоиммунного заболевания и воспалительного заболевания, которое включает ревматоидный артрит, псориатический артрит, остеоартрит и ювенильный артрит; гепатит включает аутоиммунный гепатит; цистит включает интерстициальный цистит; аллергическая реакция включает аллергию, гиперчувствительность I типа и аллергический ринит; бронхит включает бронхиолит; энтерит включает колит и проктит; дерматит включает атопический дерматит, склеродермию и псориаз; миелит включает острый диссеминированный энцефаломиелит; гастрит включает гастроэнтерит; нефрит включает пиелонефрит; ринит включает синусит.

Следует понимать, что в настоящем изобретении каждый из технических признаков, конкретно описанных выше и ниже (например, в примерах), может быть объединен друг с другом, тем самым составляя новые или предпочтительные технические решения, которые не обязательно указаны в настоящей заявке по порядку.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1: объемы подкожного ксенотрансплантата опухоли TMD8 (среднее \pm стандартное отклонение) контрольной группы, обработанной растворителем, и каждой группы лечения во время введения.

Фиг. 2: масса тела (среднее \pm стандартное отклонение) контрольной группы, обработанной растворителем, и животных в каждой экспериментальной группе во время введения.

Варианты осуществления изобретения

Автор настоящего изобретения открыл соединение формулы А после долгих и глубоких исследований. Соединение обладает неожиданной ингибирующей активностью в отношении ВТК, особенно мутанта ВТК C4818S, и его можно применять для лечения ВТК-опосредованного рака, аллергических заболеваний, аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний и т.д., а также для лечения В-клеточной лимфомы и лейкоза, особенно пациентов с раком с лекарственной устойчивостью к существующим лекарственным средствам. На этом основании авторы настоящего изобретения осуществили настоящее изобретение.

Термины

Используемые в настоящей заявке сокращения имеют общепринятые значения в области химии и биологии.

Если не указано иное, термин "алкил" сам по себе или как часть другого заместителя относится к линейной (т.е. неразветвленной) или разветвленной цепи, или циклической углеводородной группе, или их комбинации, которая может быть насыщенной, простой или полиненасыщенной, может включать двухвалентные или поливалентные группы с определенным количеством атомов углерода (т.е. C₁-C₁₀ означает от одного до десяти атомов углерода). Примеры насыщенных углеводородных групп включают, но не ограничиваются ими, такие группы, как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, циклогексил, циклогексилметил, циклопропилметил и т. д., такие как н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил. Ненасыщенный алкил представляет собой алкильную группу с одной или несколькими двойными или тройными связями. Примеры ненасыщенных алкилов включают, но не ограничиваются ими, винил, 2-пропенил, кротил, 2-изопентенил, 2-(бутадиен), 2,4-пентиленил, 3-(1,4-пентиленил), ацетилен, 1-пропинил, 3-пропинил, 3-бутинил и усовершенствованные гомологи и изомеры. Углеводородная группа, определяемая как алкил, называется гомоалкилом. Алкил выборочно замещен одним или несколькими атомами галогена.

Термин "фторалкил" означает алкильную группу, как определено выше, в которой один или несколько атомов водорода замещены атомом фтора.

Термин "алкилен", самостоятельно или как часть другой замещающей группы, относится к двухвалентной группе, производной от алкильной группы, например, но не ограничиваясь ими, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH=CHCH₂-, -CH₂C = CCH₂-, -CH₂CH₂CH(CH₂CH₂CH₃)CH₂-. Алкил (или алкилиден) обычно имеет от 1 до 24 атомов углерода, и в настоящей заявке предпочтительной является группа с 10 или менее атомами углерода. "Низший алкил" или "низший алкилен" относится к алкилу или алкилену с более короткой цепью, обычно имеющим восемь или менее атомов углерода. Алкилен избирательно замещен одним или несколькими атомами галогена.

Термин "алкинил" относится к углеродной цепи, содержащей по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь, и которая может быть линейной или разветвленной, или их комбинацию. Примеры алкинила включают этинил, пропинил, 3-метил-1-пен-тинил, 2-гептинил и тому подобные. Алкильная группа выборочно замещена одним или несколькими атомами галогена.

Термин "циклоалкил" относится к моноциклическому или бициклическому насыщенному углеродному кольцу, каждое из которых содержит от 3 до 10 атомов углерода.

"Конденсированные аналоги" циклоалкильной группы относятся к единственному кольцу, конденсированному с арильной или гетероарильной группой, в котором связывающий сайт находится в неароматической части. Примеры циклоалкила и их аналогов включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, тетрагидронафтил, декагидронафтил, дигидроинденил и т.д. Циклоалкил выборочно замещен одним или несколькими атомами галогена.

Термин "алкокси" относится к линейной или разветвленной алкоксигруппе, содержащей ряд атомов углерода. C₁₋₆ алкокси, например, включает метокси, этокси, пропокси, изопропокси и тому подобные.

Если не указано иное, термин "гетероалкил" сам по себе или в комбинации с другим термином относится к стабильной линейной или разветвленной цепи, или циклоалкильной группе, или их комбинации, состоящей по меньшей мере из одного атома углерода и по меньшей мере одного гетероатома, выбранного из O, N, P, Si, S, где атом азота, атом фосфора или атом серы может быть селективно окислен, а атом азота может быть селективно кватернизован. Гетероатомы O, N, P, S и Si могут быть размещены в любом положении в гетероалкильной группе или в положении, в котором алкильная группа связана с остальной частью молекулы. Примеры включают, но не ограничиваются ими, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=N-OCH₃, -CH=CH-N(CH₃)-CH₃, -O-CH₃, -O-CH₂-CH₃ и -CN. Не более двух или трех гетероатомов могут быть последовательными. Например, -CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₂- и -CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂-. Аналогичным образом, термин "гетероалкилен" сам по себе или в комбинации с другими терминами относится к двухвалентным группам, полученным из гетероалкильных групп, таким как, но не ограничиваясь ими, -CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₂- и -CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂-. Для гетероалкиленов гетероатомы могут находиться на одном или обоих концах цепи (например, алкиленокси, алкилендиокси, алкиленамино, алкилендиамино и тому подобное). Кроме того, для алкиленовой и гетероалкиленовой групп направление написания молекулярной формулы связывающей группы не указывает ориентацию связывающей группы. Например, формула -C(O)OR'- означает -C(O)OR'- и -R'OC(O)-. Как упоминалось выше, используемые в настоящей заявке гетероалкильные группы включают те группы, которые связаны с остальной частью молекулы гетероатомами, такими как -C(O)R', -C(O)NR', -NR'R', -OR', -SR' и/или -SO₂R'. Когда приводится ссылка на "гетероалкил", за которым следует конкретный гетероалкил, такой как -NR'R", следует понимать, что термины гетероалкил и -NR'R" не являются повторяющимися или исключительными. Вместо этого для ясности цитируются эти конкретные гетероалкильные группы. Следовательно, термин "гетероалкил" не следует интерпретировать в этой статье для исключения конкретного гетероалкила, такого как -NR'R".

Термин "циклоалкокси" относится к циклоалкоксигруппе, как определено выше, связанной с атомом кислорода, такой как циклопропилокси.

Термин "фторалкокси" относится к алкоксигруппе, как определено выше, в которой один или несколько атомов водорода замещены фтором.

Термин "арил" относится к моноциклической или бициклической арильной группе, содержащей только атом углерода. "Конденсированные аналоги" арильной группы относятся к арильной группе, конденсирующейся с однокольцевой циклоалкильной или одно-кольцевой гетероциклической группой, в которой точка соединения расположена в арильной части. Примеры арила и его аналогов с конденсированным кольцом включают фенил, нафтил, инданил, инденил, тетрагидронафтил, 2,3-дигидробензофуран, дигидробензопиран, 1,4-бензодиоксил и тому подобные.

Термин "гетероарил" относится к моноциклической или бициклической арильной группе, содержащей по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S. "Конденсированные аналоги" гетероарильной группы относятся к гетероарильной группе, конденсированной с однокольцевой циклоалкильной группой или однокольцевой гетероциклической группой, у которых точка соединения находится в арильной части. Примеры гетероарильных групп включают пирролил, изозолил, изотиазолил, пиразолил, пиридил, оксазолил, оксадиазол, тиазолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, фуранил, триазинил, тио-фенил, пиримидинил, пиридазинил, пиазинил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофенил, фурано (2,3-б) пиридин, хинолин, индол, изохинолин и др.

Определенные алкильные, арильные и гетероарильные группы могут быть незамещенными или замещенными по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из заместителей.

Заместители могут быть выбраны из группы, состоящей из атома галогена, алкильной группы с 1-6 атомами углерода, алкоксигруппы с 1-6 атомами углерода, галогеналкильной группы с 1-6 атомами углерода, галогеналкоксигруппы с 1-6 атомами углерода, цианогруппы, алкинильной группы с 2-6 атомами углерода, алканоильной группы с 1-6 атомами углерода, циклоалкильной группы с 3-7 атомами в кольце, гетероарильной группы, арильной группы Арилалкокси, арилкарбонила, аминокарбонила с 7-10 атомами

углерода, алкенила с 2-5 атомами углерода, алкилтио с 1-6 атомами углерода, аминосульфонила, аминосульфонила, гидроксила, $-SF_5$, гидроксиалкила с 1-4 атомами углерода, нитро, амина, карбоксила, алкоксикарбонила с 2-5 атомами углерода, алкоксиалкила с 1-4 атомами углерода, алкилсульфонильной группы с 1-4 атомами углерода, алканоиламиногруппы с 1-4 атомами углерода, алканоил (алкил) аминогруппы с 1-6 атомами углерода, алканоил-аминоалкильной группы с 1-6 атомами углерода как в алканоильной, так и в алкильной частях, алканоил (алкил) аминоалкильной группы с 1-6 атомами углерода как в алканоильной, так и в алкильной частях, алкилсульфониламиногруппы с 1-4 атомами углерода, моноалкиламинокарбонильной группы или диалкиламинокарбонильной группы с 1-6 атомами углерода, моноалкиламиносульфонильной группы или диалкил-аминосульфонильной группы с 1-6 атомами углерода, моноалкиламиносульфонильной группы или диалкиламиносульфонильной группы с 1-6 атомами углерода, аминалкильной группы с 1-4 атомами углерода, моноалкила или диалкиламино с 1-6 атомами углерода, моноалкила или диалкиламино с 1-6 атомами углерода в каждой алкильной части, ари-ла с 7-10 атомами углерода, гетероарила с 1-4 атомами углерода в алкильной части, гетероарилалкоксигруппы с 1-4 атомами углерода в алкильной части и алкилсульфонамидной группы с 1-4 атомами углерода в алкокси части.

Используемый в настоящей заявке термин "гетероциклический", или "гетероциклический", или "гетероциклический алкил", или "гетероциклическая группа" относится к насыщенной, частично насыщенной или ненасыщенной группе (но не ароматической), имеющей одно кольцо или конденсированное кольцо (включая мостиковую кольцевую систему и спиро-кольцевую систему) с 1-10 атомами углерода и 1-4 гетероатомами, выбранными из азота, серы или кислорода в кольце. Одно или несколько колец могут быть нафтеновыми, арильными или гетероарильными, если точка соединения проходит через неароматическое кольцо. Кроме того, атомы азота и/или серы гетероциклической группы могут селективно окисляться с образованием N-оксидных, сульфинильных и сульфонильных фрагментов. Примеры гетероциклических групп и их аналогов включают пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, имидазолидинил, 2,3-дигидрофуран (2,3-b) пиридил, бензоксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, дигидроиндолил и т.д. Термин также включает неароматические, частично ненасыщенные моноциклические кольца, такие как 2- или 4-пиридон или N-замещенные-(1H,3H)-пиримидин-2,4-дионы (N-замещенные урацилы), связанные атомами азота.

Используемый в настоящей заявке термин "замещенный гетероциклический" или "замещенный гетероциклический алкил" или "замещенная гетероциклическая группа" относится к гетероциклической группе, замещенной 1-5 (например, 1-3) заместителями. Заместители определены в описании замещенной циклоалкильной группы.

Если не указано иное, термин "галогенированный" или "галоген" сам по себе или как часть другого заместителя относится к атомам фтора, хлора, брома или йода. Кроме того, термин "галогеналкил" относится к моногалогеналкилу и полигалогеналкилу. Например, термин "галогенированный (C1-C4) алкил" включает, но не ограничивается ими, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 4-хлорбутил, 3-бромпропил и т.д.

"Пролечество" относится к веществу, превращенному в исходное лекарственное средство *in vivo*. В некоторых случаях часто применяют пролекарства, потому что их легче вводить, чем исходные лекарственные средства. Например, пролекарства могут быть биодоступными при пероральном введении, в то время как исходные лекарственные средства - нет. В фармацевтической композиции пролекарство также может иметь более высокую растворимость, чем исходное лекарственное средство. Примерами пролекарств, но не ограничиваясь ими, могут быть любые соединения формулы I, которые применяют в форме сложных эфиров (пролекарств) для стимуляции трансмембранного транспорта. Водорастворимость в клеточной мембране плохо влияет на миграцию, и, будучи в водорастворимой форме в предпочтительной клетке, сложные эфиры метаболизируются и гидролизуются до активного вещества - карбоновой кислоты. Другим примером пролекарств может быть короткий пептид (полиаминокислота), связанный с кислотной группой, где пептид метаболизируется с высвобождением активной части.

Оптические изомеры, диастереомеры, геометрические изомеры и таутомеры

Поскольку соединения согласно настоящей заявке могут содержать один или более центров асимметрии, их можно применять в виде рацематов и рацемических смесей, отдельных энантиомеров, диастереомерных смесей и отдельных диастереомеров. При упоминании соединений согласно настоящей заявке или соединений формулы A следует понимать, что включены все эти изомерные формы.

Некоторые из соединений, описанных в данной заявке, содержат олефиновые двойные связи, включая геометрические изомеры *e* и *Z*, если не указано иное.

Некоторые соединения формулы A могут содержать одну или более кольцевых систем, поэтому могут существовать *cis*- и *trans*-изомеры. Настоящая заявка охватывает все эти *cis*- и *trans*-изомеры.

Некоторые из описанных в настоящей заявке соединений могут иметь разные участки, связанные с атомами водорода, которые называются таутомерами. Такими примерами могут быть кетоны и их енольные формы, называемые енольными таутомерами ке-тонов. Один таутомер и их смесь включены в соединение формулы A.

Соединение формулы A можно отделить от диастереоизомерных пар энантиомеров, например,

фракционной кристаллизацией из подходящего растворителя, такого как метанол или этилацетат, или их смесь. Полученная таким образом пара энантиомеров может быть разделена на индивидуальные стереоизомеры обычными способами, такими как применение оптически активных аминов или кислот в качестве реагентов разделения или в колонках для хиральной ВЭЖХ.

В качестве альтернативы, любой энантиомер соединения общей формулы А может быть получен стереоспецифическим синтезом с применением оптически чистого сырья или реагентов известной конфигурации.

Кроме того, соединения формулы А могут также включать ряд аналогов, меченных стабильными изотопами. Например, один или несколько протонов в соединении формулы А могут быть заменены атомами дейтерия, обеспечивая тем самым дейтерированные аналоги с улучшенной фармакологической активностью.

Соль и форма дозирования

Используемый в настоящей заявке термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли нетоксичной кислоты или щелочноземельного металла соединения общей формулы I. Эти соли могут быть получены *in situ* во время окончательного разделения и очистки соединений общей формулы I, или взаимодействием подходящих органических или неорганических кислот или оснований с основными или кислотными функциональными группами соответственно. Репрезентативные соли включают, но не ограничиваются ими, ацетат, адипат, альгинат, цитрат, аспарат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, диглюкозат, циклопентан пропионат, додецилсульфат, этилсульфонат, гептанат глюкозы, глицерофосфат, гемисульфат, гептанат Гексаноат, фума-рат, гидрохлорид, гидробромат, гидройодат, 2-гидроксиэтансульфонат, лактат, малеат, метансульфонат, никотинат, 2-нафтилсульфонат, оксалат, дигидроксинафталинат, пектинат, тиоцианат, 3-фенилпропионат, пикрат, неопентил, пропионат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, *p*-толуолсульфонат и ундеканоат. Кроме того, азотистые основные группы могут быть кватернизованы алкилгалогенидами, такими как хлориды, бромиды и йодиды *ме-тильной*, *этильной*, *пропильной* и *бутильной* групп; диалкилсульфатами, такими как *диме-тил*, *диэтил*, *дибутил* и *дипентил*сульфаты; галогенидами с длинной цепью, такими как *де-цил*, *лаурил*, *миристоил* и *стеарил*хлориды, бромиды и йодиды; арилалкилгалогенидами такими как *бензил* и *фенилэтил*бромид. Таким образом получают водорастворимые или маслорастворимые или диспергируемые продукты. Примеры кислот, которые можно применять для получения фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, включают неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, серная кислота и фосфорная кислота, и органические кислоты, такие как шавелевая кислота, малеиновая кислота, метансульфоновая кислота, янтарная кислота и лимонная кислота. Соли присоединения щелочных металлов могут быть получены *in situ* во время окончательного разделения и очистки соединений общей формулы I, или путем взаимодействия части карбоновой кислоты с подходящими основаниями (такими как фармацевтически приемлемые гид-роксиды катионов металлов, карбонаты или бикарбонаты), или аммиаком, или органическими первичными, вторичными или третичными аминами соответственно. Фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваются ими, катионы щелочных и щелочноземельных металлов, такие как соли натрия, лития, калия, кальция, магния и алюминия, и нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, включая, но не ограничиваясь ими: аммоний, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, *диме-тиламин*, *триметиламин*, *триэтиламин*, *этиламин* и т.д. Другие типичные органические амины, используемые для образования солей присоединения щелочных металлов, включают *диэтиламин*, *этилендиамин*, *этанолламин*, *диэтанолламин*, *пиперазин* и т.д.

Следует понимать, что в контексте настоящей заявки ссылка на соединения формулы А также включает фармацевтически приемлемые соли.

Препарат для перорального введения также может представлять собой твердую желатиновую капсулу, в которой активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, таким как карбонат кальция, фосфат кальция или каолин, или мягкую желатиновую капсулу, в которой активный ингредиент смешан с водной или масляной средой, такой как арахисовое масло, жидкий парафин или оливковое масло.

Водная суспензия содержит активное вещество, смешанное с вспомогательным веществом, подходящим для получения водной суспензии. Такие наполнители представляют собой суспендирующие агенты, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллю-лоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакан-товая камедь и гуммиарабик; диспергирующий или смачивающий агент может представлять собой встречающийся в природе фосфолипид, такой как лецитин, или продукт конденсации оксида алкилена с жирными кислотами, такой как полиоксиэтиленстеарат, или продукт конденсации оксида этилена с длинноцепочечными алифатическими спиртами, такой как гептадекаэтилен оксидетанол, или продукт конденсации этиленоксида с частичным сложным эфиром, полученным из жирной кислоты и гексита, например, моноолеат полиоксиэтиленсорбита, или продукт конденсации этиленоксида с частичным сложным эфиром, полученным из жирной кислоты и ангидрида гексита, например, полиэтилен дегидратированный моноолеат сорбита. Водная суспензия может также содержать один или несколько консервантов, таких как *этил-*p*-гидроксибензоат* или *пропил-*p*-*

гидроксibenзоат, один или несколько красителей, один или несколько ароматизаторов и один или несколько подсластителей, таких как сахароза, сахарин или аспартам.

Масляные суспензии могут быть получены путем суспендирования активных ингредиентов в растительных маслах, таких как арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло или кокосовое масло, или в минеральных маслах, таких как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загустители, такие как пчелиный воск, парафин или цетанол. Может быть добавлен подсластитель и агент, корректирующий вкус, для получения перорального препарата с приятным вкусом. Эти композиции можно сохранить путем добавления антиоксидантов, таких как аскорбиновая кислота.

Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для получения водных суспензий путем добавления воды, содержат активные ингредиенты, смешанные с диспергирующими или смачивающими агентами, суспендирующими агентами и одним или несколькими консервантами. Подходящие диспергирующие или смачивающие агенты и суспендирующие агенты показаны в упомянутых выше примерах. Также могут присутствовать дополнительные вспомогательные вещества, такие как подсластители, ароматизаторы и красители.

Фармацевтическая композиция согласно настоящей заявке также может представлять собой эмульсию воды в масле. Масляная фаза может представлять собой растительное масло, такое как оливковое масло или арахисовое масло, или минеральное масло, такое как жидкий парафин, или их смесь. Подходящие эмульгаторы могут представлять собой встречающиеся в природе фосфолипиды, такие как соевые бобы, лецитин и сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гекси-тола, такие как моноолеаты сорбита, и продукты конденсации неполных сложных эфиров с оксидом этилена, такие как полиоксиэтилен дегидратированные моноолеаты сорбита. Эмульсия также может содержать подсластители и корректоры.

Сиропы и эликсиры могут быть приготовлены с подсластителями, такими как глицерин, пропиленгликоль, сорбит или сахароза. Такие препараты могут также содержать регуляторы, консерванты, ароматизаторы и красители. Фармацевтическая композиция может быть в форме стерильной водной или масляной суспензии для инъекций. Суспензия может быть получена по известной технологии с применением подходящего диспергирующего или смачивающего агента и суспендирующего агента, упомянутых выше. Стерильные препараты для инъекций могут также представлять собой стерильные растворы или суспензии для инъекций, приготовленные с применением нетоксичных экстрагастроинте-стинально приемлемых разбавителей или растворителей, таких как 1,3-бутандиол. Приемлемыми носителями и растворителями, которые можно применять, являются вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно применяют в качестве растворителей или суспензионных сред. Можно применять любое мягкое нелетучее масло, используемое для этой цели, включая синтетические моноглицериды или диглицериды. Кроме того, при приготовлении инъекций можно применять жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Соединения согласно настоящей заявке также можно вводить либо через нос, либо путем ингаляции, обычно в форме сухого порошка из ингалятора сухого порошка (отдельно, в виде смеси, например, сухой смеси, содержащей лактозу, или в виде смеси частиц компонентов, такой как смесь с фосфатидилхолином), или из контейнера под давлением, насоса, инжектора, распылителя аэрозоля (с применением тока для создания небулайзера с оптимизированным спреем I) или распылителя аэрозоля, с использованием или без использования подходящих пропеллентов, таких как 1,1,1,2-тетрафторэтан или 1,1,1,2,3,3,3-гексафторпропан. Для интраназального применения порошки могут включать биоадгезивы, такие как хитозан или циклодекстрин.

Контейнеры под давлением, насосы, инжекторы, небулайзеры или распылители содержат растворы или суспензии соединений согласно настоящей заявке. Растворы или суспензии содержат, например, этанол, гидратированный этанол или подходящие альтернативные агенты для диспергирования, солиubilизации или увеличения активности высвобождения в качестве агентов, выталкивающих растворитель, и необязательных поверхностно-активных веществ, таких как дегидратированный триолеат сорбита, олеиновая кислота или олигомер молочной кислоты.

Лекарственный продукт микронизируют до размера, подходящего для ингаляционной доставки (обычно менее 5 мкм), перед применением в форме сухого порошка или препарата в форме суспензии.

Это может быть достигнуто с помощью любого подходящего способа измельчения, такого как спирально-струйное измельчение, струйное измельчение в псевдооживленном слое, сверхкритическая обработка текучей среды с образованием наночастиц, гомогенизация под высоким давлением или распылительная сушка.

Капсулы (например, полученные из желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы) для ингаляторов или инсуффляторов, блистеры и наборы могут быть приготовлены в виде порошков, содержащих соединения согласно настоящему изобретению, подходящие порошки, такие как лактоза или крахмал, и модификаторы производительности, такие как L-лейцин, маннит или стеарат магния. Лактоза может быть в безводной или моногидратной форме, предпочтительно последней. Другие подходящие вспомогательные вещества включают декстран, глюкозу, мальтозу, сорбит, ксилит, фруктозу, сахарозу и трегалозу.

Подходящий состав раствора для применения в распылителе с применением электродинамического

способа для получения мелкодисперсного аэрозоля может содержать соединение согласно настоящей заявке от 10 г до 20 мг на загрузку, с начальным объемом, изменяющимся от 11 до 1001. Типичные препараты могут содержать соединения формулы А, пропиленгликоль, стерильную воду, этанол и хлорид натрия. Альтернативные растворители, которые можно применять для замены пропиленгликоля, включают глицерин и поли-этиленгликоль.

Подходящие ароматизаторы, такие как ментол и левоментол, или подсластители, такие как сахарин или сахарин натрия, могут быть добавлены к этим препаратам согласно настоящей заявке для ингаляционного / интраназального введения.

Препараты для ингаляции / интраназального введения могут быть приготовлены для немедленного применения и/или улучшенного высвобождения, например, с применением поли (DL молочной гликолевой кислоты) (PGLA). Составы с улучшенным высвобождением включают замедленное высвобождение, длительное высвобождение, импульсное высвобождение, контролируемое высвобождение, целевое высвобождение и запрограммированное высвобождение.

В случае ингаляторов сухого порошка и аэрозолей единицу дозы определяют с помощью клапана, который обеспечивает дозируемое количество. Единицы согласно настоящей заявке обычно предназначены для дозирования доз или "спреев", содержащих от 0,001 до 10 мг соединения А. Общая суточная доза обычно находится в диапазоне от 0,001 до 10 мг, и ее можно вводить в виде разовой дозы или, чаще, в виде частичной дозы в течение суток.

Соединение формулы А также можно применять для ректального введения лекарств в форме суппозитория. Эти композиции могут быть приготовлены путем смешивания лекарственного средства с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и, следовательно, тает в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. Эти вещества представляют собой масло какао и полиэтиленгликоль.

Для местного применения применяют крем, мазь, гель, раствор или суспензию, содержащие соединение А. (Для целей настоящей заявки местное применение включает жидкость для полоскания рта и полоскания горла).

Уровни доз от примерно 0,01 мг до примерно 140 мг/кг массы тела в день подходят для лечения вышеуказанных состояний, или от примерно 0,5 мг до примерно 7 г на пациента в день. Например, воспаление можно эффективно лечить путем применения от примерно 0,01 до 50 мг соединения на килограмм массы тела в день или путем применения от примерно 0,5 мг до 3,5 г соединения на пациента в день, предпочтительно от 2,5 мг до 1 г соединения на человека в день.

Количество активных ингредиентов, которые можно объединить с материалом носителя для получения разовой лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от пациента, которого лечат, и конкретного способа введения. Например, препараты для перорального введения человеку могут содержать от 0,5 мг до 5 г активного агента, при этом активный агент смешан с подходящим количеством материала носителя, и материал носителя может варьироваться от примерно 5% до примерно 95% от общего состава композиции. Стандартные лекарственные формы обычно содержат от примерно 1 мг до примерно 500 мг активных ингредиентов, обычно 25 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг, 800 мг или 1000 мг.

Однако следует понимать, что конкретный уровень дозы для любого конкретного пациента зависит от ряда факторов, включая возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, режим питания, время введения, способ введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств и степень тяжести конкретного заболевания, подлежащего лечению.

Применение

Соединение согласно настоящей заявке можно применять для лечения заболеваний, связанных с аномальной активностью ВТК и мутантов ВТК (таких как C481S).

Настоящую заявку можно также отнести к способу лечения заболевания пациента путем введения пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы А.

Более конкретно, соединение согласно настоящей заявке можно применять для лечения заболеваний с аномальным ростом клеток и/или нарушением апоптоза, таких как мезотелиома, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожная или внутриглазная меланома, рак яичников, рак молочной железы, рак матки, рак эндометрия фаллопиевой трубы, рак шейки матки, рак влагалища, рак вульвы, рак костей, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак желудочно-кишечного тракта (желудка, толстой кишки и двенадцатиперстной кишки), хронический лимфоцитарный лейкоз, рак пищевода, рак тонкой кишки, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, аденокарцинома, рак надпочечников, рак мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, рак яичек, гепатоцеллюлярная карцинома (рак печени и желчных протоков), первичная или вторичная опухоль центральной нервной системы, первичная или вторичная опухоль головного мозга, саркома Ходжкина, хронический или острый лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, лимфобластная лимфома, лимфобластный лейкоз, фолликулярная лимфома Т-клеточного или В-клеточного происхождения, меланома, множественная миелома, рак полости рта, рак яичников, немелкоклеточный рак легкого, рак простаты, мелкоклеточный рак легкого, рак почек и

мочеточника, почечно-клеточный рак, рак почечной лоханки, опухоль центральной нервной системы, первичная лимфома центральной нервной системы, не-ходжкинская лимфома, опухоль позвоночника, глиома ствола головного мозга, аденома гипофиза, аденокортикальный рак, карцинома желчного пузыря, карцинома селезенки, холангиокарцинома, фибросаркома, нейробластома, ретинобластома или их комбинация. В заявке также раскрыт способ лечения рака, такого как мезотелиома, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, меланома кожи или внутриглазная меланома, рак молочной железы, рак матки, рак фаллопиевой трубы, рак эндометрия, рак шейки матки, рак влагалища или вульвы, рак костей, рак яичников, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак желудочно-кишечного тракта (желудка, толстой кишки и двенадцатиперстной кишки), хронический лимфоцитарный лейкоз, рак пищевода, рак тонкой кишки, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечников, саркома мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, рак яичек, гепатоцеллюлярная карцинома (рак печени и желчных протоков), первичная или вторичная опухоль центральной нервной системы, первичная или вторичная опухоль головного мозга, болезнь Ходжкина, хронический или острый лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, лимфоцитарная лимфома, лимфобластный лейкоз, фолликулярная лимфома, лимфоидные злокачественные новообразования Т-клеточного или В-клеточного происхождения, меланома, множественная миелома, рак полости рта, рак яичников, немелкоклеточный рак легкого, рак простаты, мелкоклеточный рак легкого, рак почек и мочеточника, почечно-клеточный рак, рак почечной лоханки, в центральной нервной системе, первичная лимфома центральной нервной системы, неходжкинская лимфома, опухоль позвоночника, глиома ствола головного мозга, аденома гипофиза, аденокортикальная карцинома, карцинома желчного пузыря, карцинома селезенки, холангиокарцинома, фибросаркома, нейробластома, ретинобластома или комбинация одного или нескольких видов рака, их комбинации, способ также включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы А.

Соединение формулы А также можно применять для лечения аутоиммунных заболеваний и воспалительных заболеваний, таких как воспалительное заболевание кишечника, артрит, волчанка, ревматоидный артрит, псориаз, псориатический артрит, остеоартрит и ювенильный артрит, болезнь Стила, диабет, миастения гравис, тиреоидит Хашимото, тиреоидит Риделя, болезнь Грейвса, синдром Шегрена, рассеянный склероз, синдром Гюйена-Барре, острый диссеминированный энцефаломиелит и другие, болезнь Аддисона, опсо-клонус-миоклонус синдром, анкилозирующий спондилит, синдром антифосфолипидных антител, апластическая анемия, аутоиммунный гепатит, заболевания органов брюшной полости, синдром Гудпасчера, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, неврит зрительного нерва, склеродермия, первичный билиарный цирроз, Синдром Рейтера, артериит Такаюсу, височный артериит, тепловая аутоиммунная гемолитическая анемия, гранулематоз Вегенера, псориаз, выпадение волос, болезнь Бехчета, хроническая усталость, вегетативное нервное расстройство, эндометриоз, интерстициальный цистит, нейромиотония, склеродермия, боль в области вульвы, трансплантация, переливание крови, аллергическая реакция, гиперчувствительность, гиперчувствительность I типа, аллергический конъюнктивит, аллергический ринит, атопический дерматит, астма, аппендицит, блефарит, бронхит, бронхит, бурсит, цервицит, холангит, холецистит, колит, колит, цистит, воспаление слезной железы, дерматит, дерматомиозит, энцефалит, эндокардит, эндометрит, энтерит, энтероколит, эпикондилит, эпидидимит, фасциит, фиброзный гистит, гастрит, гастроэнтерит, гепатит, гнойный гидраденит, ларингит, мастит, менингит, миелит, миокардит, миозит, нефрит, оварит, орхит, остит, отит, панкреатит, эпидемический паротит, перикардит, перитонит, фарингит, плеврит, флебит, пневмония, проктит, простатит, пиелонефрит, ринит, сальпингит, синусит, стоматит, синовит, тендинит, тонзиллит, увеит, вагинит, васкулит или вульвит.

Если пациент страдает раком, способ также может включать введение субъекту противораковых агентов в дополнение к соединению формулы А. Противораковые агенты согласно заявке могут быть ингибиторами сигнального пути митоген-активируемой про-теинкиназы, такими как U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, вортманнин и LY294002.

В настоящей заявке тоже раскрывается фармацевтическая композиция, включающая по меньшей мере соединение формулы А или по меньшей мере одно соединение формулы А и один или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

Более конкретно, фармацевтические композиции согласно настоящей заявке могут представлять собой композиции, пригодные для перорального, парентерального, назального, чрескожного или трансдермального, ректального, транслингвального, глазного или респираторного введения, особенно таблетки или пастилки, сублингвальные таблетки, саше, пакеты, желатиновые капсулы, глоссетты, пастилки, суппозитории, крем, мазь, гель для кожи, питьевые или инъекционные ампулы.

Дозировка может варьироваться в зависимости от пола пациента, возраста и массы тела, пути введения, характера показаний или любого сопутствующего лечения. Для одного или более применений диапазон дозировки составляет от 0,01 мг до 1 г каждые 24 ч.

Кроме того, в настоящей заявке раскрывается комбинация формулы А и одного или более противораковых агентов, выбранных из цитотоксических агентов, митотоксинов, антиметаболитов, ингибиторов протеасом и ингибиторов киназ, и применение такой комбинации для получения лекарственных средств для лечения рака.

Соединение согласно настоящей заявке также можно применять в сочетании с лучевой терапией для лечения рака.

Ожидается, что соединения формулы (а) также можно применять в качестве химиотерапевтических агентов в комбинации с терапевтическими агентами, при этом терапевтические агенты могут включать, но не ограничиваются ими, ингибиторы ангиогенеза, анти-пролиферативные агенты, другие ингибиторы киназ, другие ингибиторы рецепторной тирозинкиназы, ингибиторы киназы аутога, ингибиторы polo-подобной киназы, ингибиторы bcr-abl киназы, ингибиторы фактора роста, ингибиторы ЦОГ-2, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антимитотические агенты, алкилирующие агенты, антиметаболиты, интеркалированные антибиотики, платиносодержащие реагенты, ингибиторы фактора роста, ионизирующее излучение, ингибиторы клеточного цикла, ферменты, ингибиторы топоизомеразы, регулятор биологических реакций, иммуномодуляторы, иммунные агенты, антитела, гормональную терапию, витамин А / deltoid алкалоиды, ингибиторы протеасом, ингибиторы HSP-90, ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), аналоги пурина, аналоги пиримидина, ингибиторы MEK, ингибиторы CDK, ингибиторы рецептора ERBB2, ингибиторы mTOR, ингибиторы BCL, ингибиторы MCL и их комбинации, антитела PD1, антитела PDL1, антитела CTLA4, ингибиторы IDO, ингибиторы TDO, антагонисты A2a, ингибиторы аргиназы и другие противоопухолевые агенты.

Ингибиторы ангиогенеза могут включать, но не ограничиваются ими, ингибиторы EGFR, ингибиторы PDGFR, ингибиторы VEGFR, ингибиторы TTE2, ингибиторы IGF1R, ингибиторы матриксной металлопротеиназы-2 (MMP-2), ингибиторы матриксной метал-лопротеиназы-9 (MMP-9), аналоги реактивного белка тромбоцитов, такие как тромбоспондин-1 и N-Ac-Sar-Gly-Val-D-alloIle-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-NHCH₂CH₃ или их соли, и аналоги N-Ac-Sar-Gly-Val-D-alloIle-Thr-Nva-Ile-Arg-PrO-NHCH₂CH₃, такие как N-Ac-Gly-Val-D-AIle-Ser-GIn-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃ или их соли.

Примеры ингибиторов EGFR могут включать, но не ограничиваются ими, иресса (гефитиниб), тарцева (эрлотиниб или OSI-774), икотиниб, цетуксимаб (цетуксимаб), EMD-7200, ABX-EGF, HR3, антитело IgA, TP-38 (IVAX), слитый белок EGFR, вакцину EGF, AZD9291, CO1686, иммунолипосому против EGF и тикерб (рапатиниб).

Примеры ингибиторов PDGFR могут включать, но не ограничиваются ими, CP-673, 451 и CP-868596.

Примеры ингибиторов VEGFR могут включать, но не ограничиваются ими, авастин (бевацизумаб), сунитиниб (SU11248), нексавар (сорафениб, BAY43-9006), CP-547632, аци-тиниб (AG13736), апатиниб, каботиниб, пресса (вандетаниб, ZD 6474), AEE788, AZD-2171, ловушку VEGF, ваталаниб (PTK-787, ZK-222584), макуген, M862, пазопаниб (GW786034), BC-00016, ABT-869 и ангиозим.

Примеры аналогов тромбоспондина могут включать, но не ограничиваются ими, ABT-510.

Примеры ингибиторов BCL могут включать, но не ограничиваются ими, обатоклак и навитоклак, ABT199.

Примеры ингибиторов киназы аутога могут включать, но не ограничиваются ими, VX-680, AZD-1152 и MLN-8054. Примеры ингибиторов polo-подобных киназ могут включать, но не ограничиваются ими, BI-2536.

Примеры ингибиторов киназы BCR-ABL могут включать, но не ограничиваются ими, гливек (иматиниб), понатиниб, нилотиниб и дазатиниб (BMS354825).

Примеры реагентов, содержащих платину, могут включать, но не ограничиваются ими, цисплатин, карбоплатин, эплатин, лобоплатин, недаплатин, элоксатин (оксалиплатин) или салплатин (salplatin).

Примеры ингибиторов mTOR могут включать, но не ограничиваются ими, CCI-779, рапамицин, темсиролимус, эверолимус, RAD001, INK-128 и ридафоролимус.

Примеры ингибиторов HSP-90 могут включать, но не ограничиваются ими, гелда-намицин, радицикол, 17-AAG, KOS-953, 17-DMAG, CNF-101, CNF-1010, 17-AAG-nab, NCS-683664, микограб, CNF-2024, PU3, PU24FC1, VER49009, IPI-504, SNX-2112 и STA-9090.

Примеры ингибиторов гистондеацетилазы (HDAC) могут включать, но не ограничиваются ими, субериоиланилидгидроксамовую кислоту (SANA), MS-275, вальпроевую кислоту, TSA, LAQ-824, трапосин, тубацин, тубастатин, ACY-1215 и депсипептид.

Примеры ингибиторов MEK могут включать, но не ограничиваются ими, PD325901, ARRY-142886, ARRY-438162 и PD98059.

Примеры ингибиторов CDK могут включать, но не ограничиваются ими, флавопи-ридол, MCS-5A, CVT-2584, селициклиб (CYC-202, R-роковитин), ZK-304709, PHA-690509, BMI-1040, GPC-286199, BMS-387032, PD0332991 и AZD-5438.

Примеры ингибиторов ЦОГ-2 могут включать, но не ограничиваются ими, CELEBREX™ (целекоксиб), парекоксиб, деракоксиб, ABT-963, МК-663 (эторикоксиб), COX-189 (лумиракоксиб), BMS347070, RS57067, NS-398, валдекоксиб, парекоксиб, рофе-коксиб, SD-8381, 4-метил-2-(3,4-диметилфенил)-1-(4-аминоссульфонил-фенил)-1h-пиррол, T-614, JTE-522, S-2474, SVT-2016, CT-3, SC-58125 и Arcoxia (эторикоксиб).

Примеры нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) могут включать, но не ограничиваются ими, амигезик, долобид, ибупрофен, орудис, релафен, фелден, алев (aleve), диклофенак, ин-

дометацин, клинорил, толектин, этодоловую кислоту (йодное число), торадол и дэйпро.

Примеры ингибиторов рецептора ERBB2 могут включать, но не ограничиваются ими, CP-724-714, CI-1033, (карнетиниб), герцептин (трастузумаб), омитарг (2C4, петузу-маб), TAK-165, GW-572016 (ионафарниб), GW-282974, ЕКВ-569, PI-166, dHER2 (вакцина HER2), APC8024 (вакцина HER2), биспецифическое антитело против HER / 2neu, B7.her21gG3, три функциональных биспецифических антитела к AS HER2, моноклональное антитело AR-209 и моноклональное антитело 2B-1.

Примеры алкилирующих агентов могут включать, но не ограничиваются ими, N-оксид азотистого иприта, циклофосфамид, ифосфамид, трофосфамид, хлорамбуцил, мел-фалан, бусульфан, диброманнитол, карбоквон, тиотепа, рамустин, нимустин, темозоломид, AMD-473, альтретамин, AP-5280, апазиковон, бросталицин, бендамустин, кармустин, эст-рамустин, фотемустин, глюфосфамид, KW-2170, малафосамид, митолактол и кармустин (BCNU), ломустин (CCNU), бусульфан, тресульфан, дакарбазин и темозоломид.

Примеры антиметаболитов могут включать, но не ограничиваются ими, метотрексат, нуклеозид 6-меркаптопурина, пуринетол, аналоги урацила, такие как 5-фторурацил (5-FU), отдельно или в комбинации с фолиевой кислотой, тегафур, UFT, дезоксифлуридин, кармофур, цитозин арабинозид, эноцитабин, S-I, алимта (пеметрексед динатрия, 1y231514, MTA), гемцитабин, флударабин, 5-азацитидин, капецитабин, кладрибин, клофарабин, де-цитабин, эфлорнитин, этинилцитидин, цитозин арабинозид, гидроксимочевину, TS-I, мел-фалан, неларабин, нолатрексед, лоратрок, окфосат, динатрий преметрексед, пентастатин, пелитрексол, ралтитрексед, триапин, триметрексет, арабинозил аденин, винкристин, винорелбин, микофеноловую кислоту, тиазолидин, рибавирин, EICAR, гидроксимочевину и дефероксамин.

Примеры антибиотиков могут включать, но не ограничиваются ими, арубицин, ак-тиномицин (например, актиномицин D), аминорубицин, аннамицин, доксорубицин, блео-мицин А, блеомицин В, даунбластин, доксорубицин, эльзамитруцин, эпирубицин, глау-бицин, идарубицин, митомицин С, неморубицин, зиностатин, пепломицин, пирарубицин, ребеккамицин, бутиловый эфир, стрептозоцин, валрубицин, зиностатин и их комбинации.

Примеры ингибиторов топоизомеразы могут включать, но не ограничиваются ими, один или несколько реагентов, выбранных из группы, состоящей из арубицина, амонафи-да, белотекана, камптотецина, 10-гидроксикамптотецина, 9-аминокамптотецина, дифломо-текана, камптозара, эдотекарина, элленса, этопозида, экзатекана, гиматекана, луртотекана, оратецина (Supergen), BN-80915, митоксантрона, пирарубицина, пиксантрона, рубитекана, собузоксана, SN-38, тафлупозида и топотекана.

Примеры антител могут включать, но не ограничиваются ими, ритуксимаб, цетук-симаб, бевацизумаб, трастузумаб, специфическое антитело CD40 и специфическое антитело IGF1R.

Примеры гормональной терапии могут включать, но не ограничиваются ими, экзе-местан (аромазин), лейпрорелина ацетат, анастрозол (аримидекс), фосрелин (золадекс), гозерелин, доксеркальциферол, фадрозол, форместан, тамоксифен, цитрат (тамоксифен), касодекс, абареликс, трелстар, финастерид, фулвестрант, торемифен, ралоксифен, лазо-фоксифен, летрозол, флутамид, бикалутамид, мегестрол, мифепристон, нилутамид, декса-метазон, преднизон и другие кортикостероиды.

Примеры витамина А / deltoids включают, но не ограничиваются ими, сеокальцит (ЕВ 1089, cb1093), lexcaltrol (КН 1060), фенретинид, алиретиноин, бексаротен и LGD-1550.

Примеры растительных алкалоидов могут включать, но не ограничиваются ими, винкристин, винбластин, виндезин и винорелбин.

Примеры ингибиторов протеасом могут включать, но не ограничиваются ими, бор-тезомиб (Vanke), MGL32, NPI-0052 и PR-171.

Примеры иммунных агентов могут включать, но не ограничиваются ими, интерферон и многие другие иммунные промоторы. Интерферон включает интерферон а, интерферон α -2а, интерферон α -2b, интерферон β , интерферон γ -1а, интерферон γ -1b (актим-мун) или интерферон γ -nl и их комбинации. Другие промоторы включают филграстин, лентинан, сизофилан, терацис, убенимекс, WF-10, альдеслуксин, алемтузумаб, ВАМ-002, декарбазин, даклизумаб, денилейкин, гемтузумаб, озогамин, ибритумомаб, имиквимод, ленограстим, лентинан, вакцина от меланомы (компания Согіха), молграмостим, Онсо-VAC-CL, саргарамостим, тасонермин, теклейкин, тималазин, тозитумумаб, вирулизин, Z-100, эпатузумаб, митумомаб, ореговомаб, пемтумомаб (γ -muHMFg1), провендж (компания dendreon), активатор STING, ингибитор IDO, ингибитор фермента метаболизма аргинина, антитело CTLA4 ((антиген цитотоксических лимфоцитов 4)) и реагенты, которые могут блокировать CTLA4, антитело PD1 или PD-L1 и другие ингибиторы белков контрольных точек иммунитета или антитела.

Примерами регуляторов биологического ответа могут быть агенты, которые регулируют защитные механизмы или биологические реакции живых организмов (такие как выживание, рост или дифференцировка тканевых клеток), чтобы направлять их к проявлению противоопухолевой активности. К таким препаратам относятся Крестин, лентинан, сизофран, пицибанил и убенимекс.

Примеры аналогов пиримидина могут включать, но не ограничиваются ими, 5-фто-рурацил, флоксурин, доксифлуридин, ратитрексед, цитозин арабинозид (цитозин араби-нозид С), цитозин арабинозид, флударабин и гемцитабин.

Примеры аналогов пурина могут включать, но не ограничиваются ими, пуринетол и тиогуанин.

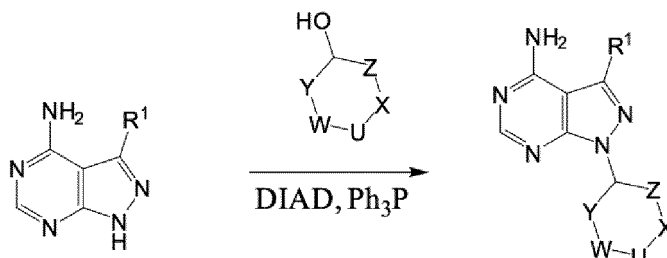
Примеры иммуномодуляторов могут включать, но не ограничиваются ими, талидо-мид и леналидомид.

Примеры антимитотических агентов могут включать, но не ограничиваются ими, паклитаксел, доцетаксел, альбумин паклитаксел (AbraXane), эпотилон D (KOS-862) и ZK-EPO.

Синтез

Соединения согласно настоящей заявке можно получить в соответствии со следующим уравнением.

Методики синтеза



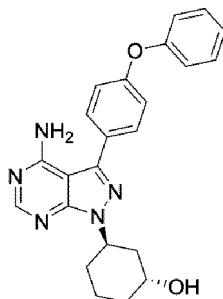
Соединения согласно настоящей заявке могут быть получены химическим синтезом, примеры которых описаны ниже. Следует понимать, что последовательность стадий в методиках может быть изменена, указанные конкретно реагенты, растворители и условия реакции могут быть заменены, если необходимо, фрагмент, склонный к реакции, может быть подвергнут защите и снятию защиты.

Следующие сокращения имеют значения, указанные ниже. DBU означает 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундекан-7-ен; DIBAL означает диизобутилалюминий гидрид; DIEA означает диизопропилэтиламин; DMAP означает N,N-диметиламинопиридин; DME означает 1,2-диметоксиэтан; ДМФА означает N,N-диметилформамид; DMPE означает 1,2-бис(ди-метилфосфино)этан; ДМСО означает диметилсульфоксид; DPPB означает 1,4-бис(дифенилфосфино)бутан; dppe обозначает 1,2-бис(дифенилфосфино)этан; dppe обозначает 1,2-бис(дифенилфосфино)этан; dppe обозначает 1,2-бис(дифенилфосфино)этан; dppe обозначает 1,2-бис(дифенилфосфино)этан; dppe обозначает 1,2-бис(дифенилфосфино)этан; DIAD означает диизопропилазодикарбоксилат; EDCI означает 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид; HATU означает гексафторфосфат 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилмочевины; HMPA означает гексаметилфосфорамид; IPA означает изопропанол; LDA обозначает диизопропиламинолитий; LHMSDS относится к бис(триметилсилил)аминолиту; LAN означает литийалюминийгидрид; NCS представляет собой N-хлорсукцинимид; PyBOP относится к бензотриазол-1-ил-окситрипиррол алкил фосфат бензотриазол гексафторфосфату; TDA-I представляет собой трис(2-(2-метоксиэтокси)этил)амин; ДХМ представляет собой дихлорметан; TEA означает триэтил-амин; TFA означает трифторуксусную кислоту; ТГФ означает тетрагидрофуран; NCS представляет собой N-хлорсукцинимид; NMM означает N-метилморфолин; NMP представляет собой N-метилпирролидон; PPh₃ означает трифенилфосфин, и rt обозначает комнатную температуру.

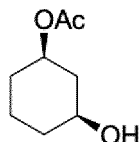
Соединение согласно заявке будет дополнительно проиллюстрировано ниже со ссылкой на конкретные примеры. Следует понимать, что эти примеры предназначены только для иллюстрации, но не для ограничения объема притязаний. Экспериментальные способы без особых условий, описанные в следующих примерах, обычно осуществляют в обычных условиях или в соответствии с инструкциями производителя.

Пример 1.

(1R,3R)-3-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1h-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)цикло-гекс-1-ол.



Стадия 1: (1R, 3S)-3-гидроксициклогексил ацетат.

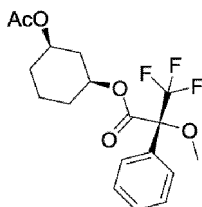


В атмосфере азота в высушенную двухгорлую колбу на 100 мл добавляли цис-1,3-циклогександиол

(1,00 г, 8,61 ммоль) и липазу *Candida Antarctica* (CALB) (180 мг). В другую двухгорлую колбу на 50 мл добавляли 4-хлорфенилацетат (2,20 г, 12,91 ммоль) и 30 мл толуола. После дегазации посредством N_2 в течение 5 минут, в двухгорлую колбу добавляли раствор толуола. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, и реакцию контролировали с помощью ТСХ. Реакция завершалась через 8 часов, и растворитель удаляли, неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (петролейный эфир: этилацетат = 3:1) с получением 1,2 г продукта, выход 88%.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 4,78-4,71(m, 1H), 3,74-3,67(m, 1H), 2,25-2,21(m, 1H), 2,05(s, 3H), 1,92-1,89(m, 2H), 1,83-1,80(m, 2H), 1,44-1,23(m, 4H).

Стадия 2: исследование оптической активности: (1S, 3R)-3-ацетоксициклогексил(R)-3,3,3-трифтор-2-метокси-2-фенилпропионат.

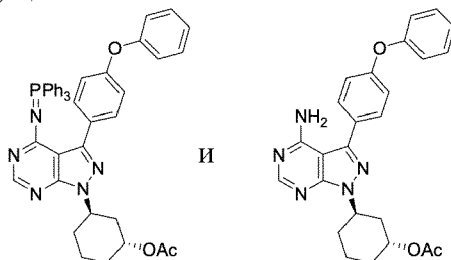


В колбу на 25 мл добавляли (1R, 3S)-3-гидроксициклогексил ацетат (15 мг, 0,10 ммоль), пиридин (15 мг, 0,19 ммоль) и 5 мл дихлорметана (ДХМ). В смесь добавляли (S)-3,3,3-трифтор-2-метокси-2-фенилпропионил хлорид (24 мг, 0,10 ммоль) в 2 мл ДХМ на ледяной бане, и контролировали с помощью ТСХ. Когда исходный материал был израсходован, реакционную смесь очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир: этилацетат = 3:1) с получением 35 мг продукта, выход 99%.

1H ЯМР (400 МГц, Ацетон- d_6): δ 7,56-7,54(m, 2H), 7,49-7,46(m, 3H), 5,13-5,06(m, 1H), 4,81-4,73(m, 1H), 3,57(s, 3H), 2,30-2,25(m, 1H), 2,08(m, 1H), 1,93(s, 3H), 1,90-1,84(m, 2H), 1,54-1,42(m, 3H), 1,40-1,29(m, 1H).

^{19}F ЯМР (400 МГц, Ацетон- d_6): δ -72,71 (s).

Стадия 3: циклогексил (1R, 3R)-3-(3-(4-феноксифенил)-4-((трифенил-5-фосфиниден)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил ацетат и (1R, 3R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)ацетат.



В высушенную трехгорлую колбу на 250 мл добавляли PPh_3 (12,44 г, 47,41 ммоль) и 150 мл сверхсухого ТГФ и помещали на ледяную баню. После охлаждения до $0^\circ C$ в систему по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (9,59 г, 47,41 ммоль). После добавления смесь перемешивали еще 40 мин. Осаждалось белое твердое вещество, и смесь перемешивали еще 10 мин. К полученному раствору последовательно добавляли 3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (6,04 г, 19,91 ммоль) и (1R, 3S)-3-гидроксициклогексил ацетат (3,00 г, 18,96 ммоль). После добавления реакционная система становилась прозрачной янтарного цвета. Реакционный раствор перемешивали в течение ночи, и ТСХ показала, что реакция завершилась. Для гашения реакции добавляли 5 мл насыщенного хлорида аммония. ТГФ удаляли, и для разделения добавляли 100 мл ДХМ и 50 мл солевого раствора. Для экстракции применяли ДХМ (50 мл \times 2). Объединенную органическую фазу сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрации фильтрат смешивали с силикагелем. Смесь очищали на колонке с силикагелем (петролейный эфир (содержащий 10% дихлорметана): этилацетат = 100:1-100:2) с получением 3,00 г (1R, 3R)-3-(3-(4-феноксифенил)-4-(трифенил-5-фосфиниден)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил ацетата, выход 20%; дихлорметан: метанол = 100:1-100:2 применяли с получением 3,40 г (1R, 3R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил ацетата, выход 40%.

(1R,3R)-3-(3-(4-феноксифенил)-4-((трифенил-5-фосфино)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил):

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,43-8,40(d, 2H), 8,07(s, 1H), 7,81-7,78(m, 6H), 7,52-7,50(m, 3H), 7,43-7,37(m, 8H), 7,13-7,07(m, 5H), 5,35(m, 1H), 5,12-5,08(m, 1H), 2,57-2,50(m, 1H), 2,19-2,15(m, 1H), 2,19(s, 3H), 1,9-1,98(m, 1H), 1,93-1,90(m, 1H), 1,84-1,74(m, 1H), 1,66-1,61(m, 1H), 1,43-1,40(m, 1H).

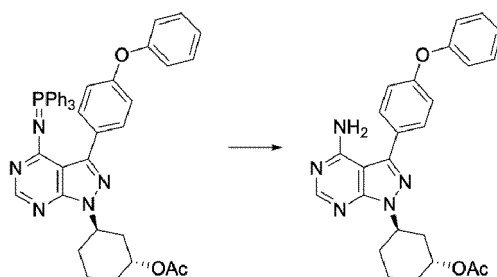
MS ESI: m/z = 704, $[M+H]^+$.

(1R,3R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил ацетат:

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,39(s, 1H), 7,67-7,64(m, 2H), 7,41-7,37(m, 2H), 7,17-7,14(m, 3H), 7,09-7,07(m, 2H), 5,52(brs, 2H), 5,35-5,30(m, 1H), 5,18-5,10(m, 1H), 2,51-2,44(m, 1H), 2,23-2,20(m, 1H), 2,13(s, 3H), 2,11-2,08(m, 2H), 1,97-1,77(m, 4H), 1,66-1,58(m, 1H).

MS ESI: m/z = 444, $[M+H]^+$.

Стадия 4: циклогексил (1R, 3R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)ацетат.

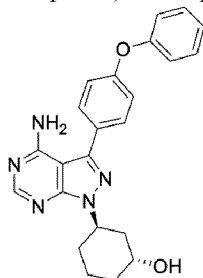


В высушенную колбу на 25 мл добавляли (1R, 3R)-3-(3-(4-феноксифенил)-4-((три-фенил-5-фосфин)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) (0,30 г, 0,43 ммоль) и 5 мл перемешанного раствора (уксусная кислота / вода, об./об. = 1/1). Смесь нагревали с обратным холодильником, и контролировали с помощью ТСХ. После того, как исходный материал был израсходован, смесь экстрагировали посредством ДХМ (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу очищали с помощью колонки с силикагелем (дихлорметан: метанол = 100:1 ~ 100:2) с получением 180 мг продукта, выход 95%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,39(s, 1H), 7,67-7,64(m, 2H), 7,41-7,37(m, 2H), 7,17-7,14(m, 3H), 7,09-7,07(m, 2H), 5,52(brs, 2H), 5,35-5,30(m, 1H), 5,18-5,10(m, 1H), 2,51-2,44(m, 1H), 2,23-2,20(m, 1H), 2,13(s, 3H), 2,11-2,08(m, 2H), 1,97-1,77(m, 4H), 1,66-1,58(m, 1H).

MS ESI: m/z = 444, [M+H]⁺.

Стадия 5: (1R,3R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-ол.



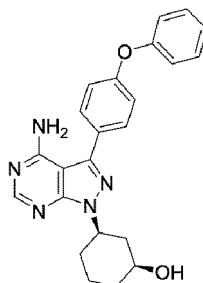
В высушенную колбу на 50 мл добавляли (1R, 3R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил ацетат (1,50 г, 3,38 ммоль) и 30 мл MeOH. Безводный LiOH (0,25 г, 10,28 ммоль) добавляли при перемешивании, и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что реакция окончена. Реакционную систему фильтровали для удаления LiOH и смешивали с силикагелем. Полученный раствор очищали на колонке с силикагелем с получением 1,3 г продукта, выход 96%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,36(s, 1H), 7,67-7,63(m, 2H), 7,41-7,37(m, 2H), 7,19-7,14(m, 3H), 7,09-7,07(m, 2H), 5,67(brs, 2H), 5,28-5,23(m, 1H), 4,40(m, 1H), 2,41-2,34(m, 1H), 2,15-2,07(m, 4H), 1,84-1,73(m, 2H), 1,69-1,61(m, 1H).

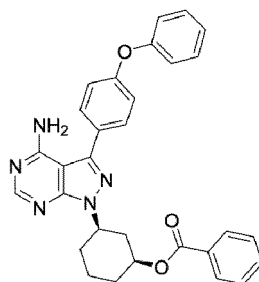
MS ESI: m/z = 402, [M+H]⁺.

Пример 2.

(1S, 3R)-3-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-ол.



Стадия 1: циклогексил (1S, 3R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензоат.



В высушенную колбу на 25 мл добавляли PPh_3 (131 мг, 0,50 ммоль) и 10 мл ТГФ. Смесь перемешивали до прозрачности, и в колбу на ледяной бане по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (101 мг, 0,50 ммоль). Полученный раствор выдерживали при 5°C для проведения реакции в течение 1 ч. Осаждалось белое твердое вещество. После дополнительного перемешивания в течение 10 мин, в реакционную систему по каплям добавляли смесь бензойной кислоты (61 мг, 0,50 ммоль) и (1R, 3R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-ола (100 мг, 0,25 ммоль) в ТГФ, затем удаляли ледяную баню. Реакционный раствор нагревали до комнатной температуры и проводили реакцию в течение 2 ч, ТСХ показала окончание реакции. Добавляли силикагель, сушили центрифугированием и очищали на колонке с силикагелем (ДХМ: MeOH = 100:1-100:2) с получением 110 мг продукта, выход 87%.

^1H ЯМР (400 МГц, Ацетон- d_6): δ 8,27(s, 1H), 8,05-8,03(m, 2H), 7,78-7,74(m, 2H), 7,64-7,61(m, 1H), 7,52-7,48(m, 2H), 7,46-7,42(m, 2H), 7,21-7,17(m, 3H), 7,13-7,11(m, 2H), 6,38(brs, 2H), 5,25-5,17(m, 1H), 5,04-4,96(m, 1H), 2,50-2,45(m, 1H), 2,42-2,30(m, 1H), 2,28-2,20(m, 1H), 2,18-2,11(m, 1H), 1,76-1,66(m, 4H).

MS ESI: m/z = 506, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: (1S, 3R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-ол.

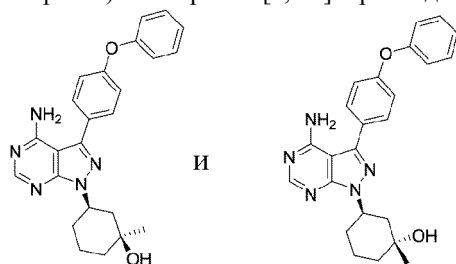
В высушенную колбу на 25 мл добавляли циклогексил (1S, 3R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензоат (100 мг, 0,20 ммоль) и 5 мл метанол. Порциями добавляли безводный гидроксид лития (14 мг, 0,59 ммоль), затем смесь перемешивали в течение ночи. ТСХ показала, что реакция окончена. Смесь фильтровали для удаления гидроксида лития и смешивали с силикагелем, центрифугировали, и очищали на колонке с силикагелем (ДХМ: MeOH = 100:2-100:3) с получением 75 мг продукта, выход 94%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,38(s, 1H), 7,67-7,64(m, 2H), 7,41-7,37(m, 2H), 7,17-7,14(m, 3H), 7,09-7,07(m, 2H), 5,47(brs, 2H), 4,94-4,87(m, 1H), 3,91-3,86(m, 1H), 2,37-2,33(m, 1H), 2,21-2,12(m, 2H), 2,03-1,6(m, 4H), 1,52-1,44(m, 1H).

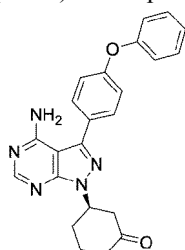
MS ESI: m/z = 402, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 3.

(1S,3R)-3-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-метилциклогексан-1-ол и (1R, 3R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-метилциклогексан-1-ол.



Стадия 1: (R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-он.



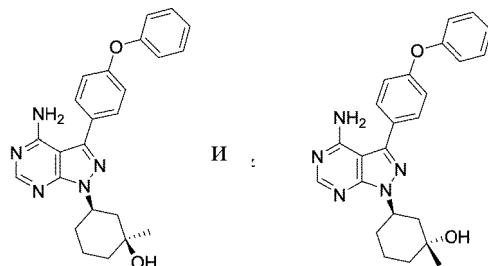
В высушенную колбу на 25 мл добавляли (1R, 3R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-ол (0,30 г, 0,68 ммоль) и 5 мл сверхсухого дихлорметана. Колбу помещали в ледяную баню и добавляли реагент Десса-Мартина (0,43 г, 1,02 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи и контролировали с помощью ТСХ. 0,5 эквивалента реагента Десса-Мартина добавляли, если ингредиент не был использован. Когда реакция была завершена, полученный раствор фильтровали для удаления белого нерастворимого вещества и смешивали с силикагелем. Колонку с силикагелем

(ДХМ: MeOH = 100: 1) применяли для очистки с получением 230 мг продукта, выход 85%.

^1H ЯМР (400 МГц, Ацетон- d_6): δ 8,26(s, 1H), 7,76-7,74(m, 2H), 7,46-7,42(m, 2H), 7,21-7,11 (m, 5H), 6,40(brs, 2H), 5,28-5,21(m, 1H), 3,18-3,09(m, 1H), 2,76-2,72(m, 1H), 2,57-2,49(m, 1H), 2,42-2,33(m, 2H), 2,25-2,08(m, 2H), 1,91-1,80(m, 1H).

MS ESI: $m/z = 400$, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: (1S,3R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-метилциклогексан-1-ол и (1R, 3R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-метилциклогексан-1-ол.



В высушенную колбу на 25 мл добавляли безводный хлорид церия (0,35 г, 1,41 ммоль) и 5 мл сверхсухого ТГФ в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Колбу помещали в баню с сухим льдом и этанолом для охлаждения примерно до -70°C , медленно добавляли 1M раствор метиллития в эфире (1,41 мл, 1,41 ммоль). После проведения реакции в течение 90 мин при указанной температуре в реакционную систему добавляли 2 мл раствора (R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-она (0,12 г, 0,35 ммоль) в сверхсухом ТГФ, и затем продолжали реакцию в течение 6 ч. ТСХ показала, что реакция окончена. Раствор перемешивали с силикагелем, центрифугировали, и очищали на колонке с силикагелем с последовательным получением 50 мг Примера 3А: (1s, 3R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-метилциклогексан-1-ол; 50 мг Примера 3В: (1R, 3R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-метилциклогексан-1-ол, общий выход: 68%.

Пример 3А.

^1H ЯМР (400 МГц, Ацетон- d_6): δ 8,25(s, 1H), 7,76-7,74(m, 2H), 7,46-7,42(m, 2H), 7,21-7,16(m, 3H), 7,13-7,11(m, 2H), 6,36(brs, 2H), 4,97-4,89(m, 1H), 3,96(brs, 1H), 2,29-2,23(m, 1H), 2,01-1,86(m, 4H), 1,74-1,71(m, 1H), 1,62-1,56(m, 2H), 1,35(s, 3H).

MS ESI: $m/z = 416,2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

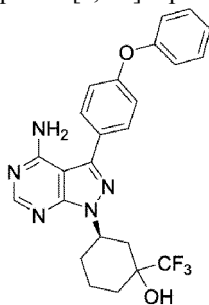
Пример 3В.

^1H ЯМР (400 МГц, Ацетон- d_6): δ 8,24(s, 1H), 7,76-7,74(m, 2H), 7,46-7,42(m, 2H), 7,21-7,15(m, 3H), 7,13-7,11(m, 2H), 6,32(brs, 2H), 5,27-5,19(m, 1H), 3,49(brs, 1H), 2,18-2,12(m, 1H), 1,98-1,91(m, 4H), 1,72-1,69(m, 2H), 1,49-1,41(m, 1H), 1,29(s, 3H).

MS ESI: $m/z = 416,2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 4.

3-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-(трифтор-метил)циклогекс-1-ол.



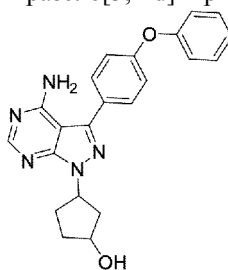
В высушенную колбу на 25 мл добавляли (R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-он (30 мг, 0,09 ммоль), трифторметилтриметилсилан (13 мг, 0,09 ммоль) и 2 мл ТГФ. Смесь перемешивали при комнатной температуре, и добавляли 3 мг фторида цезия (13 мг, 0,09 ммоль). После перемешивания в течение 3 ч при комнатной температуре добавляли 2 мл 4 н. HCl и перемешивали в течение 2 ч, затем добавляли 5 мл H_2O и экстрагировали ДХМ (5 мл \times 2). Объединенную органическую фазу сушили с помощью безводного сульфата натрия, и перемешивали с силикагелем, очищали с помощью колонки с силикагелем (ДХМ: MeOH = 100:1-100:2) с получением 10 мг продукта, выход 21%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,47(s, 1H), 8,08(brs, 1H), 7,71-7,70(m, 2H), 7,47-7,38(m, 2H), 7,21-7,08(m, 5H), 5,66(brs, 2H), 5,47(s, 1H), 2,42-2,41(m, 2H), 2,1-2,0(m, 3H), 1,9-1,85(m, 2H), 1,75-1,72(m, 1H).

MS ESI: $m/z = 470,17$, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 5.

3-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-метилциклопентанол.



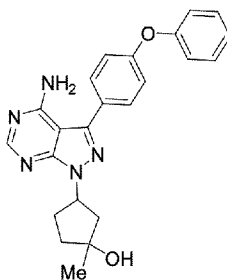
3-(4-Феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (600 мг, 2,00 ммоль) и 1,3-циклопентандиол (200 мг, 2,00 ммоль), и PPh_3 (924 мг, 3,50 ммоль) растворяли в 20 мл безводного ТГФ. Смесь перемешивали на ледяной бане, и по каплям добавляли изопропил азодикарбоксилат (712 мг, 3,50 ммоль). После добавления полученный раствор дополнительно перемешивали в течение 1 ч на ледяной бане, ТСХ показала, что сырье израсходовано. Реакционный раствор концентрировали и очищали через колонку с силикагелем (ДХМ: $\text{MeOH} = 20: 1$) с получением 500 мг продукта, выход 64%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,24(s, 1H), 7,68-7,66(m, 2H), 7,46-7,42(m, 2H), 7,21-7,12(m, 5H), 5,22-5,14(m, 1H), 4,94(d, 1H), 4,24-4,20(m, 1H), 2,43-2,36(m, 1H), 2,21-2,14(m, 1H), 2,08-2,00(m, 2H), 1,92-1,84(m, 1H), 1,82-1,74(m, 1H).

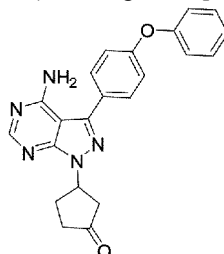
MS ESI: $m/z = 388,1$, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 6.

3-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-метилциклопентанол.



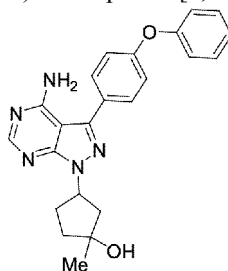
Стадия 1: 3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентанол.



Соединение примера 5 растворяли в 15 мл ДХМ. В реакционную систему добавляли оксидант Десса-Мартина (548 мг, 1,29 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч, затем добавляли окислитель Десса-Мартина (273 мг, 0,64 ммоль). Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После того, как исходный материал был израсходован, добавляли 5 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия для гашения реакции. Смесь разделяли и экстрагировали ДХМ (20 мл \times 1). Объединенную органическую фазу сушили и фильтровали. После концентрирования остаток очищали на колонке с силикагелем с получением 500 мг продукта, выход 100%.

MS ESI: $m/z = 386,1$, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-метилциклопентанол.



В высушенную двухгорлую колбу на 25 мл добавляли безводный хлорид церия (153 мг, 0,62 ммоль) и 10 мл сверхсухого ТГФ. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную

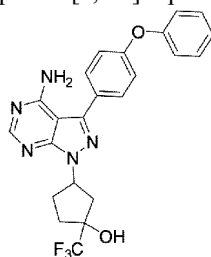
систему помещали в баню с сухим льдом и этанолом для охлаждения до -75°C , а затем по каплям добавляли раствор метиллития в этиловом эфире (1,33 м, 0,48 мл, 0,62 ммоль). Полученный раствор дополнительно перемешивали в течение 1 ч перед добавлением по каплям 3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентанона в ТГФ (40 мг, 0,1 ммоль / 0,5 мл ТГФ). После добавления, проводили дополнительную реакцию реакционного раствора в течение 1,5 ч, и ТСХ показала образование нового ингредиента. Для гашения реакции добавляли 10 мл насыщенного хлорида аммония, и экстрагировали этилацетатом (20 мл \times 1). Органическую фазу сушили с помощью безводного сульфата натрия и фильтровали. После концентрирования остаток очищали на колонке с силикагелем с получением 6 мг продукта, выход 15%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,36(s, 1H), 7,65(m, 2H), 7,41-7,37(m, 2H), 7,19-7,14(m, 3H), 7,08(m, 2H), 5,71-5,63(m, 1H), 5,60(brs, 2H), 2,52-2,45(m, 1H), 2,42-2,37(m, 1H), 2,28-2,11 (m, 4H), 1,52(s, 3H).

MS ESI: $m/z = 402,1$, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 7.

3-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-(трифторметил)циклопентанол.



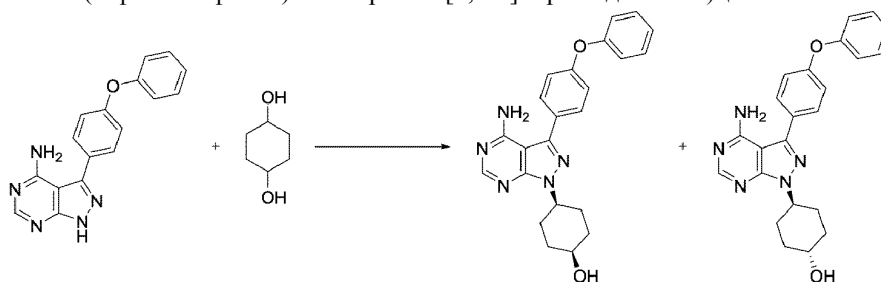
В колбу добавляли 3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) циклопентанон (39 мг, 0,10 ммоль), фторид цезия (0,15 мг), трифтор-метилтриметилсилан (15 мг, 0,10 ммоль) и 1 мл сверхсухого ТГФ. Бесцветный раствор стал оранжевым, и его перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. К смеси добавляли 4 н. водный раствор хлористоводородной кислоты (0,06 мл) и продолжали перемешивать в течение 2 ч. ТСХ и ЖХМС совместно показали, что реакция завершилась. Реакционный раствор гасили с применением 2 мл H_2O и экстрагировали EtOAc (этилацетат) (5 мл \times 3). Объединенную органическую фазу сушили с помощью безводного сульфата натрия и фильтровали. После концентрирования остаток очищали на колонке с силикагелем с получением 10 мг продукта, выход 22%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,36(s, 1H), 7,63(m, 2H), 7,42-7,37(m, 2H), 7,20-7,17(m, 1H), 7,16-7,13(m, 2H), 7,10-7,07(m, 2H), 5,70(brs, 2H), 5,55-5,50(m, 1H), 2,76-2,69(m, 1H), 2,56-2,49(m, 1H), 2,40(m, 1H), 2,36-2,30(m, 1H), 2,15-2,11(m, 2H).

MS ESI: $m/z = 456,1$, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 8.

(1s,4S)-4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)цикло-гексан-1-ол и (1R,4R)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексан-1-ол.



В высушенную двухгорлую колбу на 50 мл добавляли PPh_3 (0,52 г, 1,98 ммоль) и 15 мл сверхсухого ТГФ, и охлаждали на ледяной этанольной бане. Затем в систему по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (0,40 г, 0,39 мл, 1,98 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 30 мин при той же температуре, пока реакционная система не превратилась в белый осадок. 3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,30 г, 0,99 ммоль) и 1,4-циклогександиол (цис: транс = 1:0,7, ЯМР) (114 мг, 0,99 ммоль) в 10 мл ТГФ добавляли в полученный раствор для проведения реакции в течение 30 мин, и ТСХ показала, что 1,4-циклогександиол израсходован. В раствор добавляли 20 мл насыщенного хлорида аммония. Большую часть ТГФ удаляли и экстрагировали ДХМ (20 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл \times 1) и сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрования добавляли силика-гель. Смесь очищали на колонке с силикагелем (MeOH / ДХМ) с получением 10 мг примера 8А (1s, 4S)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) цикло-гексан-1-ол, выход 22% (1% MeOH), и 30 мг примера 8В (1R, 4R)-4-(4-амино-3-(4-фенок-сифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) циклогексан-1-ол, выход 10% (2% MeOH).

Пример 8А.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,38(s, 1H), 7,67-7,63(m, 2H), 7,40-7,39(m, 2H), 7,19-7,07(m, 5H), 5,46(brs, 2H), 4,84-4,76(m, 1H), 3,86-3,79(m, 1H), 2,28-2,05(m, 6H), 1,57-1,56(m, 2H).

MS ESI: $m/z = 402$, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

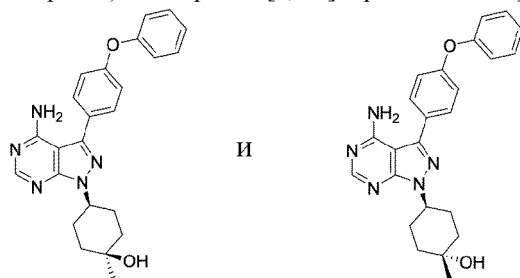
Пример 8В.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,43(s, 1H), 7,48-7,41(m, 2H), 7,40-7,39(m, 2H), 7,28-7,27(m, 1H), 7,24-7,16(m, 4H), 5,24(brs, 2H), 4,22-4,16(m, 1H), 3,91-3,86(m, 1H), 2,45-2,35(m, 2H), 2,14-2,11(m, 2H), 1,95-1,92(m, 2H), 1,40-1,31(m, 2H).

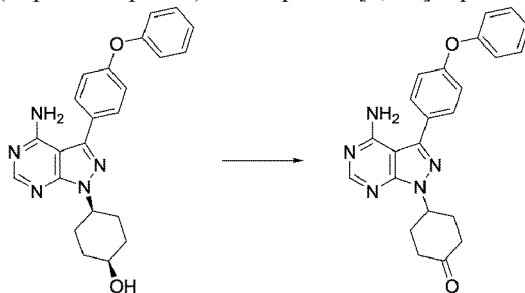
MS ESI: $m/z = 402$, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 9.

(1*s*,4*S*)-4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)-1-ме-тилциклогексан-1-ол и (1*R*,4*R*)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)-1-метилциклогексан-1-ол.

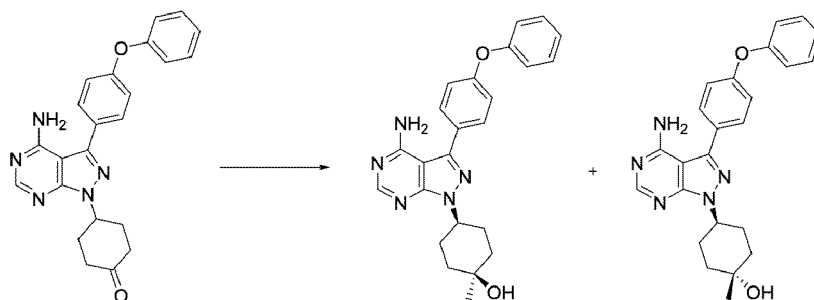


Стадия 1: 4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил] циклогексанон-1-он.



В высушенную колбу на 25 мл добавляли (1*s*, 4*S*)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил] циклогексан-1-ол (0,20 г, 0,45 ммоль) и 3 мл безводного ДХМ в атмосфере Ar . Колбу помещали в ледяную этанольную баню. 3 мл реагента Десса-Мартина (0,23 г, 0,53 ммоль) в ДХМ добавляли по каплям в колбу при перемешивании и затем перемешивали еще 5 часов. ТСХ показала, что реакция окончена. В реакционную систему добавляли силикагель среднего размера. Смесь очищали на колонке с силикагелем (ДХМ: $\text{MeOH} = 100:1$) с получением 150 мг продукта, выход 83%.

Стадия 2: (1*S*,4*S*)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)-1-метилциклогексан-1-ол и (1*R*,4*R*)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)-1-метилциклогексан-1-ол.



В высушенную колбу на 25 мл добавляли безводный хлорид церия (0,29 г, 1,18 ммоль) и 2 мл безводного ТГФ в атмосфере Ar . Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем помещали в баню с сухим льдом и этанолом для охлаждения до примерно -75°C . Полученный раствор медленно смешивали с 1*M* метиллитием (1,18 мл, 1,18 ммоль) в эфире. После реакции в течение 2 ч при -75°C , реакционную систему смешивали с 5 мл раствора 4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]циклогексанон-1-она в ТГФ (100 мг, 0,30 ммоль) и продолжили реакцию в течение 15 мин. Баню с сухим льдом и этанолом удаляли, и продолжали реакцию смеси в течение 1 ч (с естественным нагреванием до комнатной температуры). ТСХ показала, что реакция окончена. Реакционный раствор перемешивали с 15 мл 0,5 н. водным раствором HCl и экстрагировали ДХМ (10 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия

(10 мл×2), H₂O (20 мл×2) и соевым раствором (20 мл×1), и затем сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрования и концентрирования остаток очищали на колонке с силикагелем (ДХМ: MeOH = 100:1 ~ 100:2) с получением 50 мг примера 9А: (1s,4s)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-метилциклогексан-1-ол, выход 42%; 50 мг примера 9В: (1r,4r)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-метилциклогексан-1-ол, выход: 42%.

Пример 9А.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,37(s, 1H), 7,66(d, J=8,6 Гц, 2H), 7,39(t, J=8,0 Гц, 2H), 7,16(dd, J=12,2 Гц, 8,0 Гц, 3H), 7,08(d, J=7,7 Гц, 2H), 5,49(brs, 2H), 4,79-4,72 (m, 1H), 2,55-2,45(m, 2H), 1,94-1,79(m, 4H), 1,75-1,67(m, 2H), 1,32(s, 3H).

MS ESI: m/z = 416, [M+H]⁺.

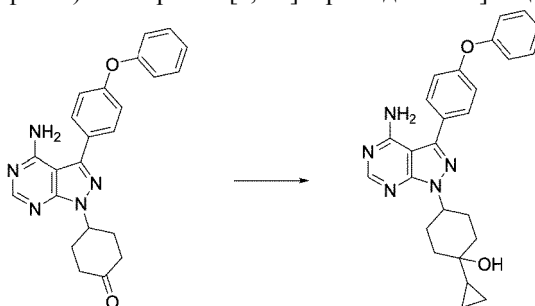
Пример 9В.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,37(s, 1H), 7,65(d, J=8,7 Гц, 2H), 7,39(dd, J=8,5, 7,5 Гц, 2H), 7,21-7,12(m, 3H), 7,08(dd, J=8,6, 1,0 Гц, 2H), 5,53(s, 2H), 4,91-4,76 (m, 1H), 2,33 -2,18(m, 2H), 2,09-2,01 (m, 2H), 1,92(d, J=12,8 Гц, 2H), 1,77(dd, J=13,1, 3,8 Гц, 2H), 1,43(s, 3H).

MS ESI: m/z = 416, [M+H]⁺.

Пример 10.

4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-циклопропилциклогексан-1-ол.



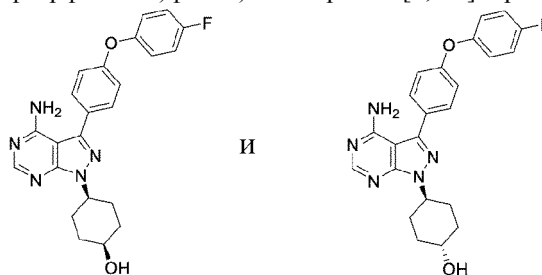
В высушенную двухгорлую колбу на 50 мл добавляли промежуточное соединение 4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-он (0,30 г, 0,75 ммоль) и 30 мл безводного ТГФ в атмосфере Ar. Реакционную колбу помещали в ледяную этанольную баню для охлаждения до -10°C. Затем в систему по каплям добавляли 1М циклопропилмагния бромид (7,51 мл, 7,51 ммоль) в ТГФ. После добавления ледяную этанольную баню удаляли для естественного нагревания до комнатной температуры. Продолжали осуществлять реакцию в полученном растворе в течение ночи. ТСХ показала, что реакция окончена. К раствору добавляли 10 мл 0,5 н. водного раствора HCl и экстрагировали ДХМ (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл × 3), H₂O (10 мл × 3) и соевым раствором (20 мл × 1), и затем сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрования и концентрирования остаток очищали на колонке с силикагелем (ДХМ: MeOH = 100:1 ~ 100:2) с получением 250 мг продукта, выход 65%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,35(s, 1H), 7,65(m, 2H), 7,45-7,32(m, 2H), 7,19-7,04(m, 5H), 5,70(brs, 2H), 4,98-4,84(m, 0,3H), 4,77(m, 0,7H), 2,67-2,44(m, 1,6H), 2,44-2,32(m, 0,75H), 2,18-1,53(m, 6H), 1,06-0,84 (m, 1H), 0,40(d, J=6,9 Гц, 4H).

MS ESI: m/z = 442, [M+H]⁺.

Пример 11.

(1s,4S)-4-(4-Амино-3-(4-(4-фторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-ол и (1R,4R)-4-(4-амино-3-(4-(4-фторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) циклогекс-1-ол.



Стадия 1: 1-бром-4-(4-фторфенокси) бензол.

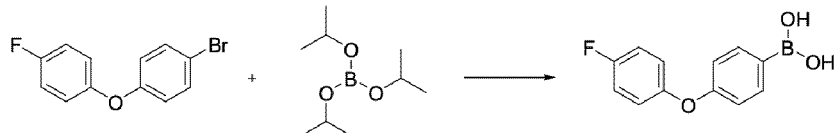


В высушенную трехгорлую колбу на 500 мл последовательно добавляли бромйод-бензол (30,00 г, 106,04 ммоль), 4-фторфенол (17,83 г, 159,06 ммоль), карбонат цезия (69,10 г, 212,08 ммоль), диметиламиноуксусную кислоту (0,82 г, 7,95 ммоль), йодид меди (0,40 г, 2,12 ммоль) и 350 мл 1,4-диоксана в ат-

мосфере Ag. Смесь нагревали до 90°C для осуществления реакции в течение 8 часов, и ТСХ показала, что реакция завершилась. К раствору добавляли 200 мл H₂O, разделяли и экстрагировали с применением EtOAc (50 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (300 мл × 1) и сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрования, полученный раствор смешивали с силикагелем и очищали на колонке с силикагелем (петролейный эфир) с получением 21,00 г продукта, выход 73%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,42(d, J=9,0 Гц, 2H), 7,08-7,00(m, 2H), 7,00-6,93(m, 2H), 6,84(d, J=9,0 Гц, 2H).

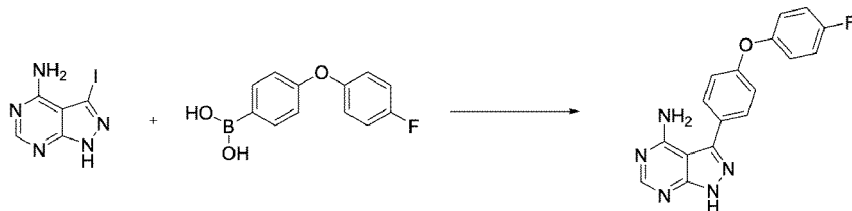
Стадия 2: (4-(4-фторфенокси)фенил)борная кислота.



В высушенную двухгорлую колбу на 250 мл добавляли промежуточное соединение 1-бром-4-(4-фторфенокси)бензол (2,00 г, 7,49 ммоль) и 100 мл безводного ТГФ, и охлаждали в бане с этанолом и сухим льдом. Реакционную систему медленно перемешивали с 2,4 М н-бутиллитием в н-гексане (4,06 мл, 9,73 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 40 минут. В систему по каплям добавляли триизопропоксибор. ТСХ показала, что реакция окончена. Реакционный раствор медленно выливали в 100 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (50 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (100 мл × 1) и сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрования и концентрирования, остаток очищали на колонке с силикагелем (петролейный эфир: этилацетат = 97:3 ~ 55:45) с получением 1,5 г продукта, выход 86%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,16(d, J=8,6 Гц, 2H), 7,10-6,94(m, 8H).

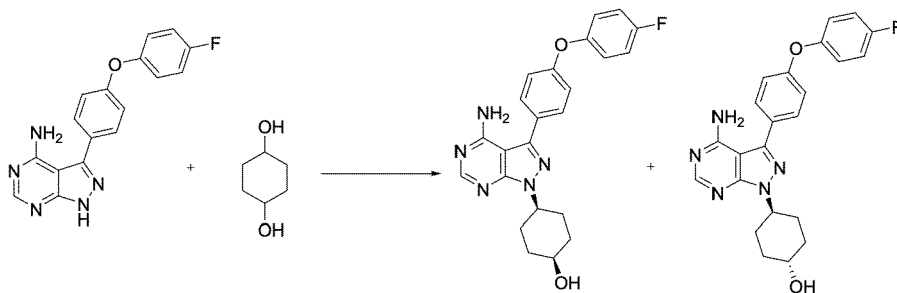
Стадия 3: 3-(4-(4-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.



В высушенную двухгорлую колбу на 25 мл добавляли 3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (5,00 г, 19,16 ммоль), промежуточное соединение (4-(4-фторфенокси)фенил)борную кислоту (8,89 г, 38,31 ммоль), и фосфат калия (12,20 г, 57,47 ммоль), 150 мл 1,4-диоксана и 50 мл H₂O, и с трехкратной заменой Ag добавляли тетра-трифенилфосфин палладия (3,32 г, 2,87 ммоль). Далее осуществляли трехкратную замену Ag в реакционной смеси, и нагревали и кипятили с обратным холодильником в течение трех часов. ТСХ показала, что реакция окончена. В реакционную систему добавляли 150 мл H₂O, перемешивали в течение 10 минут и фильтровали. Неочищенный продукт растирали с MeOH и EtOAc (MeOH: EtOAc = 1:5, 10 мл) с получением 4,31 г продукта, выход 70%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 13,45(s, 1H), 8,21(s, 1H), 7,66(d, J=8,5 Гц, 2H), 7,27(t, J=8,7 Гц, 2H), 7,21-7,16(m, 2H), 7,13(d, J=8,5 Гц, 2H), 6,74(brs, 2H). MS ESI: m/z = 322, [M+H]⁺.

Стадия 4: (1S, 4S)-4-(4-амино-3-(4-(4-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-ол и (1R,4R)-4-(4-амино-3-(4-(4-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-ол.



В высушенную двухгорлую колбу на 100 мл добавляли промежуточное соединение 3-(4-(4-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (1,00 г, 3,11 ммоль), 1,4-циклогександиол (цис: транс = 1:0,7, содержание по ЯМР) (0,72 г, 6,22 ммоль), PPh₃ (1,63 г, 6,22 ммоль) и 40 мл безводного ТГФ, и охлаждали на ледяной этанольной бане. Диизопропил азодикарбоксилат (1,26 г, 6,22 ммоль) медленно добавляли в смесь и перемешивали в течение ночи. ТСХ и ЖХМС показали, что реакция завершилась. В реакционный раствор добавляли 20 мл насыщенного раствора хлорида аммония для удаления

большей части ТГФ. В полученный раствор добавляли 20 мл H₂O и экстрагировали посредством ДХМ (30 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл×1), и сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрования, реакцию систему перемешивали с силикагелем и очищали на колонке с силикагелем с получением 700 мг примера 11А (1*s*,4*s*)-4-(4-амино-3-(4-(4-фторфенокси)фенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-ол, выход 53%; и 100 мг примера 11В (1*r*,4*r*)-4-(4-амино-3-(4-(4-фторфенокси)фенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-ол 100 мг, выход 8%.

Пример 11А:

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,34(*s*, 1H), 7,66(*d*, J=8,7 Гц, 2H), 7,10-7,06(*m*, 6H), 5,90(*brs*, 2H), 4,83-4,78(*m*, 1H), 4,12(*m*, 1H), 2,55-2,49(*m*, 2H), 2,01(*m*, 2H), 2,42-2,41(*m*, 2H), 2,04-1,99(*m*, 2H).

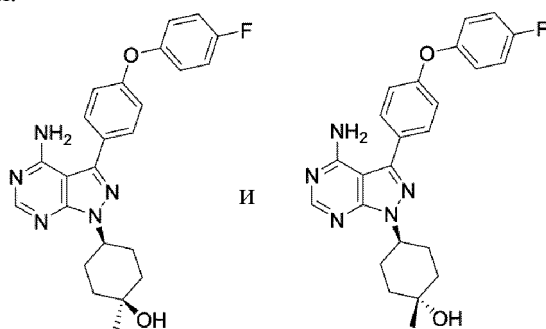
MS ESI: *m/z* = 420, [M+H]⁺.

Пример 11В:

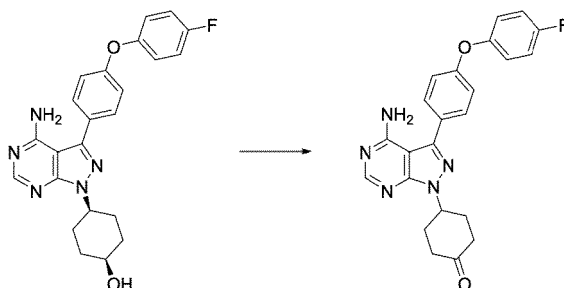
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,38(*s*, 1H), 7,64(*d*, J=8,7 Гц, 2H), 7,12-7,05(*m*, 6H), 5,45(*brs*, 2H), 4,82-4,76(*m*, 1H), 3,86 - 3,75(*m*, 2H), 2,27-2,05(*m*, 7H). MS ESI: *m/z* = 420, [M+H]⁺.

Пример 12.

(1*s*,4*S*)-4-(4-Амино-3-(4-(4-фторфенокси)фенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)-1-метилциклогекс-1-ол и (1*R*,4*R*)-4-(4-амино-3-(4-(4-фторфенокси)фенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)-1-метилциклогекс-1-ол.

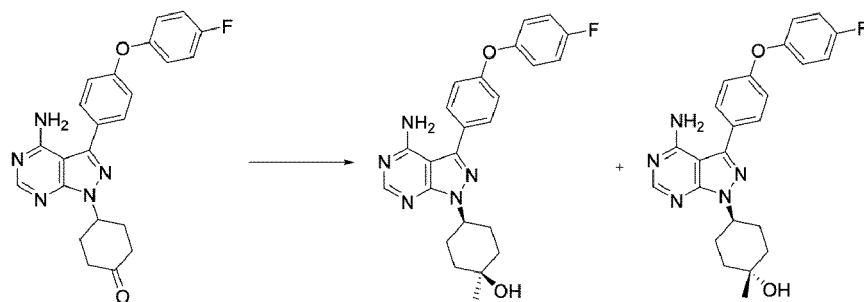


Стадия 1: 4-(4-амино-3-(4-фторфенокси)фенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-илциклогекс-1-он.



В высушенную двухгорлую колбу на 50 мл добавляли (1*s*,4*S*)-4-(4-амино-3-(4-(4-фторфенокси)фенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-ол (0,60 г, 1,43 ммоль) и 15 мл сверхсухого ДХМ в атмосфере Ar, охлаждали на холодной этанольной бане, и затем по каплям добавляли 15 мл реагента Десса-Мартина (0,72 г, 1,69 ммоль) в ДХМ. Продолжали реакцию смеси в течение 4 ч. ЖХМС показала, что реакция завершилась. В реакцию систему добавляли 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Полученный раствор экстрагировали посредством ДХМ (15 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл × 1), сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрования и концентрирования остаток очищали на колонке с силикагелем (ДХМ: MeOH= 100:1,2-100:4) с получением 500 мг, выход 83%. MS ESI: *m/z* =418, [M+H]⁺.

Стадия 2: (1*s*,4*s*)-4-(4-амино-3-(4-(4-фторфенокси) фенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)-1-метилциклогекс-1-ол и (1*R*, 4*R*)-4-(4-амино-3-(4-(4-фторфенокси) фенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)-1-метилциклогекс-1-ол.



В высушенную двухгорлую колбу на 25 мл добавляли безводный хлорид церия (0,29 г, 1,18 ммоль) и 3 мл безводного ТГФ в атмосфере Ar. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и помещали в баню с сухим льдом и этанолом для охлаждения до примерно -70°C . По каплям добавляли 1,6 М раствор метиллития в эфире (1,18 мл, 1,18 ммоль), и полученный раствор перемешивали при температуре в течение 1 ч. 3 мл 4-(4-амино-3-(4-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-илциклогекс-1-она (0,10 г, 0,24 ммоль) в ТГФ по каплям добавляли в раствор, и продолжали перемешивание в течение 1,5 ч. ТСХ показала, что реакция окончена. Реакцию гасили с применением 3 мл насыщенного раствора хлорида аммония, удаляли ТГФ, и экстрагировали EtOAc (5 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (5 мл \times 2) и затем сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрования добавляли силикагель. Остаток очищали на колонке с силикагелем (ДХМ: MeOH = 100: 1,2~100: 5~100: 10) с получением 25 мг Примера 12А: (1s, 4s)-4-(4-амино-3-(4-фторфенокси) фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-метилциклогекс-1-ол, выход 25%; 23 мг Примера 12В: (1r, 4r)-4-(4-амино-3-(4-фторфенокси) фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-метилциклогекс-1-ол, выход: 23%.

Пример 12А:

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,34(s, 1H), 7,66-7,64(d, 2H), 7,12-7,05(m, 6H), 5,73(brs, 2H), 4,79-4,71(m, 1H), 2,54-2,44(m, 2H), 1,91-1,84(m, 4H), 1,72-1,66(m, 2H), 1,32(s, 3H).

MS ESI: $m/z = 434$, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

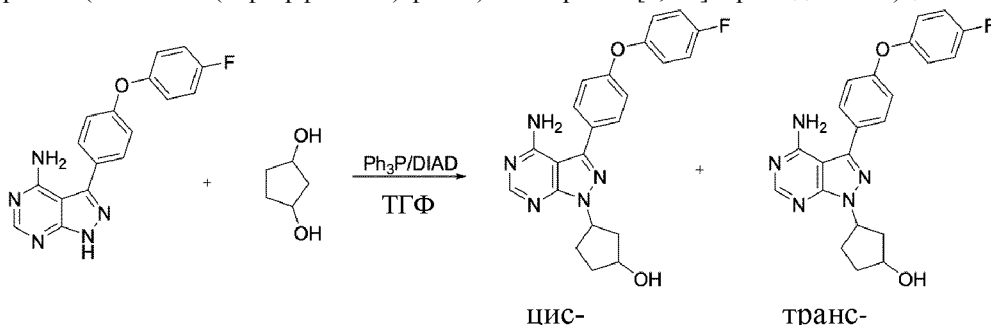
Пример 12В:

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,37(s, 1H), 7,66-7,64(d, 2H), 7,13-7,06(m, 6H), 5,58(brs, 2H), 4,88-4,80(m, 1H), 2,30-2,20(m, 2H), 2,07-2,03(m, 2H), 1,93-1,90(m, 2H), 1,79-1,72(m, 2H), 1,43(s, 3H).

MS ESI: $m/z = 434$, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 13.

(\pm) Цис-3-(4-амино-3-(4-(4-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентан-1-ол и (\pm) транс-3-(4-амино-3-(4-фторфенокси) фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентан-1-ол.



В высушенную трехгорлую колбу на 100 мл добавляли промежуточные соединения 3-(4-(4-фторфенокси) фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (3,10 г, 9,65 ммоль) и PPh_3 (2,56 г, 9,74 ммоль) в атмосфере Ar, и осуществляли трехкратную замену Ar, и затем помещали ледяную этанольную баню. Добавляли 10 мл 1,3-циклопентандиола (0,99 г, 9,65 ммоль) в сверхсухом ТГФ, а затем в реакционную систему медленно по каплям добавляли динизопропилазодикарбоксилат (0,99 г, 9,65 ммоль). Проводили реакцию полученного раствора в течение 3 ч, и ЖХМС показала, что реакция завершилась. Раствор выливали в 130 мл H_2O и затем экстрагировали EtOAc (100 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (200 мл \times 1) и затем сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрования и концентрирования, остаток очищали на колонке с силикагелем с получением 1,8 г Примера 13А: (\pm) цис-3-(4-амино-3-(4-(4-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентан-1-ол, выход 46%; 200 мг примера 13В: (\pm) транс-3-(4-амино-3-(4-(4-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентан-1-ол, выход: 5%.

Пример 13А:

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,38(s, 1H), 7,63(m, 2H), 7,15-6,97(m, 6H), 5,56(brs, 2H), 5,47(m, 1H), 4,44(s, 1H), 2,52-2,34 (m, 2H), 2,32-2,16(m, 1H), 2,20(m, 1H), 2,12-2,00(m, 1H), 1,92-1,81(m, 1H).

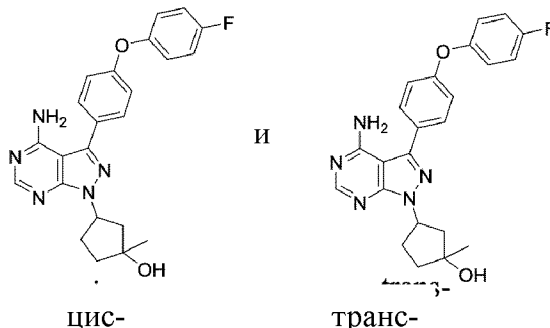
MS ESI: $m/z = 406$, $[M+H]^+$.

Пример 13B:

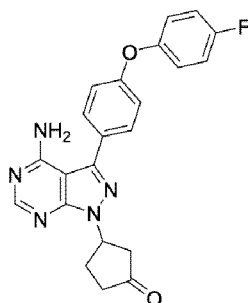
MS ESI: $m/z = 406$, $[M+H]^+$.

Пример 14.

(±) Цис-3-(4-амино-3-(4-(4-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-метилциклопентан-1-ол и (±) транс-3-(4-амино-3-(4-(4-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-метилциклопентан-1-ол.



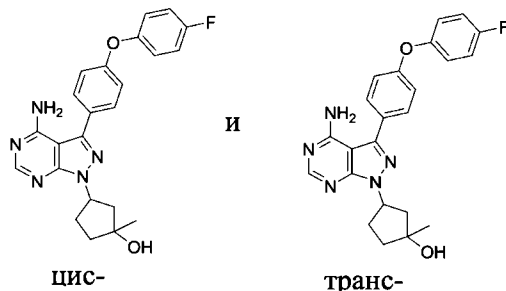
Стадия 1: 3-(4-амино-3-(4-(4-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентан-1-он.



В высушенную двухгорлую колбу на 50 мл добавляли (±) цис-3-(4-амино-3-(4-(4-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентан-1-ол (0,50 г, 1,23 ммоль) и 15 мл сверхсухого ДХМ в атмосфере Ag . Колбу охлаждали на ледяной этанольной бане. К смеси по каплям добавляли 15 мл раствора реагента Десса-Мартина (0,62 г, 1,46 ммоль) в ДХМ. Продолжали осуществлять реакцию в полученном растворе и контролировали с помощью ЖХМС. После израсходования исходного материала в систему добавляли 10 мл насыщенного хлорида аммония, и затем экстрагировали с помощью ДХМ (15 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (30 мл \times 1) и затем сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрования добавляли силикагель. Остаток очищали на колонке с силикагелем (ДХМ: MeOH = 100:1,2-100:5) с получением 430 мг продукта, выход 86%.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,38(s, 1H), 7,63(m, 2H), 7,14-7,01(m, 6H), 5,69-5,62(m, 1H), 5,58(brs, 2H), 3,02-2,96(m, 1H), 2,82-2,68(m, 2H), 2,60-2,54(m, 2H), 2,45-2,32(m, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$): δ -118,79(s). MS ESI: $m/z = 404$, $[M+H]^+$.

Стадия 2: (±) цис-3-(4-амино-3-(4-(4-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-метилциклопентан-1-ол и (±) транс-3-(4-амино-3-(4-(4-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-метилциклопентан-1-ол.



В высушенную колбу на 25 мл добавляли безводный хлорид церия (0,49 г, 1,98 ммоль) и 3 мл безводного ТГФ в атмосфере Ag , и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Колбу помещали в баню с сухим льдом и этанолом для охлаждения примерно до $-70^\circ C$, затем медленно по каплям добавляли 1,6 М раствор метиллита в эфире (1,24 мл, 1,98 ммоль). После проведения реакции в течение 1 ч при той же температуре, по каплям добавляли 3 мл промежуточного соединения 3-(4-амино-3-(4-

фторфенокси) фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) циклопентан-1-она (0,20 г, 0,50 ммоль) в ТГФ, и затем продолжали реакцию в течение 1,5 ч. ТСХ показала, что реакция окончена. Реакционный раствор гасили с применением 3 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония, удаляли большую часть ТГФ, и экстрагировали EtOAc (5 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (5 мл×3) и затем сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрования добавляли силикагель. Остаток очищали на колонке с силикагелем (ДХМ: MeOH = 100:1,2-100:10) с получением 80 мг примера 14А: (±) цис-3-(4-амино-3-(4-(4-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-метилциклопентан-1-ол, выход 40%; 70 мг примера 14В: (±) транс-3-(4-амино-3-(4-(4-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-метилциклопентан-1-ол, выход: 35%.

Пример 14А:

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,39(s, 1H), 7,67-7,65(m, 2H), 7,13-7,05(m, 6H), 5,64 (brs, 2H), 5,54-5,48(m, 1H), 2,49-2,41(m, 1H), 2,39-2,33(m, 2H), 2,22-2,18 (m, 1H), 2,08-2,02 (m, 1H), 1,80-1,69 (m, 1H), 1,45(s, 3H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃): δ -118,82 (s).

MS ESI: m/z = 420, [M+H]⁺.

Пример 14В:

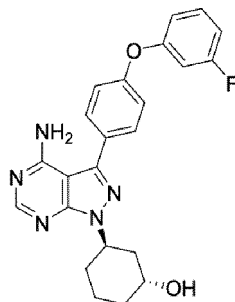
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,37(s, 1H), 7,66-7,64 (m, 2H), 7,13-7,03 (m, 6H), 5,71-5,63(m, 1H), 5,49(brs, 2H), 2,52-2,37 (m, 1H), 2,29-2,26 (m, 1H), 2,25-2,13 (m, 3H), 1,88-1,83(m, 1H), 1,52(s, 3H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃): δ -118,90 (s).

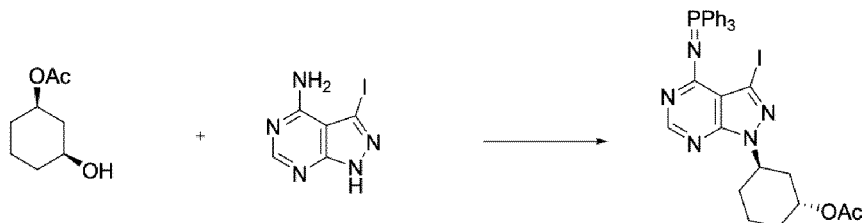
MS ESI: m/z = 420, [M+H]⁺.

Пример 15.

(1R,3R)-3-(4-Амино-3-(4-(3-фторфенокси)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) цик-логекс-1-ол.



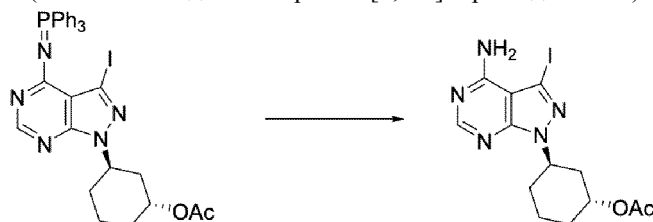
Стадия 1: (1R, 3R)-3-(3-йодо-4-((трифенил-5-фосорилиден)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) циклогексил ацетат.



В высушенную трехгорлую колбу на 250 мл добавляли (1R, 3S)-3-гидроксицикло-гексил ацетат (1,00 г, 6,32 ммоль), 3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (3,30 г, 12,64 ммоль), Ph₃P (4,97 г, 18,96 ммоль) и 100 мл сверхсухого ТГФ в холодной этанольной бане. В смесь по каплям добавляли DIAD (3,84 г, 18,96 ммоль) и продолжали перемешивать в течение 5 часов при такой температуре. ТСХ показала, что реакция окончена. К раствору добавляли 100 мл H₂O и экстрагировали посредством EtOAc (100 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл×1) и затем сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрования и концентрирования, остаток очищали на колонке с силикагелем (петролейный эфир: этилацетат = 5:1) с получением 1,20 г продукта, выход 60%.

MS ESI: m/z = 662, [M+H]⁺.

Стадия 2: (1R, 3R)-3-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)цикло-гексил ацетат.



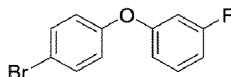
В круглодонную колбу на 25 мл добавляли (1R,3R)-3-(3-йодо-4-((трифенил-5-фосорилиден)амино)-

1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]циклогексил ацетат (100 мг, 0,15 ммоль), 15 мл уксусной кислоты и 15 мл H₂O в атмосфере Ar. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. ЖХМС показала, что реакция завершилась. 50 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия применяли для нейтрализации системы, и экстрагировали посредством EtOAc (20 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл×1), и затем сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрования и концентрирования остаток очищали на колонке с силикагелем (ДХМ: MeOH = 100: 1-100: 2) с получением 58 мг продукта, выход 99%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,20(s, 1H), 6,57(s, 2H), 5,17(s, 1H), 4,97-4,79(m, 1H), 2,28-2,17(m, 1H), 2,07(s, 3H), 1,99(d, J=13,6 Гц, 1H), 1,89(dd, J=13,4, 8,4 Гц, 2H), 1,79(d, J=13,3 Гц, 1H), 1,70(d, J=3,3 Гц, 2H), 1,64-1,55(m, 1H).

MS ESI: m/z =402, [M+H]⁺.

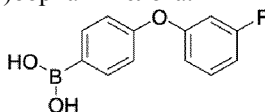
Стадия 3: 1-(4-бромфенокси)-3-фторбензол.



В высушенную трехгорлую колбу на 1000 мл добавляли p-бромйодбензол (36,80 г, 130,08 ммоль), m-фторфенол (15,31 г, 136,58 ммоль), N,N-бис([1,1'-бифенил]-2-ил)оксамид (2,55 г, 6,50 ммоль), йодид меди (1,24 г, 6,50 ммоль), фосфат калия (55,22 г, 260,15 ммоль) и 500 мл сверхсухого диметилсульфоксида. Осуществляли трехкратную замену Ag в смеси, затем нагревали до 100°C для осуществления взаимодействия в течение 10 ч. ТСХ показала, что реакция окончена. Реакционную систему добавляли в 1000 мл H₂O и экстрагировали посредством EtOAc (1000 мл × 3). Объединенную органическую фазу и фильтровали через силикагель, промывали петролейным эфиром и солевым раствором (200 мл×1), и сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрования и концентрирования, остаток очищали на колонке с силикагелем (петролейный эфир) с получением 18,00 г продукта, выход 60%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,65(d, J=8,9 Гц, 0,4H), 7,46(d, J=8,9 Гц, 1,6H), 7,28 (td, J=8,3, 6,7 Гц, 1H), 6,92(d, J=8,9 Гц, 1,6H), 6,85-6,74(m, 2,4H), 6,70(dt, J=10,1, 2,3 Гц, 1H).

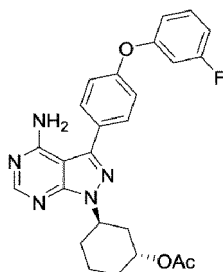
Стадия 4: (4-(3-фторфенокси)фенил)борная кислота.



В высушенную трехгорлую колбу на 25 мл добавляли 100 мл сверхсухого ТГФ и 1-(4-бромфенокси)-3-фторбензола (2,00 г, 7,49 ммоль). Затем колбу охлаждали до -70°C на бане с сухим льдом и этанолом. К смеси медленно добавляли раствор N-бутиллитиевого эфира (1,6 М, 9,73 ммоль), и полученный раствор продолжал реагировать при той же температуре. В реакционный раствор добавляли оксид триизопропилбора (1,69 г, 8,99 ммоль) и продолжали реакцию в течение 5 ч. ТСХ показала, что практически весь исходный материал превратился в продукт. В систему добавляли 100 мл 1 н. HCl и экстрагировали посредством ДХМ (100 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл×1) и затем сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрования и концентрирования, остаток очищали на колонке с силикагелем (петролейный эфир: этилацетат = 3:1) с получением 700 мг продукта, выход 50%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,21(d, J=8,6 Гц, 2H), 7,33(td, J=8,3, 6,7 Гц, 1H), 7,13 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,87(dtd, J=7,6, 5,0, 2,5 Гц, 2H), 6,80(dt, J=10,0, 2,3 Гц, 1H).

Стадия 5: (1R, 3R)-3-(4-амино-3-(4-(3-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил ацетат.

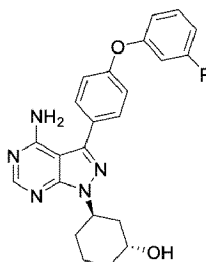


В высушенную двухгорлую колбу на 25 мл добавляли последовательно (1R, 3R)-3-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил ацетат (0,10 г, 0,25 ммоль), (4-(3-фторфенокси)фенил)борную кислоту (0,12 г, 0,50 ммоль), фосфат калия (0,16 г, 0,75 ммоль), 10 мл 1,4-диоксана и 5 мл воды. Осуществляли трехкратную замену Ag в смеси, и затем нагревали с обратным холодильником. К полученному раствору быстро добавляли тетратрифенилфосфин палладий (0,10 г, 0,05 ммоль), а затем проводили реакцию в течение 2 ч. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Реакционную систему охлаждали, а затем перемешивали с 10 мл H₂O и экстрагировали посредством ДХМ (8 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали

солевым раствором (8 мл×3) и сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрования и концентрирования остаток очищали на колонке с силикагелем (ДХМ: МеОН = 100: 1~100: 2) с получением 50 мг продукта, выход 40%.

MS ESI: $m/z = 462$, $[M+H]^+$.

Стадия 6: (1R,3R)-3-(4-амино-3-(4-(3-фторфенокси)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-ол.



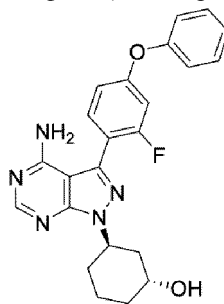
В 25 мл колбу добавляли (1R, 3R)-3-(4-амино-3-(3-фторфенокси) фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) циклогексил ацетат (50 мг, 0,11 ммоль), LiOH (13 мг, 0,54 ммоль) и 5 мл МеОН. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Реакционный раствор фильтровали для удаления LiOH. Фильтрат очищали на колонке с силикагелем с получением 48 мг продукта, выход 99%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,30(s, 1H), 7,62(d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,25(td, $J=8,3, 6,7$ Гц, 1H), 7,11(d, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,79(ddd, $J=8,3, 6,3, 2,2$ Гц, 2H), 6,70(dt, $J=10,1, 2,3$ Гц, 1H), 5,54(brs, 2H), 5,28-5,08 (m, 1H), 4,34(m, 1H), 2,37-2,23(m, 1H), 2,18-1,85 (m, 4H), 1,76-1,66(m, 2H), 1,61-1,54(m, 1H).

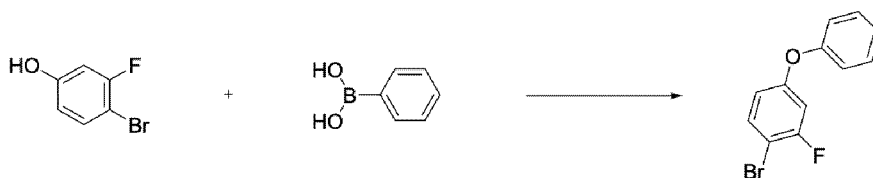
MS ESI: $m/z = 420$, $[M+H]^+$.

Пример 16.

(1R, 3R)-3-(4-Амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-ол.



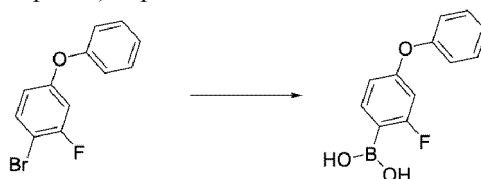
Стадия 1: 1-бром-2-фтор-4-феноксибензол.



В трехгорлую колбу на 500 мл добавляли 4-бром-3-фторфенол (10,00 г, 52,36 ммоль), фенолбороную кислоту (12,77 г, 104,71 ммоль), триэтиламин (10,60 г, 104,71 ммоль), безводный ацетат меди (4,754 г, 52,356 ммоль) 20 г молекулярного сита 4 Å и 300 мл ДХМ. Проводили реакцию смеси в течение ночи в атмосфере кислорода. ТСХ показала, что реакция окончена. Реакционный раствор фильтровали через диатомит и промывали с применением 500 мл ДХМ. После концентрирования остаток очищали на колонке с силикагелем (петролейный эфир) с получением 6,00 г продукта, выход 50%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,45(dd, $J=8,7, 8,0$ Гц, 1H), 7,38(dd, $J=8,5, 7,5$ Гц, 2H), 7,18(t, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,03(dd, $J=8,6, 1,0$ Гц, 2H), 6,76(dd, $J=9,8, 2,7$ Гц, 1H), 6,69(ddd, $J=8,8, 2,7, 1,1$ Гц, 1H).

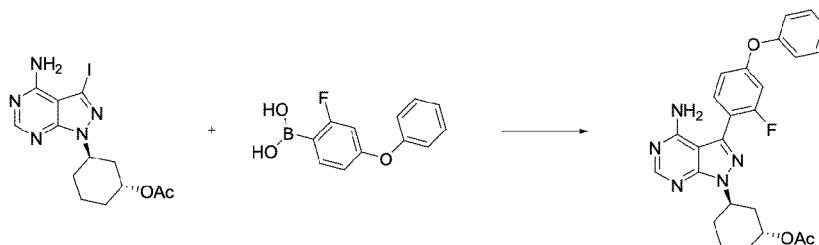
Стадия 2: (2-фтор-4-феноксифенил) борная кислота.



В высушенную колбу на 100 мл добавляли 1-(4-бромфенокси)-3-фторбензол (1,00 г, 3,74 ммоль) и 50 мл сверхсухого ТГФ. Колбу охлаждали до -70°C на бане с сухим льдом и этанолом. По каплям добавляли раствор н-бутиллития в гексане (1,6 М, 4,87 ммоль) и продолжали реакцию в течение 2 ч при той же температуре. К раствору добавляли три-зопропоксибор (0,85 г, 4,49 ммоль). ТСХ показала, что реакция

окончена. Реакционную систему медленно смешивали со 100 мл 0,5 н. водного раствора HCl и экстрагировали посредством ДХМ (30 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл×1) и затем сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрования и концентрирования неочищенный продукт применяли непосредственно на следующей стадии.

Стадия 3: (1R, 3R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) циклогексил ацетат.

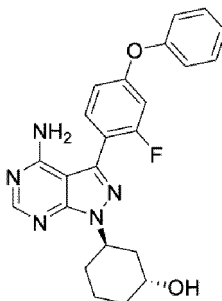


В двухгорлую колбу на 25 мл добавляли (1R, 3R)-3-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) циклогексил ацетат (0,25 г, 0,62 ммоль), (2-фтор-4-феноксифенил) борную кислоту (0,19 г, 0,81 ммоль) и фосфат калия (0,30 г, 1,87 ммоль), 10 мл 1,4-диоксана и 5 мл H₂O. Осуществляли трехкратную замену Ag в смеси. Полученный раствор смешивали с тетратрифенилфосфин палладием (144 мг, 0,13 ммоль), нагревали и кипятили с обратным холодильником. Через 2 часа реакция завершилась. Реакционную систему смешивали с 15 мл H₂O, и затем экстрагировали посредством ДХМ (20 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл×3) и затем сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрования и концентрирования, остаток очищали на колонке с силикагелем (ДХМ:MeOH=100:1) с получением 150 мг продукта, выход 52%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,38(s, 1H), 7,52(t, J=8,5 Гц, 1H), 7,42(dd, J=8,4, 7,6 Гц, 2H), 7,22(t, J=7,4 Гц, 1H), 7,10(d, J=7,6 Гц, 2H), 6,94(dd, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 6,86(dd, J=11,2, 2,4 Гц, 1H), 5,35(brs, 3H), 5,15(ddd, J=16,0, 11,3, 4,4 Гц, 1H), 2,51 -2,40(m, 1H), 2,22(d, J=13,7 Гц, 1H), 2,13(s, 3H), 2,11-2,08(m, 1H), 2,08-1,99(m, 1H), 1,99-1,71(m, 4H).

MS ESI: m/z = 462, [M+H]⁺.

Стадия 4: (1R, 3R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) циклогекс-1-ол.

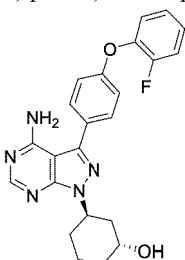


В 25 мл колбу добавляли (1R, 3R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) циклогексил ацетат (100 мг, 0,22 ммоль), LiOH (20 мг, 0,87 ммоль) и 5 мл метанола. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. ТСХ показала, что реакция окончена. Колонку с силикагелем (ДХМ:MeOH= 100:1~100:2) применяли для очистки с получением 80 мг продукта, выход 80%.

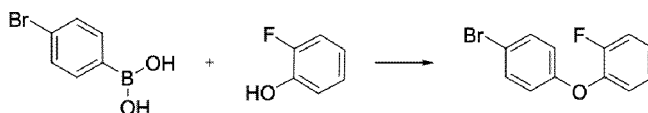
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,33(s, 1H), 7,51 (t, J=8,5 Гц, 1H), 7,41(t, J=7,9 Гц, 2H), 7,21(t, J=7,4 Гц, 1H), 7,09(d, J=7,9 Гц, 2H), 6,92(dd, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 6,88-6,80 (m, 1H), 5,60(brs, 2H), 5,33-5,19(m, 1H), 4,39(m, 1H), 2,35-2,28(m, 1H), 2,17-2,12 (m, 1H), 2,10-2,03(m, 2H), 2,03-1,93(m, 1H), 1,89-1,70(m, 2H), 1,65-1,58(m, 1H). MS ESI: m/z = 420, [M+H]⁺.

Пример 17.

(1R,3R)-3-(4-Амино-3-(4-(2-фторфеноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-ол.



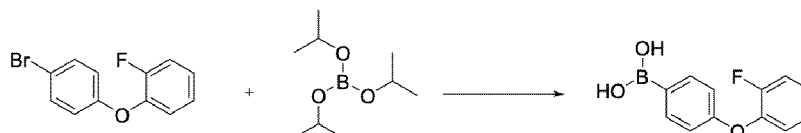
Стадия 1: 1-(4-бромфеноксифенил)-2-фторбензол.



В колбу на 250 мл добавляли о-фторфенол (2,00 г, 17,84 ммоль), п-бромфенилборную кислоту (7,17 г, 35,68 ммоль), ацетат меди (4,75 г, 17,84 ммоль), 150 мл сверхсухого дихлорметана и 20 г молекулярного сита 4А. Смесь помещали в атмосферу кислорода, и в реакционную систему по каплям добавляли триэтиламин (3,61 г, 35,68 ммоль) при перемешивании при комнатной температуре. Через 10 ч ТСХ показала, что реакция окончена. Реакционный раствор фильтровали непосредственно через диатомит, и затем промывали с применением 150 мл петролейного эфира. После концентрирования остаток очищали на колонке с силикагелем (петролейный эфир) с получением 2,30 г продукта, выход 48%.

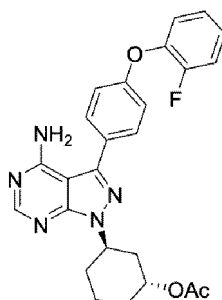
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,41(d, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,22-7,01(m, 4H), 6,85(d, $J=8,9$ Гц, 2H).

Стадия 2:



В высушенную двухгорлую колбу на 50 мл добавляли 1-(4-бромфенокси)-2-фтор-бензол (0,50 г, 1,87 ммоль) и 20 мл сверхсухого ТГФ в атмосфере Ar . Смесь охлаждали на бане с сухим льдом и этанолом, и по каплям добавляли раствор п-бутиллития в гексане (1,6 М, 1,52 мл, 2,43 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин и смешивали с триизопропоксиборатом (0,42 г, 2,25 ммоль). Через 2 часа ТСХ показала, что реакция окончена. Реакционный раствор перемешивали с 15 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония, и экстрагировали EtOAc (15 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл \times 1) и затем сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрования и концентрирования, остаток очищали на колонке с силикагелем(петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением 200 мг продукта, выход 46%.

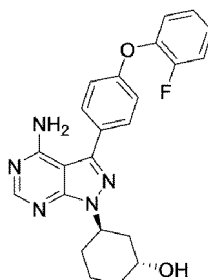
Стадия 3: (1R, 3R)-3-(4-амино-3-(4-(2-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил ацетат.



В двухгорлую колбу на 25 мл добавляли (1R, 3R)-3-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил ацетат (0,50 г, 1,25 ммоль), (4 - (2-фторфенокси) фенил) борную кислоту (0,38 г, 1,62 ммоль), фосфат калия (0,79 г, 3,74 ммоль), тет-ратрифенилфосфин палладий (0,29 г, 0,25 ммоль), 20 мл 1,4-диоксана и 10 мл H_2O в атмосфере Ar . Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1,5 ч. ТСХ показала, что реакция окончена. В реакционную систему добавляли 15 мл H_2O и экстрагировали посредством ДХМ (10 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл \times 1) и затем сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрования и концентрирования, остаток очищали на колонке с силикагелем (ДХМ:метанол=100:1) с получением 390 мг продукта, выход 69%.

MS ESI: $m/z = 462$, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: (1R, 3R)-3-(4-амино-3-(4-(2-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-ол.



В двухгорлую колбу на 25 мл добавляли (1R, 3R)-3-(4-амино-3-(4-(2-фторфенокси) фенил)-1H-

пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил ацетат (0,30 г, 0,65 ммоль), LiOH (0,05 г, 1,95 ммоль), 3 мл MeOH. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. ТСХ показала, что реакция окончена. Реакционную систему перемешивали с 5 мл H₂O и экстрагировали посредством ДХМ (5 мл × 3). Объединенную органическую фазу и затем сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрования и концентрирования, остаток очищали на колонке с силикагелем (ДХМ:MeOH=100:2) с получением 250 мг продукта, выход 90%.

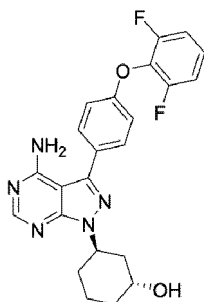
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,36(s, 1H), 7,64(d, J=8,7 Гц, 1H), 7,40-7,32(m, 0,5H), 7,23(m, 1H), 7,21-7,14(m, 3H), 7,13-7,10(m, 2H), 7,05(d, J=7,7 Гц, 0,5H), 5,59(brs, 2H), 5,29-5,22(m, 1H), 4,40(m, 1H), 2,39-2,32(m, 1H), 2,21-1,97(m, 4H), 1,81-1,73(m, 2H), 1,68-1,61(m, 1H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃): δ -130,18 (s).

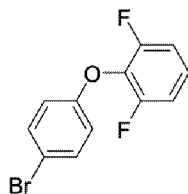
MS ESI: m/z = 420, [M+H]⁺.

Пример 18.

(1R, 3R)-3-(4-Амино-3-(4-(2,6-дифторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил-1-ол.

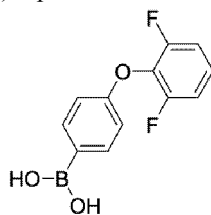


Стадия 1: 2-(4-бромфенокси)-1,3-дифторбензол.



В колбу на 250 мл добавляли 2,6-дифторфенол (2,00 г, 15,37 ммоль), p-бромфенил-бороновую кислоту (6,18 г, 30,75 ммоль), 20 г 4Å молекулярного сита, ацетат меди (4,75 г, 15,37 ммоль) и 150 мл сверхсухого ДХМ. Смесь помещали в атмосферу кислорода. К реакционной системе по каплям добавляли триэтиламин (3,11 г, 30,75 ммоль) при перемешивании при комнатной температуре. Через 3 часа ТСХ показала, что реакция окончена. Реакционный раствор фильтровали непосредственно через диатомит. После концентрирования остаток очищали на колонке с силикагелем (петролейный эфир) с получением 2,40 г продукта, выход 55%.

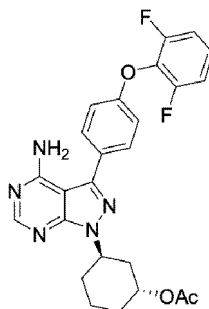
Стадия 2: (4-(2,6-дифторфенил)фенил)борная кислота.



В высушенную двухгорлую колбу на 25 мл добавляли 2-(4-бромфенокси)-1,3-дифторбензол (0,50 г, 1,75 ммоль) и 15 мл сверхсухого ТГФ. Колбу охлаждали до 70°C на бане с сухим льдом и этанолом. В смесь по каплям добавляли раствор n-бутиллития в гексане (1,6 М, 1,43 мл, 2,28 ммоль) и проводили реакцию в течение 30 минут. В раствор добавляли триизопропоксиборат (0,40 г, 2,11 ммоль) для осуществления реакции в течение 2 ч, ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционный раствор перемешивали с 15 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония, и экстрагировали EtOAc (15 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл×3) и затем сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрования и концентрирования, остаток очищали на колонке с силикагелем(петролейный эфир: этилацетат=3:1) с получением 350 мг продукта, выход 80%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,40(d, J=9,1 Гц, 2H), 7,21-7,10 (m, 1H), 7,08-6,95(m, 2H), 6,83(d, J=9,0 Гц, 2H).

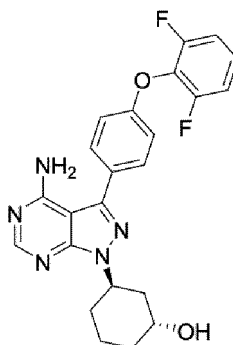
Стадия 3: (1R, 3R)-3-(4-амино-3-(4-(2,6-дифторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил ацетат.



В высушенную колбу на 50 мл добавляли циклогексил (1R, 3R)-3-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) ацетат (0,25 г, 0,62 ммоль), (4-(2,6-дифторфенилокси)фенил)борную кислоту (0,20 г, 0,81 ммоль), фосфат калия (0,40 г, 1,87 ммоль), тетратрифенилфосфин палладия (144 мг, 0,13 ммоль), 20 мл 1,4-диоксана и 10 мл H₂O в атмосфере Ar. Смесь нагревали до 100°C для проведения реакции в течение 1,5 ч. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Реакционную систему медленно смешивали с 15 мл 0,1 н. водного раствора HCl и экстрагировали посредством EtOAc (15 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (15 мл×3) и затем сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрования и концентрирования остаток очищали на колонке с силикагелем (ДХМ: MeOH = 100:1) с получением 240 мг продукта, выход 80%.

MS ESI: m/z = 480, [M+H]⁺.

Стадия 4: (1R, 3R)-3-(4-амино-3-(4-(2,6-дифторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-ол.



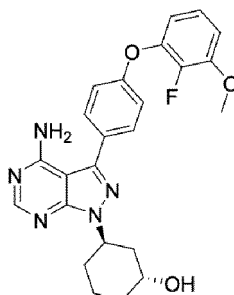
В 25 мл колбу добавляли циклогексил (1R, 3R)-3-(4-амино-3-(4-(2,6-дифторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)ацетат (0,20 г, 0,42 ммоль), LiOH (30 мг, 1,25 ммоль) и 3 мл MeOH. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. ТСХ показала, что реакция окончена. Реакционную систему смешивали с 10 мл H₂O и экстрагировали посредством EtOAc (10 мл × 3). Органическую фазу объединяли, промывали солевым раствором (10 мл×3) и затем сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрования и концентрирования, остаток очищали на колонке с силикагелем (ДХМ:MeOH = 100:1~100:2) с получением 170 мг продукта, выход 93%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,37(d, J=1,5 Гц, 1H), 7,63(d, J=8,6 Гц, 1H), 7,49-7,38(m, 1H), 7,34-7,29(m, 1H), 7,23-7,14(m, 1H), 7,11-6,99(m, 3H), 5,51(brs, 1H), 5,35(brs, 1H), 5,31-5,20 (m, 1H), 4,40(s, 1H), 2,50-2,24(m, 1H), 2,14-1,97(m, 4H), 1,82(m, 2H), 1,68-1,54(m, 1H).

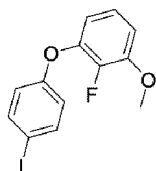
MS ESI: m/z = 438, [M+H]⁺.

Пример 19.

(1R, 3R)-3-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-ол.



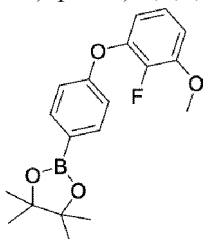
Стадия 1: 1-(4-йодфенокси)-2-фтор-3-метоксибензол.



В высушенную колбу на 100 мл добавляли 2-фтор-3-метоксифенол (1,00 г, 7,04 ммоль), 4-йодбензойную кислоту (3,49 г, 14,07 ммоль), ацетат меди (4,75 г, 7,04 ммоль), 10 г молекулярного сита типа 4A и 50 мл сверхсухого ДХМ, и по каплям добавляли триэтил-амин (3,11 г, 30,75 ммоль). Смесь перемешивали для взаимодействия в течение ночи в атмосфере кислорода при комнатной температуре. ТСХ показала, что реакция окончена. Реакционный раствор фильтровали непосредственно через диатомит. Колонку с силикагелем (петролейный эфир: этилацетат=9:1) применяли для очистки с получением 1,50 г продукта, выход 62%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,59(d, J=8,9 Гц, 2H), 7,02(td, J=8,4, 2,2 Гц, 1H), 6,80 (dd, J=11,5, 4,3 Гц, 1H), 6,75(d, J=8,8 Гц, 2H), 6,64(ddd, J=8,3, 6,9, 1,4 Гц, 1H), 3,92(s, 3H).

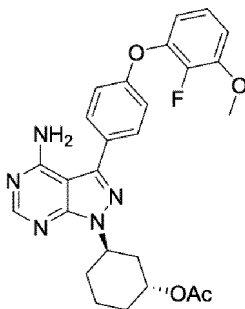
Стадия 2: 2-(4-(2-фтор-3-метоксифеноксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диокса-боран.



В высушенную двухгорлую колбу на 25 мл добавляли последовательно $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (6 мг, 0,01 ммоль), ацетат калия (85 мг, 0,87 ммоль) и пинаконазол (148 мг, 0,58 ммоль), 1-(4-йодфеноксифенил)-2-фтор-3-метоксибензол (100 мг, 0,29 ммоль) и 10 мл ДМСО в атмосфере N_2 . Смесь нагревали до 85°C , и реакцию проводили в течение 1,5 ч. ТСХ показала, что реакция окончена. После охлаждения до комнатной температуры реакцию систему смешивали с 15 мл H_2O и экстрагировали посредством ДХМ (10 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (15 мл \times 3) и сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрования и концентрирования, остаток очищали на колонке с силикагелем (петролейный эфир: этилацетат = 3:1) с получением 44 мг продукта, выход 45%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,81-7,70 (m, 2H), 7,01(td, J=8,4, 2,2 Гц, 1H), 6,96(d, J=8,5 Гц, 2H), 6,81-6,76(m, 1H), 6,66(ddd, J=8,3, 6,9, 1,4 Гц, 1H), 3,92(s, 3H), 1,33(s, 12H).

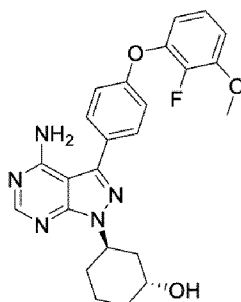
Стадия 3: (1R, 3R)-3-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифеноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил ацетат.



В 50 мл двухгорлую колбу добавляли циклогексил (1R, 3R)-3-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) ацетат (0,30 г, 0,75 ммоль), 2-(4-(2-фтор-3-метоксифеноксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборан (0,30 г, 0,90 ммоль), карбонат калия (0,40 г, 2,24 ммоль) и тетратрифенил-фосфин палладий (173 мг, 0,15 ммоль). Осуществляли трехкратную замену Ag в смеси, и добавляли 20 мл 1,4-диоксана и 10 мл H_2O . Полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение часа, и ЖХМС показала, что реакция завершилась. После охлаждения до комнатной температуры в реакцию систему добавляли 10 мл H_2O и экстрагировали посредством ДХМ (10 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (15 мл \times 3) и затем сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрования и концентрирования остаток очищали на колонке с силикагелем (ДХМ: MeOH = 100:1) с получением 250 мг продукта, выход 70%.

MS ESI: $m/z = 492$, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: (1R, 3R)-3-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифеноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-ол.



В 25 мл колбу добавляли циклогексил (1R, 3R)-3-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метокси-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)ацетат (0,25 г, 0,51 ммоль), LiOH (37 мг, 1,53 ммоль) и 5 мл MeOH. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. ТСХ показала, что реакция окончена. Реакционную систему перемешивали с 5 мл H₂O и экстрагировали посредством ДХМ (5 мл × 3). Объемную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл×1) и сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрования и концентрирования, остаток очищали на колонке с силикагелем (ДХМ:MeOH = 100:1~100:2) с получением 200 мг продукта, выход 88%.

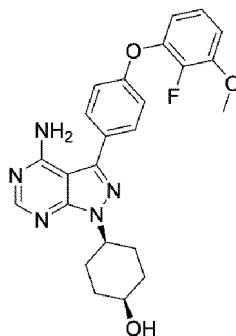
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,35(s, 1H), 7,63(d, J=8,7 Гц, 2H), 7,13(d, J=8,6 Гц, 2H), 7,07(td, J=8,4, 2,1 Гц, 1H), 6,89-6,81(m, 1H), 6,73(ddd, J=8,3, 6,9, 1,5 Гц, 1H), 5,60(brs, 2H), 5,26(m, 1H), 4,44-4,36(m, 1H), 3,94(s, 3H), 2,52-2,24 (m, 1H), 2,29-1,95 (m, 5H), 1,84-1,80(m, 1H), 1,65-1,60(m, 1H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃): δ -152,86 (s).

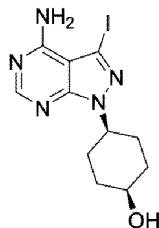
MS ESI: m/z = 450, [M+H]⁺.

Пример 20.

(1s,4s)-4-(4-Амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифеноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-ол.



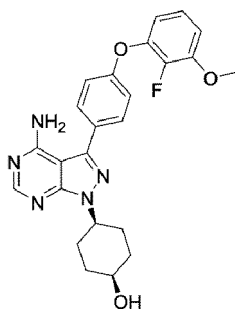
Стадия 1: (1s,4s)-4-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-ол.



В высушенную двухгорлую колбу на 500 мл добавляли 3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (5,00 г, 19,16 ммоль), 1,4-циклогександиол (цис:транс = 1:0,7, содержание согласно ЯМР) (4,45 г, 38,3 ммоль), трифенилфосфин (10,05 г, 38,31 ммоль) и 200 мл сверхсухого ТГФ в атмосфере Ar. Колбу охлаждали на бане с сухим льдом и этанолом. К смеси добавляли диизопропилазодикарбоксилат (7,75 г, 38,31 ммоль) и оставляли реагировать в течение 5 часов. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Полученный раствор фильтровали с получением 4,50 г светло-желтого твердого вещества. Маточный раствор концентрировали и очищали на колонке с силикагелем (ДХМ:MeOH = 100:1) с получением 0,8 г продукта, выход 73%.

MS ESI: m/z = 360, [M+H]⁺.

Стадия 2: (1s, 4s)-4-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифеноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-ол.



В двухгорлую колбу на 50 мл добавляли (1s, 4s)-4-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-ол (80 мг, 0,22 ммоль), 2-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборан (97 мг, 0,29 ммоль), карбонат калия (118 мг, 0,67 ммоль) и тетратрифенилфосфин палладий (51 мг, 0,05 ммоль). Осуществляли трехкратную замену Ag в смеси, и последовательно добавляли 5 мл 1,4-диоксана и 2,5 мл H₂O. Полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение часа, и ЖХМС показала, что реакция завершилась. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 5 мл H₂O и экстрагировали посредством ДХМ (5 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (5 мл×3) и затем сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрования и концентрирования остаток очищали на колонке с силикагелем (ДХМ: MeOH = 100:1) с получением 65 мг продукта, выход 65%.

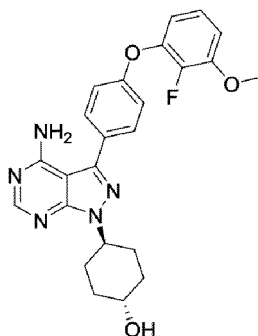
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,37(s, 1H), 7,63(d, J=8,7 Гц, 2H), 7,13(d, J=8,6 Гц, 2H), 7,07(td, J=8,4, 2,1 Гц, 1H), 6,84(t, J=7,2 Гц, 1H), 6,77-6,69(m, 1H), 5,44(brs, 2H), 4,87-4,74(m, 1H), 3,94(s, 3H), 3,82(m, 1H), 2,30-1,96(m, 6H), 1,55(m, 2H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃): δ -152,83 (s).

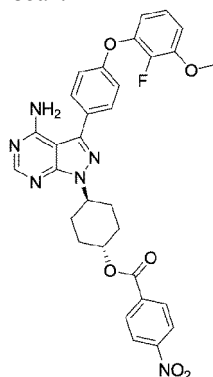
MS ESI: m/z = 450, [M+H]⁺.

Пример 21.

(1r, 4r)-4-(4-Амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-ол.



Стадия 1: (1R, 4R)-4-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил 4-нитробензоат.

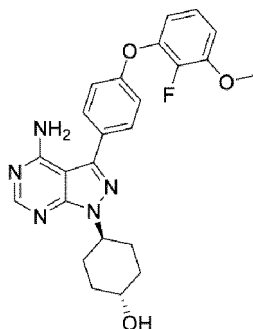


В высушенную двухгорлую колбу на 25 мл добавляли (1s, 4s)-4-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-ол (80 мг, 0,18 ммоль), 4-нитробензойную кислоту (59 мг, 0,36 ммоль), PPh₃ (93 мг, 0,36 ммоль) и 5 мл сверхсухого ТГФ. Смесь охлаждали на ледяной этанольной бане, и по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (72 мг, 0,36 ммоль), и проводили реакцию в течение 3 ч. ЖХМС показала, что реакция завершилась. В реакционную систему добавляли 5 мл H₂O и экстрагировали посредством ДХМ (5 мл × 3). Объединенную органическую фазу сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрования и концентрирования остаток

очищали на колонке с силикагелем (ДХМ: MeOH = 100:1) с получением 80 мг продукта, выход 78%.

MS ESI: $m/z = 599$, $[M+H]^+$.

Стадия 2: (1R, 4R)-4-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-ол.



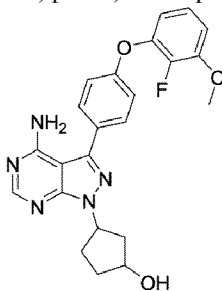
В 25 мл колбу добавляли (1R, 4R)-4-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил 4-нитробензоат (80 мг, 0,13 ммоль), LiOH (13 мг, 0,54 ммоль) и 5 мл MeOH. Проводили реакцию смеси в течение 3 ч при комнатной температуре. ТСХ и ЖХМС показали, что реакция завершилась. В реакционную систему добавляли 5 мл H₂O и экстрагировали посредством ДХМ (5 мл × 3). Объединенную органическую фазу сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрования и концентрирования, остаток очищали на колонке с силикагелем (ДХМ:MeOH = 100:1~100:2) с получением 50 мг продукта, выход 83%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,29(s, 1H), 7,57(d, J=8,5 Гц, 2H), 7,05(d, J=8,5 Гц, 2H), 6,99(td, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 6,76(t, J=7,9 Гц, 1H), 6,66(dd, J=8,2, 7,0 Гц, 1H), 5,52(brs, 2H), 4,76-4,70(m, 1H), 4,07-4,05(m, 1H), 3,86(s, 3H), 2,45(qd, J=12,8, 3,5 Гц, 2H), 1,94(d, J=9,8 Гц, 2H), 1,81-1,76(m, 2H), 1,74-1,68(m, 2H).

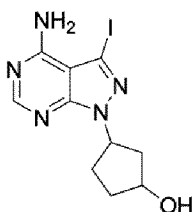
MS ESI: $m/z = 450$, $[M+H]^+$.

Пример 22.

3-(4-Амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентан-1-ол.



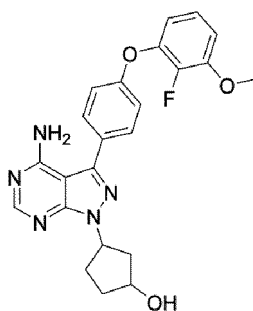
Стадия 1: 3-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентан-1-ол.



В высушенную двухгорлую колбу на 500 мл добавляли 3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (5,00 г, 19,16 ммоль), 1,3-циклопентандиол (смесь цис и транс) (3,91 г, 38,10 ммоль), PPh₃ (10,05 г, 38,31 ммоль) и 200 мл сверхсухого ТГФ в атмосфере Ar. Колбу охлаждали на бане с сухим льдом и этанолом. Затем к смеси по каплям добавляли дии-зопропил азодикарбоксилат (7,75 г, 38,31 ммоль) и оставляли реагировать в течение 5 часов. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Полученный раствор фильтровали с получением 3,80 г светло-желтого твердого вещества. Фильтрат концентрировали и очищали на колонке с силикагелем (ДХМ: MeOH = 100:1~100: 2) с получением 200 мг продукта, общий выход 60%.

MS ESI: $m/z = 346$, $[M+H]^+$.

Стадия 2: 3-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентан-1-ол.



В двухгорлую колбу на 50 мл добавляли 3-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентан-1-ол (0,25 г, 0,72 ммоль), 2-(4-(2-фтор-3-метоксифеноксифе-нил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборан (0,32 г, 0,94 ммоль), карбонат калия (0,30 г, 2,17 ммоль), тетратрифенилфосфин палладий (0,17 г, 0,15 ммоль), 20 мл 1,4-диоксана и 10 мл H₂O. Полученный раствор нагревали с обратным холодильником для проведения реакции в течение часа. ЖХМС показала, что реакция завершилась. После охлаждения до комнатной температуры в реакционную систему добавляли 10 мл H₂O и экстрагировали посредством ДХМ (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл×3) и сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрования и концентрирования остаток очищали на колонке с силикагелем (ДХМ: MeOH = 100:1) с получением 200 мг продукта, выход 63%.

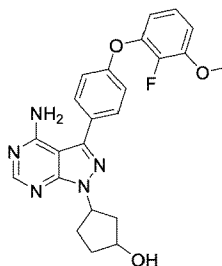
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,38(s, 1H), 7,62(d, J=8,8 Гц, 2H), 7,12(d, J=8,6 Гц, 2H), 7,08(td, J=8,4, 2,1 Гц, 1H), 6,84(ddd, J=8,3, 6,9, 1,4 Гц, 1H), 6,74(ddd, J=8,3, 6,9, 1,4 Гц, 1H), 5,75(d, J=10,2 Гц, 1H), 5,55(brs, 2H), 5,46(dd, J=14,2, 8,4 Гц, 1H), 4,46-4,45(m, 1H), 3,94(s, 3H), 2,50-2,35(m, 2H), 2,32-2,23(m, 1H), 2,24-2,17(m, 1H), 2,10-2,01(m, 1H), 1,94-1,78(m, 1H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃): δ -152,82 (s).

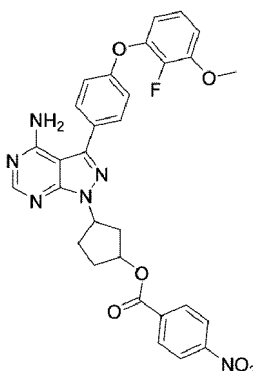
MS ESI: m/z = 436, [M+H]⁺.

Пример 23.

(±) транс-3-(4-Амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифеноксифе-нил)-1H пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентан-1-ол.



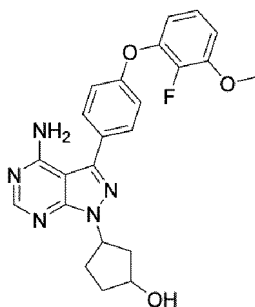
Стадия 1: 3-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифеноксифе-нил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентил 4-нитробензоат.



В высушенную двухгорлую колбу на 25 мл добавляли (±) цис-3-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифеноксифе-нил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентан-1-ол (50 мг, 0,12 ммоль), 4-нитробензойную кислоту (38 мг, 0,23 ммоль), трифенилфосфин (60 мг, 0,23 ммоль) и 5 мл сверхсухого ТГФ. Колбу охлаждали на ледяной этанольной бане, и к смеси по каплям добавляли диизопропилазоди-карбоксилат (46 мг, 0,23 ммоль). Через 3 часа ЖХМС показала, что реакция завершилась. Реакционную систему перемешивали с 5 мл H₂O и экстрагировали посредством ДХМ (5 мл × 3). Объединенную органическую фазу сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрования и концентрирования остаток очищали на колонке с силикагелем (ДХМ: MeOH = 100:1) с получением 56 мг продукта, выход 80%.

MS ESI: m/z = 585, [M+H]⁺.

Стадия 2: (\pm) транс-3-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентан-1-ол.



В 25 мл колбу добавляли 3-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1H пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентил 4-нитробензоат (56 мг, 0,10 ммоль), LiOH (7 мг, 0,29 ммоль) и 3 мл MeOH. Проводили реакцию смеси в течение 3 ч при комнатной температуре. ТСХ и ЖХМС показали, что реакция завершилась, и добавляли 3 мл H₂O и экстрагировали посредством ДХМ (3 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрования и концентрирования, остаток очищали на колонке с силикагелем (ДХМ:MeOH =100:1 ~ 100:2) с получением 30 мг продукта, выход 90%.

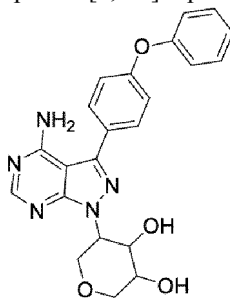
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,34(s, 1H), 7,62(d, J=8,6 Гц, 2H), 7,12(d, J=8,6 Гц, 2H), 7,07(td, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 6,84(t, J=7,4 Гц, 1H), 6,74(t, J=7,6 Гц, 1H), 5,82 (brs, 2H), 5,65 - 5,57(m, 1H), 4,76 - 4,63(m, 1H), 3,94(s, 3H), 2,56-2,09(m, 6H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃): δ -152,83 (s).

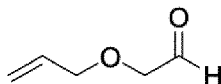
MS ESI: m/z =436, [M+H]⁺.

Пример 24.

5-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диол.

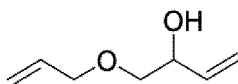


Стадия 1: 2-(аллилокси)ацетальдегид.



В высушенную колбу на 100 мл добавляли 3-(аллилокси)пропан-1,2-диол (1,00 г, 7,57 ммоль), 30 мл ДХМ и 15 мл H₂O. Полученный раствор смешивали с периодатом натрия (1,94 г, 9,08 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре. ТСХ показала, что реакция окончена. В смесь добавляли 20 мл H₂O, затем разделяли и экстрагировали посредством ДХМ (50 мл × 3). Объединенную органическую фазу сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрования и концентрирования остаток применяли непосредственно на следующей стадии.

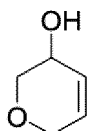
Стадия 2: 1-(аллилокси)бутил-3-ен-2-ол.



В высушенную трехгорлую колбу на 2000 мл добавляли 2-(аллилокси)ацетальдегид (15,00 г, неочищенный продукт) и 1000 мл сверхсухого ТГФ, и охлаждали на ледяной эта-нольной бане. В течение часа добавляли раствор винилмагнийбромид (1 М, 179,78 мл, 179,78 ммоль) в ТГФ. Реакционный раствор продолжали перемешивать в течение 4 ч. ТСХ показала, что реакция окончена. Реакционную систему гасили 100 мл H₂O и удаляли большую часть ТГФ. Полученный раствор смешивали с 300 мл ДХМ и 100 мл H₂O, разделяли и экстрагировали посредством ДХМ (150 мл × 3). Объединенную органическую фазу сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрования и концентрирования, остаток очищали на колонке с силикагелем (петролейный эфир: этилацетат = 7:3) с получением 7,20 г, выход 35%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 5,99-5,74(m, 2H), 5,41-5,24(m, 2H), 5,20(dd, J=10,7, 1,3 Гц, 2H), 4,39-4,27(m, 1H), 4,04(dt, J=5,7, 1,3 Гц, 2H), 3,51(dd, J=9,7, 3,4 Гц, 1H), 3,34(dd, J=9,6, 8,0 Гц, 1H), 2,49(d, J=3,4 Гц, 1H).

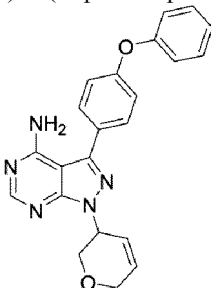
Стадия 3: 3,6-дигидро-2H-пиран-3-ол.



В высушенную трехгорлую колбу на 500 мл добавляли 1-(аллилокси)бутан-3-ен-2-ол (7,20 г, 56,18 ммоль), 350 мл сверхсухого ДХМ и катализатор Граббса второго поколения (1,19 г, 1,40 ммоль) в атмосфере Ar. Проводили реакцию смеси в течение 9 ч при комнатной температуре. ТСХ показала, что реакция окончена. Реакционный раствор очищали на колонке с силикагелем (петролейный эфир: этилацетат = 4:1) с получением 5,00 г продукта, выход 90%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,04-5,96(m, 1H), 5,96-5,90(m, 1H), 4,28-4,04(m, 2H), 3,98(dd, $J=5,5$, 2,5 Гц, 1H), 3,85(ddd, $J=11,8$, 2,8, 0,7 Гц, 1H), 3,75(dd, $J=11,8$, 3,0 Гц, 1H), 1,97(d, $J=9,3$ Гц, 1H).

Стадия 4: 1-(3,6-дигидро-2h-пиран-3-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.

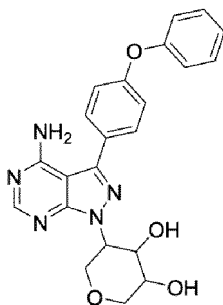


В высушенную двухгорлую колбу на 25 мл добавляли 3,6-дигидро-2H-пиран-3-ол (0,14 г, 1,40 ммоль), 3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,42 г, 1,40 ммоль), PPh_3 (0,73 г, 2,80 ммоль) и 10 мл сверхсухого ТГФ. Колбу охлаждали на бане с сухим льдом и этанолом, и к смеси добавляли диизопропил азодикарбоксилат (0,57 г, 2,80 ммоль). После реакции в течение 1 ч, ЖХМС показала, что реакция завершилась. Полученный раствор смешивали с 10 мл H_2O и экстрагировали посредством ДХМ (20 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл \times 1) и сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрования и концентрирования остаток очищали на колонке с силикагелем (ДХМ: MeOH= 40:1) с получением 50 мг, выход 95%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,39(s, 1H), 7,64(d, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,39(dd, $J=8,5$, 7,5 Гц, 2H), 7,22-7,10(m, 3H), 7,09-7,04(m, 2H), 6,13(ddd, $J=10,4$, 4,8, 2,2 Гц, 1H), 6,05(dd, $J=10,4$, 2,1 Гц, 1H), 5,63(ddd, $J=10,1$, 5,1, 2,5 Гц, 1H), 5,52(brs, 2H), 4,36(ddd, $J=16,8$, 5,2, 2,4 Гц, 1H), 4,29-4,15(m, 2H), 4,08(dd, $J=11,0$, 7,4 Гц, 1H).

MS ESI: $m/z = 386$, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: 5-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)тетрагидро-2h-пиран-3,4-диол.



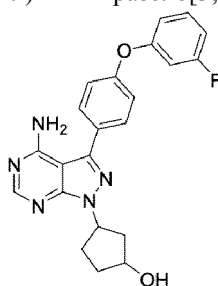
В двухгорлую колбу на 25 мл добавляли 5 мл деионизированной воды, 5 мл трет-бутилового спирта, $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ (0,13 г, 0,39 ммоль), K_2CO_3 (54 мг, 0,39 ммоль), $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ (24 мг, 0,07 ммоль) и 1-(3,6-дигидро-2H-пиран-3-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (50 мг, 0,13 ммоль). Смесь интенсивно перемешивали. После реакции в течение 4 часов, ЖХМС показала, что реакция завершилась. Реакционную систему смешивали с 10 мл EtOAc. После фильтрации к фильтрату добавляли 15 мл H_2O и разделяли. Полученный раствор экстрагировали посредством EtOAc (15 мл \times 2). Объединенную органическую фазу сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрования и концентрирования остаток очищали на колонке с силикагелем (ДХМ: MeOH = 20:1) с получением 18 мг продукта, выход 36%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,24(s, 1H), 7,66(d, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,51-7,37(m, 2H), 7,15(ddd, $J=11,1$, 9,7, 4,2 Гц, 5H), 5,00(td, $J=10,6$, 4,8 Гц, 1H), 4,90(d, $J=3,8$ Гц, 1H), 4,85(d, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,33-4,20(m, 1H), 3,86(d, $J=8,5$ Гц, 3H), 3,65(t, $J=11,0$ Гц, 1H), 3,57(d, $J=11,8$ Гц, 1H).

MS ESI: $m/z = 420$, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 25.

3-(4-Амино-3-(4-(3-фторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) циклопентан-1-ол.



В двухгорлую колбу на 25 мл последовательно добавляли 3-(4-амино-3-йодо-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентан-1-ол (0,50 г, 1,45 ммоль), (4-(3-фторфенокси)фенил)борную кислоту (0,40 г, 1,74 ммоль), фосфат калия (0,92 г, 4,35 ммоль), тетратрифенилфосфин палладий (72 мг, 0,22 ммоль), 10 мл 1,4-диоксана и 5 мл H₂O в атмосфере Ar. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение часа. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Реакционную систему смешивали с 10 мл H₂O и экстрагировали посредством ДХМ (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрования и концентрирования остаток очищали на колонке с силикагелем (ДХМ: MeOH = 100:1) с получением 360 мг продукта, выход 62%.

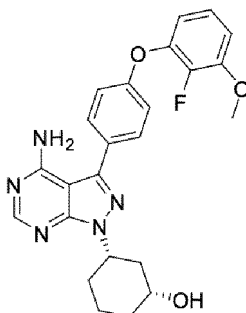
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,39(s, 1H), 7,68(d, J=8,7 Гц, 2H), 7,33(td, J=8,3, 6,7 Гц, 1H), 7,21 -7,14 (m, 2H), 6,87(td, J=8,4, 2,4 Гц, 2H), 6,79(dt, J=10,0, 2,4 Гц, 1H), 5,75(d, J=10,2 Гц, 1H), 5,56(s, 2H), 5,47(ddd, J=16,4, 7,3, 3,1 Гц, 1H), 4,52-4,39(m, 1H), 2,58-2,35(m, 2H), 2,32-2,19(m, 2H), 2,09-2,04(m, 1H), 1,95-1,82(m, 1H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃): δ -110,43 (s).

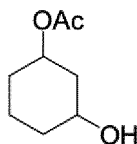
MS ESI: m/z = 406, [M+H]⁺.

Пример 26.

Цис-3-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-ол.



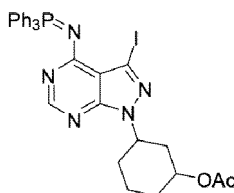
Стадия 1: циклогексил 3-гидроксиацетат.



Осуществляли трехкратную замену N₂ в растворе 4-хлорфенил ацетата (84,2 г, 495 ммоль) в безводном толуоле (800 мл). Добавляли циклогексан-1,3-диол (38,3 г, 330 ммоль) и липазу B *Candida antarctica* (CALB) (7,6 г), и смесь далее продували и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученный раствор фильтровали для удаления твердых веществ, и фильтрат концентрировали с применением вакуума, и остаток очищали на колонке с силикагелем (этилацетат: петролейный эфир = 0-100%) с получением 47,2 г, выход 91%.

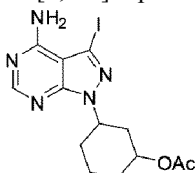
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 5,14-4,72 (m, 1H), 4,03-3,67(m, 1H), 2,25-2,20(m, 1H), 2,02(s, 3H), 1,91-1,59(m, 4H), 1,44-1,25(m, 3H).

Стадия 2: 3-(3-йодо-4-((трифенилфосфино)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил ацетат.



В атмосфере N_2 3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (22,8 г, 27,5 ммоль), циклогексил-3-гидроксиацетат (15,2 г, 96,2 ммоль) и PPh_3 (45,8 г, 174,9 ммоль) растворяли в безводном ТГФ (300 мл). По каплям на ледяной бане добавляли диизопропил азоди-карбоксилат (35,3 г, 174,9 ммоль). Температуру системы поддерживали ниже $10^\circ C$, контролируя скорость добавления. После добавления, реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученный раствор концентрировали под вакуумом, и остаток очищали на колонке с силикагелем (этилацетат: петролейный эфир = 0-100%) с получением 35,8 г неочищенного продукта.

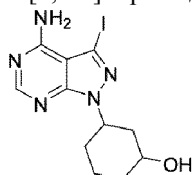
Стадия 3: 3-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) циклогексил ацетат.



3-(3-Йодо-4-((трифенилфосфино)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил ацетат (74,1 г, 27,4 ммоль) растворяли в 100 мл уксусной кислоты и смешивали с 100 мл воды. Смесь нагревали с обратным холодильником при $130^\circ C$ в течение 1 ч. Раствор концентрировали для удаления большей части уксусной кислоты, а затем разбавляли 100 мл H_2O . Полученный раствор дважды экстрагировали 80 мл ДХМ. Объединенную органическую фазу сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрации и концентрирования остаток очищали 3 раза с применением 100 мл толуола с получением 44,5 г неочищенного продукта.

MS ESI: $m/z=402$, $[M+H]^+$.

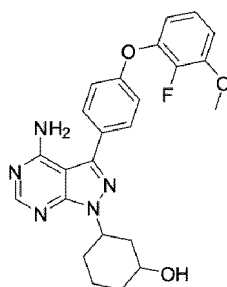
Стадия 4: 3-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) циклогексанол.



К раствору неочищенного (1R)-3-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил ацетата (44,5 г, 27,4 ммоль) в смеси 150 мл метанола и 150 мл ТГФ добавляли лития гидроксид моногидрат (13,9 г, 331 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученный раствор фильтровали с применением вакуума для удаления твердых веществ. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (ДХМ: MeOH = 1-100%) с получением 8,4 г продукта, выход за три стадии 27%.

MS ESI: $m/z=360$, $[M+H]^+$.

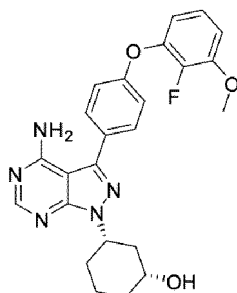
Стадия 5: 3-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) циклогексанол.



3-(4-Амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексанол (8,4 г, 23,4 ммоль), 2-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборан (9,7 г, 28,8 ммоль), тетратрифенилфосфин палладий (2,6 г, 2,3 ммоль) и карбонат калия (8,1 г, 58,5 ммоль) суспендировали в смеси растворителей 150 мл 1,4-диоксана и 80 мл H_2O , осуществляли трехкратную замену N_2 и проводили реакцию при $120^\circ C$ в течение 16 ч. Реакционный раствор становился прозрачным, и органический растворитель удаляли путем концентрирования. Водную фазу 3 раза экстрагировали посредством 100 мл ДХМ. Объединенную органическую фазу сушили с помощью безводного сульфата натрия. Остаток очищали на колонке с силикагелем (ДХМ: MeOH = 1-100%) с получением 10,3 г продукта, выход 81%.

MS ESI: $m/z=450$, $[M+H]^+$.

Стадия 6: цис-3-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1H-пиразолин-[3,4-d]пиримидин-1-ил) циклогексанол.



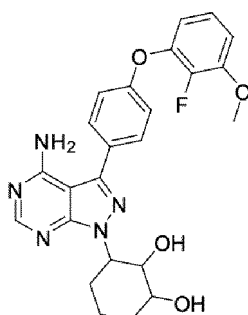
(1R)-3-(4-Амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексанол (18,1 г, 40 ммоль) очищали с применением препаративной ВЭЖХ с получением 9,3 г, выход 51%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,36(s, 1H), 7,65-7,61(m, 2H), 7,13-7,04(m, 3H), 6,86-6,81(m, 1H), 6,75-6,71(m, 1H), 5,29(brs, 2H), 4,91-4,86(m, 1H), 3,93(s, 3H), 3,89-3,84(m, 1H), 2,35-2,32(m, 1H), 2,19-2,11(m, 1H), 2,20-1,91(m, 4H), 1,50-1,47 (m, 2H).

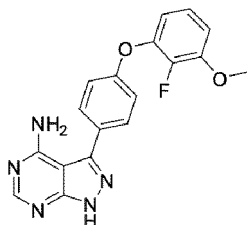
MS ESI: $m/z = 450$, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 27.

3-(4-Амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексан-1,2-диол.



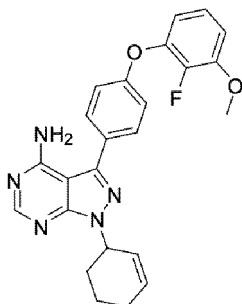
Стадия 1: 3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.



3-Йодо-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (5,0 г, 19,2 ммоль), 2-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборан (7,7 г, 23,0 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (1,4 г, 1,9 ммоль) и фосфат калия (8,1 г, 38,3 ммоль) диспергировали в смеси 36 мл N,N -диметилформамида и 18 мл H_2O , осуществляли трехкратную замену N_2 и нагревали до 120°C для проведения реакции в течение 16 ч. Раствор смешивали с 50 мл H_2O и фильтровали, и остаток промывали MeOH (20 мл \times 1) и сушили при пониженном давлении с получением 2,5 г продукта, выход 37%.

MS ESI: $m/z=352$, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 1-(циклогекс-2-ен-1-ил)-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.

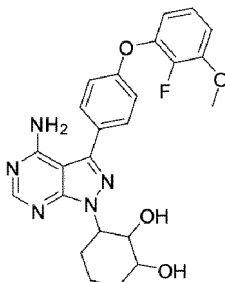


В атмосфере N_2 , 3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (351 мг, 1 ммоль), циклогекс-2-енол (118 мг, 1,2 ммоль) и PPh_3 (655 мг, 2,5 ммоль) растворяли в безводном ТГФ (20 мл). В смесь по каплям добавляли диизопропил азодикарбоксилат (606 мг, 3 ммоль) на ле-

дьяной бане. Температуру поддерживали ниже 10°C, контролируя скорость добавления. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После концентрирования под вакуумом остаток очищали на колонке с силикагелем (MeOH: ДХМ = 0-100%) с получением 220 мг продукта, выход 51%.

MS ESI: $m/z=432$, $[M+H]^+$.

Стадия 3: 3-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексан-1,2-диол.



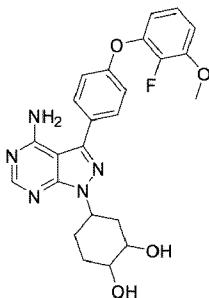
В атмосфере N_2 , 1-(циклогекс-2-ен-1-ил)-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси) фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (200 мг, 0,46 ммоль) и N-метилморфолин-N-оксид (108 мг, 0,92 ммоль) растворяли в смеси 10 мл трет-бутилового спирта и 5 мл H_2O . Смешанный раствор перемешивали с осматом калия (0,5 мг, 0,0014 ммоль) на ледяной бане. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, и затем перемешивали с 10 мл насыщенной серной кислоты, и затем экстрагировали $EtOAc$ (10 мл \times 2). Объединенную органическую фазу сушили с помощью безводного сульфата натрия. После концентрирования под вакуумом остаток очищали с применением препаративной ВЭЖХ с получением 110 мг продукта, выход 52%.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,19(s, 1H), 7,64-7,66(m, 2H), 7,2-7,0(m, 6H), 4,9 -4,87(m, 1H), 4,60(s, 1H), 4,45-4,43(m, 2H), 3,99-3,97(m, 2H), 3,89(s, 3H), 1,94-1,90(m, 1H), 1,81-1,76(m, 3H), 1,55-1,49(m, 2H).

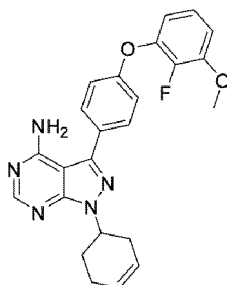
MS ESI: $m/z=466$, $[M+H]^+$.

Пример 28.

4-(4-Амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексан-1,2-диол.



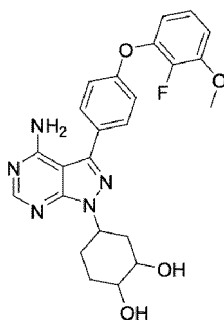
Стадия 1: 1-(циклогекс-2-ен-1-ил)-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.



В атмосфере N_2 , 3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (50 мг, 0,14 ммоль), циклогекс-3-енол (17 мг, 0,17 ммоль) и PPh_3 (74 мг, 0,28 ммоль) растворяли в безводном ТГФ (3 мл). В смесь по каплям добавляли диизопропил азодикарбоксилат (57 мг, 0,28 ммоль) на ледяной бане. Температуру поддерживали ниже 10°C, контролируя скорость добавления. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После концентрирования под вакуумом остаток очищали на колонке с силикагелем (MeOH: ДХМ = 0-100%) с получением 30 мг продукта, выход 50%.

MS ESI: $m/z=432$, $[M+H]^+$.

Стадия 2: 4-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексан-1,2-диол.



В атмосфере N_2 , 1-(циклогекс-2-ен-1-ил)-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (30 мг, 0,070 ммоль) и N-метилморфолин-N-оксид (10 мг, 0,084 ммоль) растворяли в смеси 2 мл трет-бутилового спирта и 0,5 мл H_2O . Осмаг калия (0,5 мг, 0,0014 ммоль) добавляли к раствору на ледяной бане. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, добавляли 10 мл насыщенной серной кислоты, и затем экстрагировали посредством $EtOAc$ (10 мл \times 2). Объединенную органическую фазу сушили с помощью безводного сульфата натрия. После концентрирования под вакуумом остаток очищали с применением препаративной ВЭЖХ с получением 3 мг продукта пика 1, выход 9%, и 3 мг продукта пика 2, выход 9%.

Пик 1:

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38(s, 1H), 7,65-7,61(m, 2H), 7,14-7,11(m, 2H), 7,09-7,05(m, 1H), 6,86-6,82(m, 1H), 6,76-6,72(m, 1H), 5,52(s, 2H), 5,14-4,97(m, 1H), 4,44(brs, 1H), 3,96-3,94(m, 4H), 3,86-3,80(m, 1H), 2,67-2,61(m, 1H), 2,57-2,48(m, 1H), 2,25-2,19(m, 2H), 1,94-1,84(m, 2H), 1,73-1,66(m, 1H).

MS ESI: $m/z=466$, $[M+H]^+$.

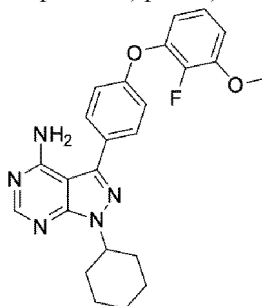
Пик 2:

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,37(s, 1H), 7,64-7,60(m, 2H), 7,14-7,10(m, 2H), 7,08-7,04(m, 1H), 6,86-6,82(m, 1H), 6,76-6,71(m, 1H), 5,39(s, 2H), 5,26-5,20(m, 1H), 4,22(brs, 1H), 3,99(m, 3H), 3,87-3,84(m, 1H), 2,42-2,36(m, 1H), 2,31-2,35(m, 2H), 2,17-2,06(m, 2H), 1,96-1,88(m, 2H).

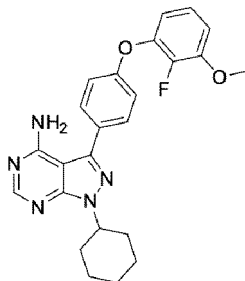
MS ESI: $m/z=466$, $[M+H]^+$.

Пример 29 (эталонное соединение).

1-Циклогексил-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.



Стадия 1: 1-циклогексил-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.



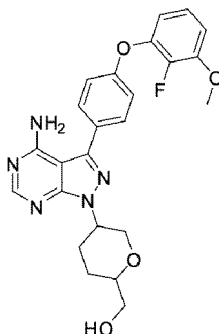
К раствору 1-(циклогекс-2-ен-1-ил)-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (190 мг, 0,44 ммоль) в 20 мл $MeOH$ добавляли 10%wet Pd/C (20 мг). Осуществляли трехкратную замену H_2 в смеси (15 psi), и затем проводили реакцию в течение ночи при комнатной температуре. Полученный раствор фильтровали через диатомит. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с применением препаративной ВЭЖХ с получением 130 мг продукта, выход 68%.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,37(s, 1H), 7,65-7,63(m, 2H), 7,14-7,06(m, 2H), 7,04(m, 1H), 6,85-6,81(m, 1H), 6,75-6,70(m, 1H), 5,43(s, 2H), 4,78-7,75(m, 1H), 3,99(s, 3H), 2,11-2,02(m, 4H), 1,95-1,91(m, 2H), 1,77-1,74(m, 1H), 1,54-1,49(m, 2H), 1,34-1,31(m, 1H).

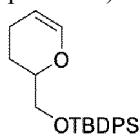
MS ESI: $m/z=434$, $[M+H]^+$.

Пример 30.

(5-(4-Амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метанол.



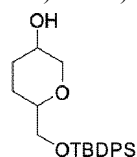
Стадия 1: трет-бутил ((3,4-дигидро-2Н-пиран-2-ил)метокси)дифенилсилан.



К раствору (3,4-дигидро-2Н-пиран-2-ил)метанола (1,0 г, 8,7 ммоль) в дихлорметане (20 мл) последовательно добавляли трет-бутил дифенилхлорсилан (3,35 г, 12,2 ммоль) и имидазол (1,43 г, 20,3 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К раствору добавляли 50 мл ДХМ и промывали H₂O (100 мл × 1). Органическую фазу сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрования и концентрирования, остаток очищали на колонке с силикагелем (этилацетат: петролейный эфир = 0-100%) с получением 2,3 г продукта, выход 75%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,71-7,68(m, 4H), 7,45-7,37(m, 6H), 6,37-6,35(d, J=8 Гц, 1H), 4,68-4,65(m, 1H), 3,96-3,93(m, 1H), 3,83-3,77(m, 1H), 3,71-3,67(m, 1H), 2,08-2,00(m, 1H), 1,99-1,92(m, 2H), 1,74-1,71(m, 1H), 1,02(s, 9H).

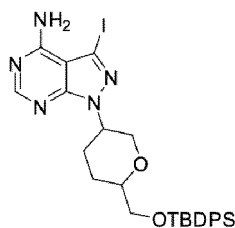
Стадия 2: 6-((трет-бутил дифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол.



В атмосфере азота к тетрагидрофурану (20 мл) добавляли трет-бутил((3,4-дигидро-2Н-пиран-2-ил)метокси)дифенилсилан (1,3 г, 3,7 ммоль). После охлаждения до -78°C к раствору по каплям добавляли боран диметилсульфидный комплекс (1,8 мл, 10 М, 18,0 ммоль). Полученный раствор естественным образом нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. В систему медленно по каплям добавляли 1 н. водный раствор гидроксида натрия до тех пор, пока не перестанет выделяться газ борана, затем добавляли 30% перекись водорода (5 мл), и реакционный раствор перемешивали при 45

°С в течение 2 ч. Реакционный раствор перемешивали с 50 мл H₂O и затем экстрагировали EtOAc (50 мл×1). Органическую фазу сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрации и концентрирования под вакуумом остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (ацетонитрил: H₂O = 5-95%) с получением 1,0 г продукта, выход 73%.

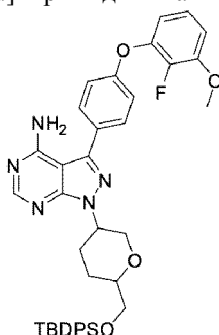
Стадия 3: 1-(6-((трет-бутил дифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-3-йодо-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.



3-Йодо-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,3 г, 1,15 ммоль) добавляли к ТГФ (20 мл). В атмосфере азота добавляли 6-((трет-бутил дифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ол (555 мг, 1,50 ммоль) и PPh₃ (753 мг, 2,87 ммоль). К раствору при 0°C по каплям добавляли диизопропил азодикарбоксилат (697 мг, 3,45 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (ацетонитрил: H₂O = 5-95%) с получением 330 мг продукта, выход 47%.

MS ESI: m/z=614, [M+H]⁺.

Стадия 4: 1-(6-((трет-бутил дифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.



1-(6-((трет-Бутил дифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-3-йодо-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (16,4 г, 26,8 ммоль) добавляли к смеси растворителей 1,4-диоксана (160 мл) и H₂O (40 мл). 2-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборан (8,95 г, 26,8 ммоль) и карбонат калия (11,1 г, 80,4 ммоль) добавляли в реакционную систему. Тетра(трифенилфосфин)палладий (1,55 г, 1,34 ммоль) добавляли в реакционный раствор в атмосфере N₂. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100°C. После концентрирования остаток очищали колоночной хроматографией (MeOH:ДХМ=0-100%) с получением 1,4 г продукта пика 1, выход 7%, и 1,0 г продукта пика 2, выход 5%.

Пик 1:

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,34 (s, 1H), 7,68-7,65(m, 4H), 7,62-7,60(m, 2H), 7,41-7,32(m, 6H), 7,11-7,09(m, 2H), 7,07-7,04(m, 1H), 6,86-6,82 (m, 1H), 6,76-6,72(m, 1H), 5,57(brs, 2H), 4,83-4,82(m, 1H), 4,49-4,45(m, 1H), 3,94(s, 3H), 3,87-3,82(m, 2H), 3,71-3,69(m, 2H), 2,62-2,57(m, 1H), 2,28-2,22(m, 1H), 2,14-2,08 (m, 1H), 1,82(m, 1H), 1,03(s, 9H).

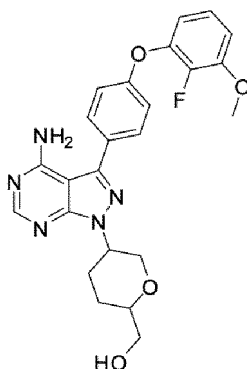
MS ESI: m/z=704, [M+H]⁺.

Пик 2:

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,36(s, 1H), 7,71-7,68(m, 4H), 7,64-7,61(m, 2H), 7,44-7,37(m, 6H), 7,14-7,12(m, 2H), 7,09-7,04(m, 1H), 6,86-6,81(m, 1H), 6,76-6,72 (m, 1H), 5,51(brs, 2H), 4,97-4,92(m, 1H), 4,16-4,11(m, 1H), 4,00-3,94(m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,81-3,77(m, 1H), 3,66-3,60(m, 2H), 2,46-2,36(m, 1H), 2,26-2,23(m, 1H), 1,95(m, 1H), 1,70-1,60(m, 1H), 1,07(s, 9H).

MS ESI: m/z=704, [M+H]⁺.

Стадия 5: (5-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метанол.



1-(6-((трет-Бутил дифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (пик 1)(1,4 г, 2,0 ммоль) добавляли в ТГФ (20 мл), затем добавляли раствор тетрабутиламмония фторида в ТГФ (2,6 мл, 1М, 2,6 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (ацетонитрил: H₂O = 5-95%) и очищали с применением хиральной СФХ с получением 400 мг продукта Пика 1-1, выход 43%, и 400 мг Пика 1-2, выход 43%.

Пик 1-1:

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,35(s, 1H), 7,65-7,63(m, 2H), 7,13-7,05(m, 3H), 6,86-6,82(m, 1H), 6,77-6,72(m, 1H), 5,73(s, 2H), 4,89(s, 1H), 4,57-4,54(m, 1H), 3,97-3,93(m, 1H), 3,93(s, 3H), 3,74-3,66(m, 3H), 2,61-2,56(m, 1H), 2,33-2,30(m, 1H), 2,20-2,00(m, 1H), 1,57-1,59(m, 1H).

MS ESI: m/z=466, [M+H]⁺.

Пик 1-2:

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,37(s, 1H), 7,65-7,63(m, 2H), 7,13-7,05(m, 3H), 6,86-6,82(m, 1H), 6,77-

6,72(m, 1H), 5,73(s, 2H), 4,89(s, 1H), 4,57-4,54(m, 1H), 3,97-3,93(m, 1H), 3,93(s, 3H), 3,74-3,66(m, 3H), 2,61-2,56(m, 1H), 2,33-2,30(m, 1H), 2,20-2,00(m, 1H), 1,57-1,59(m, 1H).

MS ESI: $m/z=466$, $[M+H]^+$.

1-(6-((Т-бутилдифенилсил)окси)метил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокс)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-амин пик 2 (1,0 г, 1,4 ммоль) добавляли к ТГФ (20 мл), и добавляли раствор тетрабутиламмония фторида в ТГФ (1,8 mL, 1M, 1,8 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (ацетонитрил: $H_2O = 5-95\%$) и очищали с применением хиральной СФХ с получением 200 мг продукта Пика 2-1, выход 30%, и 200 мг Пика 2-2, выход 30%.

Пик 2-1:

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,35(s, 1H), 7,63-7,60(m, 2H), 7,14-7,05(m, 3H), 6,87-6,83(m, 1H), 6,74-6,72(m, 1H), 5,74(s, 2H), 4,89-4,63(m, 1H), 4,20-4,16(m, 1H), 4,03-3,97(m, 1H), 3,97(s, 3H), 3,71-3,58(m, 3H), 2,46-2,42(m, 1H), 2,27-2,24(m, 1H), 1,83-1,80(m, 1H), 1,73-1,72(m, 1H). MS ESI: $m/z=466$, $[M+H]^+$.

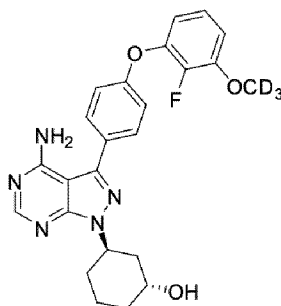
Пик 2-2:

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,35(s, 1H), 7,63-7,60(m, 2H), 7,14-7,05(m, 3H), 6,87-6,83(m, 1H), 6,74-6,72(m, 1H), 5,74(s, 2H), 4,89-4,63(m, 1H), 4,20-4,16(m, 1H), 4,03-3,97(m, 1H), 3,97(s, 3H), 3,71-3,58(m, 3H), 2,46-2,42(m, 1H), 2,27-2,24(m, 1H), 1,83-1,80(m, 1H), 1,73-1,72(m, 1H).

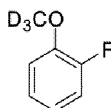
MS ESI: $m/z=466$, $[M+H]^+$.

Пример 31.

(1R,3R)-3-(4-Амино-3-(4-(2-фтор-3-(метокси-d3)фенокс)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)циклогексанол.



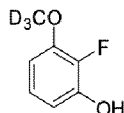
Стадия 1: 1-фтор-2-(метокси-d3)бензол.



В 2-фторфенол (2,0 г, 17,9 ммоль), PPh_3 (7,2 г, 35,8 ммоль) и дейтерированный метанол-d4 (946 мг, 26,8 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл) по каплям добавляли диизопропил азодикарбоксилат (7,2 г, 35,8 ммоль) в атмосфере N_2 . Проводили реакцию смеси в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную систему концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией(этилацетат: петролейный эфир = 0-100%) с получением 1,1 г продукта, выход 35%.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,16-7,04 (m, 2H), 7,03-6,90 (m, 2H).

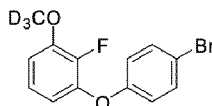
Стадия 2: 2-фтор-3-(метокси-d3) фенол.



В атмосфере N_2 1-фтор-2-(метокси-d3) бензол (1,3 г, 10,3 ммоль) и пентаметилди-этиленитриамин (2,6 мл, 12,4 ммоль) растворяли в безводном ТГФ (15 мл). Реакционную систему охлаждали до $-78^\circ C$, а затем по каплям добавляли N-бутиллитий в n-гексане (5,0 мл, 2,5 M, 12,4 ммоль). Продолжали реакцию в смеси в течение 2 ч, а затем добавляли триизопропил борат (2,9 мл, 12,4 ммоль) при той же температуре. Полученный раствор естественным образом нагревали до комнатной температуры и продолжали реакцию в течение 16 ч. Уксусную кислоту (0,9 мл, 10,5 ммоль) применяли для гашения реакции. После добавления колбу охлаждали на ледяной бане и добавляли 30% H_2O_2 (1,6 мл, 2,4 ммоль). Осаждалось большое количество вязкого твердого вещества. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, и затем разбавляли с помощью 20 мл H_2O , и экстрагировали $EtOAc$ (20 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором бисульфита натрия (30 мл \times 1) и сушили с помощью безводного сульфата натрия. После концентрирования остаток очищали колоночной хроматографией(петролейный эфир: этилацетат = 0-100%) с получением 636 мг, выход 48%.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,02-6,96 (m, 1H), 6,71-6,65 (m, 1H), 6,61-6,56 (m, 1H), 5,36 (brs, 1H).

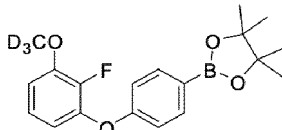
Стадия 3: 1-(4-бромфенокси)-2-фтор-3-(метокси-d3)бензол.



2-Фтор-3-(метокси-d3)фенол (636 мг, 4,4 ммоль), 4-бромфенилборная кислота (1,3 г, 6,6 ммоль), безводный ацетат меди (798 мг, 4,4 ммоль) и высушенное порошкообразное молекулярное сито 4А (3,0 г) диспергировали в ДХМ (10 мл). К смеси по каплям добавляли триэтиламин (887 мг, 8,8 ммоль). Проводили реакцию реакционного раствора в течение 16 ч при комнатной температуре и фильтровали через диатомит для удаления нерастворимых веществ. После концентрирования под вакуумом остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир: этилацетат = 0-100%) с получением 1,0 г продукта, выход 77%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,47-7,44 (m, 2H), 7,09-7,07 (m, 1H), 6,92-6,90 (m, 2H), 6,86-6,71 (m, 1H), 6,68-6,66 (m, 1H).

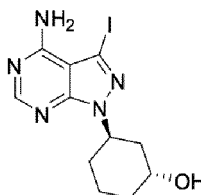
Стадия 4: 2-(4-(2-фтор-3-(метокси-d3)фенокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксан.



1-(4-Бромфенокси)-2-фтор-3-(метокси-d3)бензол (1,0 г, 3,3 ммоль), пинакол диборид (1,0 г, 4,0 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (219 мг, 0,3 ммоль) и ацетат калия (655 мг, 6,7 ммоль) диспергировали в 1,4-диоксане (15 мл). Осуществляли трехкратную замену N_2 в смеси, и проводили реакцию в течение 16 ч при 110°C . После охлаждения до комнатной температуры реакционную систему фильтровали через кизельгур для удаления нерастворимых веществ. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (этилацетат: петролейный эфир = 0-100%) с получением 940 мг продукта, выход 78%.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,83 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,09-6,99 (m, 3H), 6,85-6,80 (m, 1H), 6,73-6,67 (m, 1H), 1,38 (s, 12H).

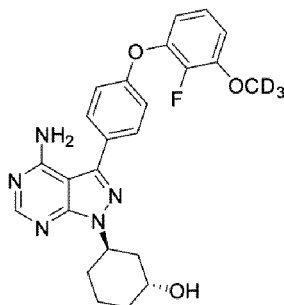
Стадия 5: (1R,3R)-3-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексанол.



Неочищенный продукт (1R, 3R)-3-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил ацетат растворяли в смеси MeOH (40 мл) и ТГФ (40 мл). Добавляли гидрат LiOH (1,6 г, 39,2 ммоль), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, и затем фильтровали с применением вакуума для удаления твердых веществ. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ: MeOH = 0-100%) с получением 910 мг продукта.

MS ESI: $m/z=360$, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6: (1R, 3S)-3-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-(метокси-d3)фенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексанол.



(1R,3R)-3-(4-Амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексанол (300 мг, 0,84 ммоль), 2-(4-(2-фтор-3-(метокси-d3)фенокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-ди-оксан (347 мг, 1,0 ммоль), тетрафенилфосфин палладий (92 мг, 0,08 ммоль) и карбонат калия (231 мг, 1,68 ммоль) диспергировали в смеси 1,4-диоксана (15 мл) и H_2O (1 мл). Осуществляли трехкратную замену N_2 в смеси, и проводили реакцию в течение 16 ч при 120°C . После охлаждения до комнатной температуры реакционную систему концентрировали для удаления органического растворителя. Водную фазу экстрагировали посредством

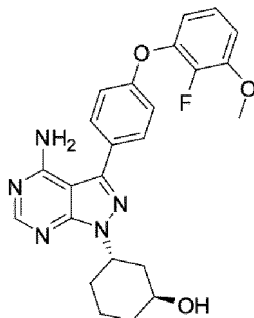
ДХМ (20 мл×2). Объединенную органическую фазу сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрования и концентрирования, остаток очищали с применением препаративной ВЭЖХ с получением 110 мг продукта, выход 29%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,36 (s, 1H), 7,64 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,13 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,09-7,03 (m, 1H), 6,85-6,80 (m, 1H), 6,74-6,70 (m, 1H), 5,58 (brs, 2H), 5,29-5,23 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 2,39-2,32 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 3H), 1,98-1,73 (m, 3H), 1,67-1,60 (m, 1H).

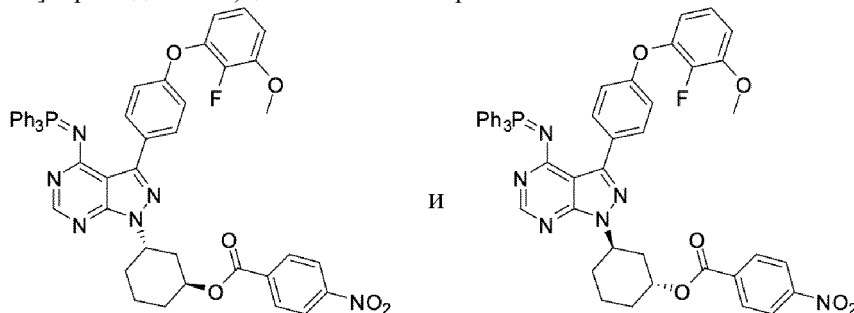
MS ESI: $m/z=453$, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 32.

(1S,3S)-3-(4-Амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1H-пиразолин[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексанол.



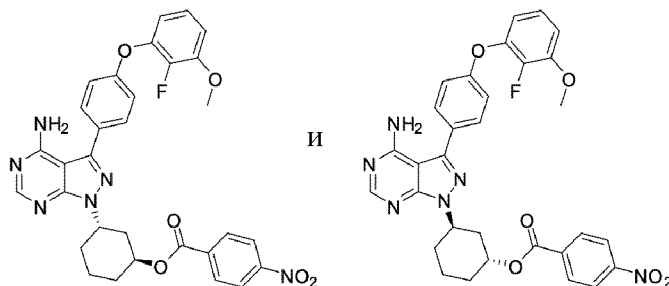
Стадия 1: транс-3-(3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-4-((трифенил-15-фосфинилиден)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил 4-нитробензоат.



Цис-3-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-ол (3,3 г, 9,55 ммоль) растворяли в ТГФ (60 мл), и последовательно добавляли п-нитробензойную кислоту (1,60 г, 9,55 ммоль) и PPh_3 (4,81 г, 18,38 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C , и в атмосфере азота по каплям добавляли диизопропил азоди-карбоксилат (4,45 г, 22,05 ммоль). После добавления, реакционный раствор оставляли нагреваться до комнатной температуры и проводили реакцию в течение 2 ч. Реакционную систему гасили посредством 100 мл солевого раствора и экстрагировали посредством ДХМ (50 мл × 3). Объединенную органическую фазу сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрования и концентрирования остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир: этилацетат = 0-100%) с получением 6,8 г неочищенного продукта.

MS ESI: $m/z=859$, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: транс-3-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил 4-нитробензоат.

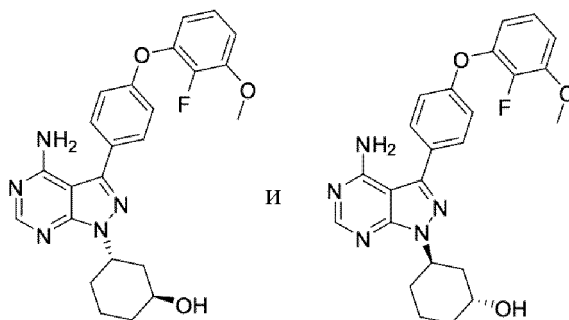


Неочищенный продукт транс-3-(3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-4-((трифенил-15-фосфинилиден)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил 4-нитро-бензоат (5,6 г) растворяли в уксусной кислоте (20 мл). Смесь разбавляли H_2O . Полученный раствор нагревали до 130°C с обратным холодильником в течение 12 ч. Реакционный раствор концентрировали с применением вакуума для удаления основной части растворителя, добавляли H_2O , и экстрагировали с применением ДХМ (50 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили с помощью безводного сульфата натрия. После

концентрирования остаток очищали толуолом (100 мл × 3) для удаления остаточной уксусной кислоты с получением 6,8 г неочищенного продукта.

MS ESI: $m/z=599$, $[M+H]^+$

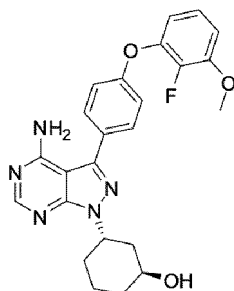
Стадия 3: транс-3-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1Н-пиразолин[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексанол.



6,8 г неочищенного продукта транс-3-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил 4-нитробензоата растворяли в смеси ТГФ (40 мл) и H_2O (10 мл). К полученному раствору добавляли моногидрат $LiOH$ (1,0 г, 23,8 ммоль). После прохождения реакции при комнатной температуре в течение 2 ч раствор смешивали с соевым раствором (100 мл) и экстрагировали посредством ДХМ (100 мл × 3). Объединенную органическую фазу сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрования и концентрирования остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ: $MeOH = 0-100\%$) с получением 1,6 г продукта, выход за три стадии 48,5%.

MS ESI: $m/z=450$, $[M+H]^+$.

Стадия 4: (1S, 3S)-3-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1Н-пиразолин[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексанол.



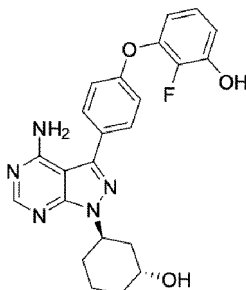
Транс-3-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1Н-пиразолин[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексанол (1,6 г, 3,56 ммоль) очищали хиральной СФХ с получением 640 мг продукта, выход 80%.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,37 (s, 1H), 7,65-7,62 (m, 2H), 7,14-7,04 (m, 3H), 6,85-6,81 (m, 1H), 6,75-6,71 (m, 1H), 5,41 (brs, 2H), 5,25 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,36-2,33 (m, 1H), 2,14-2,01 (m, 4H), 1,80-1,77 (m, 2H), 1,66 (m, 1H).

MS ESI: $m/z=450$, $[M+H]^+$.

Пример 33.

(1R,3R)-3-(4-(4-Амино-1-(3-гидроксициклогексил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенокси)-2-фторфенол.



(1R, 3R)-3-(4-Амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексанол (450 мг, 1,0 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл), и охлаждают до $0^\circ C$. По каплям добавляли 1 н. трибромид бора в ДХМ (1,5 мл, 1,5 ммоль). Смесь естественным образом нагревали до комнатной температуры и проводили реакцию в течение 1 ч. Реакционную систему разбавляли ДХМ (50 мл), а затем промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл × 3). Органическую фазу сушили с помощью безводного сульфата натрия. После фильтрования и концентрирования, остаток очищали с применением препаративной ВЭЖХ с получением 240 мг продукта, выход 55%.

¹H ЯМР(400 МГц, ДМСО-d6): 11,12 (brs, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,64 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,11 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,86-6,81 (m, 1H), 6,67-6,63 (m, 1H), 7,21 -6,33 (m, 2H), 5,12-5,06 (m, 1H), 4,64 (brs, 1H), 4,14 (brs, 1H), 2,18-2,07 (m, 1H), 1,92-1,83 (m, 4H), 1,69-1,59 (m, 2H), 1,51-1,45 (m, 1H).

MS ESI: m/z=436, [M+H]⁺

Биохимическая оценка.

Активность соединения формулы А по ингибированию ВТК/ВТК (С481S) определяли в Reaction Biology Corporation, One Great Valley Parkway, Malvern, PA, США. Применяли полноразмерный человеческий фермент ВТК/ВТК (С481S) и 20 мкМ пептидный субстрат [KVEKIGEGTYGVVYK]. Концентрация тестируемого АТФ составляла 10 мкМ. Starsporin применяли в качестве стандарта, IC₅₀ которого составляла 3,94 нМ.

В табл. 1 представлена ингибирующая активность соединений ВТК/ВТК (С481S) в соответствии с примерами.

Таблица 1

Соединение	Концентрация ингибитора составляла 5 нМ, концентрация АТФ 10 составляла 10 мкМ.	
	Степень ингибирования ВТК (%)	Степень ингибирования ВТК (С481S) (%)
Пример 1	60	-
Пример 2	50	-
Пример 5	62	53
Пример 6	70	63
Пример 8А	82	66
Пример 8В	-	-
Пример 9А	57	77
Пример 9В	46	63
Пример 10	63	72
Пример 15	55	-

При этом значения IC₅₀ для некоторых примеров фермента ВТК/ВТК (С481S) были такими, как показано ниже в табл. 2.

Таблица 2

Соединение	IC ₅₀ (нМ)	
	ВТК	ВТК(C481S)
Пример 1	8,1 ^b	3,4 ^b
Пример 8А	2,5 ^c	0,7 ^c
Пример 15	3,8 ^c	1,7 ^c
Пример 16	18,8 ^a	-
Пример 17	24,1 ^a	-
Пример 18	49,1 ^a	-
Пример 19	24,9 ^a	-
Пример 20	5 ^b	0,9 ^b
Пример 21	16,0 ^a	-
Пример 22	3,5 ^b	1 ^b
Пример 23	14,3 ^a	-
Пример 24	-	-
Пример 25	26,9 ^a	-
Пример 26	-	-
Пример 27	-	-
Пример 28	1,7 ^d	0,6 ^d
Пример 29 (эталонное соединение)	64,1 ^a	-
Пример 30 Пик1-1	3,8 ^d	3,7 ^d
Пример 30 Пик1-2	8,5 ^d	6,7 ^d
Пример 30 Пик2-1	1,8 ^d	1,1 ^d
Пример 30 Пик2-2	5,0 ^d	2,8 ^d
Пример 31	-	-
Пример 32	2,6 ^d	0,9 ^d
Пример 33	19,2 ^a	-

В примерах, обозначенных (а), концентрация АТФ составляла 30 мкМ; в примерах, обозначенных (b), концентрация АТФ составляла 100 мкМ; В примерах, обозначенных (с), концентрация АТФ составляла 10 мкМ; В примерах, обозначенных (d), концентрация АТФ составляла 50 мкМ; "-" означает "не проверено".

Результаты показали, что по сравнению с контрольным соединением 29 без гидрок-сильного заместителя в кольце соединения согласно настоящей заявке продемонстрировали лучшую ингибирующую активность по отношению к ВТК (дикого типа и мутантного типа).

Набор CellTiter-Glo применяли для тестирования ингибирующей активности TMD8 соединений примеров на клетках диффузной крупноклеточной В-лимфомы человека, культивируемых *in vitro*. Значения IC₅₀ показаны ниже.

В табл. 3 показана ингибирующая активность соединений в отношении клеток TMD8.

Таблица 3

Соединение	IC ₅₀ (нМ)
Пример 1	20
Пример 3А	208
Пример 3В	200
Пример 5	29
Пример 6	17
Пример 7	504
Пример 8А	90
Пример 9А	72
Пример 9В	37
Пример 10	145
Пример 16	41
Пример 17	33
Пример 18	183
Пример 19	0,5
Пример 20	8,6
Пример 22	8

Оценка эффективности *in vivo*.

На модели опухоли с подкожной трансплантацией клеток TMD8 диффузной крупноклеточной В-лимфомы человека у мышей NOD / SCID тестировали ингибирующее действие примера 1 на рост опухоли. Рост опухоли и масса тела животного представлены на фиг. 1 и фиг. 2, как показано ниже. Пример 1 вводили перорально один раз в день в дозе 30 мг/кг или два раза в день в дозе 10→5 мг/кг, что имело очевидное ингибирующее действие на рост подкожно трансплантированной опухоли TMD8. Степень ингибирования роста опухоли (TGI) после 22 дней введения составляла 49,6% и 52,7% соответственно. пример 1 не оказал значительного влияния на массу тела животного при дозе 30 мг/кг при пероральном введении один раз в день. Масса тела животного несколько снизилась при дозе 10 мг/кг, вводимой перорально два раза в день в течение 8 дней подряд. Поэтому дозу доводили до 5 мг/кг и продолжали вводить в течение 14 дней.

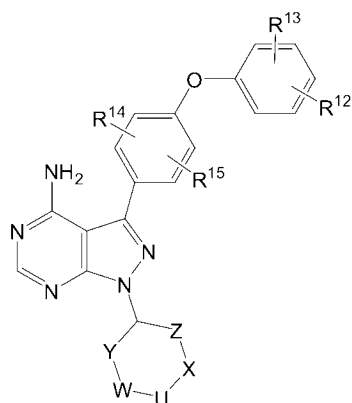
На фиг. 1 показаны объемы подкожного ксенотрансплантата опухоли TMD8 (среднее ± стандартное отклонение) контрольной группы, обработанной растворителем, и каждой группы лечения во время введения. Результаты показали, что через 22 дня после первоначального введения соединение согласно настоящей заявке показало значительный терапевтический эффект, и терапевтический эффект был эквивалентен таковому у положительного лекарственного средства ирутиниб.

На фиг. 2 показаны изменения в массе тела (среднее ± стандартное отклонение) контрольной группы, обработанной растворителем, и животных в каждой экспериментальной группе во время введения. Результаты показали, что соединение примера 1 согласно настоящей заявке показало значительный противоопухолевый эффект, не показывая очевидного влияния на массу тела животных.

Согласно экспериментальным результатам, пример 1 согласно настоящей заявке показал значительный противоопухолевый эффект, который значительно подавлял рост опухоли, не оказывая очевидного влияния на массу тела животных.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы В:



В

или его стереоизомеры, или его фармацевтически приемлемые соли, отличающиеся тем, что

R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкокси;

Z представляет собой $(CR^2R^3)_n$, n равно 1 или 2;

Y представляет собой $(CR^4R^5)_m$, m равно 1 или 2;

U представляет собой $(CR^6R^7)_r$, r равно 1;

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 независимо выбраны из группы, состоящей из H, OH, галогена, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила;

в вышеуказанных группах "замещенный" относится к замещению одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 алкила, галогенированного C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, галогенированного C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкила, галогенированного C_3 - C_8 циклоалкила, оксо, -CN, гидрокси, гидроксил- C_1 - C_6 алкила, -NH₂, карбокси, C_6 - C_{10} арила, галогенированного C_6 - C_{10} арила, 5-10 членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, выбранными из N, S, или O, замещенных или незамещенных заместителем, выбранным из группы, состоящей из: галогена, фенила;

W независимо выбран из группы, состоящей из O, S, или связи;

X представляет собой $-C(R^8R^9)-$; при условии, что кольцо



должно представлять собой 5 или 6-членное кольцо;

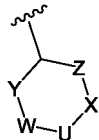
R^8 независимо выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_{10} циклоалкила, где "замещенный" относится к замещению одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила, гидроксила;

R^9 независимо выбран из группы, состоящей из OH или $-[CH_2]_k-OH$;

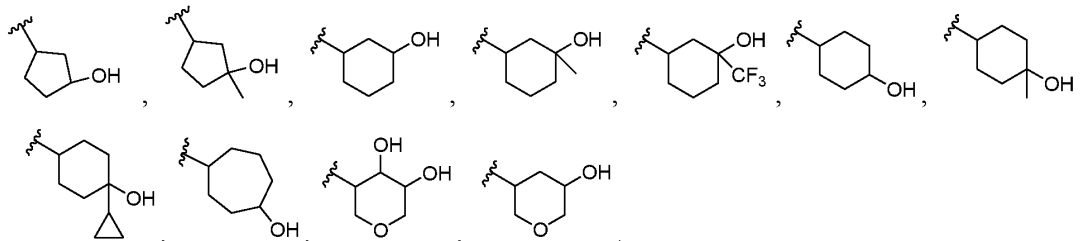
k равно 1 или 2.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси.

3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что

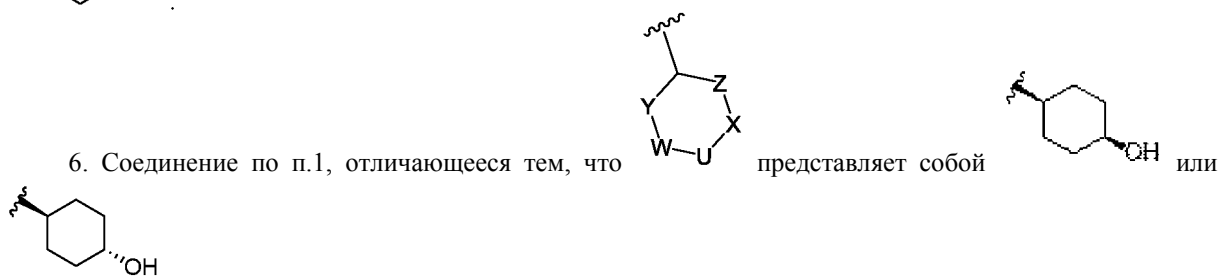
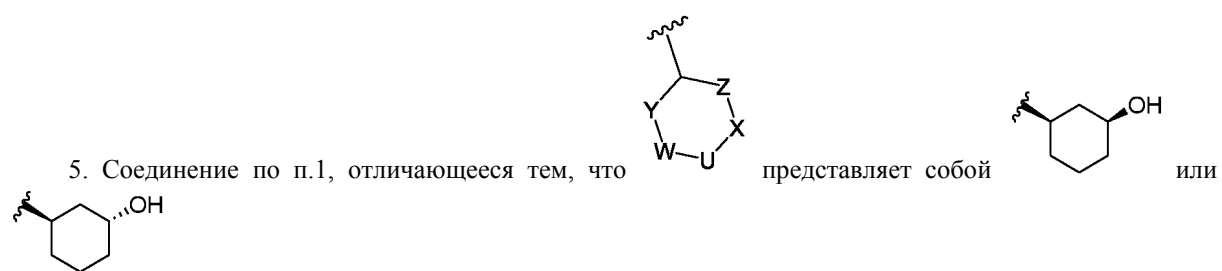
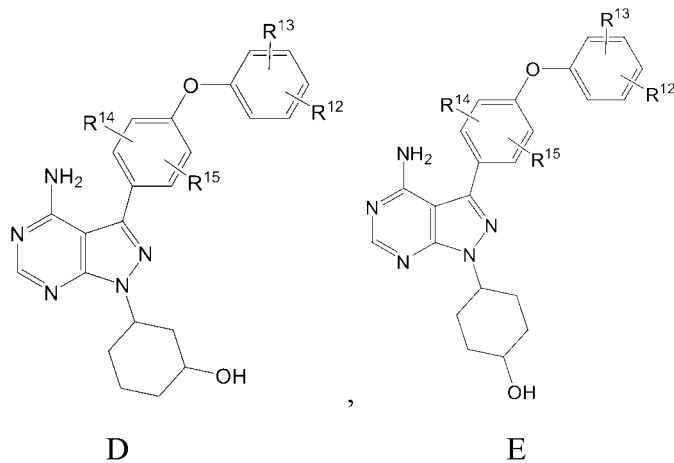


выбран из группы, указанной ниже:

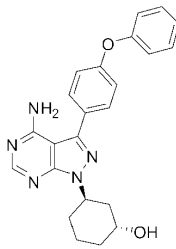
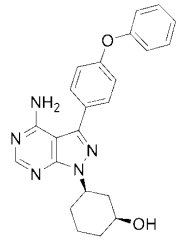
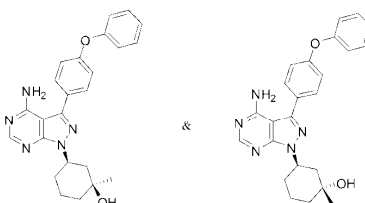


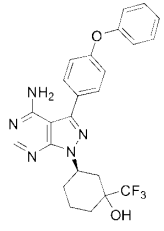
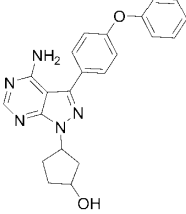
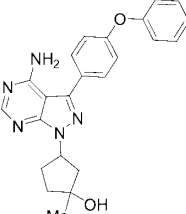
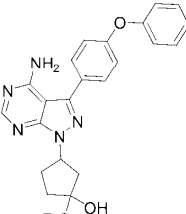
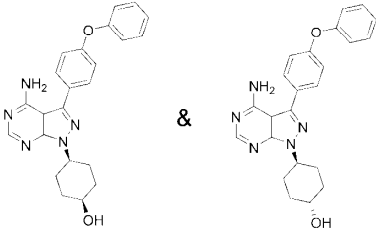
4. Соединение по п.1, отличающееся тем, что указанное соединение имеет структуры согласно

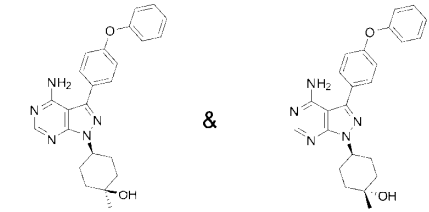
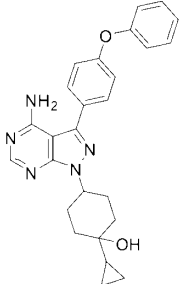
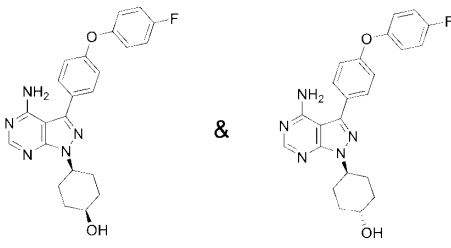
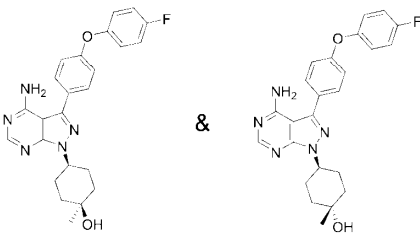
формулам D и E:

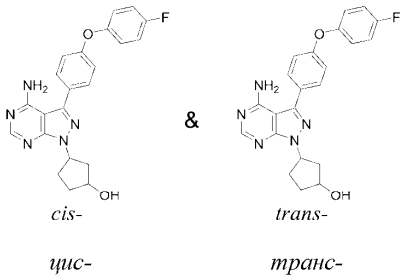
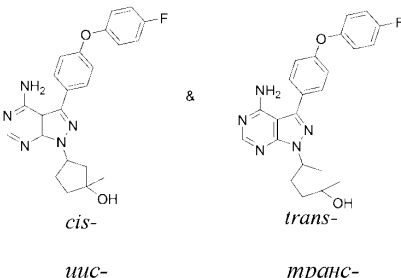
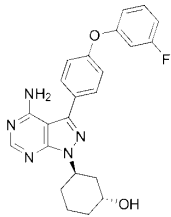
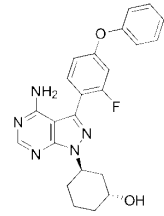
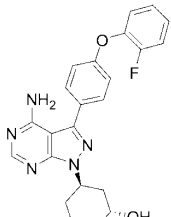


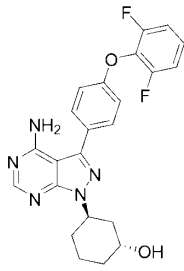
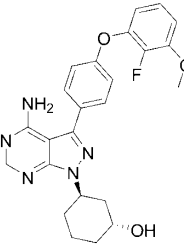
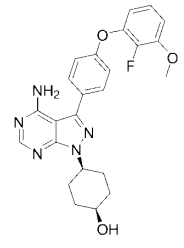
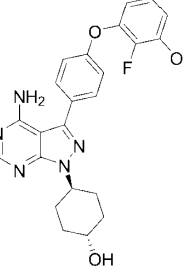
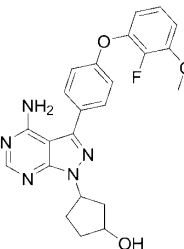
7. Соединение по п.1, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из группы:

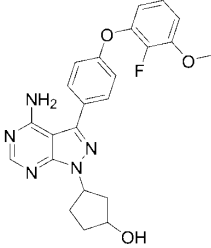
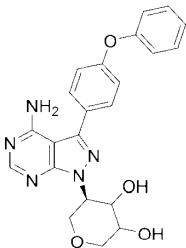
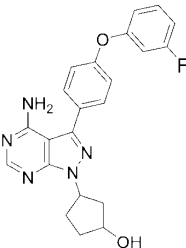
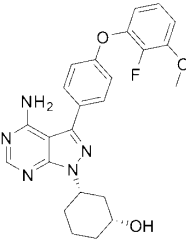
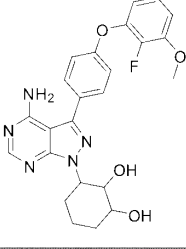
1	(1R, 3R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-ол	
2	(1S, 3R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) циклогекс-1-ол	
3	(1S, 3R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-метилциклогексан-1-ол / (1R, 3R)-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-метилциклогексан-1-ол	

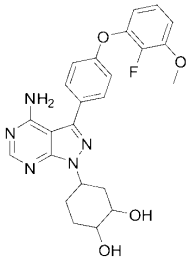
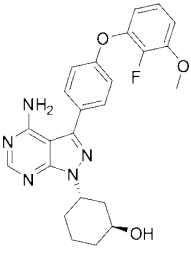
4	3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-(трифторметил)циклогекс-1-ол	
5	3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-метилциклопентанол	
6	3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-метилциклопентанол	
7	3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-(трифторметил)циклопентанол	
8	(1s, 4s)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексан-1-ол / (1R, 4R)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексан-1-ол	

9	<p>(1s, 4s)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-метилциклогексан-1-ол / (1R, 4R)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-метилциклогексан-1-ол</p>	
10	<p>4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-циклопропилциклогексан-1-ол</p>	 <p>cis and trans mixture смесь цис- и транс-</p>
11	<p>(1s, 4s)-4-(4-амино-3-(4-(4-фторфенокси) фенил)-1Н пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-ол / (1R, 4R)-4-(4-амино-3-(4-(4-фторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-ол</p>	
12	<p>(1s, 4s)-4-(4-амино-3-(4-(4-фторфенокси) фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-метилциклогекс-1-ол и (1R, 4R)-4-(4-амино-3-(4-(4-фторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-метилциклогекс-1-ол</p>	

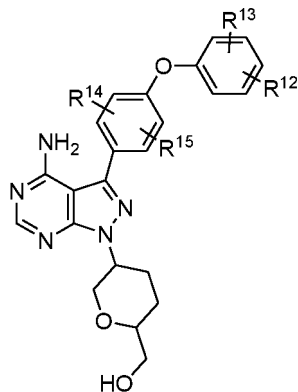
13	<p>Цис-3-(4-амино-3-(4-(4-фторфенокси) фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентан-1-ол и транс-3-(4-амино-3-(4-(4-фторфенокси) фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентан-1-ол</p>	 <p><i>cis-</i> <i>trans-</i></p>
14	<p>(±) цис-3-(4-амино-3-(4-(4-фторфенокси) фенил)-1Н пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-метилциклопентан-1-ол / (±) транс-3-(4-амино-3-(4-(4-фторфенокси) фенил)-1Н пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-метилциклопентан-1-ол</p>	 <p><i>cis-</i> <i>trans-</i></p>
15	<p>(1R, 3R)-3-(4-амино-3-(4-(3-фторфенокси) фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) циклогекс-1-ол</p>	
16	<p>(1R, 3R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) циклогекс-1-ол</p>	
17	<p>(1R, 3R)-3-(4-амино-3-(4-(3-фторфенокси) фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) циклогекс-1-ол</p>	

18	(1R, 3R)-3-(4-амино-3-(4-(2,6-дифторфенокси) фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) циклогекс-1-ол	
19	(1R, 3R)-3-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси) фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) циклогекс-1-ол	
20	(1s, 4s)-4-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси) фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) циклогекс-1-ол	
21	(1r, 4r)-4-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси) фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) циклогекс-1-ол	
22	Цис-3-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси) фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) цикlopентан-1-ол	

23	Транс-3-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентан-1-ол	
24	5-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3,4-диол	
25	3-(4-амино-3-(4-(3-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентан-1-ол	
26	Цис-3-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси) фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогекс-1-ол	
27	3-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метоксифенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексан-1,2-диол	

28	4-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метокси-фенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексан-1,2-диол	
32	(1S,3S)-3-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метокси-фенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексанол	

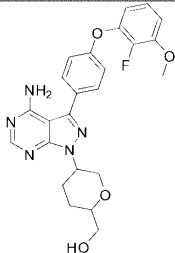
8. Соединение формулы F:

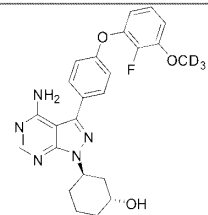
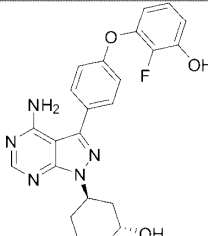


F

отличающееся тем, что R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, незамещенного C_1-C_6 алкокси.

9. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

30	(5-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-метокси-фенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)тетрагидро-2h-пиран-2-ил)метанол	
----	---	--

31	(1R,3R)-3-(4-амино-3-(4-(2-фтор-3-(метокси-d3)фенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексанол	
33	3-(4-(4-амино-1-((1R,3R)-3-гидроксициклогексил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенокси)-2-фторфенол	

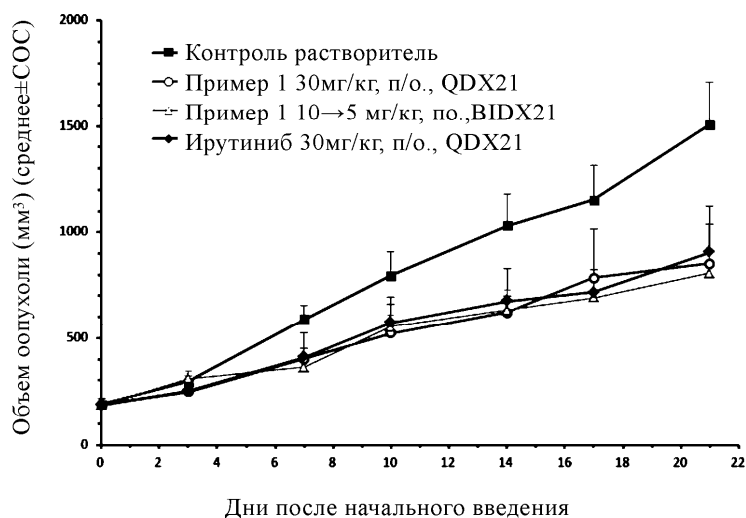
10. Фармацевтическая композиция, включающая (1) от 1 до 500 мг соединения по любому из пп.1-9, или его стереоизомеры, или его фармацевтически приемлемые соли; и (2) фармацевтически приемлемые носители.

11. Применение соединения по пп.1-9, или его стереоизомеров, или его фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтической композиции по п.10 для получения лекарственного средства для предотвращения и/или лечения заболеваний, которые связаны с аномальной активностью тирозинкиназы Брутона (ВТК) и аномальной активностью мутантов ВТК.

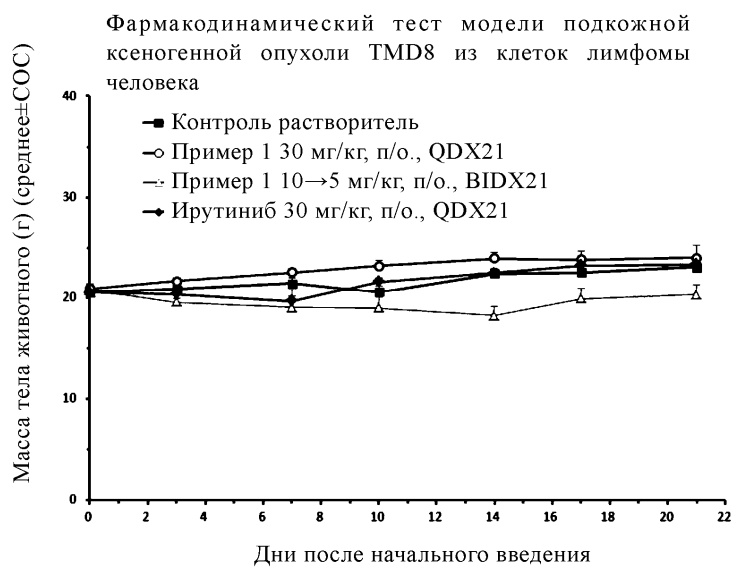
12. Применение соединения по п.11, отличающееся тем, что мутант ВТК представляет собой C481S.

13. Применение по п.11, отличающееся тем, что заболевания или расстройства выбраны из группы, состоящей из рака мочевого пузыря, опухоли головного мозга, рака молочной железы, рака матки, колоректального рака, рака пищевода, рака печени, фолликулярной лимфомы, меланомы, злокачественного гематологического заболевания, миеломы, рака яичников, немелкоклеточного рака легкого, рака простаты, мелкоклеточного рака легкого и лимфоидного злокачественного новообразования, происходящего от В-клеток, В-клеточного пролиферативного расстройства: диффузной В-клеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, хронической лимфоцитарной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, лимфоплазмоцитарной лимфомы/макроглобулинемии Вальденстрема, лимфомы маргинальной зоны селезенки, плазмоцитарной миеломы, плазмцитомы, экстра nodальной В-клеточной лимфомы маргинальной зоны, интранодальной В-клеточной лимфомы маргинальной зоны, мантийноклеточной лимфомы, В-крупноклеточной лимфомы средостения (тимуса), внутрисосудистой В-крупноклеточной лимфомы, первичной экссудативной лимфомы, лимфомы/лейкоза Беркитта или лимфоматоидного гранулематоза.

Фармакодинамический тест модели подкожной ксеногенной опухоли TMD8 из клеток лимфомы человека



Фиг. 1



Фиг. 2

