



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **119641** (13) **C2**  
(51) МПК (2019.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61K 31/5377** (2006.01)  
A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

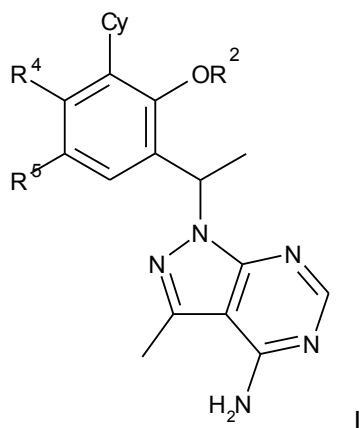
<p>(21) Номер заявки: <b>а 2015 09435</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>28.02.2014</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>25.07.2019</b></p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>61/771,480</b></p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>01.03.2013</b></p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US</b></p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: <b>25.01.2016, Бюл.№ 2</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.07.2019, Бюл.№ 14</b></p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/US2014/019372, 28.02.2014</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Лі Юнь-Лун (US), Яо Веньцин (US), Комбс Ендрю П. (US), Юе Едді В. (US), Мей Сун (US), Чжу Веньюй (US), Гленн Джозеф (US), Мадускуї мол. Томас П. (US), Спаркс Річард Б. (US), Дауті Брент (US), Хе Чуньхун (US)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>ІНСАЙТ ХОЛДИНГС КОРПОРЕЙШН, 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, DE 19803, USA (US)</b></p> <p>(74) Представник: <b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</b></p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: <b>WO 2013/033569 A1 (INCYTE CORP [US]; LI YUN-LONG [US]; YAO WENQING [US]; COMBS ANDREW [US]), 07.03.2013 WO 2010/036380 A1 (INTELLIKINE INC [US]; REN PINGDA [US]; LIU YI [US]; LI LIANSHENG [US]), 01.04.2010 TIMOTHY D. CUSHING et al., "PI3K[delta] and PI3K[gamma] as Targets for Autoimmune and Inflammatory Diseases", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 25.10.2012, vol. 55, no. 20, ISSN 0022-2623, pages 8559-8581</b></p>
---	--

**(54) ЗАСТОСУВАННЯ ПІРАЗОЛПІРИМІДИНОВИХ ПОХІДНИХ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ, ПОВ'ЯЗАНИХ З РІЗК8**

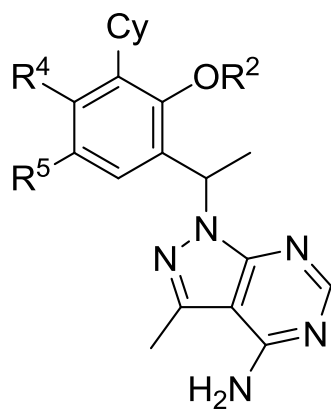
**(57) Реферат:**

У даній заявці запропоновані способи лікування порушень, пов'язаних з РІЗК8, із застосуванням сполук формули (I):

**UA 119641 C2**



або їх фармацевтично прийнятних солей.



Дана заявка просить пріоритет на основі попередньої заявки на патент США №61/771480, поданої 1 березня 2013 року, зміст якої включено в дану заявку у всій повноті за допомогою посилання.

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНІКИ

У даній заявці запропоновані способи лікування порушень, пов'язаних з PI3Kδ, із застосуванням піразолпіримідинових похідних.

#### РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Фосфоїнозитид-3-кінази (PI3K) належать до великого сімейства ліпідних сигнальних кіназ, які фосфорилують фосфоїнозитиди за положенням D3 інозитольного кільця (Cantley, Science, 2002, 296(5573):1655-7). PI3K поділяються на три класи (I, II і III клас) залежно від структури, регуляції та субстратної специфічності. I клас PI3K, що включає PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kγ і PI3Kδ, являє собою сімейство ліпід- і протеїнкіназ із подвійною специфічністю, які каталізують фосфорилування фосфатидилінозито-4,5-бісфосфату (PIP<sub>2</sub>) з утворенням фосфатидилінозито-3,4,5-трифосфату (PIP<sub>3</sub>). PIP<sub>3</sub> функціонує як вторинний месенджер, що контролює ряд клітинних процесів, включаючи ріст, виживання, адгезію та міграцію. Усі чотири ізоформи I класу PI3K існують у вигляді гетеродимерів, що складаються з каталітичної субодиниці (p110) та тісно пов'язаної з нею регуляторної субодиниці, яка контролює їхню експресію, активацію і внутрішньоклітинну локалізацію. PI3Kα, PI3Kβ і PI3Kδ асоційовані з регуляторною субодиницею, відомою як p85, і активуються факторами росту і цитокінами по механізmu, опосередкованому тирозинкіназами (Jimenez, et al., J Biol Chem., 2002, 277(44):41556-62), тоді як PI3Kγ асоційована із двома регуляторними субодиницями (p101 і p84), а її активація опосередкована активацією рецепторів, сполучених з G-білком (Brock, et al., J Cell Biol., 2003, 160(1):89-99). PI3Kα і PI3Kβ експресується повсюдно. На противагу цьому, PI3Kγ і PI3Kδ головним чином експресується в лейкоцитах (Vanhaesebroeck, et al., Trends Biochem Sci., 2005, 30(4):194-204).

Різний розподіл ізоформ PI3K у тканинах визначає їхні різні біологічні функції. Генетичне зниження рівня PI3Kα або PI3Kβ призводить до збільшення смертності ембріонів, це вказує на те, що PI3Kα і PI3Kβ мають істотну і недубльовану функцію щонайменше під час розвитку (Vanhaesebroeck, et al., 2005). На противагу цьому, миші з дефіцитом PI3Kγ і PI3Kδ є життєздатними, приносять потомство і мають нормальну тривалість життя, хоча і мають змінену імунну систему. Дефіцит PI3Kγ призводить до порушеного рекрутингу макрофагів і нейтрофілів у місцях запалення, а також до порушеної активації Т-клітин (Sasaki, et al., Science, 2000, 287(5455):1040-6). Миші з мутантною PI3Kδ мають певні дефекти сигнальної системи В-клітин, які призводять до порушення розвитку В-клітин і до зниженої відповіді антитіл після стимуляції антигеном (Clayton, et al., J Exp Med. 2002, 196(6):753-63; Jou, et al., Mol Cell Biol. 2002, 22(24):8580-91; Okkenhaug, et al., Science, 2002, 297(5583):1031-4).

Фенотипи мишей з мутантними PI3Kγ і PI3Kδ дозволяють припустити, що зазначені ферменти можуть мати значення при запаленні і інших імунних захворюваннях, що було підтверджено на доклінічних моделях. Миші з мутантною PI3Kγ у великому ступені стійкі до захворювання в моделях ревматоїдного артрити (РА) і астми в мишей (Camps, et al., Nat Med. 2005, 11(9):936-43; Thomas, et al., Eur J Immunol. 2005, 35(4):1283-91). Крім того, було показано, що лікування мишей дикого типу з використанням селективного інгібітору PI3Kγ полегшує гломерулонефрит і продовжує виживання в моделі MRL-lpr системною червоною вовчанкою (СЧВ), а також пригнічує запалення суглобів і ушкодження в моделях РА (Barber, et al., Nat Med. 2005, 11(9):933-5; Camps, et al., 2005). Аналогічно було показано, що в мишей з мутантною PI3Kδ і мишей дикого типу, яких лікували з використанням селективного інгібітора PI3Kδ, слабшало алергійне запалення дихальних шляхів і знижувалася гіперчутливість у моделі астми в мишей (Ali, et al., Nature. 2004, 431(7011):1007-11; Lee, et al., FASEB J. 2006, 20(3):455-65), а також слабшало захворювання в моделі РА (Randis, et al., Eur. J. Immunol., 2008, 38(5):1215-24).

Було показано, що проліферація В-клітин відіграє важливу роль у розвитку запальних аутоімунних захворювань (Puri, Frontiers in Immunology (2012), 3(256), 1-16; Walsh, Kidney International (2007) 72, 676-682). Наприклад, В-клітини підтримують аутореактивність Т-клітин, яка є важливим компонентом запальних аутоімунних захворювань. Після активації і дозрівання В-клітини можуть переноситися до місць запалення і забезпечувати рекрутинг запальних клітин або диференціюватися до плазмобластів. Таким чином, на активність В-клітин можна впливати шляхом спрямованої дії на цитокіни, які стимулюють В-клітини, поверхневі рецептори В-клітин або шляхом виснаження В-клітин. Було показано, що ритуксимаб - який відноситься до IgG1 к химерне моноклональне антитіло миші/людини, що діє відносно поверхневого рецептора CD20 В-клітин, - виснажує В-клітини CD20+. Було показано, що застосування ритуксимабу є ефективним при лікуванні ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури, аутоімунної гемолітичної анемії або васкуліту. Наприклад, лікування ритуксимабом призводило до ремісії захворювання у

пацієнтів, що страждають від пов'язаного з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (АНЦА, англ.: ANCA) системного васкуліту (CACB, англ.: AASV), при цьому було показано виснаження периферичних В-клітин (Walsh, 2007; Lovric, Nephrol Dial Transplant (2009) 24: 179-185). Аналогічно в одній-двох третинах випадків була показана повна відповідь при лікуванні ритуксимабом у пацієнтів зі змішаним кріоглобулінемічним васкулітом, включаючи пацієнтів з важкою формою васкуліту, які були стійкими або мали непереносимість до інших способів лікування (Cascoub, Ann Rheum Dis 2008;67:283-287). Аналогічно, було показано, що ритуксимаб є ефективним при лікуванні пацієнтів з ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою (або імунною тромбоцитопенічною пурпурою) (Garvey, British Journal of Haematology, (2008) 141, 149-169; Godeau, Blood (2008), 112(4), 999-1004; Medeo, European Journal of Haematology, (2008) 81, 165-169) й аутоімунною гемолітичною анемією (Garvey, British Journal of Haematology, (2008) 141, 149-169).

Сигнальна система PI3Kδ пов'язана з виживанням, міграцією й активацією В-клітин (Puri, Frontiers in Immunology, 2012, 3(256), 1-16, стор. 1-5; i Clayton, J Exp Med, 2002, 196(6):753-63). Наприклад, PI3Kδ потрібне для антиген-залежної активації В-клітин, опосередкованою В-клітинним рецептором. За рахунок блокування адгезії, виживання, активації та проліферації В-клітин інгібування PI3Kδ може порушувати здатність активації Т-клітин В-клітинами, що запобігає їхній активації та знижує секрецію аутоантитіл і прозапальних цитокінів. Таким чином, можна чекати, що інгібітори PI3Kδ, які можуть інгібувати активацію В-клітин, підходять для лікування захворювань, опосередкованих В-клітинами, які піддаються лікуванню за допомогою схожих способів, таких як виснаження В-клітин під дією ритуксимабу. Дійсно, було показано, що інгібітори PI3Kδ підходять для моделей різних аутоімунних захворювань у мишей, які також піддаються лікуванню ритуксимабом, таких як артрит (Puri (2012)). Крім того, вроджені В-клітини, пов'язані з аутоімунітетом, сприйнятливі до активності PI3Kδ, тому що клітини MZ і B-1 практично відсутні в мишей з дефіцитом гена p110δ (Puri (2012)). Інгібітори PI3Kδ можуть знижувати переніс й активацію клітин MZ і B-1, які беруть участь в аутоімунних захворюваннях.

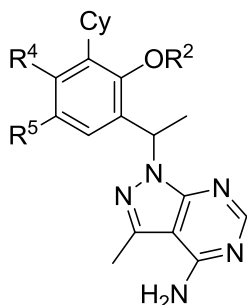
Крім можливої участі в запальних захворюваннях усі чотири ізоформи I класу PI3K можуть мати значення при раку. При розповсюджених ракових захворюваннях, включаючи рак грудей, простати, товстої кишки і ендометрія, часто відбуваються мутації гена, що кодує p110α (Samuels, et al., Science, 2004, 304(5670):554; Samuels, et al., Curr Opin Oncol. 2006, 18(1):77-82). Вісімдесят відсотків зазначених мутацій являють собою заміну однієї з трьох амінокислот у спіральних або кіназних доменах ферменту та призводять до значної підвищувальної регуляції активності кінази, що викликає онкогенну трансформацію в клітинній культурі та тваринних моделях (Kang, et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2005, 102(3):802-7; Bader, et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2006, 103(5):1475-9). Такі мутації не виявлені для інших ізоформ PI3K, хоча існують підтвердження того, що вони можуть впливати на розвиток і прогресування злоякісних пухлин. Постійну підвищену експресію PI3Kδ спостерігають при гострому мієлобластному лейкозі (Sujobert, et al., Blood, 2005, 106(3):1063-6), і інгібітори PI3Kδ можуть запобігати росту клітин лейкозу (Billottet, et al., Oncogene. 2006, 25(50):6648-59). Підвищену експресію PI3Kγ спостерігають при хронічному мієлоїдному лейкозі (Hickey, et al., J Biol Chem. 2006, 281(5):2441-50). Зміни експресії PI3Kβ, PI3Kγ і PI3Kδ також спостерігають при ракових захворюваннях мозку, товстої кишки і сечового міхура (Benistant, et al., Oncogene, 2000, 19(44):5083-90; Mizoguchi, et al., Brain Pathol. 2004, 14(4):372-7; Knobbe, et al., Neuropathol Appl Neurobiol. 2005, 31(5):486-90). Крім того, було показано, що зазначені форми є онкогенними в клітинних культурах (Kang, et al., 2006).

З огляду на зазначені причини існує потреба в розробці нових інгібіторів PI3K, які можна застосовувати при запальних порушеннях, аутоімунних захворюваннях і раку. Даний винахід спрямований на задоволення зазначеної й інших потреб.

#### КОРОТКИЙ ОПИС

У даному винаході запропоновані способи лікування ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури, аутоімунної гемолітичної анемії, васкуліту, системної червоної вовчанки, вовчаночного нефриту, пухирчатки, мембранної нефропатії, хронічного лімфоцитарного лейкозу (ХЛЛ), неходжкінської лімфоми, волохатоклітинного лейкозу, лімфоми з клітин мантийної зони, дрібноклітинної лімфоцитарної лімфоми, фолікулярної лімфоми, лімфоплазмоцитарної лімфоми, екстранодальної лімфоми з клітин маргінальної зони, лімфоми Ходжкіна, макроглобулінемії Вальденстрема, пролімфоцитарного лейкозу, гострого лімфобластного лейкозу, мієлофіброзу, лімфоми лімфатичної тканини слизових оболонок (MALT), медіастинальної (тимусної) В-клітинної збільшеноклітинної лімфоми, лімфоматозного гранулематозу, лімфоми маргінальної зони селезінки, первинної ефузійної лімфоми, внутрішньосудинної В-клітинної збільшеноклітинної лімфоми, плазмоклітинного лейкозу,

екстрамедулярної плазмоцитомі, тліючої мієломи (або асимптоматичної мієломи), моноклональної гамопатії невизначеної етіології (MGUS), дифузійної В-клітинної збільшеноклітинної лімфоми з В-клітин, подібних активованим В-клітинам (ABC), або дифузійної В-клітинної збільшеноклітинної лімфоми з В-клітин гермінативного центру (GCB) у пацієнта, що включають введення зазначеному пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I:



I

або її фармацевтично прийнятної солі, де R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> і Cy визначені далі.

У даному винаході також запропонована сполука, що описана в даній заявці, або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у будь-якому зі способів, описаних у даній заявці.

У даному винаході також запропоноване застосування сполуки, описаної в даній заявці, або її фармацевтично прийнятної солі для одержання лікарського засобу для застосування у будь-якому зі способів, описаних у даній заявці.

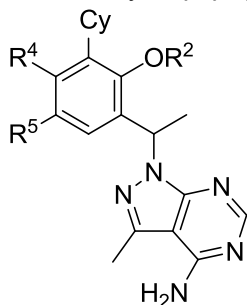
#### ОПИС КРЕСЛЕНЬ

На Фіг. 1 зображена кристалічна структура сполуки згідно з прикладом 269.

На Фіг. 2 зображена інгібуюча дія відносно пухлини після введення 0,3, 1, 3 або 10 мг/кг доз сполуки згідно з прикладом 347 два рази на день протягом 14 днів у моделі ксенотрансплантата дифузійної В-клітинної збільшеноклітинної лімфоми з клітин Пфайфера людини (вісь у відповіді до об'єму пухлини (мм<sup>3</sup> ± СОС); вісь x відповідає дням після імплантації).

#### ДОКЛАДНИЙ ОПИС

У даному винаході запропонований спосіб лікування ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури, аутоімунної гемолітичної анемії, васкуліту, системної червоної вовчанки, вовчаночного нефриту, пухирчатки, мембранної нефропатії, хронічного лімфоцитарного лейкозу (ХЛЛ), неходжкінської лімфоми, волохатоклітинного лейкозу, лімфоми з клітин мантийної зони, дрібноклітинної лімфоцитарної лімфоми, фолікулярної лімфоми, лімфоплазмочитарної лімфоми, екстранодальної лімфоми з клітин маргінальної зони, лімфоми Ходжкіна, макроглобулінемії Вальденстрема, пролімфоцитарного лейкозу, гострого лімфобластного лейкозу, мієлофіброзу, лімфоми лімфатичної тканини слизових оболонок (MALT), медіастинальної (тимусної) В-клітинної збільшеноклітинної лімфоми, лімфоматозного гранулематозу, лімфоми маргінальної зони селезінки, первинної ефузійної лімфоми, внутрішньосудинної В-клітинної збільшеноклітинної лімфоми, плазмочітинного лейкозу, екстрамедулярної плазмоцитомі, тліючої мієломи (або асимптоматичної мієломи), моноклональної гамопатії невизначеної етіології (MGUS), дифузійної В-клітинної збільшеноклітинної лімфоми з В-клітин, подібних активованим В-клітинам (ABC, ABC-DLBCL), або дифузійної В-клітинної збільшеноклітинної лімфоми з В-клітин гермінативного центру (GCB, GCB-DLBCL) у пацієнта, що включає введення зазначеному пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I:



I

або її фармацевтично прийнятної солі, де:

$R^2$  являє собою  $C_{1-6}$  алкіл або  $C_{1-6}$  галогеналкіл;

$R^4$  являє собою галоген, OH, CN,  $C_{1-4}$  алкіл,  $C_{1-4}$  галогеналкіл,  $C_{1-4}$  алкокси або  $C_{1-4}$  галогеналкокси;

5  $R^5$  являє собою галоген, OH, CN,  $C_{1-4}$  алкіл,  $C_{1-4}$  галогеналкіл,  $C_{1-4}$  алкокси або  $C_{1-4}$  галогеналкокси;

Su вибраний з  $C_{3-7}$  циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, фенілу і 5-6-членного гетероарила, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^3$ ;

10 кожний  $R^3$  незалежно вибраний з  $Su^1$ ,  $-(C_{1-3} \text{ алкілен})-Su^1$ , галогену, CN,  $NO_2$ ,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{1-6}$  галогеналкілу,  $OR^{a1}$ ,  $SR^{a1}$ ,  $C(=O)R^{b1}$ ,  $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(=O)OR^{a1}$ ,  $C(=O)R^{b1}$ ,  $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}C(=O)OR^{b1}$ ,  $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(=NR^e)R^{b1}$ ,  $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}S(=O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(=O)R^{b1}$ ,  $S(=O)_2R^{b1}$  і  $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ; причому кожний зазначений  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;

15 кожний  $Su^1$  незалежно вибраний з  $C_{3-7}$  циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, фенілу і 5-6-членного гетероарила, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ .

20 кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$  незалежно вибраний з H,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галогеналкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{3-7}$  циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, фенілу і 5-6-членного гетероарила; причому кожний зазначений  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл,  $C_{3-7}$  циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл, феніл і 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;

25 кожний  $R^{b1}$  незалежно вибраний з  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галогеналкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{3-7}$  циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, фенілу і 5-6-членного гетероарила; причому кожний зазначений  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл,  $C_{3-7}$  циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл, феніл і 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;

30 або  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$  разом із атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу, яка необов'язково заміщена -OH або  $C_{1-3}$  алкілом;

кожний  $R^e$  незалежно вибраний з H, CN, OH,  $C_{1-4}$  алкілу і  $C_{1-4}$  алкокси; і

35 кожний  $R^{11}$  незалежно вибраний з OH,  $NO_2$ , CN, галогену,  $C_{1-3}$  алкілу,  $C_{2-3}$  алкенілу,  $C_{2-3}$  алкінілу,  $C_{1-3}$  галогеналкілу, ціано- $C_{1-3}$  алкілу, HO- $C_{1-3}$  алкілу,  $C_{1-3}$  алкокси- $C_{1-3}$  алкілу,  $C_{3-7}$  циклоалкілу,  $C_{1-3}$  алкокси,  $C_{1-3}$  галогеналкокси, аміно,  $C_{1-3}$  алкіламіно, ді( $C_{1-3}$  алкіл)аміно, тіо,  $C_{1-3}$  алкілтіо,  $C_{1-3}$  алкілсульфінілу,  $C_{1-3}$  алкілсульфонілу, карбамілу,  $C_{1-3}$  алкілкарбамілу, ді( $C_{1-3}$  алкіл)карбамілу, карбокси,  $C_{1-3}$  алкілкарбонілу,  $C_{1-4}$  алкоксикарбонілу,  $C_{1-3}$  алкілкарбоніламіно,  $C_{1-3}$  алкілсульфоніламіно, аміносульфонілу,  $C_{1-3}$  алкіламіносульфонілу, ді( $C_{1-3}$  алкіл)аміносульфонілу, аміносульфоніламіно,  $C_{1-3}$  алкіламіносульфоніламіно, ді( $C_{1-3}$  алкіл)аміносульфоніламіно, амінокарбоніламіно,  $C_{1-3}$  алкіламінокарбоніламіно та ді( $C_{1-3}$  алкіл)амінокарбоніламіно.

У деяких варіантах реалізації  $R^2$  являє собою  $C_{1-3}$  алкіл або  $C_{1-3}$  фторалкіл. У деяких варіантах реалізації  $R^2$  являє собою метил, етил або 2, 2-диформетил. У деяких варіантах реалізації  $R^2$  являє собою метил. У деяких варіантах реалізації  $R^2$  являє собою етил.

45 У деяких варіантах реалізації  $R^4$  являє собою галоген, CN або  $C_{1-3}$  алкіл. У деяких варіантах реалізації  $R^4$  являє собою F, Cl, CN або метил. У деяких варіантах реалізації  $R^4$  являє собою F. У деяких варіантах реалізації  $R^4$  являє собою Cl. У деяких варіантах реалізації  $R^4$  являє собою CN. У деяких варіантах реалізації  $R^4$  являє собою метил.

50 У деяких варіантах реалізації  $R^5$  являє собою галоген, CN або  $C_{1-3}$  алкіл. У деяких варіантах реалізації  $R^5$  являє собою Cl, CN або метил. У деяких варіантах реалізації  $R^5$  являє собою Cl. У деяких варіантах реалізації  $R^5$  являє собою CN. У деяких варіантах реалізації  $R^5$  являє собою метил.

У деяких варіантах реалізації Su вибраний з  $C_{3-6}$  циклоалкілу, 4-6-членного гетероциклоалкілу, фенілу і 5-6-членного гетероарила, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^3$ . У деяких варіантах реалізації Su являє собою 4-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^3$ . У деяких варіантах реалізації Su вибраний з циклопропільного кільця, фенільного кільця, азетидинового кільця, піролідинового кільця, піперидинового кільця, 3-оксоморфолін-6-ілу, 2-оксопіролідін-4-ілу, 2-оксооксазолідін-4-ілу, 2-оксооксазолідін-5-ілу, піразольного кільця, піридинового кільця та піримідинового кільця, кожне (-і) з яких необов'язково заміщене (заміщені) 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^3$ .

У деяких варіантах реалізації:

кожний  $R^3$  незалежно вибраний з  $Cy^1$ ,  $-(C_{1-3} \text{ алкілен})-Cy^1$ , галогену, CN,  $C_{1-6}$  алкілу,  $OR^{a1}$ ,  $NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(=O)R^{b1}$ ,  $C(=O)OR^{a1}$ ,  $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$  і  $S(=O)_2R^{b1}$ , де зазначений  $C_{1-6}$  алкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;

5 кожний  $Cy^1$  незалежно являє собою  $C_{3-7}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;

кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$  незалежно вибраний з H і  $C_{1-6}$  алкілу, де зазначений  $C_{1-6}$  алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;

10 кожний  $R^{b1}$  незалежно являє собою  $C_{1-6}$  алкіл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ; і

кожний  $R^{11}$  незалежно являє собою OH, CN, галоген, ціано- $C_{1-3}$  алкіл,  $C_{1-3}$  галогеналкокси, аміно,  $C_{1-3}$  алкіламіно, ді( $C_{1-3}$ алкіл)аміно,  $C_{1-3}$  алкілкарбоніл,  $C_{1-3}$  алкоксикарбоніл, карбаміл,  $C_{1-3}$  алкілкарбаміл або ді( $C_{1-3}$ алкіл)карбаміл.

У деяких варіантах реалізації:

15  $R^2$  являє собою  $C_{1-3}$  алкіл або  $C_{1-3}$  фторалкіл;

$R^4$  являє собою галоген, CN або  $C_{1-3}$  алкіл;

$R^5$  являє собою галоген, CN або  $C_{1-3}$  алкіл;

20  $Su$  вибраний з  $C_{3-6}$  циклоалкілу, 4-6-членного гетероциклоалкілу, фенілу і 5-6-членного гетероарилу, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^3$ ;

кожний  $R^3$  незалежно вибраний з  $Cy^1$ ,  $-(C_{1-3} \text{ алкілен})-Cy^1$ , галогену, CN,  $C_{1-6}$  алкілу,  $OR^{a1}$ ,  $NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(=O)R^{b1}$ ,  $C(=O)OR^{a1}$ ,  $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$  і  $S(=O)_2R^{b1}$ , де зазначений  $C_{1-6}$  алкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;

25 кожний  $Cy^1$  незалежно являє собою  $C_{3-7}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;

кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$  незалежно вибраний з H і  $C_{1-6}$  алкілу, де зазначений  $C_{1-6}$  алкіл необов'язково заміщений 1, 2 і 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;

30 кожний  $R^{b1}$  незалежно являє собою  $C_{1-6}$  алкіл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ; і

кожний  $R^{11}$  незалежно являє собою OH, CN, галоген, ціано- $C_{1-3}$  алкіл,  $C_{1-3}$  галогеналкокси, аміно,  $C_{1-3}$  алкіламіно, ді( $C_{1-3}$ алкіл)аміно,  $C_{1-3}$  алкілкарбоніл,  $C_{1-3}$  алкоксикарбоніл, карбаміл,  $C_{1-3}$  алкілкарбаміл або ді( $C_{1-3}$ алкіл)карбаміл.

У деяких варіантах реалізації:

35  $R^2$  являє собою метил, етил або 2,2-дифторметил;

$R^4$  являє собою F, Cl, CN або метил;

$R^5$  являє собою Cl, CN або метил;

40  $Su$  вибраний з  $C_{3-6}$  циклоалкілу, 4-6-членного гетероциклоалкілу, фенілу і 5-6-членного гетероарилу, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^3$ ;

кожний  $R^3$  незалежно вибраний з  $Cy^1$ ,  $-(C_{1-3} \text{ алкілен})-Cy^1$ , галогену, CN,  $C_{1-6}$  алкілу,  $OR^{a1}$ ,  $NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(=O)R^{b1}$ ,  $C(=O)OR^{a1}$ ,  $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$  і  $S(=O)_2R^{b1}$ , причому зазначений  $C_{1-6}$  алкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;

45 кожний  $Cy^1$  незалежно являє собою  $C_{3-7}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;

кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$  незалежно вибраний з H і  $C_{1-6}$  алкілу, де зазначений  $C_{1-6}$  алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;

кожний  $R^{b1}$  незалежно являє собою  $C_{1-6}$  алкіл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ; і

50 кожний  $R^{11}$  незалежно являє собою OH, CN, галоген, ціано- $C_{1-3}$  алкіл,  $C_{1-3}$  галогеналкокси, аміно,  $C_{1-3}$  алкіламіно, ді( $C_{1-3}$ алкіл)аміно,  $C_{1-3}$  алкілкарбоніл,  $C_{1-3}$  алкоксикарбоніл, карбаміл,  $C_{1-3}$  алкілкарбаміл або ді( $C_{1-3}$ алкіл)карбаміл.

У деяких варіантах реалізації:

$R^2$  являє собою метил, етил або 2,2-дифторметил;

55  $R^4$  являє собою F, Cl, CN або метил;

$R^5$  являє собою Cl, CN або метил;

60  $Su$  вибраний з циклопропільного кільця, фенільного кільця, азетидинового кільця, піролідинового кільця, піперидинового кільця, 3-оксоморфолін-6-ілу, 2-оксопіролідін-4-ілу, 2-оксооксазолідін-4-ілу, 2-оксооксазолідін-5-ілу, піразольного кільця, піридинового кільця та піримідинового кільця, кожне (-і) з яких необов'язково заміщене (заміщені) 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^3$ ;

кожний  $R^3$  незалежно вибраний з  $Cy^1$ ,  $-(C_{1-3} \text{ алкілен})-Cy^1$ , галогену,  $C_{1-6}$  алкілу,  $OR^{a1}$ ,  $NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(=O)R^{b1}$ ,  $C(=O)OR^{a1}$ ,  $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$  і  $S(=O)_2R^{b1}$ , де зазначений  $C_{1-6}$  алкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;

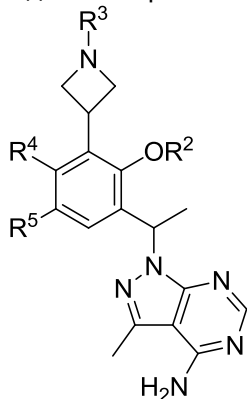
кожний  $Cy^1$  незалежно вибраний з циклопропілу і циклобутилу, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;

кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$  незалежно вибраний з H і  $C_{1-4}$  алкілу; де зазначений  $C_{1-4}$  алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;

кожний  $R^{b1}$  незалежно являє собою  $C_{1-4}$  алкіл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;

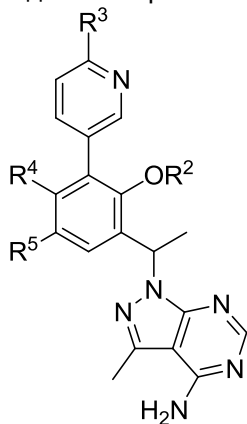
кожний  $R^{11}$  незалежно являє собою OH, CN, галоген, ціано- $C_{1-3}$  алкіл,  $C_{1-3}$  алкокси- $C_{1-3}$  алкіл,  $C_{1-3}$  алкокси,  $C_{1-3}$  галогеналкокси, аміно,  $C_{1-3}$  алкіламіно, ді( $C_{1-3}$ алкіл)аміно,  $C_{1-3}$  алкілкарбоніл,  $C_{1-4}$  алкоксикарбоніл, карбаміл,  $C_{1-3}$  алкілкарбаміл або ді( $C_{1-3}$ алкіл)карбаміл.

У деяких варіантах реалізації сполука являє собою сполуку формули II:



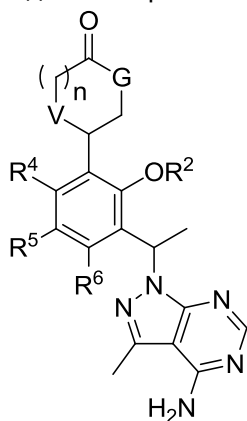
II  
або її фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах реалізації сполука являє собою сполуку формули III:



III  
або її фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах реалізації сполука являє собою сполуку формули IV:





IV

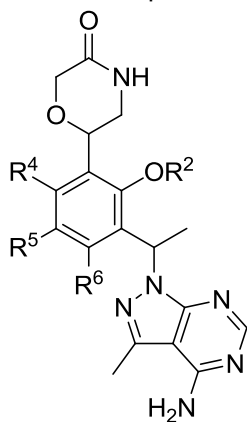
або її фармацевтично прийнятну сіль; де

G являє собою NH, n дорівнює 1, і V являє собою O; або

G являє собою NH, n дорівнює 0, і V являє собою O або CH<sub>2</sub>; або

5 G являє собою O, n дорівнює 0, і V являє собою NH.

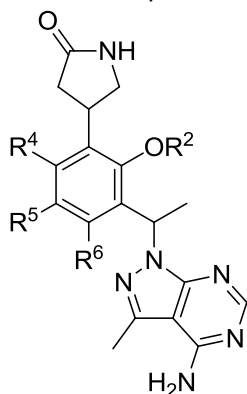
У деяких варіантах реалізації сполука являє собою сполуку формули IVa:



IVa

або її фармацевтично прийнятну сіль.

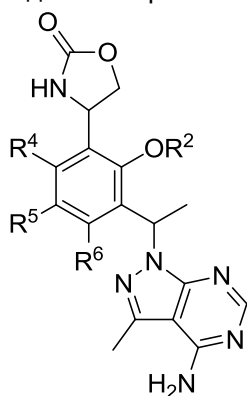
10 У деяких варіантах реалізації сполука являє собою сполуку формули IVb:



IVb

або її фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах реалізації сполука являє собою сполуку формули IVc:

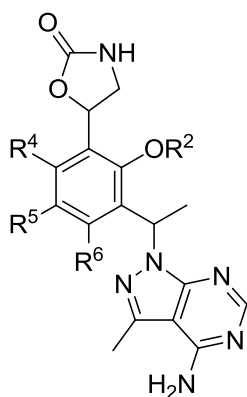


15

IVc

або її фармацевтично прийнятну сіль.

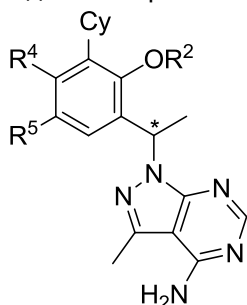
У деяких варіантах реалізації сполука являє собою сполуку формули IVd:



IVd

або її фармацевтично прийнятну сіль.

У деяких варіантах реалізації атом вуглецю, відзначений зірочкою у формулі I:



5

I

являє собою хіральний атом вуглецю, і зазначена сполука або зазначена сіль являє собою (S)-енантіомер.

У деяких варіантах реалізації сполуки являють собою сполуки, що описані в заявці на патент США №13/609349, поданої 31 серпня 2012 року (опублікована заявка на патент США №2013/0059835), зміст якої включено в дану заявку у всій повноті за допомогою посилання.

У деяких варіантах реалізації зазначений спосіб являє собою спосіб лікування ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури (або ідіопатичної імунної тромбоцитопенічної пурпури) (ІТП). У деяких варіантах реалізації ІТП являє собою рецидивуючу ІТП. У деяких варіантах реалізації ІТП являє собою рефрактерну ІТП.

У деяких варіантах реалізації зазначений спосіб являє собою спосіб лікування аутоімунної гемолітичної анемії (АІГА).

У деяких варіантах реалізації зазначений спосіб являє собою спосіб лікування васкуліту. У деяких варіантах реалізації васкуліт являє собою хворобу Бехчета, синдром Когана, гігантоклітинний артеріїт, ревматичну поліміалгію (РП), артеріїт Такаюсу, хворобу Бюргера (облітеруючий тромбангіїт), васкуліт центральної нервової системи, хворобу Кавасакі, вузликовий поліартеріїт, синдром Черджа-Строс, змішаний кріоглобулінемичний васкуліт (есенційний або викликаний вірусом гепатиту С (ВГС)), пурпуру Геноха-Шенлейна (HSP), гіперсенситивний васкуліт, мікроскопічний поліангіїт, гранулематоз Вегенера або пов'язаний з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (АНЦА) системний васкуліт (AASV). У деяких варіантах реалізації зазначений спосіб являє собою спосіб лікування нефриту.

У деяких варіантах реалізації спосіб лікування неходжкінської лімфоми (НХЛ) являє собою спосіб лікування рецидивуючої (relapsed) або рефрактерної НХЛ або повторюваної (recurrent) фолікулярної НХЛ.

У деяких варіантах реалізації в даній заявці запропонований спосіб лікування агресивної лімфоми (наприклад, з В-клітин, подібних до клітин гермінативного центру (GCB) або В-клітин, подібних до активованих В-клітин (ABC)) у пацієнта, що включає введення терапевтичної кількості будь-якої зі сполук, описаних у даній заявці, або їх фармацевтично прийнятних солей зазначеному пацієнту.

У деяких варіантах реалізації в даній заявці запропонований спосіб лікування гострого мієлоїдного лейкозу в пацієнта, який включає введення терапевтичної кількості будь-якої зі сполук, описаних у даній заявці, або їх фармацевтично прийнятних солей зазначеному пацієнту.

У деяких варіантах реалізації в даній заявці запропонований спосіб лікування лімфоми Беркета у пацієнта, який включає введення терапевтичної кількості будь-якої зі сполук,

описаних у даній заявці, або їх фармацевтично прийнятних солей зазначеному пацієнту. Слід розуміти, що певні відмітні ознаки винаходу, які для ясності описані в контексті різних варіантів реалізації, також можуть бути запропоновані у вигляді комбінації в одному варіанті реалізації. І навпаки, різні відмітні ознаки винаходу, які для стислості описано в контексті одного варіанта реалізації, також можуть бути запропоновані окремо або у вигляді будь-якої підходящої підкомбінації.

У різних місцях даної заявки описані двовалентні лінкерні замісники. Зокрема, передбачається, що кожний двовалентний лінкерний замісник включає прямі та зворотні форми лінкерного замісника. Наприклад,  $-NR(CR'R'')_n$  включає  $-NR(CR'R'')_n$  і  $-(CR'R'')_nNR$ . Якщо для структури явно потрібна лінкерна група, то слід розуміти, що лінкерними групами є змінні Маркуша, перераховані для зазначеної групи.

Термін "n-членний", де n являє собою ціле число, як правило, описує кількість атомів у фрагменті, що утворюють кільце, де кількість атомів, що утворюють кільце, становить n. Наприклад, піперідинил являє приклад 6-членного гетероциклоалкільного кільця, піразоліл являє приклад 5-членного гетероарильного кільця, піридил являє приклад 6-членного гетероарильного кільця, а 1,2,3,4-тетрагідронафталін являє приклад 10-членної циклоалкільної групи.

Згідно з наведеним описом фраза "необов'язково заміщений" означає незаміщений або заміщений. Згідно з наведеним описом термін "заміщений" означає, що атом водню вилучений і замінений на замісник. Слід розуміти, що заміщення даного атома обмежене його валентністю.

У визначеннях термін " $C_{n-m}$ " означає діапазон, що включає граничні значення, де n і m являють собою цілі числа, що позначають кількість атомів вуглецю. Приклади включають  $C_{1-4}$ ,  $C_{1-6}$  тощо.

Згідно з наведеним описом термін " $C_{n-m}$  алкіл", використовуваний окремо або в комбінації з іншими термінами, відноситься до насиченої вуглеводневої групи, яка може бути лінійною або розгалуженою, що містить від n до m атомів вуглецю. У деяких варіантах реалізації алкільна група містить від 1 до 6 атомів вуглецю, від 1 до 4 атомів вуглецю, від 1 до 3 атомів вуглецю або від 1 до 2 атомів вуглецю. Приклади алкільних фрагментів включають, але не обмежуються ними, хімічні групи, такі як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, трет-бутил, ізобутил, втор-бутил; вищі гомологи, такі як -метил-1-бутил, н-пентил, 3-пентил, н-гексил, 1,2,2-триметилпропіл тощо.

Згідно з наведеним описом " $C_{n-m}$  алкеніл" відноситься до алкільної групи, що містить один або більше подвійних вуглець-вуглецевих зв'язків і від n до m атомів вуглецю. У деяких варіантах реалізації алкенільний фрагмент містить від 2 до 6, від 2 до 4 або від 2 до 3 атомів вуглецю. Приклади алкенільних груп включають, але не обмежуються ними, етеніл, н-пропеніл, ізопропеніл, н-бутеніл, втор-бутеніл тощо.

Згідно з наведеним описом " $C_{n-m}$  алкініл" відноситься до алкільної групи, що містить один або більше потрійних вуглець-вуглецевих зв'язків і від n до m атомів вуглецю. Приклади алкінільних груп включають, але не обмежуються ними, етиніл, проп-1-ініл, проп-2-ініл тощо. У деяких варіантах реалізації алкінільний фрагмент містить від 2 до 6, від 2 до 4 або від 2 до 3 атомів вуглецю.

Згідно з наведеним описом термін "алкілен", використовуваний окремо або в комбінації з іншими термінами, відноситься до двовалентної алкільної лінкерної групи. Приклади алкіленових груп включають, але не обмежуються ними, етан-1,2-дііл, пропан-1,3-дііл, пропан-1,2-дііл, бутан-1,4-дііл, бутан-1,3-дііл, бутан-1,2-дііл, 2-метилпропан-1,3-дііл тощо.

Згідно з наведеним описом термін " $C_{n-m}$  алкокси", використовуваний окремо або в комбінації з іншими термінами, відноситься до групи формули -O-алкіл, де алкільна група містить від n до m атомів вуглецю. Приклади алкоксигруп включають метокси, етокси, пропокси (наприклад, н-пропокси й ізопропокси), трет-бутокси тощо. У деяких варіантах реалізації алкільна група містить від 1 до 6, від 1 до 4 або від 1 до 3 атомів вуглецю.

Згідно з наведеним описом термін " $C_{n-m}$  алкіламіно" відноситься до групи формули -NH(алкіл), де алкільна група містить від n до m атомів вуглецю. У деяких варіантах реалізації алкільна група містить від 1 до 6, від 1 до 4 або від 1 до 3 атомів вуглецю.

Згідно з наведеним описом термін " $C_{n-m}$  алкоксикарбоніл" відноситься до групи формули -C(O)O-алкіл, де алкільна група містить від n до m атомів вуглецю. У деяких варіантах реалізації алкільна група містить від 1 до 6, від 1 до 4 або від 1 до 3 атомів вуглецю.

Згідно з наведеним описом термін " $C_{n-m}$  алкілкарбоніл" відноситься до групи формули -C(O)-алкіл, де алкільна група містить від n до m атомів вуглецю. У деяких варіантах реалізації алкільна група містить від 1 до 6, від 1 до 4 або від 1 до 3 атомів вуглецю.



варіантах реалізації кожна алкільна група незалежно містить від 1 до 6, від 1 до 4 або від 1 до 3 атомів вуглецю.

Згідно з наведеним описом термін "ді(C<sub>n-m</sub>алкіл)карбаміл" відноситься до групи формули -C(O)N(алкіл)<sub>2</sub>, де кожна з двох алкільних груп незалежно містить від n до m атомів вуглецю. У деяких варіантах реалізації кожна алкільна група незалежно містить від 1 до 6, від 1 до 4 або від 1 до 3 атомів вуглецю.

Згідно з наведеним описом "галоген" відноситься до F, Cl, Br або I. У деяких варіантах реалізації галогенова група являє собою F або Cl.

Згідно з наведеним описом "C<sub>n-m</sub> галогеналкокси" відноситься до групи формули -O-галогеналкіл, що містить від n до m атомів вуглецю. Прикладом галогеналкоксигрупи є OCF<sub>3</sub>. У деяких варіантах реалізації галогеналкоксигрупа є винятково фторованою. У деяких варіантах реалізації алкільна група містить від 1 до 6, від 1 до 4 або від 1 до 3 атомів вуглецю.

Згідно з наведеним описом термін "C<sub>n-m</sub> галогеналкіл", використовуваний окремо або в комбінації з іншими термінами, відноситься до алкільної групи, що містить від одного атома галогену до 2s+1 атомів галогенів, які можуть бути однакови або різними, де "s" являє собою число атомів вуглецю в алкільній групі, причому алкільна група містить від n до m атомів вуглецю. У деяких варіантах реалізації галогеналкільна група є винятково фторованою (наприклад, "фторалкільна група"). У деяких варіантах реалізації алкільна група містить від 1 до 6, від 1 до 4 або від 1 до 3 атомів вуглецю.

Згідно з наведеним описом "циклоалкіл" відноситься до неароматичних циклічних вуглеводнів, включаючи циклізовані алкільні й/або алкенільні групи. Циклоалкільні групи можуть містити 3, 4, 5, 6 або 7 атомів вуглецю, що утворюють кільце (C<sub>3-7</sub>). Атоми вуглецю, що утворюють кільце, у циклоалкільній групі можуть бути необов'язково заміщені оксо або сульфідом. Циклоалкільні групи також включають циклоалкілідени. Приклади циклоалкільних груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогексادیєніл, циклогептатриєніл тощо. У деяких варіантах реалізації циклоалкіл являє собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил. У визначення циклоалкілу також включені фрагменти, що містять одне або більше ароматичних кілець, конденсованих (тобто, що мають загальний зв'язок) із циклоалкільним кільцем, наприклад, бензо- або тієнільні похідні циклопентану, циклогексану тощо.

Згідно з наведеним описом "гетероарил" відноситься до моноциклічного ароматичного гетероциклу, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з сірки, кисню й азоту, в якості члена кільця. У деяких варіантах реалізації гетероарильне кільце містить 1, 2, 3 або 4 гетероатомів, незалежно вибраних з азоту, сірки і кисню, в якості членів кільця. У деяких варіантах реалізації будь-який атом N, що утворює кільце, у гетероарильному фрагменті може являти собою N-оксид. У деяких варіантах реалізації гетероарил містить 5-6 атомів у кільці, де 1 або 2 гетероатома, що є членами кільця, незалежно вибрані з азоту, сірки і кисню. У деяких варіантах реалізації гетероарил являє собою п'ятичленне або шестичленне гетероарильне кільце.

П'ятичленне гетероарильне кільце являє собою гетероарил, кільце якого містить п'ять атомів, де один або більше (наприклад, 1, 2 або 3) атомів у кільці незалежно вибрані з N, O і S. Типовими п'ятичленними гетероарилами є тієніл, фурил, піроліл, імідазоліл, тіазоліл, оксазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, 1,2,3-тріазоліл, тетразоліл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-тріазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,3,4-тріазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл і 1,3,4-оксадіазоліл.

Шестичленне гетероарильне кільце являє собою гетероарил, у кільці якого міститься шість атомів, де один або більше (наприклад, 1, 2 або 3) атомів у кільці незалежно вибрані з N, O і S. Типовими шестичленними гетероарилами є піридиніл, піразиніл, піримідиніл, триазиніл і піридазиніл.

Згідно з наведеним описом "гетероциклоалкіл" відноситься до неароматичних моноциклічних гетероциклів, що містять один або більше гетероатомів, вибраних із O, N або S, що утворюють кільце. У визначення гетероциклоалкілу включені моноциклічні 4-, 5-, 6- і 7-членні гетероциклоалкільні групи. Приклади гетероциклоалкільних груп включають піролідін-2-он, 1,3-ізоксазолідін-2-он, піраніл, тетрагідропіран, оксетаніл, азетидиніл, морфоліно, тіоморфоліно, піперазиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротієніл, піперидиніл, піролідиніл, ізоксазолідиніл, ізотіазолідиніл, піразолідиніл, оксазолідиніл, тіазолідиніл, імідазолідиніл, азепаніл, 3-оксоморфолін-6-іл, 2-оксопіролідін-4-іл, 2-оксоізоксазолідін-4-іл, 2-оксоізоксазолідін-5-іл тощо. Атоми вуглецю та гетероатоми, що утворюють кільце, у гетероциклоалкільній групі можуть бути необов'язково заміщені оксо або сульфідом (наприклад, C(O), S(O), C(S) або S(O)<sub>2</sub> тощо). Гетероциклоалкільна група може бути приєднана через атом вуглецю, що утворює кільце, або

гетероатом, що утворює кільце. У деяких варіантах реалізації гетероциклоалкільна група містить від 0 до 3 подвійних зв'язків. У деяких варіантах реалізації гетероциклоалкільна група містить від 0 до 2 подвійних зв'язків. У деяких варіантах реалізації гетероциклоалкіл містить 4-7 або 4-6 атомів у кільці, де 1 або 2 гетероатома незалежно вибрані з азоту, кисню або сірки, і один або більше членів кільця є окисненими.

У певних місцях опису визначення або варіанти реалізації відносяться до конкретних кілець (наприклад, до азетидинового кільця, піридинового кільця тощо). Якщо не зазначено інше, зазначені кільця можуть бути приєднані через будь-який член кільця, за умови, що валентність атома не перевищена. Наприклад, азетидинове кільце може бути приєднане за будь-яким положенням кільця, тоді як азетидин-3-ільне кільце приєднане за 3 положенням.

Сполуки, що описані в даній заявці, можуть бути асиметричними (наприклад, містити один або більше стереоцентрів). Якщо не зазначено інше, маються на увазі всі стереоізомери, такі як енантіомери і діастереомери. Сполуки згідно з наведеним винаходом, що містять асиметрично заміщені атоми вуглецю, можна виділяти в оптично активні або рацемічні форми. У даній області техніки відомі способи одержання оптично активних форм із оптично неактивних вихідних речовин, такі як поділ рацемічних сумішей або стереоселективний синтез. Для сполук, описаних у даній заявці, може існувати численна кількість геометричних ізомерів олефінів, C=N подвійних зв'язків тощо, і всі зазначені стабільні ізомери маються на увазі в даному винаході. Описані цис- і транс-геометричні ізомери сполук згідно з наведеним винаходом, і їх можна виділяти у вигляді суміші ізомерів або окремих ізомерних форм. У деяких варіантах реалізації сполука має (R)-конфігурацію. У деяких варіантах реалізації сполука має (S)-конфігурацію.

Поділ рацемічних сумішей сполук можна проводити за допомогою будь-якого з численних способів, відомих у даній області техніки. Один із прикладів способів включає фракційну перекристалізацію з використанням хіральної розділюючої кислоти, яка являє собою оптично активну органічну кислоту, що утворює солі. Підходящими розділюючими агентами для способів фракційної перекристалізації є, наприклад, оптично активні кислоти, такі як D- і L-форми винної кислоти, діацетилвинної кислоти, дибензоілвинної кислоти, мигдальної кислоти, яблучної кислоти, молочної кислоти або різних оптично активних камфорсульфоокислот, таких як  $\beta$ -камфорсульфоокислота. Інші поділяючі агенти, що підходять для способів фракційної перекристалізації, включають стереоізомерно чисті форми  $\alpha$ -метилбензиламіну (наприклад, S- і R-форми або діастереомерно чисті форми), 2-фенілгліцинолу, норефедрину, ефедрину, N-метилефедрину, циклогексилетиламіну, 1,2-діаміноциклогексану тощо.

Поділ рацемічних сумішей також можна проводити шляхом елюювання через стовпчик, заповнений оптично активним розділюючим агентом (наприклад, динітробензоїлфенілгліцином). Фахівці в даній області техніки можуть визначати підходящу композицію розчинників для елюювання.

Сполуки, що описані в даній заявці, також включають таутомерні форми. Таутомерні форми утворюються в результаті перестановки простого зв'язку та сусіднього подвійного зв'язку, що супроводжується міграцією протона. Таутомерні форми включають прототропні таутомери, які являють собою ізомерні протоновані форми, що мають однакову емпіричну формулу і загальний заряд. Приклади прототропних таутомерів включають пари кетон - енол, пари амід - імідинова кислота, пари лактам - лактим, пари енамін - імін і кільцеві форми, де протон може займати два або більше положень гетероциклічної системи, наприклад, 1H- і 3H-імідазол, 1H-, 2H- і 4H-1,2,4-триазол, 1H- і 2H-ізоіндол і 1H- і 2H-піразол. Таутомерні форми можуть існувати в рівновазі або приймати одну з форм, обумовлених стеричними ускладненнями, при виборі відповідного замісника.

Сполуки, що описані в даній заявці, також можуть включати всі ізотопи атомів, які присутні у проміжних або кінцевих сполуках. Ізотопи включають атоми, що мають однакові атомні, але різні масові числа. Наприклад, ізотопи водню включають тритій і дейтерій.

Мається на увазі, що термін "сполука", використовуваний у даному описі, включає всі стереоізомери, геометричні ізомери, таутомери й ізотопи зображених структур. Передбачається, що сполуки, описані в даній заявці за допомогою назви або структури однієї конкретної таутомерної форми, включають інші таутомерні форми, якщо конкретно не зазначено інше.

Всі сполуки та їх фармацевтично прийнятні солі можуть існувати разом із іншими речовинами, такими як вода і розчинники (наприклад, у вигляді гідратів і сольватів), або можуть бути виділені.

У деяких варіантах реалізації сполуки, що описані в даній заявці, або їх солі по суті виділені. Під "виділенням по суті" розуміють, що сполука щонайменше частково або по суті відділена від середовища, у якому проводили її одержання або виявлення. Частково розділена форма може

включати, наприклад, композицію, збагачену сполуками, описаними в даній заявці. Суттєво розділені форми можуть включати композиції, що містять щонайменше приблизно 50 %, щонайменше приблизно 60 %, щонайменше приблизно 70 %, щонайменше приблизно 80 %, щонайменше приблизно 90 %, щонайменше приблизно 95 %, щонайменше приблизно 97 % або щонайменше приблизно 99 % за масою сполук, описаних у даній заявці, або їх солей. Способи виділення сполук і їх солей широко відомі в даній області техніки.

Фразу "фармацевтично прийнятний" використовують у даній заявці для опису сполук, матеріалів, композицій і/або лікарських форм, які згідно з результатами ретельного медичного обстеження підходять для застосування в контакт з тканинами людини і тварин, не викликають надлишкову токсичність, подразнення, алергічну відповідь або іншу проблему або ускладнення та мають прийнятне відношення користь/ризик.

Вираз "температура навколишнього середовища" і "кімнатна температура" або "КТ", використовувані в даному описі, є загальноприйнятими в даній області техніки і відносяться в загальному випадку до температури, наприклад, до температури взаємодії, приблизно рівній температурі у приміщенні, в якому проводять взаємодію, наприклад, до температури від приблизно 20 °C до приблизно 30 °C.

Даний винахід також включає фармацевтично прийнятні солі сполук, описаних у даній заявці. Згідно з наведеним описом "фармацевтично прийнятні солі" відносяться до похідних запропонованих сполук, де вихідна сполука модифікована шляхом перетворення існуючого кислотного або основного фрагмента в сольову форму. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають, але не обмежуються ними, солі мінеральних або органічних кислот і основних залишків, таких як аміни; лужні або органічні солі кислотних залишків, таких як карбонові кислоти тощо. Фармацевтично прийнятні солі згідно з наведеним винаходом включають традиційні нетоксичні солі вихідної сполуки, отримані, наприклад, з нетоксичних неорганічних або органічних кислот. Фармацевтично прийнятні солі згідно з наведеним винаходом можна синтезувати з вихідної сполуки, що містить основний або кислотний фрагмент, за допомогою традиційних хімічних способів. У загальному випадку зазначені солі можна одержувати шляхом взаємодії зазначених сполук у формі вільної кислоти або основи зі стехіометричною кількістю відповідної основи або кислоти у воді або органічному розчиннику або в їх суміші; у загальному випадку переважними є неводні середовища, такі як діетиловий ефір, етилацетат, спирти (наприклад, метанол, етанол, ізопропанол або бутанол) або ацетонітрил (ACN). Перелік підходящих солей наведений в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 і Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), зміст кожної з яких включено в дану заявку у всій повноті за допомогою посилання.

#### Способи

Сполуки, що описані в даній заявці, можуть модулювати активність однієї або більше різних кіназ, включаючи, наприклад, фосфоїнозитид-3-кінази (PI3K). Слід розуміти, що термін "модулювати" відноситься до здатності збільшувати або знижувати активність одного або більше членів сімейства PI3K. Відповідно, сполуки, що описані в даній заявці, можна застосовувати в способах модуляції PI3K шляхом приведення в контакт PI3K з будь-якими однією або більше сполуками або композиціями, описаними в даній заявці. У деяких варіантах реалізації сполуки згідно із наведеним винаходом можуть діяти як інгібітори однієї або більше PI3K. У додаткових варіантах реалізації сполуки, що описані в даній заявці, можна застосовувати для модуляції активності PI3K в індивідумі, що має потребу в модуляції рецептора, шляхом введення кількості сполуки, описаної в даній заявці, або її фармацевтично прийнятної солі, що забезпечує модуляцію. У деяких варіантах реалізації модуляція являє собою інгібування.

З врахуванням того, що на ріст і виживання ракових клітин впливає численна кількість сигнальних шляхів, даний винахід підходить для лікування хворобливих станів, що характеризуються мутантними кіназами, резистентними до лікарських засобів. Крім того, можна застосовувати комбінації з іншими інгібіторами кіназ, які переважно модулюють активність інших кіназ. Такий підхід може бути вкрай ефективним при лікуванні хворобливих станів за рахунок спрямованої дії на декілька сигнальних шляхів, може знижувати ймовірність виникнення лікарської резистентності в клітині і знижувати токсичність при лікуванні захворювання.

Кінази, які зв'язують і/або модулюють (наприклад, інгібують) сполуки згідно із наведеним винаходом, включають будь-які члени сімейства PI3K. У деяких варіантах реалізації PI3K являє собою PI3K $\alpha$ , PI3K $\beta$ , PI3K $\gamma$  або PI3K $\delta$ . У деяких варіантах реалізації PI3K являє собою PI3K $\gamma$  або PI3K $\delta$ . У деяких варіантах реалізації PI3K являє собою PI3K $\gamma$ . У деяких варіантах реалізації PI3K являє собою PI3K $\delta$ . У деяких варіантах реалізації PI3K включає мутацію. Мутація може

являти собою заміну однієї амінокислоти на іншу або делецію однієї або більше амінокислот. У зазначених варіантах реалізації мутація може бути присутньою у кіназному домені P13K.

У деяких варіантах реалізації для інгібування активності однієї кінази (наприклад, P13K $\gamma$  або P13K $\delta$ ) застосовують більше однієї сполуки, описаної в даній заявці.

5 У деяких варіантах реалізації для інгібування більше ніж однієї кінази, тобто щонайменше двох кіназ (наприклад, P13K $\gamma$  і P13K $\delta$ ), застосовують більше однієї сполуки, описаної в даній заявці.

У деяких варіантах реалізації для інгібування активності однієї кінази (наприклад, P13K $\gamma$  або P13K $\delta$ ) застосовують комбінацію однієї або більше сполук з іншим інгібітором кінази.

10 У деяких варіантах реалізації для інгібування активності більше ніж однієї кінази (наприклад, P13K $\gamma$  і P13K $\delta$ ), тобто щонайменше двох кіназ, застосовують комбінацію однієї або більше сполук з іншим інгібітором кінази.

Сполуки, що описані в даній заявці, можуть бути селективними. Під "селективним" розуміють те, що сполука зв'язує або інгібує кіназу з більш високою афінністю або активністю, відповідно, у порівнянні щонайменше з однією іншою кіназою. У деяких варіантах реалізації сполуки, що описані в даній заявці, є селективними інгібіторами P13K $\gamma$  або P13K $\delta$  у порівнянні з P13K $\alpha$  і/або P13K $\beta$ . У деяких варіантах реалізації сполуки, що описані в даній заявці, є селективними інгібіторами P13K $\delta$  (наприклад, у порівнянні з P13K $\alpha$ , P13K $\beta$  і P13K $\gamma$ ). У деяких варіантах реалізації сполуки, що описані в даній заявці, є селективними інгібіторами P13K $\gamma$  (наприклад, у порівнянні з P13K $\alpha$ , P13K $\beta$  і P13K $\delta$ ). У деяких варіантах реалізації селективність може бути щонайменше приблизно 2-кратною, 5-кратною, 10-кратною, щонайменше приблизно 20-кратною, щонайменше приблизно 50-кратною, щонайменше приблизно 100-кратною, щонайменше приблизно 200-кратною, щонайменше приблизно 500-кратною або щонайменше приблизно 1000-кратною. Селективність можна вимірювати за допомогою способів, загальноприйнятих у даній області техніки. У деяких варіантах реалізації селективність можна досліджувати при концентрації  $K_m$  АТФ для кожного ферменту. У деяких варіантах реалізації селективність сполук, описаних у даній заявці, можна визначати в клітинних дослідженнях, пов'язаних з активністю конкретної P13K кінази.

Згідно із наведеним описом термін "приведення в контакт" відноситься до об'єднання зазначених фрагментів у системі *in vitro* або в системі *in vivo*. Наприклад, "приведення в контакт" P13K зі сполукою, описаною у даній заявці, включає введення сполуки згідно із наведеним винаходом індивідуумові або пацієнтові, такому як людина, що має P13K, а також, наприклад, введення сполуки, описаної в даній заявці, у зразок, що містить клітинний або очищений препарат, що містить P13K.

Згідно із наведеним описом терміни "індивідуум" або "пацієнт", які використовують взаємозамінно, відносяться до будь-яких тварин, включаючи ссавців, переважно до мишей, пацюків, інших гризунів, кроликів, собак, кішок, свиней, великої рогатої худоби, овець, коней або приматів і найбільше переважно до людини.

Згідно із наведеним описом фраза "терапевтично ефективна кількість" відноситься до кількості активної сполуки або фармацевтичного агента, яка забезпечує біологічну або медичну відповідь у тканині, організмі, у тварині, індивідуума або людині, очікувану дослідником, ветеринаром, лікарем або іншим медичним працівником. У деяких варіантах реалізації дозування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, яку вводять пацієнтові або індивідуумові, становить від приблизно 1 мг до приблизно 2 г, від приблизно 1 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 1 мг до приблизно 500 мг, від приблизно 1 мг до приблизно 100 мг, від приблизно 1 мг до 50 мг або від приблизно 50 мг до приблизно 500 мг.

Згідно із наведеним описом термін "лікувати" або "лікування" відноситься до одного або більше із (1) запобігання захворювання; наприклад, запобігання захворювання, стану або порушення в індивідуума, який може бути схильний до захворювання, стану або порушень, але в якого ще не виявилася або відсутня патологія або сукупність симптомів захворювання; (2) придушення захворювання; наприклад, придушення захворювання, стану або порушення в індивідуума, у якого виявилася або є присутня патологія або сукупність симптомів захворювання, стану або порушення (тобто блокування подальшого розвитку патології і/або сукупності симптомів); і (3) ослаблення захворювання; наприклад, ослаблення захворювання, стану або порушення в індивідуумів, у якого виявилася або є присутня патологія або сукупність симптомів захворювання, стану або порушення (тобто повернення назад патології і/або сукупності симптомів), такого як зниження тяжкості захворювання.

Комбінована терапія

Для лікування захворювань, порушень або станів, пов'язаних з P13K, у комбінації зі сполуками згідно із наведеним винаходом можна застосовувати один або більше додаткових



фармацевтичних агентів, таких як, наприклад, хіміотерапевтичні агенти, протизапальні агенти, стероїди, імунодепресанти, а також інгібітори Bcr-Abl, Flt-3, EGFR, HER2, JAK (наприклад, JAK1 або JAK2), c-MET, VEGFR, PDGFR, cKit, IGF-1R, RAF, FAK, Akt, mTOR, PIM і AKT (наприклад, AKT1, AKT2 або AKT3) кіназ, такі як ті, що описані, наприклад, в WO 2006/056399, або інші агенти, такі як терапевтичні антитіла. Один або більше додаткових фармацевтичних агентів можна вводити пацієнтові одночасно або послідовно.

Приклади антитіл для застосування в комбінованій терапії включають, але не обмежуються ними, трастузумаб (наприклад, до HER2), ранибизумаб (наприклад, до VEGF-A), бевацизумаб (торговельна марка Avastin, наприклад, до VEGF), панитумумаб (наприклад, до EGFR), цетуксимаб (наприклад, до EGFR), ритуксан (до CD-20) і антитіла, спрямовані на c-MET.

У комбінації зі сполуками згідно із наведеним винаходом можна застосовувати один або більше із наступних агентів, які наведені далі в необмежуючому списку: цитостатичний агент, цисплатин, доксорубіцин, таксотер, таксол, етопозид, іринотекан, камптостар, топотекан, паклітаксел, доцетаксел, епотилони, тамоксифен, 5-фторурацил, метотрексат, темозоломід, циклофосфамід, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, іреса, тарцева, антитіла до EGFR, Gleevec™, інтрон, ara-C, адриаміцин, цитоксан, гемцитабін, урациловий іпріт, хлорметин, іфосфамід, мелфалан, хлорамбуцил, піоброман, триетиленмеламін, триетилентіофосфориамін, бусульфан, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин, флоксурідин, цитарабін, 6-меркаптопурин, 6-тіогуанін, флударабін фосфат, оксаліплатин, лейковірин, ELOXATIN™, пентостатин, вінбластин, вінкрістин, віндесин, блеоміцин, дактиноміцин, даунорубіцин, доксорубіцин, епірубіцин, ідарубіцин, мітраміцин, дезоксикоформіцин, мітоміцин-С, L-аспарагіназа, теніпозид, 17-альфа етинілестрадіол, диетилстилбестрол, тестостерон, преднізон, флуоксиместерон, дромостанолону пропіонат, тестолактон, мегестролацетат, метилпреднізолон, метилтестостерон, преднізолон, триамцинолон, хлортианізин, гідроксипрогестерон, аміноглутетимід, естрамустин, медроксипрогестеронацетат, лейпролід, флутамід, тореміфен, гoserелін, цисплатин, карбоплатин, гідроксисечовина, амсакрин, прокарбазин, мітотан, мітоксантрон, левамизол, навелбен, анастразол, летразол, капецитабін, релоксафін, дролоксафін, гексаметилмеламін, авастин, герцептин, Bexxar, Velcade, зевалін, трисенокс, кселода, винорелбін, порфімер, ербитукс, Liposomal, тіотепа, алтретамін, мелфалан, трастузумаб, лерозол, фулфестрант, ексеместан, фулвестрант, іфосфамід, ритуксимаб, C225, Campath, клофарабін, кладрибін, афідиколон, ритуксан, сунітиніб, дасатиніб, тезацитабін, Sm11, флударабін, пентостатин, триапін, дидокс, тримідокс, амідокс, 3-AP, MDL-101,731, бендамустин (Treanda), офатумумаб або GS-1101 (також відомий як CAL-101).

Приклади хіміотерапевтичних агентів включають інгібітори протеосоми (наприклад, бортезоміб), талідомід, ревлімід і агенти, що ушкоджують ДНК, такі як мелфалан, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкрістин, етопозид, кармустин тощо

Приклади стероїдів включають кортикостероїди, такі як дексаметазон або преднізон.

Приклади інгібіторів Bcr-Abl включають сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі, що мають рід і вид, запропоновані в патенті США №5521184, WO 04/005281 і заявці на патент США №60/578491.

Приклади підходящих інгібіторів Flt-3 включають сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі, такі як ті, що запропоновані в WO 03/037347, WO 03/099771 і WO 04/046120.

Приклади підходящих інгібіторів RAF включають сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі, такі як ті, що запропоновані в WO 00/09495 і WO 05/028444.

Приклади підходящих інгібіторів FAK включають сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі, такі як ті, що запропоновані в WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 і WO 01/014402.

Приклади підходящих інгібіторів mTOR включають сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі, такі як ті, що запропоновані в WO 2011/025889.

У деяких варіантах реалізації сполуки згідно із наведеним винаходом можна застосовувати в комбінації з одним або більше іншими інгібіторами кіназ, включаючи іматиніб, зокрема для лікування пацієнтів з резистентністю до іматинібу або іншим інгібіторам кіназ.

У деяких варіантах реалізації сполуки згідно із наведеним винаходом можна застосовувати в комбінації з хіміотерапевтичним агентом для лікування раку, такого як множинна мієлома, і вони можуть поліпшувати відповідь на лікування в порівнянні з відповіддю на хіміотерапевтичний агент, використовуваний окремо, під час відсутності токсичних ефектів. Приклади додаткові фармацевтичних агентів, застосовуваних для лікування множинної мієломи, наприклад, можуть включати без обмежень мелфалан, мелфалан і преднізон [MP], доксорубіцин, дексаметазон і Velcade (бортезоміб). Додаткові агенти, використовувані для лікування множинної мієломи, включають інгібітори Bcr-Abl, Flt-3, RAF і FAK кіназ. Аддитивна або синергічна дія є бажаним

результатом об'єднання інгібітора PI3K згідно із наведеним винаходом з додатковим агентом. Крім того, резистентність клітин множинної мієломи до агентів, таких як дексаметазон, можна повернути назад при лікуванні із застосуванням інгібітора PI3K згідно із наведеним винаходом. Агенти можна поєднувати зі сполукою згідно із наведеним винаходом в одній лікарській формі або в лікарській формі для безперервного введення, або агенти можна вводити одночасно або поспідовно в складі окремих лікарських форм.

У деяких варіантах реалізації кортикостероїд, такий як дексаметазон, вводять пацієнтові в комбінації зі сполуками згідно із наведеним винаходом, де дексаметазон вводять із перервами, але не безупинно.

У деяких додаткових варіантах реалізації комбінації сполук згідно із наведеним винаходом з іншими терапевтичними агентами можна вводити пацієнтові до, під час і/або після трансплантації кісткового мозку або трансплантації стовбурних клітин.

Фармацевтичні сполуки і лікарські форми

При використанні в якості фармацевтичних засобів сполук, описаних в даній заявці, їх можна вводити у вигляді фармацевтичних композицій. Зазначені композиції можна одержувати за допомогою способів, добре відомих в області фармацевтики, і можна вводити за допомогою різних способів залежно від необхідності місцевого або системного лікування і області, для якої потрібне лікування. Введення може бути місцеве (включаючи крізьшкірне, епідермальне, внутрішньоочне або введення на слизуваті мембрани, включаючи інтраназальну, внутрішньовагінальну і ректальну доставку), внутрішньолегеневе (наприклад, шляхом інгаляції або інсуфляції порошків або аерозолів, включаючи використання небулайзера; внутрішньотрахеальне або інтраназальне введення), пероральне або парентеральне. Парентеральне введення включає внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, підшкірне, інтраперитонеальне, внутрішньом'язеве або ін'єкцію або інфузію; або інтракраниальне, наприклад, інтратекальне або внутрішньошлункове введення. Парентеральне введення може являти собою введення однієї дози у вигляді болюса або, наприклад, введення з використанням насоса для безперервної інфузії. Фармацевтичні композиції і сполуки для місцевого введення можуть включати крізьшкірні пластири, мазі, лосьйони, креми, гелі, краплі, супозиторії, спреї, рідини і порошки. Застосування традиційних фармацевтичних носіїв, водних, порошкових або масляних основ, загусників тощо може бути необхідним або бажаним.

Даний винахід також включає фармацевтичні композиції, що містять в якості активного інгредієнта сполуку, описану в даній заявці, або її фармацевтично прийнятну сіль у комбінації з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями (допоміжними речовинами). У деяких варіантах реалізації композиція підходить для місцевого введення. При одержанні композицій згідно із наведеним винаходом активний інгредієнт, як правило, змішують із допоміжною речовиною, розчиняють у допоміжній речовині або поміщають усередину зазначеного носія у вигляді, наприклад, капсули, саше, паперового або іншого контейнера. Якщо допоміжна речовина діє як розріджувач, вона може являти собою тверду, напівтверду або рідку речовину, яка виступає в якості наповнювача, носія або середовища для активного агента. Таким чином, композиції можуть мати форму таблеток, пігулок, порошків, пастилок, саше, крохмальних капсул, еліксирів, суспензій, емульсій, розчинів, сиропів, аерозолів (у твердому або рідкому середовищі), мазей, що містять, наприклад, до 10 % за масою активної сполуки, м'яких і твердих желатинових капсул, супозиторіїв, стерильних розчинів для ін'єкцій і стерильно впакованих порошків.

При одержанні складу активну сполуку можна подрібнювати із забезпеченням часток відповідного розміру перед об'єднанням з іншими інгредієнтами. Якщо активна сполука є по суті нерозчинною, її можна подрібнювати до часток з розміром менше 200 меш. Якщо активна сполука по суті розчинна у воді, то розмір часток можна регулювати шляхом подрібнювання для забезпечення по суті рівномірного розподілу в складі, наприклад, приблизно до 40 меш.

Сполуки, описані в даній заявці, можна подрібнювати за допомогою відомих способів подрібнювання, таких як мокре подрібнювання, для одержання часток, що мають розмір, який підходить для виготовлення таблеток і інших типів сполук. Дрібнодисперсні (що складаються із наночастинок) препарати сполук, описаних у даній заявці, можна одержувати за допомогою способів, відомих у даній області техніки, див., наприклад, міжнародну заявку WO 2002/000196.

Деякі приклади підходящих допоміжних речовин включають лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбіт, маніт, крохмалі, аравійську камедь, фосфат кальцію, альгінати, трагакант, желатин, силікат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, полівінілпіролідон, целюлозу, воду, сироп і метилцелюлозу. Сполуки можуть додатково включати: змащувальні агенти, такі як тальк, стеарат магнію і мінеральне масло; зволожувачі; емульгатори і суспендуючі агенти; консерванти, такі як метил- і пропілгідроксибензоати; підсолоджувачі; і смакоароматичні

добавки. Композиції згідно із наведеним винаходом можна одержувати таким чином, щоб забезпечувати швидке, уповільнене або відстрочене вивільнення активного інгредієнта після введення пацієнтові, за допомогою способів, відомих у даній області техніки.

Композиції можна одержувати у вигляді стандартної лікарської форми, де кожне дозування містить від приблизно 5 до приблизно 1000 мг (1 г), частіше від приблизно 100 до приблизно 500 мг активного інгредієнта. Термін "стандартні лікарські форми" відноситься до фізично роздільних форм, що підходять для введення стандартних дозувань суб'єктові-людині і іншим ссавцям, де кожна стандартна форма містить попередньо визначену кількість активної речовини, підібраної для забезпечення бажаної терапевтичної дії, разом з підходящою фармацевтичною допоміжною речовиною.

У деяких варіантах реалізації композиції згідно із наведеним винаходом містять від приблизно 5 до приблизно 50 мг активного інгредієнта. Фахівцям у даній області техніки має бути зрозуміло, що зазначений діапазон охоплює композиції, що містять від приблизно 5 до приблизно 10, від приблизно 10 до приблизно 15, від приблизно 15 до приблизно 20, від приблизно 20 до приблизно 25, від приблизно 25 до приблизно 30, від приблизно 30 до приблизно 35, від приблизно 35 до приблизно 40, від приблизно 40 до приблизно 45 або від приблизно 45 до приблизно 50 мг активного інгредієнта.

У деяких варіантах реалізації композиції згідно із наведеним винаходом містять від приблизно 50 до приблизно 500 мг активного інгредієнта. Фахівцям у даній області техніки має бути зрозуміло, що зазначений діапазон охоплює композиції, що містять від приблизно 50 до приблизно 100, від приблизно 100 до приблизно 150, від приблизно 150 до приблизно 200, від приблизно 200 до приблизно 250, від приблизно 250 до приблизно 300, від приблизно 350 до приблизно 400 або від приблизно 450 до приблизно 500 мг активного інгредієнта.

У деяких варіантах реалізації композиції згідно із наведеним винаходом містять від приблизно 500 до приблизно 1000 мг активного інгредієнта. Фахівцям у даній області техніки має бути зрозуміло, що зазначений діапазон охоплює композиції, що містять від приблизно 500 до приблизно 550, від приблизно 550 до приблизно 600, від приблизно 600 до приблизно 650, від приблизно 650 до приблизно 700, від приблизно 700 до приблизно 750, від приблизно 750 до приблизно 800, від приблизно 800 до приблизно 850, від приблизно 850 до приблизно 900, від приблизно 900 до приблизно 950 або від приблизно 950 до приблизно 1000 мг активного інгредієнта.

Схожі дозування сполук, описаних у даній заявці, можна застосовувати в способах і застосуваннях згідно із наведеним винаходом.

Активна сполука може бути ефективною у широкому діапазоні дозувань, у загальному випадку її вводять у фармацевтично ефективній кількості. Слід розуміти, проте, що фактична кількість сполуки, що вводиться, зазвичай визначається лікарем з врахуванням важливих факторів, включаючи стан, що зазнає лікування, вибраний спосіб введення, фактичну сполуку, що вводиться, вік, масу і відповідь кожного пацієнта, тяжкість симптомів пацієнта тощо.

Для одержання твердих композицій, таких як таблетки, основний активний інгредієнт змішують із фармацевтичною допоміжною речовиною з утворенням твердої попередньої композиції, що містить гомогенну суміш сполуки згідно із наведеним винаходом. Якщо зазначені попередні композиції називають гомогенними, це означає, що активний інгредієнт, як правило, рівномірно розподілений по композиції, таким чином, композицію можна легко розділяти на стандартні лікарські форми, що мають рівну ефективність, такі як таблетки, пігулки і капсули. Зазначену тверду попередню сполуку потім ділять на стандартні лікарські форми описаного вище типу, що містять, наприклад, від приблизно 0,1 до приблизно 1000 мг активного інгредієнта згідно із наведеним винаходом.

Таблетки або пігулки згідно із наведеним винаходом можуть бути покриті оболонкою або отримані іншим способом для забезпечення лікарської форми, що в якості переваги має тривалу дію. Наприклад, таблетка або пігулка може містити внутрішній дозуємий і зовнішній дозуємий компонент, причому останній утворює оболонку навколо першого. Два компоненти можуть бути розділені кишковорозчинним шаром, який служить для протистояння розкладанню в шлунку і забезпечує потрапляння внутрішнього компонента безпосередньо у дванадцятипалу кишку під час відсутності небажаних взаємодій або затримку його вивільнення. В якості зазначених кишковорозчинних шарів або оболонок можна застосовувати ряд матеріалів, включаючи різні полімерні кислоти і суміші полімерних кислот з такими матеріалами, як шелак, цетиловий спирт і ацетат целюлози.

Рідкі форми, у які можна включати сполуки і композиції згідно із наведеним винаходом, що призначені для перорального введення або ін'єкції, включають водяні розчини, підходящі ароматизовані сиропи, водні або масляні суспензії і ароматизовані емульсії з харчовими

маслами, такими як бавовняне масло, кунжутне масло, кокосове масло або арахісове масло, а також еліксири і схожі фармацевтичні носії.

Композиції для інгаляції або інсуфляції включають розчини і суспензії у фармацевтично прийнятних водних або органічних розчинниках або їх сумішах і порошки. Рідкі або тверді композиції можуть містити підходящі фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, такі як описано вище. У деяких варіантах реалізації композиції вводять у дихальні шляхи перорально або через ніс для забезпечення місцевої або системної дії. Композиції можна розпорошувати з використанням інертних газів. Розчини, що розпорошуються, можна вдихати безпосередньо з обладнання, що розпорошує, або саме обладнання, що розпорошує, може бути приєднане до маски, тампона або дихального апарата з переривчастим позитивним тиском. Композиції у вигляді розчину, суспензії або порошку можна вводити перорально або інтраназально з використанням обладнань, що забезпечують доставку сполуки підходящим чином.

Місцеві сполуки можуть містити один або більше традиційних носіїв. У деяких варіантах реалізації мазі можуть містити воду і один або більше гідрофобних носіїв, вибраних, наприклад, з рідкого парафіну, простого алкільного ефіру поліоксетилену, пропіленгліколю, білого вазеліну тощо. Композиції носіїв у кремах можуть бути отримані на основі води в комбінації із гліцерином і одним або більше іншими компонентами, наприклад, гліцерилмоностеаратом, ПЕГ-гліцерилмоностеаратом і цетостеариловим спиртом. Гелі можна одержувати з використанням ізопропілового спирту і води в комбінації з іншими підходящими компонентами, такими як, наприклад, гліцерин, гідроксietилцелюлоза тощо. У деяких варіантах реалізації місцеві сполуки містять щонайменше приблизно 0,1, щонайменше приблизно 0,25, щонайменше приблизно 0,5, щонайменше приблизно 1, щонайменше приблизно 2 або щонайменше приблизно 5 мас. % сполуки, описаної в даній заявці. Місцеві сполуки можуть бути впаковані в підходящі, наприклад, 100 г, туби, які необов'язково містять інструкції для лікування при вибраному показанні, наприклад, при псоріазі або іншому стані шкіри.

Кількість сполуки або композиції, яку вводять пацієнтові, може бути різною залежно від сполуки, що вводиться, завдання введення, такого як профілактика або терапія, стани пацієнта, способу введення тощо. Для терапевтичних застосувань композиції можна вводити пацієнтові, що вже страждає від захворювання, у кількості достатній для лікування або щонайменше часткового придушення симптомів захворювання і його ускладнень. Ефективні дози залежать від хворобливого стану, що зазнає лікування, а також від вибору лікаря, заснованого на таких факторах, як тяжкість захворювання, вік, маса і загальний стан здоров'я пацієнта тощо.

Композиції, що вводяться пацієнтові, можуть мати форму фармацевтичних композицій, описаних вище. Зазначені композиції можна стерилізувати за допомогою традиційних способів стерилізації або шляхом стерильного фільтрування. Водяні розчини можна впаковувати для безпосереднього застосування в такому виді або ліофілізувати, де ліофілізований препарат поєднують зі стерильним водним носієм перед введенням. рН препаратів сполуки, як правило, становить від 3 до 11, більш переважно від 5 до 9 і найбільш переважно від 7 до 8. Слід розуміти, що застосування певних зазначених вище допоміжних речовин, носіїв або стабілізаторів може приводити до утворення фармацевтичних солей.

Терапевтичне дозування сполуки згідно із наведеним винаходом може змінюватися в залежності, наприклад, від конкретного призначення способу лікування, способу введення сполуки, стану здоров'я і хворобливого стану пацієнта і вибору лікаря. Вміст або концентрація сполуки, описаної в даній заявці, у фармацевтичній композиції можуть бути різними залежно від ряду факторів, включаючи дозування, хімічні характеристики (наприклад, гідрофобність) і спосіб введення. Наприклад, сполуки, що описані в даній заявці, можуть бути забезпечені у водному фізіологічному буферному розчині, що містить від приблизно 0,1 до приблизно 10 % (мас./об.) сполуки, для парентерального введення. Деякі типові діапазони дозувань становлять від приблизно 1 мкг/кг до приблизно 1 г/кг маси тіла на день. У деяких варіантах реалізації діапазон дозувань становить від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 100 мг/кг маси тіла на день. Можна припустити, що дозування залежить від таких змінних як тип і ступінь прогресування захворювання або порушення, загальний стан здоров'я конкретного пацієнта, відносна біологічна ефективність вибраної сполуки, сполука допоміжних речовин і спосіб введення. Ефективні дози можна одержувати шляхом екстраполяції кривих залежності доза-відповідь, отриманих при дослідженні систем *in vitro* або у тваринних моделях.

Композиції згідно із наведеним винаходом можуть додатково містити один або більше додаткових фармацевтичних агентів, таких як хіміотерапевтичний агент, стероїд, протизапальну сполуку або імунодепресант, приклади яких перераховані в даному описі.

Набори

Даний винахід також включає фармацевтичні набори, що підходять, наприклад, для лікування або запобігання захворювань або порушень, пов'язаних з РІЗК, таких як рак, що містять один або більше контейнерів, що містять фармацевтичну композицію, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки, описаної в даній заявці. При необхідності зазначені набори можуть додатково включати один або більше різних традиційних компонентів фармацевтичних наборів, таких як, наприклад, контейнери з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями, додаткові контейнери тощо, що має бути зрозумілим фахівцям у даній області техніки. Також у наборі можуть міститися інструкції, представлені у вигляді вкладишів або етикеток, у яких зазначені кількості компонентів, що вводяться, інструкції із введення і/або інструкції зі змішування компонентів.

#### Синтез

Сполуки, що описані в даній заявці, включаючи їх солі, можна одержувати за допомогою відомих способів органічного синтезу і можна синтезувати за допомогою будь-якого з різних можливих способів синтезу. У деяких варіантах реалізації сполуки можна одержувати згідно з описом заявки на патент США №13/601349, поданої 31 серпня 2012 року, вміст якої включено в дану заявку у всій повноті за допомогою посилання.

Взаємодії для одержання сполук, описаних у даній заявці, можна проводити в підходящих розчинниках, які легко можуть вибирати фахівці в області органічного синтезу. Підходящі розчинники можуть по суті не взаємодіяти з вихідними речовинами (реагентами), проміжними сполуками або продуктами при температурах, при яких проводять взаємодію, наприклад, при температурах, які можуть перебувати в діапазоні від температури замерзання розчинника до температури кипіння розчинника. Дану взаємодію можна проводити в одному розчиннику або в суміші більш ніж одного розчинника. Фахівці в даній області техніки можуть вибирати підходящі розчинники для конкретної стадії взаємодії залежно від конкретної стадії взаємодії.

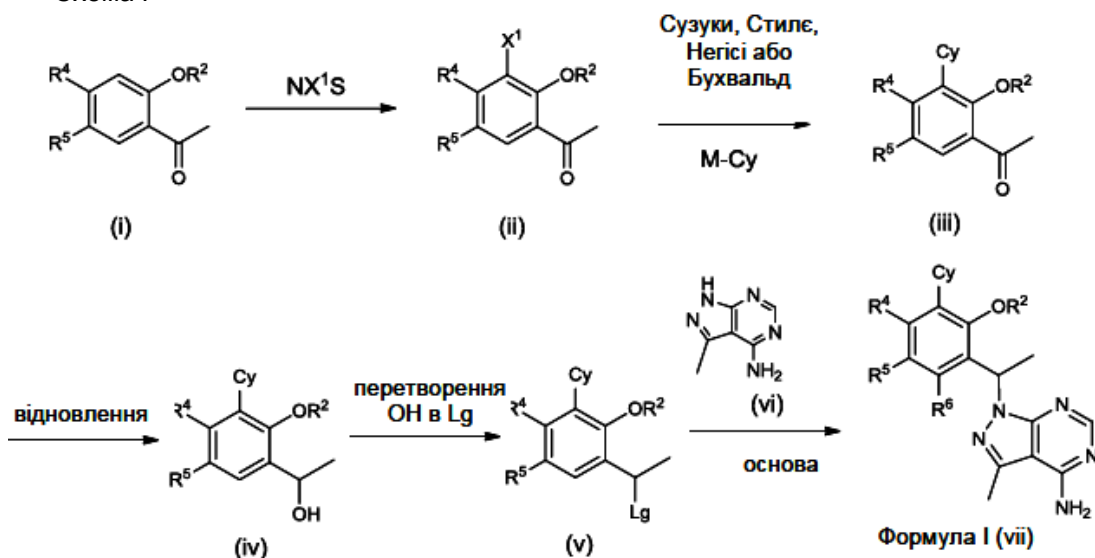
Одержання сполук, описаних у даній заявці, може включати введення і видалення захисту різних хімічних груп. Фахівці в даній області техніки можуть легко робити висновок про необхідність проведення і видалення захисту, а також вибирати відповідні захисні групи. Хімію захисних груп можна знайти, наприклад, в T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), вміст якої включено в дану заявку у всій повноті за допомогою посилання.

Проходження взаємодій можна відслідковувати за допомогою будь-яких підходящих способів, відомих у даній області техніки. Наприклад, утворення продукту можна відслідковувати за допомогою спектроскопічних засобів, таких як спектроскопія ядерного магнітного резонансу (наприклад,  $^1\text{H}$  або  $^{13}\text{C}$ ), інфрачервона спектроскопія, спектрофотометрія (наприклад, в УФ діапазоні), мас-спектрометрія, або за допомогою хроматографічних способів, таких як високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), рідинна хроматографія-мас-спектрометрія (РХМС) або тонкошарова хроматографія (ТШХ). Фахівці в даній області техніки можуть очищати сполуки за допомогою різних способів, включаючи високоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ) ("Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization" Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs J. *Combi. Chem.* 2004, 6(6), 874-883, вміст якої включено в дану заявку у всій повноті за допомогою посилання) і нормально-фазову хроматографію на оксиді кремнію.

Наприклад, сполуки формули I можна одержувати так, як показано на схемі I. Сполуку (i) можна галогенувати із використанням N-хлорсукцинамід, N-бромсукцинамід або N-йодсукцинамід з одержанням сполуки (ii), де  $X^1 = \text{Cl}$ , Br або I. Можна проводити комбінацію по галогеновій групі в (ii) з Су-М, де М являє собою боронову кислоту, складний ефір боронової кислоти або відповідний заміщений метал (наприклад, Су-М являє собою Су-B(OH)<sub>2</sub>, Су-Sn(Bu)<sub>4</sub> або Zn-Су), у стандартних умовах реакції Сузуки або стандартних умовах реакції Стиле (наприклад, у присутності каталізатора, що містить паладій (0), такого як тетракіс-(трифенілфосфін)паладій (0), і основи (наприклад, бікарбонатної або карбонатної основи)) або в стандартних умовах реакції Негіші (наприклад, у присутності каталізатора, що містить паладій (0), такого як тетракіс-(трифенілфосфін)паладій (0)) з одержанням похідної формули (iii). В якості альтернативи Су-М може являти собою циклічний амін (де М являє собою Н і приєднаний до атома азоту в аміні), а комбінацію зі сполукою (ii) проводять шляхом нагрівання в основі або в умовах реакції Бухвальда (наприклад, у присутності каталізатора, що містить паладій (0), такого як тетракіс-(трифенілфосфін)паладій (0), і основи (наприклад, алкоксидної основи)) з одержанням кетону (iii). Відновлення кетону (iii) з використанням підходящого реагенту, такого як тетрагідроборат натрію, може приводити до одержання спирту (iv), який можна перетворювати в похідну, що містить групу, що йде, (v) (наприклад, Lg являє собою хлорид, якщо проводять взаємодію із хлорангідридом ціанурової кислоти, або мезилат, якщо проводять

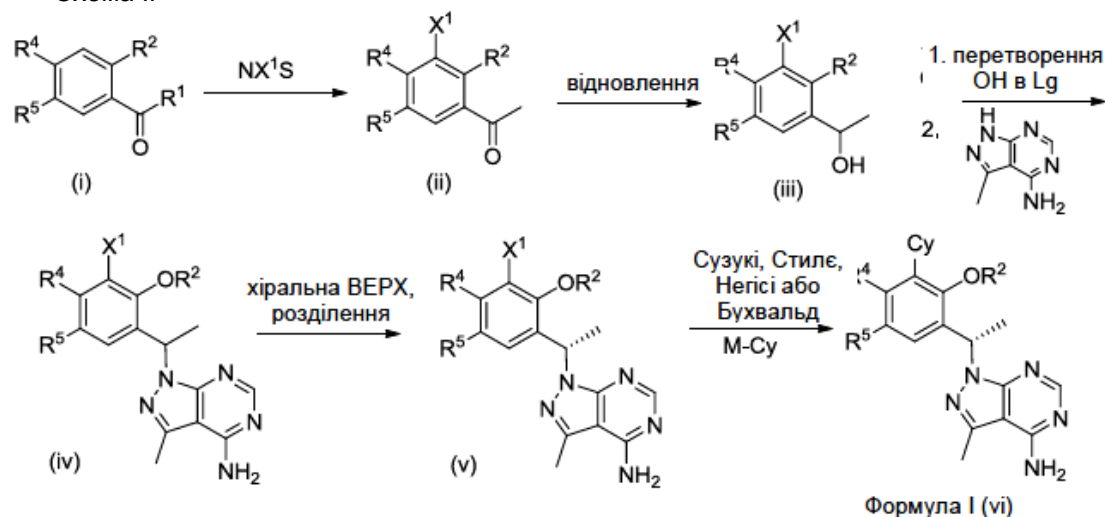
взаємодію з ангідридом метансульфоїкислоти). Нарешті, сполуку (v) можна піддавати взаємодії з 3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміном (vi) в основних умовах (наприклад, NaH або CsCO<sub>3</sub> або K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) з одержанням сполуки формули I (vii).

# 5 Схема I

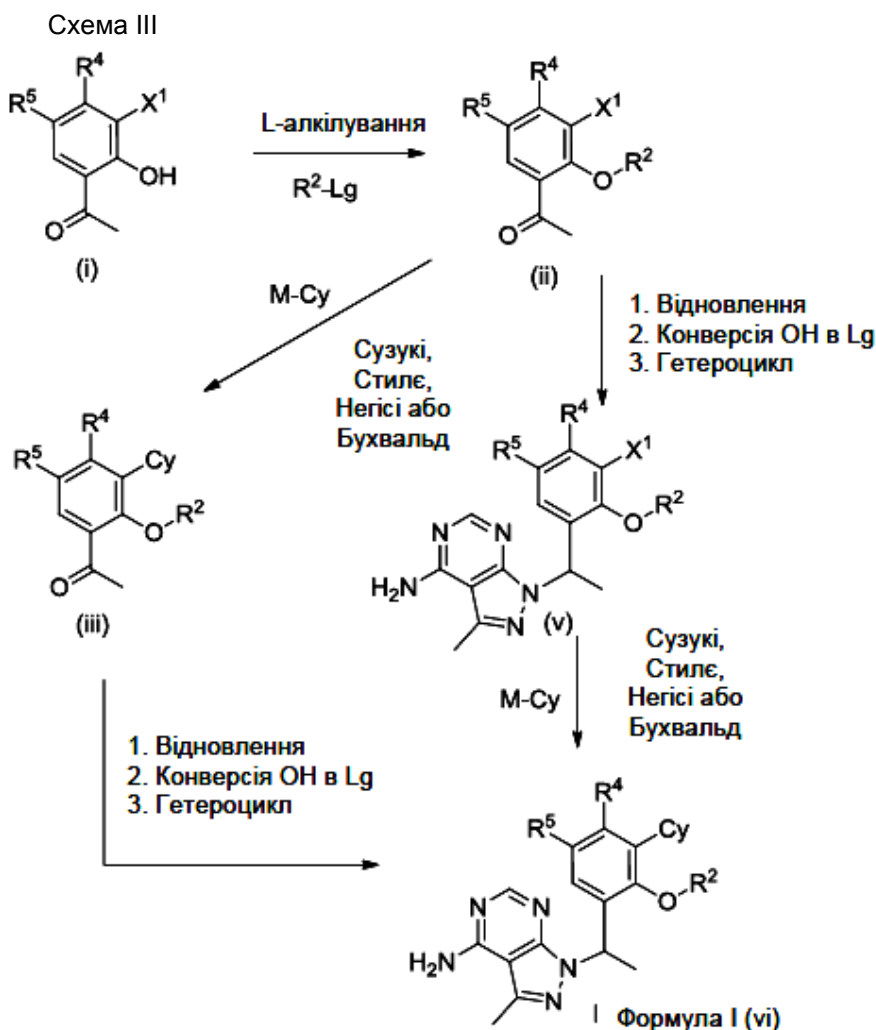


В якості альтернативи сполуку формули I також можна одержувати так, як показано на схемі II. Кетоністку сполуку (i) можна галогенувати із використанням N-хлорсукцинамід, N-бромсукцинамід або N-йодсукцинамід з одержанням сполуки (ii), де  $X^1=Cl, Br$  або  $I$ . Кетон (ii) можна відновлювати з використанням підходящого реагенту, такого як тетрагідроборат натрію, з одержанням спирту (iii), який можна перетворювати в похідну, що містить групу, що йде (наприклад,  $Lg$  являє собою хлорид, якщо проводять взаємодію із хлорангідридом ціанурої кислоти, або мезилат, якщо проводять взаємодію з ангідридом метансульфоїкислоти), а потім проводити взаємодію з гетероциклом з одержанням гетероциклічної похідної (iv). Енантіомери сполуки (iv) можна розділяти шляхом хіральної хроматографії з одержанням окремого енантіомера гетероциклічної сполуки (v). Нарешті, можна проводити комбінацію по галогеновій групі в (v) з  $Cy-M$ , де  $M$  являє собою боронову кислоту, складний ефір боронової кислоти або відповідний заміщений метал (наприклад,  $Cy-M$  являє собою  $Cy-B(OH)_2$ ,  $Cy-Sn(Bu)_4$  або  $Zn-Cy$ ), у стандартних умовах реакції Сузукі або стандартних умовах реакції Стиле (наприклад, у присутності каталізатора, що містить паладій (0), такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0), і основи (наприклад, бікарбонатної або карбонатної основи)) або в стандартних умовах реакції Негісі (наприклад, у присутності каталізатора, що містить паладій (0), такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0)) з одержанням похідної формули I (vi).

# Схема II



Сполуки формули I також можна одержувати так, як показано на схемі III. Фенол (i) можна алкілювати в умовах реакції Міцунобу (наприклад, R'OH, DEAD, Ph<sub>3</sub>P) або стандартних умовах реакції алкілювання (R'-Lg, Lg = група, що йде) з одержанням простих ефірних похідних (ii), відповідно. Можна проводити комбінацію по галогеновій групі в (ii) з Су-М, де М являє собою боронову кислоту, складний ефір боронової кислоти або відповідний заміщений метал (наприклад, Су-М являє собою Су-B(OH)<sub>2</sub>, Су-Sn(Bu)<sub>4</sub> або Zn-Су), у стандартних умовах реакції Сузукі або стандартних умовах реакції Стиле (наприклад, у присутності каталізатора, що містить паладій (0), такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0), і основи (наприклад, бікарбонатної або карбонатної основи)) або в стандартних умовах реакції Негісі (наприклад, у присутності каталізатора, що містить паладій (0), такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0)) з одержанням похідної формули (iii). В якості альтернативи Су-М може являти собою циклічний амін (де М являє собою Н і приєднаний до атома азоту в аміні), а комбінацію зі сполукою (ii) проводять шляхом нагрівання в основі або в умовах реакції Бухвальда (наприклад, у присутності каталізатора, що містить паладій (0), такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0), і основи (наприклад, алкоксидної основи)) з одержанням сполук формули (iii). Кетон (iii) можна перетворювати за допомогою способів, схожих з тими, що показані на схемах I і II, з одержанням сполук формули I (iv). В якості альтернативи галогенкетон (ii) можна перетворювати за допомогою способів, схожих з тими, що показані на схемах I і II, з одержанням галогенмісткої проміжної сполуки (v). Комбінація Су-М по Сузукі, Стиле, Негісі або Бухвальду з галогенмісткою проміжною сполукою (v) за допомогою способів, схожих з тими, що описані на схемах I і II, також може приводити до одержання сполук формули I (vi).



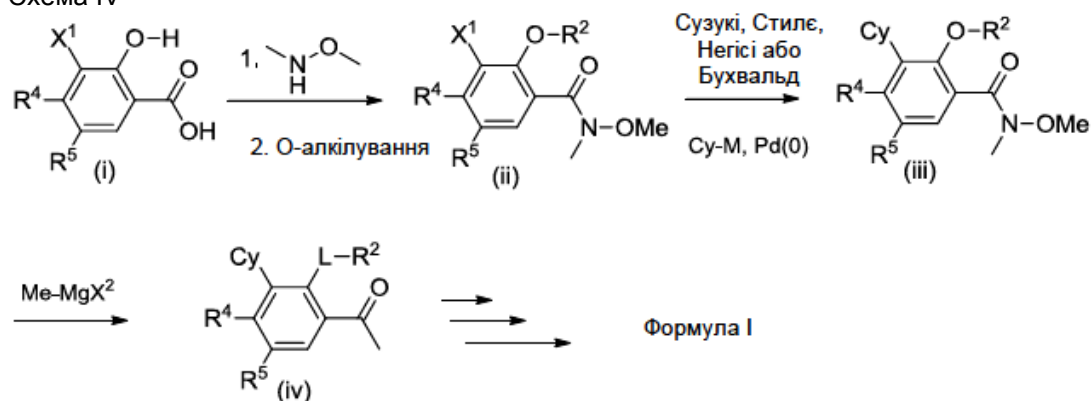
25

Кетони, які можна застосовувати в способах згідно зі схемами I, II і III, можна одержувати так, як показано нижче на схемі IV. Карбонову кислоту (i) можна активувати з використанням агента комбінації (наприклад, NBTU або NATU), а потім проводити взаємодію з N,O-



диметилгідроксиламіном з одержанням N-метокси-N- метилкарбоксаміду. Феноли можна алкілувати в умовах реакції Міцунобу (наприклад,  $R^2OH$ , DAED,  $Ph_3P$ ) або стандартних умовах алкілювання ( $R^2-Lg$ ,  $Lg$  = група, що йде) з одержанням простих ефірних похідних (ii), відповідно. Можна проводити комбінацію по галогеновій групі в (ii) ( $X^1$  являє собою галоген) з Су-М, де М являє собою боронову кислоту, складний ефір боронової кислоти або відповідний заміщений метал (наприклад, Су-М являє собою Су-B(OH)<sub>2</sub>, Су-Sn(Bu)<sub>4</sub> або Zn-Су), у стандартних умовах реакції Сузукі або стандартних умовах реакції Стиле (наприклад, у присутності каталізатора, що містить паладій (0), такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0), і основи (наприклад, бікарбонатної або карбонатної основи)) або в стандартних умовах реакції Негісі (наприклад, у присутності каталізатора, що містить паладій (0), такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0)) з одержанням похідної формули (iii). В якості альтернативи Су-М може являти собою циклічний амін (де М являє собою Н і приєднаний до атома азоту в аміні), а комбінацію зі сполукою (ii) проводять шляхом нагрівання в основі або в умовах реакції Бухвальда (наприклад, у присутності каталізатора, що містить паладій (0), такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0), і основи (наприклад, алкоксидної основи)) з одержанням амідів (iii). Взаємодія сполуки (iii) з реактивом Грин'єра формули  $Me-MgX^2$  ( $X^2$  = галоген) може приводити до одержання кетону (iv). Кетон (iv) можна перетворювати за допомогою способів, схожих з тими, що показані на схемах I, II і III, з одержанням сполук формули I.

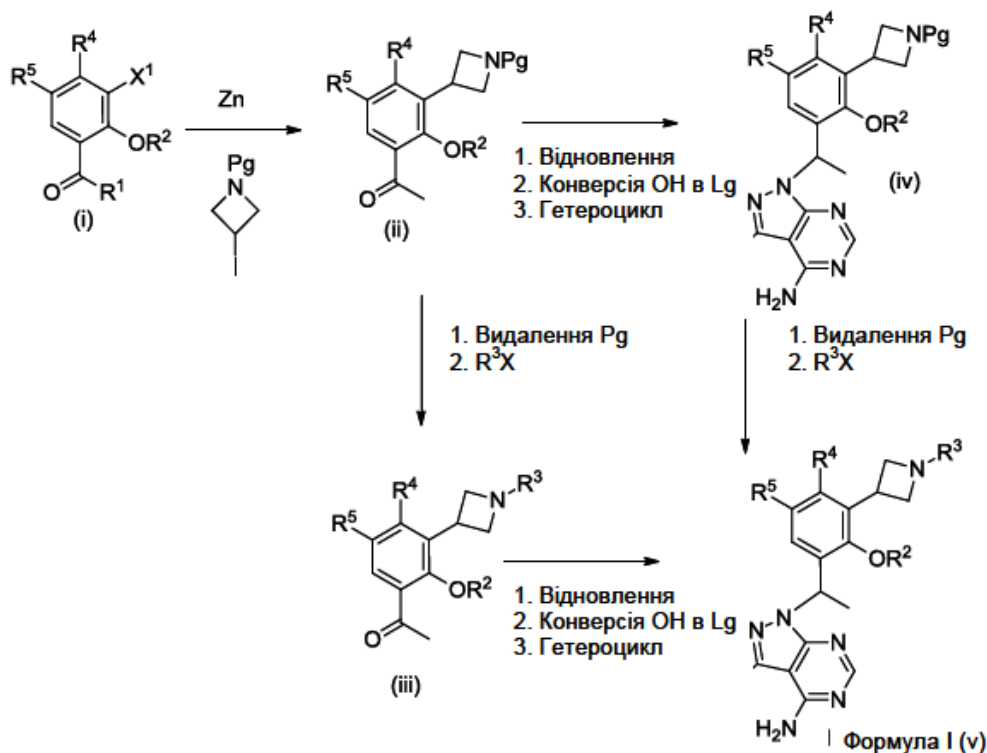
Схема IV



Кетони, які можна застосовувати в способах згідно зі схемами I, II і III, також можна одержувати так, як показано нижче на схемі V. Можна проводити комбінацію по галогеновій групі (наприклад,  $X^1=I$ ) в (i) із цинкомістким реагентом Су-Зп (наприклад, таким як трет-бутил-3-йодазетидин-1-карбоксилат із цинковим пилом) у стандартних умовах реакції Кнохеля/Негісі (наприклад, у присутності каталізатора, що містить паладій (0), такого як три-(2-фурил)фосфін і трис(дифенілфосфін)паладій (0) і 1,2-диброметан і хлортриметилсилан) з одержанням похідної формули (ii). Можна видаляти захисні групи в азетидині (ii) (наприклад,  $Pg=H$ , з використанням ТФУ), а потім проводити взаємодію в умовах алкілювання, ацилювання або відбудовного амінування (наприклад,  $R^3X$ , такий як  $R^3-Br$ ,  $R^3COCl$ ,  $R^3-SO_2Cl$ ,  $R^3N=C=O$  або  $R^3CHO$  і відновник) з одержанням кетонмістких похідних (iii), які можна перетворювати в сполуки формули I (v) за допомогою способів, схожих з тими, що показані на схемах I, II і III. В якості альтернативи кетон (ii) можна відновлювати з використанням підходящих реагентів ( $NaBH_4$  або хіральний каталізатор Корі для реакції CBS) з одержанням, головним чином, єдиного ізомеру спирту, отриманий спирт можна перетворювати в групу, що йде (наприклад,  $Lg$  являє собою хлорид, якщо проводять взаємодію із хлорангідридом ціанурої кислоти, або мезилат, якщо проводять взаємодію з ангідридом метансульфої кислоти), а потім хлорид або мезилат піддають взаємодії з відповідним гетероциклом (наприклад, за допомогою способів, схожих з тими, що показані на схемах I, II і III) з одержанням похідних формули (iv). Захисну групу аміну можна видаляти в стандартних умовах, а потім проводять взаємодію в умовах алкілювання, ацилювання або відбудовного амінування (наприклад,  $R^3X$ , такий як  $R^3-Br$ ,  $R^3COCl$ ,  $R^3-SO_2Cl$ ,  $R^3N=C=O$  або  $R^3CHO$ , і відновник) з одержанням сполук формули I (v).

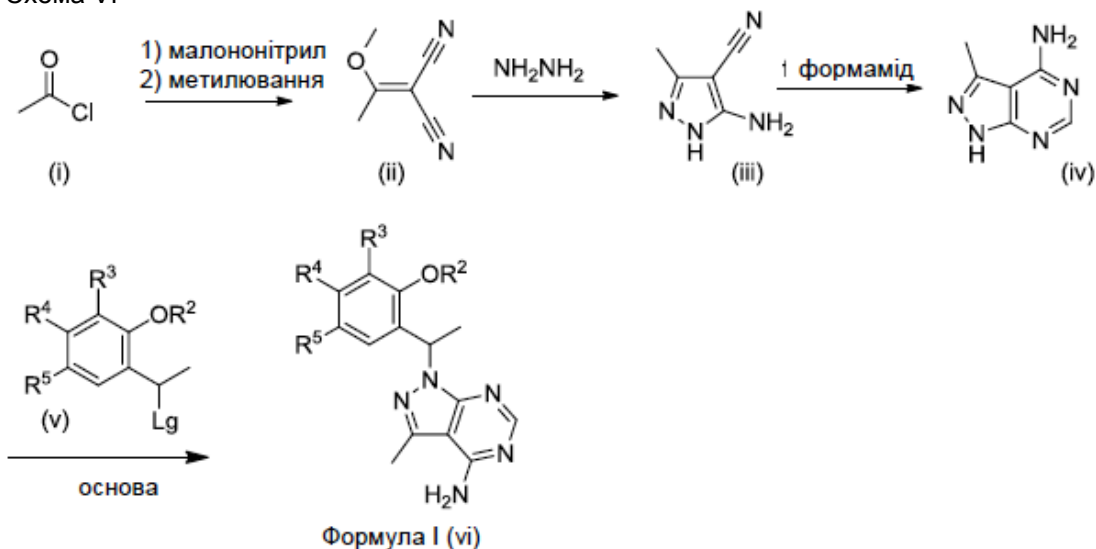


Схема V



Сполуку формули I можна синтезувати із хлорангідридної сполуки (i), як проілюстровано на  
 5 схемі VI. Конденсація хлорангідриду (i) з малонітрилом у присутності основи, такої як гідрид  
 натрію, може приводити до одержання диціаноенольної проміжної сполуки, яку можна О-  
 метилувати із використанням відповідного реагенту, такого як диметилсульфат, у  
 присутності відповідної основи, такої як бікарбонат натрію, з одержанням простого енольного  
 10 ефіру (ii). Взаємодія простого енольного ефіру (ii) з дигідрохлоридом гідазину в присутності  
 підходящої основи, такої як триетиламін, може приводити до одержання піразольної сполуки  
 (iii). Потім піразольну сполуку (iii) можна піддавати взаємодії з формамідом з одержанням  
 піразолопіримідину (iv). Нарешті, сполуку (iv) можна піддавати взаємодії з відповідною  
 сполукою, що містить групу, що йде, (v) в основних умовах з одержанням сполуки формули I  
 15 (vi).

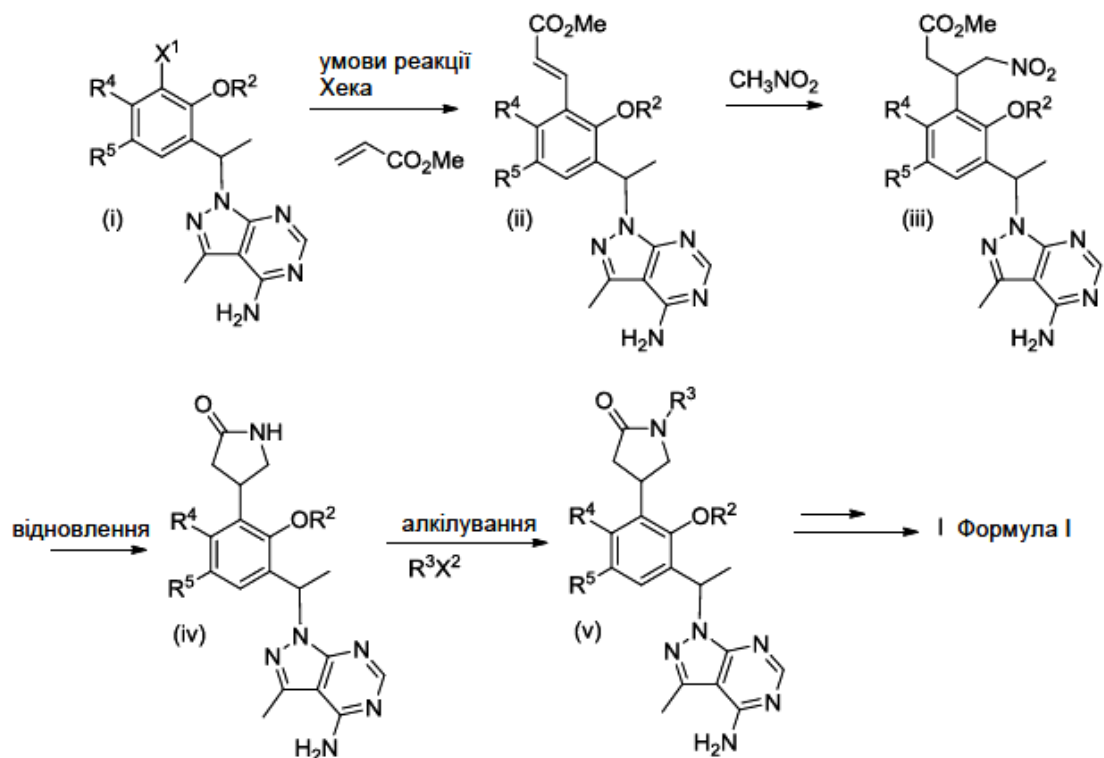
Схема VI



Сполуки формули I також можна одержувати, як показано на схемі VII. Можна проводити  
 20 комбінацію по галогеновій групі, X<sup>1</sup>, в (i) з алкеном (наприклад, з акрилатом або акриламідом) у

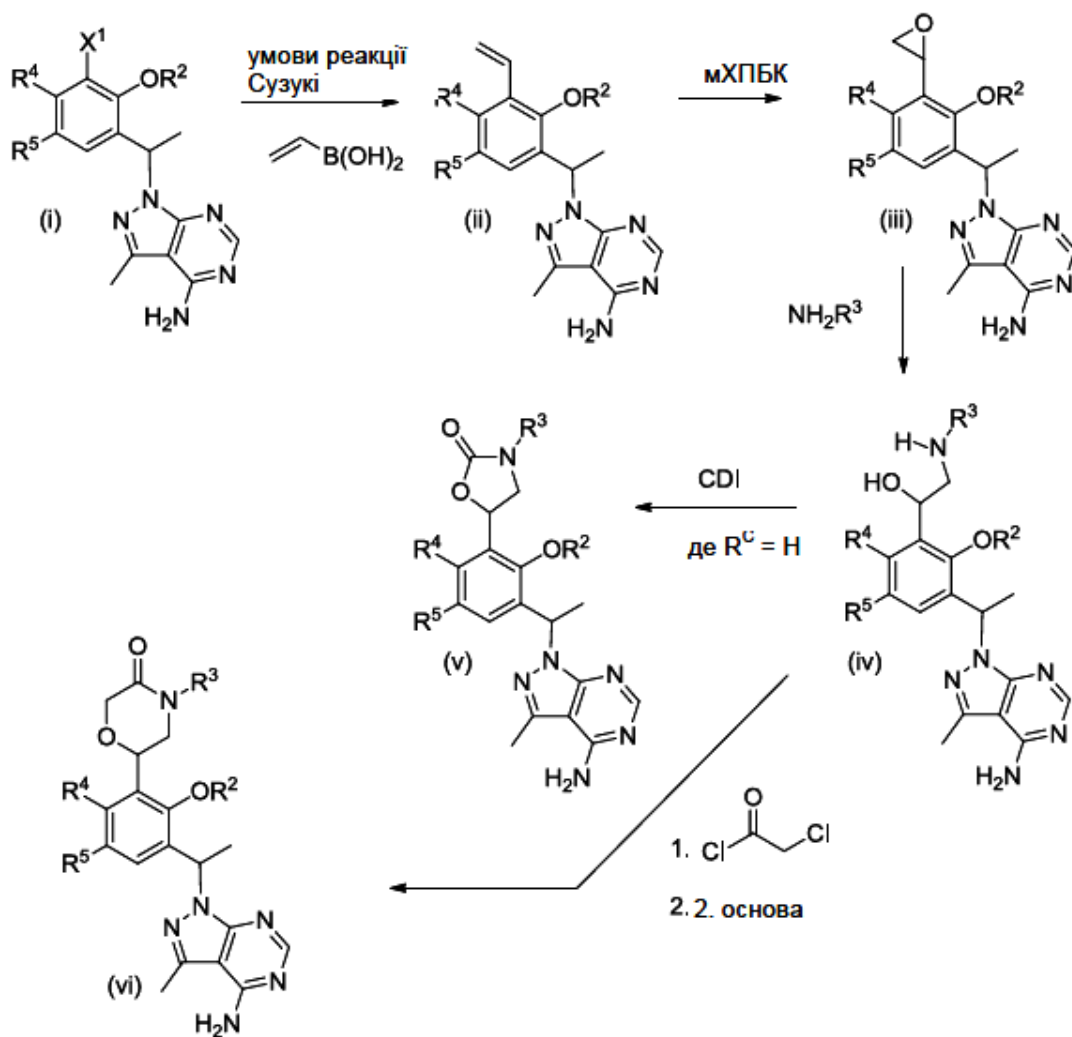
стандартних умовах реакції Хека (наприклад, у присутності каталізатора, що містить паладій (II), такого як ацетат паладія) з одержанням алкену формули (ii). Взаємодія алкену (ii) з нітрометаном у присутності DBU може приводити до одержання нітропохідної (iii), яку можна відновлювати в стандартних умовах (наприклад,  $\text{NiCl}_2/\text{NaBH}_4$ ) з одержанням вільного аміну, який циклізується з утворенням лактаму (iv). Лактам можна алкілювати у стандартних умовах (наприклад,  $\text{R}^3\text{-X}^2$ , де  $\text{X}^2$  = галоген, у присутності основи, такої як TEA або NaH) з одержанням N-алкіллактаму (v). Сполуки формули (v) і піролідини, отримані шляхом відновлення лактаму (v) з використанням підходящих відновників, таких як  $\text{LiAlH}_4$ , можна перетворювати в сполуки формули I в умовах, описаних на схемах I, II і III.

Схема VII



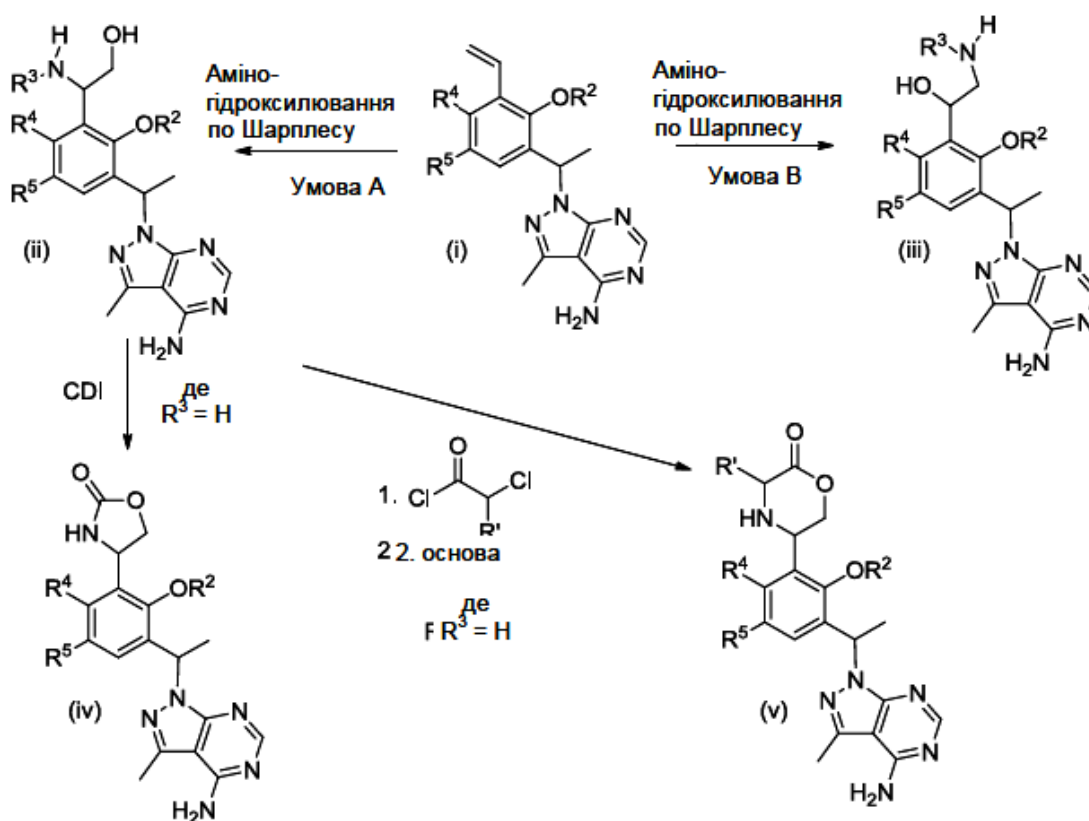
Сполуки формули I також можна одержувати так, як показано на схемі VIII. Можна проводити комбінацію по галогеновій групі  $\text{X}^1$  в (i) з алкенбороною кислотою або складним ефіром у стандартних умовах реакції Сузукі (наприклад, у присутності каталізатора, що містить паладій (0), такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0)) з одержанням алкену формули (ii). Епоксидування алкену (ii) з використанням мХПБК може приводити до одержання епоксиду (iii), який можна піддавати взаємодії із вторинним або первинним аміном (амін =  $\text{NH}_2\text{R}^3$ ) з одержанням аміносполук формули (iv). Вторинні або третинні аміномістки похідні (iv) можна додатково піддавати взаємодії з карбонілдімідазолом або фосгеном з утворенням оксазолідинону (v) або з ацетилгалогенідом (наприклад, із хлорацетилхлоридом у присутності основи, такої як TEA) з одержанням N-ацильної похідної, яку можна перетворювати в морфолінонову похідну (vi) шляхом обробки основою (наприклад, NaH). Можна видаляти захисні групи в сполуках формули (iv, v і vi) у стандартних умовах (наприклад, сполуки із захисними THP групами можна обробляти кислотою, такою як ТФУ або HCl) з одержанням сполук формули I.

Схема VIII



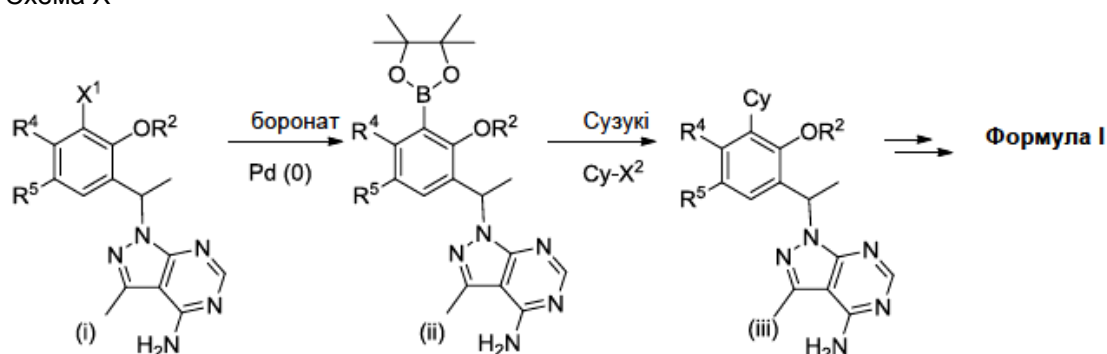
- Сполуки формули I також можна одержувати так, як показано на схемі IX.
- 5 Аміногідроксилювання по Шарплесу алкену формули (i) у підходящих умовах (А або В, описаних в JACS, 2001, 123(9), 1862-1871 і J. Org. Chem, 2011, 76, 358-372) може приводити до одержання аміногідроксимісткого ізомеру (ii) або (iii). Сполуки (ii) і (iii) можна піддавати взаємодії з карбонілдімідазолом або фосгеном з одержанням оксазолідинону (iv) або з
- 10 одержанням  $N$ -ацильної похідної, яку можна перетворювати в морфолінонову похідну (v) шляхом обробки основою (наприклад,  $NaH$ ). В якості альтернативи аміногідроксимісткий ізомер (iii) можна перетворювати в оксазолідинонові або морфолінонові похідні так, як показано на схемі XV.

Схема IX



- Сполуки формули I можна синтезувати так, як показано на схемі X. Галогенову групу (наприклад,  $X^1 = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ ) в (i) можна перетворювати в складний ефір боронової кислоти (ii) у стандартних умовах (наприклад, пінаколборолатний ефір у присутності каталізатора, що містить паладій (0), такий як тетракіс-(трифенілфосфін)паладій (0)). Боролат (ii) можна піддавати взаємодії з арилгалогенідом або гетероарилгалогенідом (наприклад  $R^3-X^2$ ) в умовах реакції Сузукі (наприклад, у присутності каталізатора, що містить паладій (0), такого як тетракіс-(трифенілфосфін)паладій (0), і основи, такої як  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) з одержанням сполуки формули (iii). Сполуку формули (iii) можна перетворювати в сполуку формули I з використанням умов взаємодії, описаних на схемах I, II або III.

Схема X



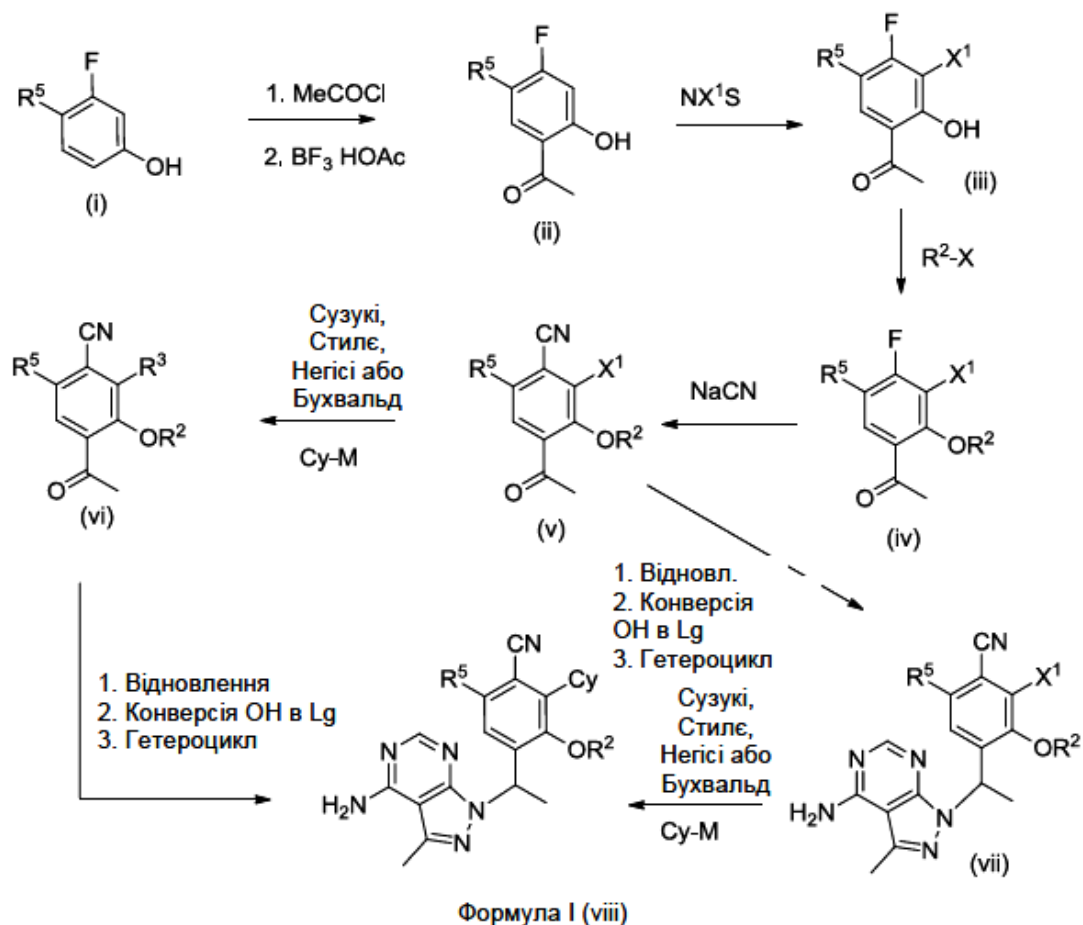
15

20

Сполуки формули I, де  $R^4 = \text{F}$  або  $\text{CN}$ , можна одержувати так, як показано на схемі XI. Сполуку (i) можна ацилювати із використанням підходящого ацилюючого агента (наприклад,  $\text{Me}-\text{COCl}$ ) з утворенням складного ефіру, у якому можна проводити перегрупування в умовах з використанням кислоти Льюїса (наприклад, комплексу  $\text{BF}_3/\text{HOAc}$ ) з одержанням кетону (ii). Кетон (ii) можна галогенувати із використанням N-хлорсукцинамід, N-бромсукцинамід або N-йодсукцинамід з одержанням фенолу (iii), де  $X^1 = \text{Cl}, \text{Br}$  або  $\text{I}$ . Сполуку (iii) можна алкілювати (наприклад,  $R^2-X$  і основа, така як  $\text{NaNH}$  або  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ; або в умовах реакції Міцунобу) з

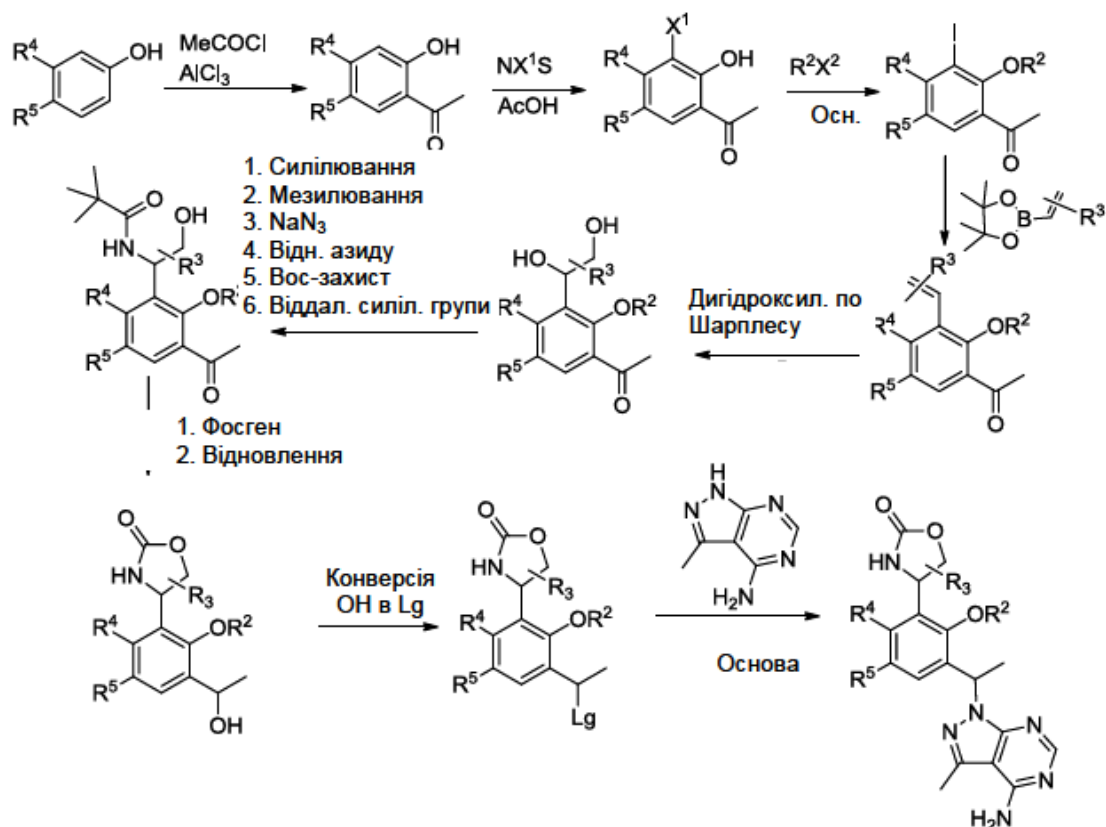
одержанням простого ефіру (iv). Фторидну групу в (iv) можна заміняти (наприклад, з використанням NaCN або KCN) з одержанням ціаномісткої похідної (v). Можна проводити комбінацію по галогеновій групі в (v) з Су-М, де М являє собою боронову кислоту, складний ефір боронової кислоти або відповідний заміщений метал (наприклад, Су-М являє собою Су-B(OH)<sub>2</sub>, Су-Sn(Bu)<sub>4</sub> або Zn-Су), у стандартних умовах реакції Сузукі або стандартних умовах реакції Стиле (наприклад, у присутності каталізатора, що містить паладій (0), такого як тетракис(трифенілфосфін)паладій (0), і основи (наприклад, бікарбонатної або карбонатної основи)) або в стандартних умовах реакції Негісі (наприклад, у присутності каталізатора, що містить паладій (0), такого як тетракис(трифенілфосфін)паладій (0)) з одержанням похідної формули (vi). В якості альтернативи Су-М може являти собою циклічний амін (де М являє собою Н і приєднаний до атома азоту в аміні), а комбінацію зі сполукою (v) проводять шляхом нагрівання в основі або в умовах реакції Бухвальда (наприклад, у присутності каталізатора, що містить паладій (0), такого як тетракис(трифенілфосфін)паладій (0), і основи (наприклад, алкоксидної основи)) з одержанням кетону (vi). Відновлення кетону (vi) з використанням підходящого реагенту, такого як тетрагідроборат натрію або реагент Корі для реакції CBS, може приводити до одержання спирту, який можна перетворювати в похідну, що містить групу, що йде (наприклад, Lg являє собою хлорид, якщо проводять взаємодію із хлорангідридом ціанурової кислоти, або мезилат, якщо проводять взаємодію з ангідридом метансульфоїкислоти), а потім проводять взаємодію з 3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-аміном в основних умовах (наприклад, NaNH або CsCO<sub>3</sub> або K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) з одержанням сполуки формули I (viii). В якості альтернативи дві останні стадії можна проводити у зворотному порядку, тобто спочатку кетон (v) можна відновлювати з одержанням спирту, який перетворюють в групу, що йде і замінюють на гетероцикл, а потім проводять комбінацію по Сузукі, Стиле, Негісі або Бухвальду з одержанням сполук формули I (viii). Фтормісткі похідні (iv) також можна перетворювати в сполуки формули I шляхом пропуску стадії ціанування на схемі XI.

Схема XI



Сполуки формули I також можна одержувати так, як показано на схемі XII. Сполуку (i) можна ацилювати із використанням підходящого ацилюючого агента (наприклад, Me-COCl) з одержанням складного ефіру, у якому можна проводити перегрупування з використанням кислоти Льюїса (наприклад, AlCl<sub>3</sub> або комплексу BF<sub>3</sub>/HOAc) з одержанням кетону (ii). Галогенування кетону (ii) з використанням NX<sup>1</sup>S (наприклад, NX<sup>1</sup>S=N-хлорсукцинамід, N-бромсукцинамід або N-йодсукцинамід) може приводити до одержання сполуки (iii), де X<sup>1</sup>=Cl, Br або I. Фенол можна перетворювати в простий ефір (iv) у стандартних умовах (наприклад, неорганічна основа, така як K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, і алкілгалогенід, такий як Et-I). Можна проводити комбінацію по галогеновій групі в (iv) з R<sup>3</sup>-M, де M являє собою боронову кислоту, складний ефір боронової кислоти або відповідний заміщений метал (наприклад, R<sup>3</sup>-M являє собою R<sup>3</sup>-B(OH)<sub>2</sub>, R<sup>3</sup>-Sn(Bu)<sub>4</sub> або Zn-R<sup>3</sup>, а R<sup>3</sup> являє собою заміщений або незаміщений олефін, такий як вініл), у стандартних умовах реакції Сузукі або стандартних умовах реакції Стиле (наприклад, у присутності каталізатора, що містить паладій (0), такого як тетракис(трифенілфосфін)паладій (0), і основи (наприклад, бікарбонатної або карбонатної основи)) з одержанням похідної формули (v). Потім можна проводити дигідроксилування алкenu в умовах реакції Шарплеса з одержанням діолу (vi). Утворення переважно одного енантіомера вторинного спирту можна досягати з використанням стандартних способів асиметричного дигідроксилування по Шарплесу. Вторинний спирт можна перетворювати в N-Вос-захиснений амін за допомогою 6-стадійного способу (наприклад, введення силільного захисту (наприклад, TBS-Cl і DIEA) первинного спирту, мезилування вторинного спирту, заміщення мезилату з використанням NaN<sub>3</sub>, відновлення азиду з використанням Rh<sub>3</sub>P, Вос-захист отриманого первинного аміну і наступне видалення силільної захисної групи первинного спирту з використанням TBAF) з одержанням аміноспирту (vii). Аміноспирт (vii) можна перетворювати в оксазолідинон шляхом обробки фосгеном, а наступне відновлення кетону з використанням підходящого реагенту, такого як тетрагідроборат натрію або боргідрид натрію, може приводити до одержання спирту (viii), який можна перетворювати в похідну, що містить групу, що йде (ix) (наприклад, Lg являє собою хлорид, якщо проводять взаємодію із хлорангідридом ціанурової кислоти, або мезилат, якщо проводять взаємодію з ангідридом метансульфокислоти). Нарешті, сполуку (ix) можна піддавати взаємодії з відповідним гетероциклом (x) (наприклад, з 3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміном або 4-амінопіридо[2,3-d]піримідин-5(8H)-оном) в основних умовах (наприклад, NaN або Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> або K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) з одержанням сполуки формули I (xi).

Схема XII



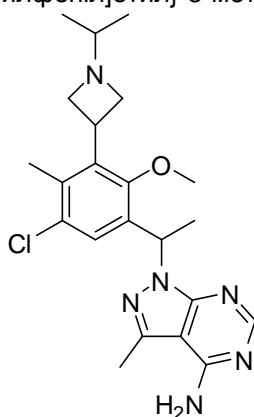
Далі винахід буде більш докладно описаний за допомогою конкретних прикладів. Наступні приклади наведені для ілюстрації і не обмежують винахід будь-яким чином. Фахівці в даній області техніки можуть легко виділяти різні некритичні параметри, які можна змінювати або модифікувати для одержання по суті таких же результатів. Згідно з результатами щонайменше

5 одного дослідження, описаного в даній заявці, було виявлено, що сполуки, наведені в прикладах, є інгібіторами РІЗК.

#### ПРИКЛАДИ

Сполуки, наведені нижче в прикладах, що містять один або більше хіральних центрів, отримували у формі рацемату або суміші ізомерів, якщо конкретно не зазначено інше. Передбачається, що стехіометрія солей, зазначена для будь-якого із наведених нижче продуктів, визначає лише ймовірну стехіометрію і не виключає можливість утворення солей, що мають іншу стехіометрію. Скорочення "год." і "хв" відносяться до години (-ам) і хвилини (-ам), відповідно.

15 Приклад 1. Біс(трифторацетат) 1-{1-[5-хлор-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-2-метокси-4-метилфеніл]етил}-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-аміну

H<sub>2</sub>N

2-ТФУ

Стадія 1. 1-(5-хлор-2-гідрокси-3-йод-4-метилфеніл)етанон

До розчину 1-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)етанону (отримували в Oakwood, 50,0 г, 271 ммоль), що перемішується в оцтовій кислоті (300 мл) додавали N-йодсукцинімід (73,1 г, 325 ммоль) і отриману суміш перемішували в колбонагрівачі при 60~80 °С протягом 3,5 год., потім охолоджували до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. В суміш частинами додавали воду (500 мл), що приводило до утворення темної твердої речовини. Після перемішування протягом 10 хвилин відфільтровували тверді речовини, додатково промивали водою. Світло- і темно-коричневі тверді речовини сушили у вакуумі протягом 4 год., потім сушили на повітрі протягом вихідних з отриманням 81,3 г (97 %) цільового продукту. РХМС: розрахунок для C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>ClIO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=310,9; експеримент: 311,0. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 13,21 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,63 (s, 3H) ppm.

Стадія 2. 1-(5-хлор-3-йод-2-метокси-4-метилфеніл)етанон

В суміш 1-(5-хлор-2-гідрокси-3-йод-4-метилфеніл)етанону (81,3 г, 262 ммоль) і метиліодиду (19,6 мл, 314 ммоль) в N,N-диметилформаміді (250 мл) додавали карбонат калію (72,4 г, 524 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Додавали воду (500 мл) і перемішували протягом 15 хвилин. Відфільтровували темні тверді речовини і сушили у вакуумі з отриманням 42,3 г цільового продукту. Екстрагували фільтрат EtOAc (4х). Поєднані фільтрати промивали водою (2х) і сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Сушили тверді речовини у вакуумі з отриманням ще 37,2 г цільового продукту. Продукт використовували без додаткового очищення. РХМС: розрахунок для C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>ClIO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=324,9; експеримент: 325,0. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,62 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,62 (s, 3H) ppm.

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

Цинк (1,71 г, 26,2 ммоль) суспендували в N,N-диметилформаміді (45,0 мл) і додавали 1,2-диброметан (210 мкл, 2,5 ммоль). Суміш гріли при 60 °С протягом 10 хвилин, а потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали хлортриметилсілан (330 мкл, 2,6 ммоль) і перемішували при 60 °С протягом 10 хвилин і охолоджували до кімнатної температури. Потім додавали розчин трет-бутил-3-йодазетидин-1-карбоксилату (отримували в Oakwood, 6,25 г, 22,1 ммоль) в N,N-диметилформаміді (5,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Послідовно додавали 1-(5-хлор-3-йод-2-метокси-4-метилфеніл)етанон (5,00 г, 15,4 ммоль), три-(2-фурил)фосфін (358 мг, 1,54 ммоль) і трис(добензиліденацетон)дипаладій (0) (0,70 г, 0,77 ммоль) і реакційну суміш нагрівали до 70 °С і перемішували протягом ночі. Суміш



охолоджували до кімнатної температури і розділяли в етилацетаті (EtOAc) і нас. розчині  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Розділяли шари і водний шар додатково екстрагували EtOAc (2x). Поєднані органічні шари промивали водою і сольовим розчином, сушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували. Залишок очищували на силікагелі, елюючи 0-30 % EtOAc в гексанах, з отриманням 3,0 г (55 %) цільового продукту у вигляді помаранчевої твердої речовини. РХМС: розрахунок для  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ClNO}_4\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=376,1$ ; експеримент: 376,0.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,52 (s, 1H), 4,32, (m, 2H), 4,16 (m, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,45 (s, 9H) ppm.

Стадія 4. Трет-бутил-3-[3-хлор-5-(1-гідроксиетил)-6-метокси-2-метилфеніл]азетидин-1-карбоксилат

В розчин трет-бутил-3-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)азетидин-1-карбоксилату (1,3 г, 3,7 ммоль) в метанолі (20 мл), що перемішується при 0 °C, додавали тетрагідроборат натрію (0,167 г, 4,41 ммоль). Суміш перемішували при 0~5 °C протягом 1 год. Реакцію гасили водою і суміш екстрагували EtOAc (3x). Поєднані екстракти сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували з отриманням 1,3 г (100 %) цільового продукту. РХМС: розрахунок для  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{ClNO}_4\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=378,2$ ; експеримент: 378,1.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,37 (s, 1H), 5,10 (q, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,14 (m, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,48 (d, 3H), 1,44 (s, 9H) ppm.

Стадія 5. Трет-бутил-3-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-метокси-2-метилфеніл]азетидин-1-карбоксилат

Хлорангідрид ціанурової кислоти (отримували в Aldrich, 1,22 г, 6,62 ммоль) зважували в колбі і додавали N,N-диметилформамід (0,512 мл, 6,62 ммоль). Після перемішування протягом декількох хвилин додавали розчин трет-бутил-3-[3-хлор-5-(1-гідроксиетил)-6-метокси-2-метилфеніл]азетидин-1-карбоксилату (1,5 г, 4,2 ммоль) в метиленхлориді (30 мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали воду, а потім розводили дихлорметаном. Розділяли шари і органічний шар промивали нас. розчином  $\text{NaHCO}_3$ , водою, сольовим розчином, сушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували. Отриманий залишок очищували на силікагелі, елюючи 0-35 % EtOAc в гексанах, з отриманням цільового продукту (1,36 г, 86 %). РХМС: розрахунок для  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClNO}$  ( $\text{M}-\text{Cl}-\text{Woc}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=238,1$ ; експеримент: 238,1.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,46 (s, 1H), 5,44, (q, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,18 - 4,10 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,79 (d, 3H), 1,44 (s, 9H) ppm.

Стадія 6. Трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-карбоксилат

При кімнатній температурі в суспензії 3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (отримували в ChemBridge, 0,59 г, 4,0 ммоль) в N,N-диметилформаміді (20 мл) додавали гідрид натрію (0,32 г, 8,0 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 25 хвилин, за цей час суспензія перетворювалась в практично прозорий розчин. В отриману суміш додавали розчин трет-бутил-3-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-метокси-2-метилфеніл]азетидин-1-карбоксилату (1,35 г, 3,61 ммоль, отриманого на стадії 5 прикладу 1) в N,N-диметилформаміді (10 мл). Суміш перемішували при 50 °C протягом ночі. Після охолодження суміш розводили водою і екстрагували EtOAc (2x). Поєднані екстракти промивали водою і сольовим розчином, сушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували. Отриманий залишок очищували на силікагелі, елюючи 0-10 % MeOH в дихлорметані, з отриманням 1,03 г (59 %) цільового продукту у вигляді жовтої в'язкої речовини. Рацемічні продукти розміщували в стовпчику Phenomenex Lux-Cellulose 2 (21,1×250 мм, розмір частинок 5 мікрон), елюючи 10 % етанолом в гексанах з витратою 18 мл/хв, 4 мг/проба, з отриманням двох енантіомерів. Час утримання першого піка складав 8,34 хв., а час утримання другого піка складав 10,92 хв. 1 пік (463 мг), РХМС: розрахунок для  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{ClN}_6\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=487,2$ ; експеримент: 487,1.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,21 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,30, (q, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,23 (m, 2H), 4,17 ~ 4,00 (m, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,76 (d, 3H), 1,37 (s, 9H) ppm.

Стадія 7. Дигідрохлорид 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну

В розчин трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-карбоксилату (318 мг, 0,653 ммоль) (1 пік, отриманий вище) в метиленхлориді (3,2 мл) додавали 4,0М хлороводень в 1,4-диоксані (1,6 мл, 6,5 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 75 хвилин. Випарювали розчинники і сушили залишок у вакуумі з отриманням 0,30 г цільового продукту у вигляді біс-солі HCl. РХМС: розрахунок для  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClN}_6\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=387,2$ ; експеримент: 387,1.

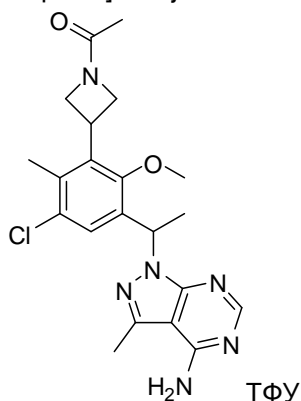
Стадія 8. Біс(трифторацетат) 1-{1-[5-хлор-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-2-метокси-4-метилфеніл]етил}-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну

В суміш дигідрохлориду 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (58 мг, 0,13 ммоль), ацетону (18,5 мкл, 0,252 ммоль) і



триетиламіну (54,5 мкл, 0,391 ммоль) в метиленхлориді (1,0 мл) додавали смолу триацетоксиборгідриду натрію (108 мг, 0,249 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 3 год. при кімнатній температурі. Фільтрували суміш і концентрували. Неочищений продукт очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,05 % ТФУ, з витратою 30 мл/хв) з отриманням 50 мг (60 %) цільового продукту у вигляді солі ТФУ. РХМС: розрахунок для  $C_{22}H_{30}ClN_6O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=429,2$ ; експеримент: 429,1. Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,47 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,29 (q, J=6,9 Гц, 1H), 4,52 (m, 2H), 4,21 (m, 1H), 4,15 (t, J=9,8 Гц, 1H), 4,06 (t, J=9,7 Гц, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,39 ~ 3,27 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,75 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,11 (dd, J=6,0, 3,8 Гц, 6H) ppm.

Приклад 2. Трифторацетат 1-{1-[3-(1-ацетилазетидин-3-іл)-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл]етил}-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну



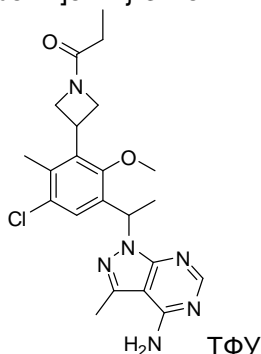
Стадія 1. Дигідрохлорид 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну

В розчин рацемату трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-карбоксилату (146 мг, 0,300 ммоль) (проміжний рацемат, отриманий на стадії 6 прикладу 1) в метиленхлориді (1,5 мл) додавали 4,0М хлороводень в 1,4-диоксані (0,75 мл, 3,0 ммоль). Після перемішування при КТ протягом 2 год. випарювали розчинники і отриманий залишок сушили у вакуумі з отриманням 138 мг цільового продукту у вигляді солі HCl. РХМС: розрахунок для  $C_{19}H_{24}ClN_6O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=387,2$ ; експеримент: 387,1.

Стадія 2. Трифторацетат 1-{1-[3-(1-ацетилазетидин-3-іл)-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл]етил}-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну

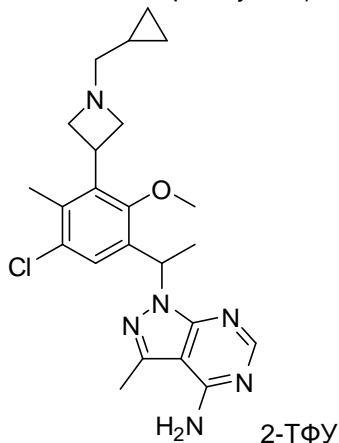
В суміш дигідрохлориду 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (20,0 мг, 0,0435 ммоль, отриманого на стадії 1 прикладу 2) і триетиламіну (30,3 мкл, 0,217 ммоль) в метиленхлориді (0,20 мл) додавали ацетилхлорид (6,18 мкл, 0,0870 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Випарювали розчинники і неочищений залишок очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,05 % ТФУ, з витратою 30 мл/хв) з отриманням цільового продукту у вигляді солі ТФУ. Виділяли продукт у вигляді рацемічної суміші. РХМС: розрахунок для  $C_{21}H_{26}ClN_6O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=429,2$ ; експеримент: 429,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,35 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,26 (q, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,28 ~ 4,20 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,75 ~ 1,71 (m, 6H) ppm.

Приклад 3. Трифторацетат 1-{1-[5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(1-пропіонилазетидин-3-іл)феніл]етил}-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну



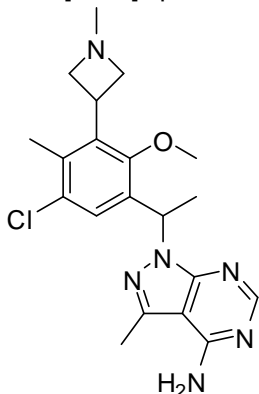
Зазначену сполуку отримували за допомогою способів, аналогічних тим, що описані в прикладі 2, з використанням пропаноїлхлориду замість ацетилхлориду. Виділяли продукт у вигляді рацемічної суміші. РХМС: розрахунок для  $C_{22}H_{28}ClN_6O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=443,2$ ; експеримент: 443,2.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  8,30 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,25 (q, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,27 ~ 4,18 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,05 (q, 2H), 1,72 (d, 3H), 0,93 (t, 3H) ppm.

Приклад 4. Біс(трифторацетат) 1-(1-{5-хлор-3-[1-(циклопропілметил)азетидин-3-іл]-2-метокси-4-метилфеніл}етил)-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну



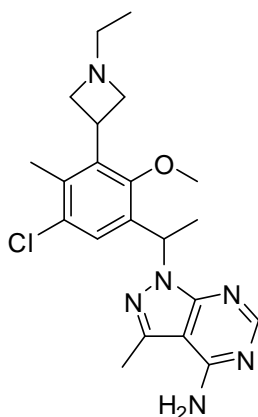
Зазначену сполуку отримували за допомогою способів, аналогічних тим, що описані в прикладі 1, з використанням рацемату дигідрохлориду 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну, отриманого на стадії 1 прикладу 2, і циклопропанкарбоксальдегіду (отримували в Aldrich) замість ацетону. Виділяли продукт у вигляді рацемічної суміші. РХМС: розрахунок для  $C_{23}H_{30}ClN_6O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=441,2$ ; експеримент: 441,1.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  8,06 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,96 (q, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,68 (t, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,45 (d, 3H), 0,64 (m, 1H), 0,24 (m, 2H), 0,01 (m, 2H) ppm.

Приклад 5. 1-{1-[5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(1-метилазетидин-3-іл)феніл]етил}-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін



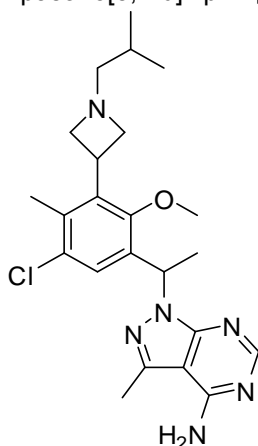
Зазначену сполуку отримували за допомогою способів, аналогічних тим, що описані в прикладі 1, з використанням рацемату дигідрохлориду 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну, отриманого на стадії 1 прикладу 2, і формальдегіду замість ацетону. Неочищений залишок очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 30 мл/хв) з отриманням цільового продукту. Виділяли продукт у вигляді рацемічної суміші. РХМС: розрахунок для  $C_{20}H_{26}ClN_6O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=401,2$ ; експеримент: 401,2.

Приклад 6. 1-{1-[5-хлор-3-(1-етилазетидин-3-іл)-2-метокси-4-метилфеніл]етил}-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін



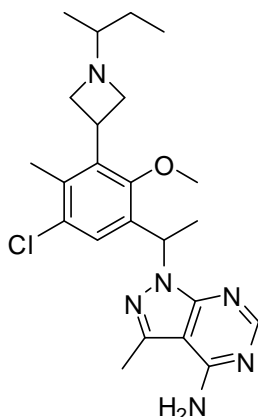
Зазначену сполуку отримували за допомогою способів, аналогічних тим, що описані в прикладі 1, з використанням рацемату дигідрохлориду 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-аміну, отриманого на стадії 1 прикладу 2, і ацетальдегіду замість ацетону. Неочищений залишок очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 30 мл/хв) з отриманням цільового продукту. Виділяли продукт у вигляді рацемічної суміші. РХМС: розрахунок для  $C_{21}H_{28}ClN_6O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=415,2$ ; експеримент: 415,1.

Приклад 7. 1-{1-[5-хлор-3-(1-ізобутилазетидин-3-іл)-2-метокси-4-метилфеніл]етил}-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-амін



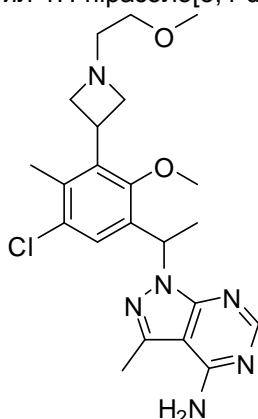
Зазначену сполуку отримували за допомогою способів, аналогічних тим, що описані в прикладі 1, з використанням рацемату дигідрохлориду 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-аміну, отриманого на стадії 1 прикладу 2, і ізобутиральдегіду замість ацетону. Неочищений залишок очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 30 мл/хв) з отриманням цільового продукту. Виділяли продукт у вигляді рацемічної суміші. РХМС: розрахунок для  $C_{23}H_{32}ClN_6O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=443,2$ ; експеримент: 443,1.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,29 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,37 (q, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,05 (t, 1H), 2,86 (t, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,18 (d, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,82 (d, 3H), 1,62 (m, 1H), 0,89 (d, 6H) ppm.

Приклад 8. 1-{1-[3-(1-втор-бутилазетидин-3-іл)-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл]етил}-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-амін



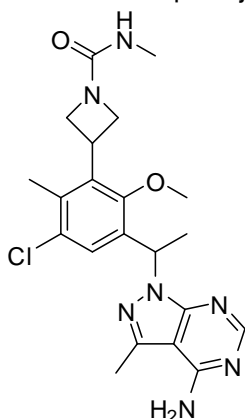
Зазначену сполуку отримували за допомогою способів, аналогічних тим, що описані в прикладі 1, з використанням рацемату дигідрохлориду 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну, отриманого на стадії 1 прикладу 2, і 2-бутанону замість ацетону. Неочищений залишок очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 30 мл/хв) з отриманням цільового продукту. Виділяли продукт у вигляді суміші діастереомерів. РХМС: розрахунок для  $C_{23}H_{32}ClN_6O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=443,2$ ; експеримент: 443,1.

Приклад 9. 1-(1-{5-хлор-2-метокси-3-[1-(2-метоксиетил)азетидин-3-іл]-4-метилфеніл}етил)-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін



Зазначену сполуку отримували за допомогою способів, аналогічних тим, що описані в прикладі 1, з використанням рацемату дигідрохлориду 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну, отриманого на стадії 1 прикладу 2, і метоксиацетальдегіду замість ацетону. Неочищений залишок очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 30 мл/хв) з отриманням цільового продукту. Виділяли продукт у вигляді рацемічної суміші. РХМС: розрахунок для  $C_{22}H_{30}ClN_6O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=445,2$ ; експеримент: 445,2.

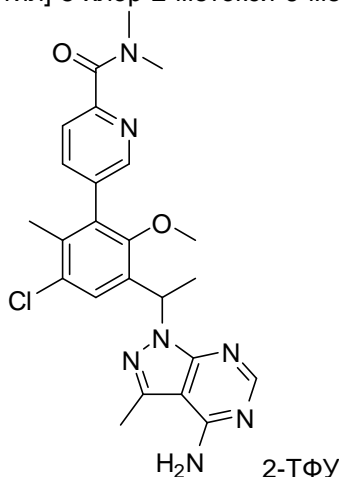
Приклад 10. 3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N-метилазетидин-1-карбоксамід



Зазначену сполуку отримували за допомогою способів, аналогічних тим, що описані в прикладі 2, з використанням метилізоціанату замість ацетилхлориду. Неочищений залишок очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 30 мл/хв) з отриманням

5 цільового продукту. Виділяли продукт у вигляді рацемічної суміші. РХМС: розрахунок для  $C_{21}H_{27}ClN_7O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=444,2$ ; експеримент: 444,2.

Приклад 11. Біс(трифторацетат) 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміда



10 Стадія 1. 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етанон

До розчину 1-(5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етанону (5,00 г, 25,2 ммоль, отримували в Oakwood), що перемішується в оцтовій кислоті (100 мл) додавали N-бромсукцинімід (4,93 г, 27,7 ммоль) і отриману суміш гріли при 100 °С протягом 18 год. Після охолодження до температури навколишнього середовища концентрували реакційну суміш у вакуумі, потім

15 нейтралізовували нас. бікарбонатом натрію, відфільтровували нерозчинний сукцинімід. Екстрагували фільтрат EtOAc. Поєднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, а потім концентрували досуха при зниженому тиску. Залишок очищували на силікагелі, елюючи 0-50 % сумішами EtOAc в гексанах, з отриманням цільових

20 продуктів (2,66 г, 38 %). РХМС: розрахунок для  $C_{10}H_{11}BrClO_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=277,0$ ; експеримент: 277,0. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 МГц): δ 7,70 (1H, s), 3,77 (3H, s), 2,57 (3H, s), 2,50 (3H, s) ppm.

Стадія 2. 5-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід

В суміш 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етанону (0,38 г, 1,4 ммоль) і N,N-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)піридин-2-карбоксаміду (отримували в РерТех, 0,46 г, 1,6 ммоль) в 1,4-диоксані (6 мл) додавали карбонат калію (0,38 г, 2,7 ммоль) у воді (2 мл). Реакційну суміш продували N<sub>2</sub>. Додавали тетракіс-(трифенілфосфін)паладій (0) (0,095 г, 0,082 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі при 100 °С. Реакційну суміш розводили водою, екстрагували EtOAc. Поєднані органічні шари сушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрували і очищували на силікагелі (елюювали 0-100 % EtOAc в гексанах) з отриманням

25 цільового продукту. РХМС: розрахунок для  $C_{18}H_{20}ClN_2O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=347,1$ ; експеримент: 347,1.

30 Стадія 3. 5-[3-хлор-5-(1-гідроксиетил)-6-метокси-2-метилфеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід

В розчин 5-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду (106 мг, 0,306 ммоль) в метанолі (2 мл), охолоджений до 0 °С, додавали тетрагідроборат натрію (14 мг, 0,37 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім реакцію гасили водою, суміш екстрагували EtOAc. Органічні шари сушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували з отриманням неочищеного спирта. РХМС: розрахунок для  $C_{18}H_{22}ClN_2O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=349,1$ ; експеримент: 349,1.

Стадія 4. 5-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-метокси-2-метилфеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід

40 В N,N-диметилформамід (0,036 мл, 0,46 ммоль) при кімнатній температурі додавали хлорангідрид ціанурової кислоти (85 мг, 0,46 ммоль). Після утворення білої твердої речовини (10 хвилин) додавали метиленхлорид (2 мл), потім 5-[3-хлор-5-(1-гідроксиетил)-6-метокси-2-метилфеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід (115 мг, 0,330 ммоль, отриманий на стадії 3 прикладу 11). Після завершення додавання суміш перемішували при кімнатній температурі

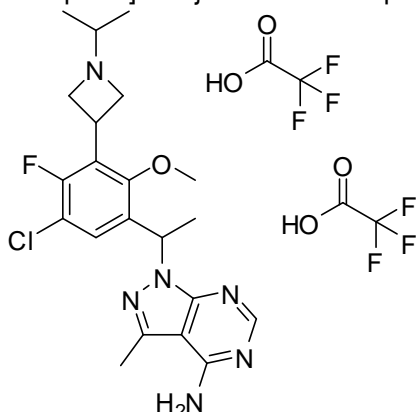
45 протягом ночі. Додавали воду, а потім розводили дихлорметаном. Органічну фазу промивали нас. розчином NaHCO<sub>3</sub>, водою і сольовим розчином, потім сушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрували.

Залишок очищували на силікагелі (елюювали сумішами від 0 до 80 % EtOAc в гексанах) з отриманням цільового продукту (76 мг, 63 %). РХМС: розрахунок для  $C_{18}H_{21}Cl_2N_2O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=367,1$ ; експеримент: 367,0.

5 Стадія 5. Біс(трифторацетат) 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду

В розчин 3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (6,1 мг, 0,041 ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,4 мл) додавали гідрід натрію (60 %, 2,0 мг, 0,082 ммоль) при 0 °C і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. В отриману суміш додавали розчин 5-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-метокси-2-метилфеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду (15,0 мг, 0,0408 ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,2 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Неочищену суміш очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,05 % ТФУ, з витратою 30 мл/хв) з отриманням цільового продукту у вигляді біс-солі ТФУ. Виділяли продукт у вигляді рацемічної суміші. РХМС: розрахунок для  $C_{24}H_{27}ClN_7O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=480,2$ ; експеримент: 480,1.

15 Приклад 13. Біс(трифторацетат) 1-{1-[5-хлор-4-фтор-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-2-метоксифеніл]етил}-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну



Стадія 1. 1-(5-хлор-4-фтор-2-гідроксифеніл)етанон

20 В 4-хлор-3-фторфенол (отримували в Aldrich, 20 г, 100 ммоль) додавали ацетилхлорид (14,1 мл, 199 ммоль) в атмосфері  $N_2$  при перемішуванні. Отримана суміш швидко перетворювалась в прозорий розчин при кімнатній температурі, і її гріли при 60 °C протягом 2 год. В отриману суміш частинами додавали трихлорид алюмінію (25,0 г, 187 ммоль) і реакційну суміш гріли при 180 °C протягом 30 хвилин. Тверді речовини повільно розчинялись при підвищеній температурі. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, обережно повертаючи колбу, для утворення тонкого шару твердої речовини усередині колби, а потім реакцію повільно гасили 1,0 н. HCl (300 мл) при охолодженні на льодяній бані і суміш перемішували протягом ночі. Жовтий осад промивали водою і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої твердої речовини (23,8 г), яку використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення.

30 Стадія 2. 1-(5-хлор-4-фтор-2-гідрокси-3-йодфеніл)етанон

Розчин 1-(5-хлор-4-фтор-2-гідроксифеніл)етанону (23,8 г, 126 ммоль) в оцтовій кислоті (100 мл) обробляли N-йодсукцинімідом (34,1 г, 151 ммоль) і перемішували при 70 °C протягом 2 год. Концентрували реакційну суміш, розводили EtOAc і реакцію гасили нас. розчином  $NaHCO_3$  до припинення газоутворення. Відокремлювали органічні шари, промивали водою, сушили над  $MgSO_4$  і концентрували з отриманням цільового продукту, котрий використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 3. 1-(5-хлор-4-фтор-3-йод-2-метоксифеніл)етанон

40 1-(5-Хлор-4-фтор-2-гідрокси-3-йодфеніл)етанон (13 г, 41 ммоль) розчиняли в N,N-диметилформаміді (41,3 мл). Додавали метиліодид (3,9 мл, 62 ммоль), потім карбонат калію (11 г, 83 ммоль). Реакційну суміш гріли при 60 °C протягом 1 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили диетиловим ефіром. Відокремлювали і поєднували органічні шари, промивали водою, сушили над  $MgSO_4$ , концентрували і очищували на силікагелі (елюювали сумішами від 0 до 10 % EtOAc в гексанах) з отриманням цільового продукту (10 г, 70 %). РХМС: розрахунок для  $C_9H_8ClFO_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=328,9$ ; експеримент: 328,9.

45 Стадія 4. Трет-бутил-3-(3-ацетил-5-хлор-6-фтор-2-метоксифеніл)азетидин-1-карбоксилат

Цинк (0,682 г, 10,4 ммоль) суспендували з 1,2-диброметаном (0,0598 мл, 0,694 ммоль) в N,N-диметилформаміді (12 мл). Суміш гріли при 70 °C протягом 10 хвилин, а потім охолоджували до кімнатної температури. По краплям додавали хлортриметилсілан (0,088 мл,

0,69 ммоль) і продовжували перемішувати протягом 1 год. Потім додавали розчин трет-бутил-3-йодазетидин-1-карбоксилату (2,5 г, 8,7 ммоль) в N,N-диметилформаміді (10 мл) і суміш гріли при 40 °C протягом 1 год., після чого додавали суміш 1-(5-хлор-4-фтор-3-йод-2-метоксифеніл)етанону (3,0 г, 9,1 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладію (0) (0,16 г, 0,17 ммоль) і три-(2-фурил)фосфіну (0,081 г, 0,35 ммоль) в N,N-диметилформаміді (20 мл). Реакційну суміш нагрівали до 70 °C і перемішували протягом ночі. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури і розділяли в диетиловому ефірі і нас. розчині NH<sub>4</sub>Cl. Органічні шари промивали водою, сушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрували і очищували на силікагелі (елюювали сумішами від 0 до 25 % EtOAc в гексанах) з отриманням цільового продукту (0,8 г). РХМС: розрахунок для C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>ClFNO<sub>4</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup>: m/z=380,1; експеримент: 380,1.

Стадія 5. Трет-бутил-3-[3-хлор-2-фтор-5-(1-гідроксиетил)-6-метоксифеніл]азетидин-1-карбоксилат

В розчин трет-бутил-3-(3-ацетил-5-хлор-6-фтор-2-метоксифеніл)азетидин-1-карбоксилату (0,17 г, 0,48 ммоль) в метанолі (3 мл), охолоджений до 0 °C, додавали тетрагідроборат натрію (0,022 г, 0,57 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім гасили водою, екстрагували EtOAc. Поєднували органічні шари, сушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували з отриманням неочищеного спирту (0,19 г). РХМС: розрахунок для C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>ClFNO<sub>4</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup>: m/z=382,1; експеримент: 382,0.

Стадія 6. Трет-бутил-3-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-2-фтор-6-метоксифеніл]азетидин-1-карбоксилат

В N,N-диметилформамід (0,059 мл, 0,77 ммоль) при кімнатній температурі додавали хлорангідрид ціанурової кислоти (140 мг, 0,78 ммоль). Після утворення білої твердої речовини (приблизно 10 хвилин) додавали метиленхлорид (4 мл), потім трет-бутил-3-[3-хлор-2-фтор-5-(1-гідроксиетил)-6-метоксифеніл]азетидин-1-карбоксилат (197 мг, 0,547 ммоль). Після завершення додавання суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали воду, а потім розводили дихлорметаном. Органічні фази промивали нас. розчином NaHCO<sub>3</sub>, водою і сольовим розчином, сушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували. Отриманий залишок очищували на силікагелі (елюювали сумішами від 0 до 30 % EtOAc в гексанах) з отриманням цільового продукту (110 мг, 53 %).

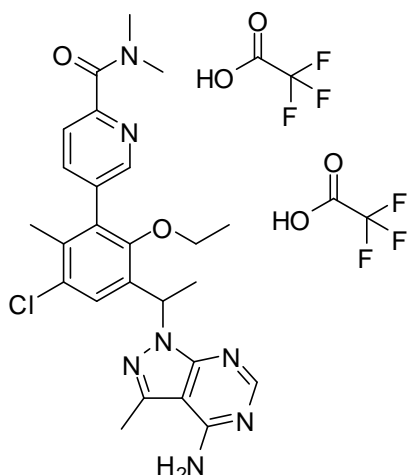
Стадія 7. Трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-фтор-2-метоксифеніл}азетидин-1-карбоксилат

В розчин 3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (7,9 мг, 0,053 ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,6 мл) додавали гідрид натрію (60 %, 2,5 мг, 0,11 ммоль) при 0 °C і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. В суміш додавали розчин трет-бутил-3-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-2-фтор-6-метоксифеніл]азетидин-1-карбоксилату (20 мг, 0,053 ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,3 мл). Реакційну суміш перемішували при 35 °C протягом ночі, потім реакцію гасили водою, суміш екстрагували диетиловим ефіром. Поєднані органічні шари сушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували з отриманням цільового продукту, який використовували безпосередньо на наступній стадії. РХМС: розрахунок для C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=491,2; експеримент: 491,1.

Стадія 8. Біс(трифторацетат) 1-{1-[5-хлор-4-фтор-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-2-метоксифеніл]етил}-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну

Суміш трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-фтор-2-метоксифеніл}азетидин-1-карбоксилату (14 мг, 0,028 ммоль) в метиленхлориді (0,2 мл) обробляли 4,0М хлороводнем в диоксані (0,2 мл, 0,8 ммоль) при кімнатній температурі протягом 1 год., а потім видаляли розчинник з отриманням солі HCl 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-4-фтор-2-метоксифеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну. В суміш неочищеної солі HCl в суміші ацетонітрил (0,1 мл)/метанол (0,1 мл)/тетрагідрофуран (0,1 мл) додавали N,N-діізопропілетиламін (0,1 мл, 0,6 ммоль), потім ацетон (0,050 мл, 0,68 ммоль). Суміш перемішували протягом 30 хвилин, після чого додавали триацетоксиборгидрид натрію (0,030 г, 0,14 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім реакцію гасили і очищували суміш шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,05 % ТФУ, з витратою 30 мл/хв) з отриманням цільового продукту у вигляді солі ТФУ. Виділяли продукт у вигляді рацемічної суміші. РХМС: розрахунок для C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>ClFN<sub>6</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=433,2; експеримент: 433,1.

Приклад 14. Біс(трифторацетат) 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду



Стадія 1. 1-(5-хлор-2-етокси-3-йод-4-метилфеніл)етанон

1-(5-Хлор-2-гідрокси-3-йод-4-метилфеніл)етанон (18,9 г, 60,9 ммоль) (отриманий на стадії 1 прикладу 1) розчиняли в N,N-диметилформаміді (60,8 мл). Додавали йодетан (7,3 мл, 91 ммоль), потім карбонат калію (17 г, 120 ммоль). Реакційну суміш гріли при 60 °С протягом 1 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили диетиловим ефіром. Поєднували органічні шари, промивали водою, сушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрували і очищували на силікагелі (елюювали 0-10 % EtOAc в гексанах) з отриманням цільового продукту (18,9 г, 91,7 %). РХМС: розрахунок для C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>ClIO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=339,0; експеримент: 339,0.

Стадія 2. 5-(3-ацетил-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід

В суміш 1-(5-хлор-2-етокси-3-йод-4-метилфеніл)етанону (0,69 г, 2,0 ммоль) і N,N-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)піридин-2-карбоксаміду (0,68 г, 2,4 ммоль) в 1,4-диоксані (10 мл) додавали карбонат калію (0,56 г, 4,1 ммоль) у воді (3 мл, 200 ммоль). Реакційну суміш продували N<sub>2</sub>. Додавали тетракіс(трифенілфосфін)-паладій (0) (0,24 г, 0,20 ммоль) і продували N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 95 °С. Реакційну суміш розводили водою, екстрагували EtOAc. Поєднані органічні шари сушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрували і очищували на силікагелі (елюювали сумішами від 0 до 90 % EtOAc в гексанах) з отриманням цільового продукту (0,6 г, 82 %). РХМС: розрахунок для C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=361,1; експеримент: 361,0.

Стадія 3. 5-[3-хлор-6-етокси-5-(1-гідроксиетил)-2-метилфеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід

В розчин 5-(3-ацетил-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду (0,60 г, 1,7 ммоль) в метанолі (10 мл), охолоджений до 0 °С, додавали тетрагідроборат натрію (0,075 г, 2,0 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім реакцію гасили водою, суміш екстрагували EtOAc. Екстракти сушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували з отриманням неочищеного спирту (0,6 г). РХМС: розрахунок для C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=363,1; експеримент: 363,0.

Стадія 4. 5-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-етокси-2-метилфеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід

В N,N-диметилформамід (0,18 мл, 2,3 ммоль) при кімнатній температурі додавали хлорангідрид ціанурової кислоти (0,43 г, 2,3 ммоль). Після утворення білої твердої речовини (10 хвилин) додавали метиленхлорид (10 мл), потім 5-[3-хлор-6-етокси-5-(1-гідроксиетил)-2-метилфеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід (0,6 г, 2 ммоль). Після завершення додавання суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім розводили дихлорметаном і промивали нас. розчином NaHCO<sub>3</sub>. Органічні шари сушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрували. Залишок очищували на силікагелі (елюювали сумішами від 0 до 50 % EtOAc в гексанах) з отриманням цільового продукту (0,58 г, 90 %). РХМС: розрахунок для C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=381,1; експеримент: 381,0.

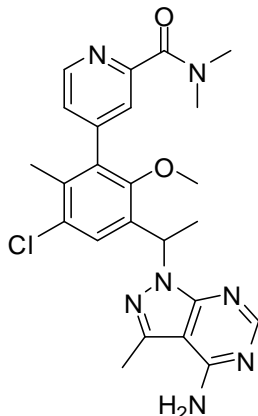
Стадія 5. Біс(трифторацетат) 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду

В розчин 3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (47 мг, 0,31 ммоль) в N,N-диметилформаміді (3 мл) додавали гідрід натрію (60 %, 12,6 мг, 0,524 ммоль) при 0 °С і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. В суміш додавали розчин 5-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-етокси-2-метилфеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду (100 мг, 0,3 ммоль, отриманого на стадії 4 прикладу 14) в N,N-диметилформаміді (1 мл). Реакційну суміш перемішували при 35 °С протягом ночі. Гасили реакцію і суміш



поміщали в систему ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,05 % ТФУ, з витратою 30 мл/хв) з отриманням цільового продукту у вигляді біс-солі ТФУ. Виділяли продукт у вигляді рацемічної суміші. РХМС: розрахунок для  $C_{25}H_{29}ClN_7O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=494,2$ ; експеримент: 494,1.

5      Приклад 16. 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід



Стадія 1. 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етанол

10      В суміш 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етанолу (отриманого на стадії 1 прикладу 11) (1,5 г, 5,4 ммоль) в метанолі (25 мл) при 0 °С додавали тетрагідроборат натрію (0,31 г, 8,1 ммоль) і отриману реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Видаляли розчинник, а отриманий залишок розводили етилацетатом, промивали нас.  $NaHCO_3$ , водою, сольовим розчином, потім сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищували шляхом хроматографії на силікагелі, елюючи сумішами від 0 до 40 % EtOAc в гексанах (0,30 г, 90 %).

15      Стадія 2. 4-[3-хлор-5-(1-гідроксиетил)-6-метокси-2-метилфеніл]піридин-2-карбонітрил

20      Суміш 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етанолу (0,30 г, 1,1 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)піридин-2-карбонітрилу (отримували в Combi-Blocks, 0,27 г, 1,2 ммоль), карбонату натрію (230 мг, 2,1 ммоль) і комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) з дихлорметаном (1:1) (100 мг, 0,13 ммоль) в суміші ацетонітрил (8 мл)/вода (2 мл) дегазували, а потім повторно заповнювали  $N_2$ . Реакційну суміш перемішували при 95 °С протягом 2 год., потім охолоджували і розводили етилацетатом, промивали нас.  $NaHCO_3$ , водою, сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищували шляхом хроматографії на силікагелі, елюючи сумішами від 0 до 40 % EtOAc в гексанах (0,249 г, 75 %). РХМС: розрахунок для  $C_{16}H_{16}ClN_2O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=303,1$ ; експеримент: 303,0.

25      Стадія 3. 4-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-метокси-2-метилфеніл]піридин-2-карбонітрил

30      Суміш хлорангідриду ціанурової кислоти (170 мг, 0,94 ммоль) і N,N-диметилформаміду (73 мкл, 0,94 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, а потім додавали розчин 4-[3-хлор-5-(1-гідроксиетил)-6-метокси-2-метилфеніл]піридин-2-карбонітрилу (190 мг, 0,628 ммоль) в метиленхлориді (4 мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розводили суміш метиленхлоридом, промивали нас.  $NaHCO_3$ , водою, сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували. Неочищений продукт використовували безпосередньо на наступній стадії без очищення (121 мг, 60 %).

35      РХМС: розрахунок для  $C_{16}H_{15}Cl_2N_2O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=321,0$ ; експеримент: 321,0.

Стадія 4. 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}піридин-2-карбонітрил

40      В суміш 4-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-метокси-2-метилфеніл]піридин-2-карбонітрилу (90 мг, 0,28 ммоль), 3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (63 мг, 0,42 ммоль) в N,N-диметилформаміді (4 мл) додавали гідрид натрію (20 мг, 0,50 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 30 °С протягом ночі. Охолоджували суміш, обробляли водою, а потім фільтрували з отриманням цільового продукту. РХМС: розрахунок для  $C_{22}H_{21}ClN_7O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=434,1$ ; експеримент: 434,2.

45      Стадія 5. 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}піридин-2-карбонова кислота

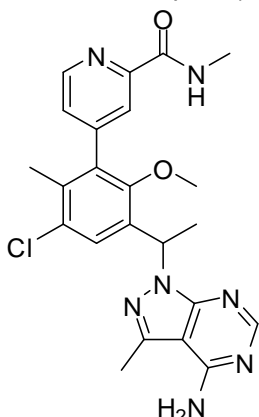
В суміш 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}піридин-2-карбонітрилу (0,060 г, 0,14 ммоль) в етанолі (1,0 мл) додавали гідроксид натрію (1,0M) у воді (0,70 мл, 0,70 ммоль) і отриману суміш гріли при 95 °С протягом 6 год. В

цей час додавали конц. HCl для доведення pH до ~3. Видаляли розчинник і використовували залишок на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС: розрахунок для  $C_{22}H_{22}ClN_6O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=453,1$ ; експеримент: 453,2.

5 Стадія 6. 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід

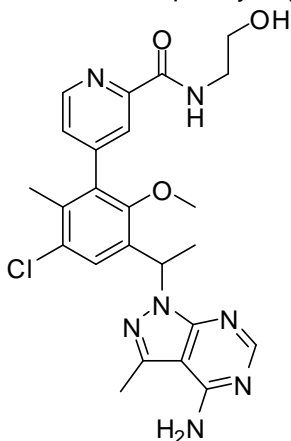
В розчин 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}піридин-2-карбонової кислоти (9,6 мг, 0,021 ммоль) і гексафторфосфату бензотріазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію (10 мг, 0,03 ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,7 мл) при кімнатній температурі додавали 2,0М диметиламін в ТГФ (0,14 мл, 0,28 ммоль), після чого додавали триетиламін (8,8 мкл, 0,064 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 год. Неочищену суміш очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 30 мл/хв) з отриманням цільового продукту. Виділяли продукт у вигляді рацемічної суміші. РХМС: розрахунок для  $C_{24}H_{27}ClN_7O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=480,2$ ; експеримент: 480,2.

15 Приклад 17. 4-{3-(1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N-метилпіколінамід



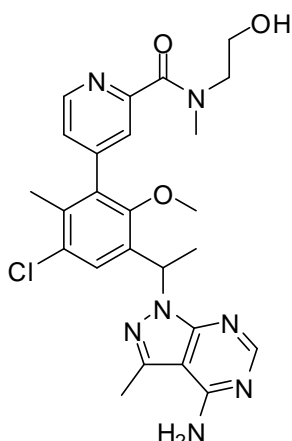
Зазначену сполуку отримували за допомогою способів, аналогічних тим, що описані на стадії 6 прикладу 16, з використанням 2,0М розчину метиламіну в ТГФ замість 2,0М диметиламіну в ТГФ. Виділяли продукт у вигляді рацемічної суміші. РХМС: розрахунок для  $C_{23}H_{25}ClN_7O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=466,2$ ; експеримент: 466,2.

Приклад 18. 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N-(2-гідроксиетил)піридин-2-карбоксамід



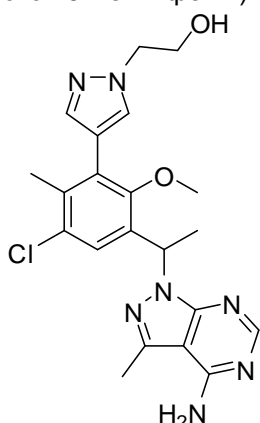
25 Зазначену сполуку отримували за допомогою способів, аналогічних тим, що описані на стадії 6 прикладу 16, з використанням етаноламіну замість 2,0М диметиламіну в ТГФ. Виділяли продукт у вигляді рацемічної суміші. РХМС: розрахунок для  $C_{24}H_{27}ClN_7O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=496,2$ ; експеримент: 496,2.

30 Приклад 19. 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N-(2-гідроксиетил)-N-метилпіридин-2-карбоксамід



Зазначену сполуку отримували за допомогою способів, аналогічних тим, що описані на стадії 6 прикладу 16, з використанням 2-(метиламіно)етанолу замість 2,0М диметиламіну в ТГФ. Виділяли продукт у вигляді рацемічної суміші. РХМС: розрахунок для  $C_{25}H_{29}ClN_7O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=510,2; експеримент: 510,2.

Приклад 20. 2-(4-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-1H-піразол-1-іл)етанол



Стадія 1. 3-бром-1-хлор-5-(1-хлоретил)-4-метокси-2-метилбензол

Суміш хлорангідриду ціанурової кислоти (1,7 г, 9,2 ммоль) і N,N-диметилформаміду (710 мкл, 9,2 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, а потім додавали розчин 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етанолу (отриманого на стадії 1 прикладу 16) (1,72 г, 6,15 ммоль) в метиленхлориді (34 мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розводили метиленхлоридом, промивали нас. NaHCO<sub>3</sub>, водою, сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищували шляхом хроматографії на силікагелі, елюючи сумішами від 0 до 10 % EtOAc в гексанах (1,01 г, 60 %).

Стадія 2. 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін

В суміш 3-бром-1-хлор-5-(1-хлоретил)-4-метокси-2-метилбензолу (150 мг, 0,503 ммоль), 3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (110 мг, 0,76 ммоль) в N,N-диметилформаміді (8 мл) додавали гідрід натрію (36 мг, 0,91 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 30 °C протягом ночі. Суміш розводили метиленхлоридом, промивали нас. NaHCO<sub>3</sub>, водою, сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищували шляхом хроматографії на силікагелі, елюючи сумішами від 0 до 70 % EtOAc в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (103 мг, 50 %). РХМС: розрахунок для  $C_{16}H_{18}BrClN_5O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=410,0; експеримент: 410. Рацемічні продукти розміщували в стовпчику Phenomenex Lux-Cellulose 1 (21,1 × 250 мм, розмір частинок 5 мікрон), елюючи 5 % етанолом в гексанах з витратою 18 мл/хв, ~13 мг/проба, з отриманням двох енантіомерів.

Стадія 3. 1-(2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]етил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1H-піразол

В розчин 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу (0,1 г, 0,5 ммоль) в N,N-диметилформаміді (1,5 мл) при 0 °C додавали трет-бутоксид калію (1,0М) в ТГФ (0,60 мл, 0,60 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин, потім

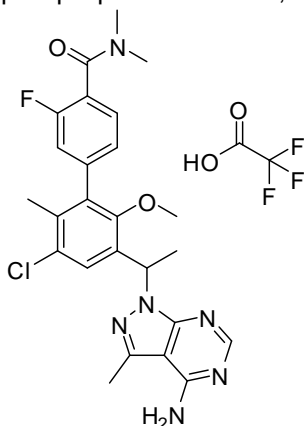
охолоджували до 0 °C і обробляли (2-брометокси)(трет-бутил)диметилсіланом (0,2 мл, 0,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім розводили етилацетатом, промивали нас. NaHCO<sub>3</sub>, водою, сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували з отриманням неочищеного продукту, який очищували шляхом хроматографії на силікагелі, елюючи сумішами від 0 до 30 % EtOAc в гексанах.

Розрахунок для C<sub>17</sub>H<sub>34</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si (M+H)<sup>+</sup>: m/z=353,2; експеримент: 353,1.

Стадія 4. 2-(4-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-1H-піразол-1-іл)етанол

Суміш 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (0,026 г, 0,062 ммоль) (хіральний чистий, перший пік, отриманий на стадії 2), 1-(2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]етил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу (0,024 г, 0,069 ммоль), карбонату натрію (13 мг, 0,12 ммоль) і комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) з дихлорметаном (1:1) (6,1 мг, 0,0075 ммоль) в суміші ацетонітрил (0,5 мл)/вода (0,1 мл) дегазували, а потім повторно заповнювали N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували при 95 °C протягом 2 год., потім обробляли конц. HCl (0,1 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Неочищену суміш очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 30 мл/хв) з отриманням цільового продукту. Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера. РХМС: розрахунок для C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=442,2; експеримент: 442,2.

Приклад 21. Трифторацетат 3'-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5'-хлор-3-фтор-2'-метокси-N,N,6'-триметилбіфеніл-4-карбоксаміду



Стадія 1. Метил-3'-(1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5'-хлор-3-фтор-2'-метокси-6'-метилбіфеніл-4-карбоксилат

Суміш 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (60 мг, 0,15 ммоль, хіральний чистий, перший пік, отриманий на стадії 2 прикладу 20), [3-фтор-4-(метоксикарбоніл)феніл]боронової кислоти (отримували в Combi-Blocks, 0,041 г, 0,20 ммоль), карбонату натрію (36 мг, 0,34 ммоль) і комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) з дихлорметаном (1:1) (6 мг, 0,007 ммоль) в суміші ацетонітрил (1,2 мл)/вода (0,3 мл) вакуумували, а потім повторно заповнювали N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували при 95 °C протягом 2 год. Потім видаляли розчинник і неочищену суміш очищували шляхом хроматографії на силікагелі, елюючи сумішами від 0 до 70 % EtOAc в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, з отриманням цільового продукту (54 мг, 75 %). РХМС: розрахунок для C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=484,2; експеримент: 484,1.

Стадія 2. 3'-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5'-хлор-3-фтор-2'-метокси-6'-метилбіфеніл-4-карбонова кислота

В розчин метил-3'-(1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5'-хлор-3-фтор-2'-метокси-6'-метилбіфеніл-4-карбоксилату, отриманого вище (0,030 г, 0,062 ммоль) в суміші метанол (0,2 мл)/тетрагідрофуран (0,2 мл)/вода (0,09 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (13 мг, 0,31 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год., потім обробляли конц. HCl (60 мкл), доводячи рН до 2. Видаляли розчинник з отриманням неочищеного продукту, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС: розрахунок для C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=470,1; експеримент: 470,2.

Стадія 3. Трифторацетат 3'-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5'-хлор-3-фтор-2'-метокси-N,N,6'-триметилбіфеніл-4-карбоксаміду

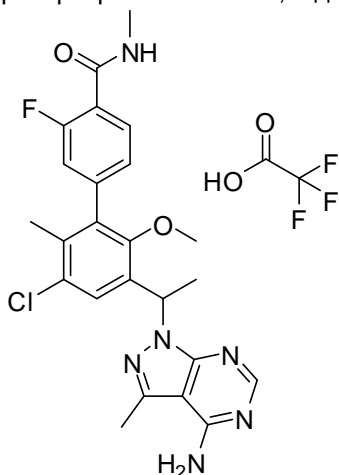
В розчин 3'-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5'-хлор-3-фтор-2'-метокси-6'-метилбіфеніл-4-карбонової кислоти (12 мг, 0,026 ммоль), отриманої вище, і

гексафторфосфату бензотріазол-1-ілокси-трис(диметиламіно)фосфонію (20 мг, 0,04 ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,7 мл) при кімнатній температурі додавали 2,0М диметиламін в ТГФ (0,1 мл, 0,2 ммоль), потім додавали триетиламін (11 мкл, 0,077 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 год., реакцію гасили водою. Неочищену суміш поміщали в систему

5 ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,05 % ТФУ, з витратою 30 мл/хв) з отриманням цільового продукту у вигляді солі ТФУ. Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера. РХМС: розрахунок для  $C_{25}H_{27}ClFN_6O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=497,2; експеримент: 497,2.

Приклад 22. Трифторацетат 3'-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5'-хлор-3-фтор-2'-метокси-N,6'-диметилбіфеніл-4-карбоксаміду

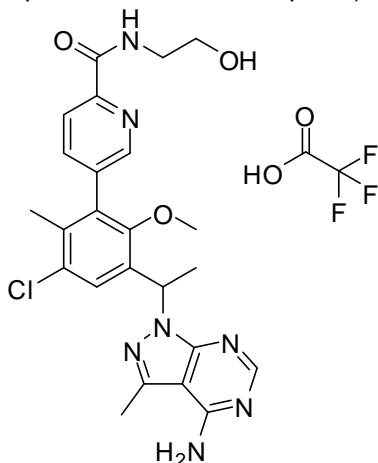
10



Зазначену сполуку отримували за допомогою способів, аналогічних тим, що описані на стадії 3 прикладу 21, з використанням 2,0М метиламіну в ТГФ замість 2,0М диметиламіну в ТГФ. Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера. РХМС: розрахунок для  $C_{24}H_{25}ClFN_6O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=483,2; експеримент: 483,2.

15

Приклад 23. Трифторацетат 5-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-N-(2-гідроксиетил)піколінамиду



Стадія 1. 5-[3-хлор-5-(1-гідроксиетил)-6-метокси-2-метилфеніл]піридин-2-карбонітрил

20

Суміш 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етанолу (0,15 г, 0,54 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)піридин-2-карбонітрилу (отримували в Frontier, 0,14 г, 0,59 ммоль), карбонату натрію (110 мг, 1,1 ммоль) і комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) з дихлорметаном (1:1) (52 мг, 0,064 ммоль) в суміші ацетонітрил (4 мл)/вода (1 мл) дегазували, а потім повторно заповнювали N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували при 95 °С протягом 2 год., охолоджували, розводили етилацетатом,

25 промивали нас. NaHCO<sub>3</sub>, водою, сольовим розчином, а потім сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищували шляхом хроматографії на силікагелі, елюючи сумішами від 0 до 40 % EtOAc в гексанах, з отриманням цільового продукту (114 мг, 70 %). РХМС: розрахунок для  $C_{16}H_{16}ClN_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=303,1; експеримент: 303,0.

Стадія 2. 5-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-метокси-2-метилфеніл]піридин-2-карбонітрил

30

Суміш хлорангідриду ціанурової кислоти (170 мг, 0,94 ммоль) і N,N-диметилформаміду (73 мкл, 0,94 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, а потім

додавали розчин 5-[3-хлор-5-(1-гідроксиетил)-6-метокси-2-метилфеніл]піридин-2-карбонітрилу (190 мг, 0,628 ммоль) в метиленхлориді (4 мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розводили суміш метиленхлоридом, промивали нас.  $\text{NaHCO}_3$ , водою, сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , потім фільтрували і концентрували. Отриманий неочищений продукт використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення (110 мг, 55 %). РХМС: розрахунок для  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=321,0$ ; експеримент: 321,0.

Стадія 3. 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}піридин-2-карбонітрил

В суміш 5-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-метокси-2-метилфеніл]піридин-2-карбонітрилу (90 мг, 0,28 ммоль), 3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-аміну (63 мг, 0,42 ммоль) в *N,N*-диметилформаміді (4 мл) додавали гідрид натрію (20 мг, 0,50 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 30 °С протягом ночі. Суміш обробляли водою, а потім фільтрували з отриманням цільового продукту. РХМС: розрахунок для  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_7\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=434,1$ ; експеримент: 434,2.

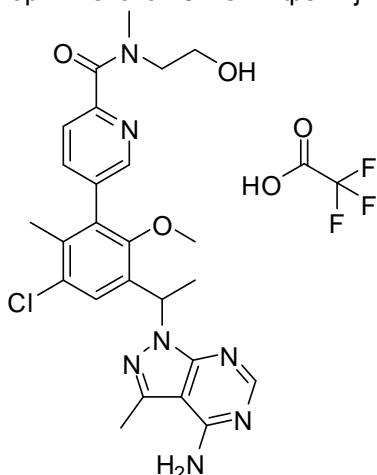
Стадія 4. 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}піридин-2-карбонова кислота

В суміш 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}піридин-2-карбонітрилу (0,060 г, 0,14 ммоль) в етанолі (1,0 мл) додавали гідроксид натрію (1,0М) у воді (0,70 мл, 0,70 ммоль). Реакційну суміш гріли при 95 °С протягом 6 год., потім додавали конц.  $\text{HCl}$  для доведення рН до ~3. Видаляли розчинник і використовували отриманий залишок на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС: розрахунок для  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClN}_6\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=453,1$ ; експеримент: 453,2.

Стадія 5. Трифторацетат 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-*N*-(2-гідроксиетил)піколінамід

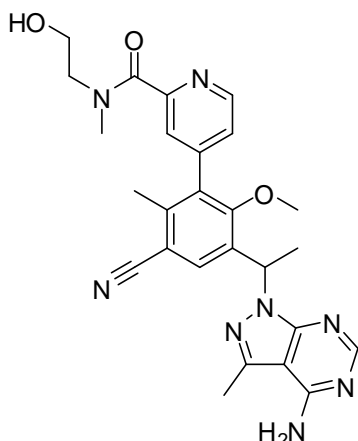
До розчину 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}піридин-2-карбонової кислоти (9,6 мг, 0,021 ммоль) і гексафторфосфату бензотріазол-1-ілокситріс(диметиламіно)фосфонію (10 мг, 0,03 ммоль) в *N,N*-диметилформаміді (0,7 мл) при кімнатній температурі додавали етаноламін (15 мкл, 0,25 ммоль), потім триетиламін (8,8 мкл, 0,064 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 год., а потім реакцію гасили водою. Неочищену суміш поміщали в систему ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,05 % ТФУ, з витратою 30 мл/хв) з отриманням цільового продукту у вигляді солі ТФУ. Виділяли продукт у вигляді рацемічної суміші. РХМС: розрахунок для  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClN}_7\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=496,2$ ; експеримент: 496,2.

Приклад 24. Трифторацетат 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-*N*-(2-гідроксиетил)-*N*-метилпіридин-2-карбоксамід



Зазначену сполуку отримували за допомогою способів, аналогічних тим, що описані в прикладі 23, з використанням 2-(метиламіно)етанолу замість етаноламіну. Виділяли продукт у вигляді рацемічної суміші. РХМС: розрахунок для  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClN}_7\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=510,2$ ; експеримент: 510,2.

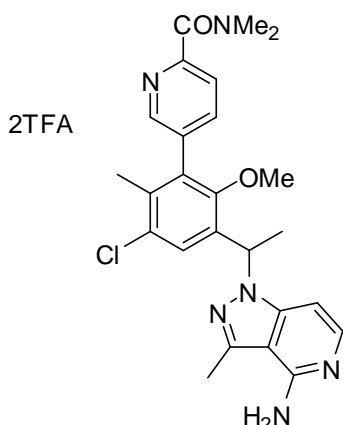
Приклад 40. 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-ціано-2-метокси-6-метилфеніл}-*N*-(2-гідроксиетил)-*N*-метилпіридин-2-карбоксамід



Попереднє отримання каталізатора: Безводний диметилацетамід (ДМА) обережно продували струмом  $N_2$  протягом 30 хвилин перед використанням. Готували 50 мМ розчин  $H_2SO_4$  з використанням 10 мл диметилацетаміду і 26,8 мкл конц.  $H_2SO_4$ , а потім продували  $N_2$  протягом 10 хвилин. В 8 мл пробірку, обладнану вкладишем магнітної мішалки і кришкою з діафрагмою, додавали  $Pd(OAc)_2$  (22,5 мг, 100 мкмоль) і 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (95,3 мг, 200 мкмоль). Тричі вакуумували і заповнювали пробірку  $N_2$ , обережно продували струмом  $N_2$  протягом 10 хвилин. Додавали  $H_2SO_4$  (2,0 мл, 50 мМ в ДМА) і каталітичну суміш перемішували на масляній бані при 80 °C протягом 30 хвилин з отриманням

гомогенного розчину кавово-коричневого кольору. Отриманий вище каталізатор (0,05 мл) додавали до суміші 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N-(2-гідроксиетил)-N-метилпіридин-2-карбоксаміду (отриманого в прикладі 19) (4,0 мг, 0,0078 ммоль), цинку (0,22 мг, 0,0034 ммоль) і ціаніду цинку (0,92 мг, 0,0078 ммоль) в N,N-диметилацетаміді (0,1 мл). Дегазували суміш, а потім реакційну суміш гріли при 120 °C протягом 1,5 год. Неочищену суміш поміщали в систему ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрil/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 30 мл/хв) з отриманням цільового продукту. Виділяли продукт у вигляді рацемічної суміші. РХМС: розрахунок для  $C_{26}H_{29}N_8O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: m/z=501,2; експеримент: 501,2.

Приклад 41. Біс(трифторацетат) 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[4,3-c]піридин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду  
2ТФУ



Стадія 1: N-(2,4-диметоксибензил)-3-метил-1H-піразоло[4,3-c]піридин-4-амін

Розчин 4-хлор-3-метил-1H-піразоло[4,3-c]піридину (330 мг, 1,9 ммоль) і 1-(2,4-диметоксифеніл)метанаміну (0,58 мл, 3,9 ммоль) в 1-бутанолі гріли в мікrohвильовому реакторі при 150 °C протягом 40 хвилин. Очищення шляхом препаративної РХМС (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрil/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 60 мл/хв) приводило до отримання цільового продукту (240 мг, 42 %). РХМС: розрахунок для  $C_{16}H_{19}N_4O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: m/z=299,1; експеримент: 299,2.

Стадія 2. 5-[3-хлор-5-(1-{4-[(2,4-диметоксибензил)аміно]-3-метил-1H-піразоло[4,3-c]піридин-1-іл)етил]-6-метокси-2-метилфеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід

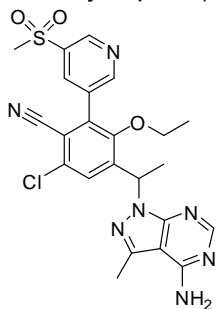
Розчин N-(2,4-диметоксибензил)-3-метил-1H-піразоло[4,3-c]піридин-4-аміну (110 мг, 0,37 ммоль) в N,N-диметилформаміді (2 мл) обробляли гібридом натрію (30 мг, 0,75 ммоль) і

перемішували при 20 °С протягом 30 хвилин. Реакційну суміш обробляли розчином 5-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-метокси-2-метилфеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду (130 мг, 0,34 ммоль) в N,N-диметилформаміді (1 мл) і гріли при 50 °С протягом ночі. Реакційну суміш розводили водою і екстрагували етилацетатом (2х). Поєднані органічні екстракти промивали водою і сольовим розчином, сушили сульфатом магнію, фільтрували і концентрували з отриманням неочищеного залишка. Очищення шляхом препаративної РХМС (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 60 мл/хв) приводило до отримання цільового продукту (110 мг, 49 %). РХМС: розрахунок для  $C_{34}H_{38}ClN_6O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=629,3; експеримент: 629,1.

Стадія 3: Біс(трифторацетат) 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[4,3-с]піридин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду

Розчин 5-[3-хлор-5-(1-{4-[(2,4-диметоксibenзил)аміно]-3-метил-1Н-піразоло[4,3-с]піридин-1-іл)етил]-6-метокси-2-метилфеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду (85 мг, 0,14 ммоль) в метиленхлориді (2 мл) обробляли трифтороцтовою кислотою (2 мл) і перемішували при 20 °С протягом 3 год. і при 40 °С протягом 20 хвилин. Очищення шляхом препаративної РХМС (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % трифтороцтової кислоти, з витратою 60 мл/хв) приводило до отримання цільового продукту (44 мг, 46 %). Виділяли продукт у вигляді рацемічної суміші. РХМС: розрахунок для  $C_{25}H_{28}ClN_6O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=479,2; експеримент: 479,0. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,8 (шир.s, 0,5H), 8,50 (шир.s, 0,5H), 8,37 (шир.s, 2H), 7,91-7,86 (m, 0,5H), 7,80-7,75 (m, 0,5H), 7,68-7,58 (m, 3H), 7,17 (d, J=7,3 Гц, 1H), 6,19 (q, J=6,9 Гц, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,83 (d, J=6,9 Гц, 3H).

Приклад 43. 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[5-(метилсульфоніл)піридин-3-іл]бензонітрил



Стадія 1. 1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-гідроксифеніл)етанон

В колбу додавали 1-(5-хлор-4-фтор-2-гідроксифеніл)етанон (наприклад, отриманий на стадії 1 прикладу 13) (20,0 г, 101 ммоль, 1,00 екв.) і 50 % водну сірчану кислоту (120 мл). Отриману суміш нагрівали до 60 °С на водяній бані при перемішуванні. За три рази додавали N-бромсукнімід (21,52 г, 120,9 ммоль, 1,20 екв.) [7,0 г + 7,0 г + 7,52 г] з 8-хвилинними інтервалами. Після нагрівання реакційної суміші при 60 °С протягом 3 год. взаємодія припинялась. Реакційну суміш розводили водою (160 мл) і дихлорметаном (ДХМ) (300 мл) і суміш перемішували протягом 0,5 год. Відокремлювали органічний шар і екстрагували водний шар дихлорметаном (100 мл). Поєднані органічні шари промивали 1н. HCl (100 мл x2), водою (100 мл), сольовим розчином (60 мл) і концентрували при зниженому тиску з отриманням неочищеного продукту (29,1 г) у вигляді жовтуватої твердої речовини. Неочищений продукт розчиняли в HOAc (100 мл), а потім розводили водою (200 мл) при перемішуванні. Отриману суміш перемішували протягом 20 хвилин при кімнатній температурі і збирали продукт шляхом фільтрування і сушили з отриманням 1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-гідроксифеніл)етанону (21,8 г, 80,9 %) у вигляді жовтуватої твердої речовини. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 13,18 (s, 1H, -OH), 7,78 (d, J=7,78 Гц, 1H), 2,63 (s, 3H).

Стадія 2. 4-ацетил-2-бром-6-хлор-3-етоксибензонітрил

1-(3-Бром-5-хлор-4-фтор-2-гідроксифеніл)етанон (2,0 г, 7,5 ммоль) поєднували з ціанідом калію (0,58 г, 9,0 ммоль) в N,N-диметилформаміді (16 мл, 210 ммоль) і нагрівали до 85 °С на масляній бані. Після нагрівання протягом 18 год. реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і додавали йодетан (0,90 мл, 11 ммоль) і карбонат калію (2,1 г, 15 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 65 °С і відслідковували проходження шляхом РХ/МС. Після нагрівання протягом 3 год. взаємодія припинялась, і суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури, потім поміщали в етилацетат і промивали водою, сольовим розчином і сушили над сульфатом магнію. Концентрували отриманий розчин з отриманням неочищеного продукту у вигляді темної маслянистої рідини. Очищували продукт шляхом колонкової флеш-



хроматографії на силікагелі, елюючи з градієнтом сумішами гексан:етилацетат, з отриманням 4-ацетил-2-бром-6-хлор-3-етоксибензонітрилу (1,15 г, 50 %) у вигляді твердого залишка. РХМС: розрахунок для  $C_{11}H_9BrClNO_2(M+H)^+$ :  $m/z=301,9, 303,9$ ; експеримент: (іонізація не відбувалася).

Стадія 3. 2-бром-6-хлор-3-етокси-4-(1-гідроксиетил)бензонітрил

В суміш 4-ацетил-2-бром-6-хлор-3-етоксибензонітрилу (200 мг, 0,7 ммоль) в метанолі (5 мл, 100 ммоль) при 0 °С додавали тетрагідроборат натрію (38 мг, 0,99 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., концентрували і розділяли у воді і EtOAc. Поєднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над  $MgSO_4$ , фільтрували і концентрували з отриманням неочищеного 2-бром-6-хлор-3-етокси-4-(1-гідроксиетил)бензонітрилу у вигляді прозорої маслянистої рідини (0,15 г, 100 %). РХМС: розрахунок для  $C_{11}H_{11}BrClNO_2(M+H)^+$ :  $m/z=303,9, 305,9$ ; експеримент: 304,0, 305,9.

Стадія 4. 2-бром-6-хлор-4-(1-хлоретил)-3-етоксибензонітрил

Хлорангідрид ціанурової кислоти (0,11 г, 0,59 ммоль) розчиняли в N,N-диметилформаміді (3 мл, 40 ммоль). Після перемішування протягом декількох хвилин додавали розчин 2-бром-6-хлор-3-етокси-4-(1-гідроксиетил)бензонітрилу (150 мг, 0,49 ммоль) в метиленхлориді (3 мл, 50 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розділяли у воді і дихлорметані. Органічний шар промивали нас. розчином  $NaHCO_3$ , водою, сольовим розчином, сушили над  $MgSO_4$  і концентрували. Неочищений продукт очищували шляхом колонкової флеш-хроматографії, елюючи з градієнтом 0-30 % сумішами EtOAc/гексан, з отриманням 2-бром-6-хлор-4-(1-хлоретил)-3-етоксибензонітрилу (0,12 г, 75 %) у вигляді напівтвердої речовини. РХМС: розрахунок для  $C_{11}H_{10}BrCl_2NO(M+H)^+$ :  $m/z=323,9, 320,9$ ; експеримент: (слабка іонізація).

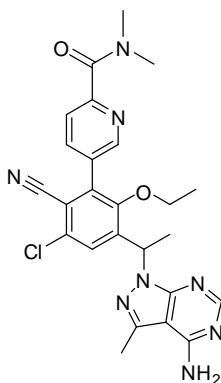
Стадія 5. 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-бром-6-хлор-3-етоксибензонітрил

В суміш 3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (33 мг, 0,22 ммоль) в N,N-диметилформаміді (3 мл, 40 ммоль) додавали гідрид натрію (16 мг, 0,41 ммоль) і перемішували протягом 10 хвилин. Додавали 2-бром-6-хлор-4-(1-хлоретил)-3-етоксибензонітрил (60 мг, 0,2 ммоль) в N,N-диметилформаміді (2 мл) і реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом ночі. Суміш розводили метиленхлоридом, промивали нас.  $NaHCO_3$ , водою, сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували. Очищували продукт шляхом колонкової флеш-хроматографії, елюючи 0-10 %  $CH_2Cl_2/MeOH$ , з отриманням 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-бром-6-хлор-3-етоксибензонітрилу (0,05 г, 60 %) у вигляді твердої речовини. РХМС: розрахунок для  $C_{17}H_{16}BrClN_6O(M+H)^+$ :  $m/z=437,0, 435,0$ ; експеримент: 436,9, 434,7.

Стадія 6. 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[5-(метилсульфоніл)піридин-3-іл]бензонітрил

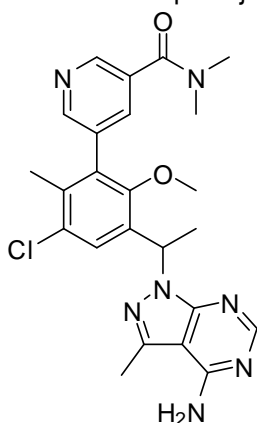
В суміш 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-бром-6-хлор-3-етоксибензонітрилу (20 мг, 0,04 ммоль) і 3-(метилсульфоніл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)піридину (19 мг, 0,069 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл, 40 ммоль) додавали карбонат натрію (10 мг, 0,09 ммоль) у воді (0,5 мл, 30 ммоль). Реакційну суміш дегазували, продуваючи азот. Додавали комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]-дихлорпаладію (II) з дихлорметаном (1:1) (2 мг, 0,002 ммоль) і додатково дегазували  $N_2$ . Реакційну суміш гріли при 100 °С протягом 2 год. Неочищений продукт очищували шляхом препаративної РХ-МС (ацетонітрил, вода, ТФУ) з отриманням цільового продукту (0,004 г, 20 %) у вигляді білої аморфної твердої речовини. Виділяли продукт у вигляді рацемічної суміші. РХМС: розрахунок для  $C_{23}H_{22}ClN_7O_3S(M+H)^+$ :  $m/z=512,1$ ; експеримент: 512,2.  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  9,20 (d,  $J=2,1$  Гц, 1H), 9,12 (d,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,61 (t,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,36 (q,  $J=7,0$  Гц, 1H), 3,54 (dt,  $J=14,0, 7,0$  Гц, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,36 - 3,30 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,81 (d,  $J=7,0$  Гц, 3H), 0,92 (t,  $J=6,9$  Гц, 3H).

Приклад 44. 5-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл)-N,N-диметилпіколінамід



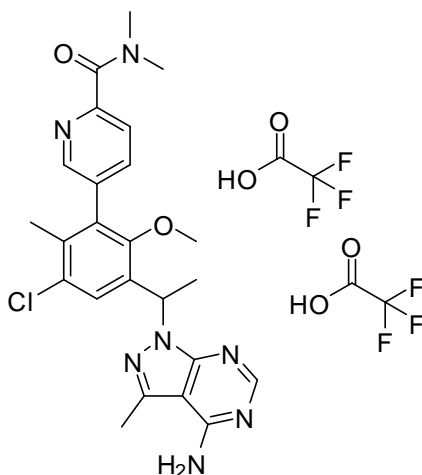
Титульну сполуку отримували аналогічно до стадії 6 прикладу 43 з використанням N,N-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)піколінамід (Peptech, кат.№ BE1622) з отриманням неочищеного продукту, який очищували шляхом препаративної РХ-МС (ацетонітрил, вода, ТФУ) з отриманням цільового продукту (0,005 г, 22 %) у вигляді білої аморфної твердої речовини. Виділяли продукт у вигляді рацемічної суміші. РХМС: розрахунок для  $C_{25}H_{25}ClN_8O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=505,1$ ; експеримент: 505,1.  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,72 (dd,  $J=2,1, 0,7$  Гц, 1H), 8,14 - 8,12 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,71 (dd,  $J=8,0, 0,7$  Гц, 1H), 6,35 (q,  $J=7,0$  Гц, 1H), 3,61 - 3,48 (m, 1H), 3,42 - 3,31 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,80 (d,  $J=7,1$  Гц, 3H), 0,92 (t,  $J=7,0$  Гц, 3H).

Приклад 65. 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилнікотинамід



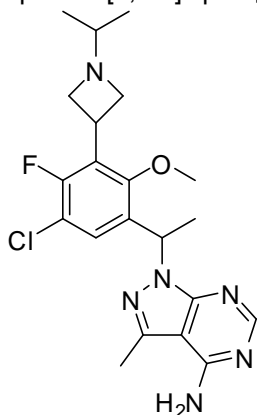
Суміш 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (25 мг, 0,061 ммоль) (хіральний чистий, перший пік, отриманий на стадії 2 прикладу 20), N,N-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)нікотинамід (отримували в Peptech) (25 мг, 0,091 ммоль), карбонату натрію (13 мг, 0,12 ммоль) і комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) з дихлорметаном (1:1) (9,9 мг, 0,012 ммоль) в суміші ацетонітрил (0,8 мл)/вода (0,3 мл) дегазували  $N_2$ , а потім перемішували при 95 °C протягом 2 год. Фільтрували суміш і очищували фільтрат шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 30 мл/хв) з отриманням цільового продукту. Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомеру. РХМС: розрахунок для  $C_{24}H_{27}ClN_7O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=480,2$ ; експеримент: 480,2.  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,64 (1H, s), 8,54 (1H, шир.s), 8,13 (1H, s), 7,82 (1H, m), 7,53 (1H, s), 7,42 (2H, шир.s), 6,28 (1H, q,  $J=6,5$  Гц), 3,22 (3H, s), 2,95 (6H, m), 2,58 (3H, s), 2,04 (3H, s), 1,77 (3H, d,  $J=6,5$  Гц) ppm.

Приклад 66. Біс(трифторацетат) 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід



Суміш 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (25 мг, 0,061 ммоль) (хірально чистий, перший пік, отриманий на стадії 2 прикладу 20), N,N-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)піридин-2-карбоксаміду (25 мг, 0,091 ммоль), карбонату натрію (13 мг, 0,12 ммоль) і комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) з дихлорметаном (1:1) (9,9 мг, 0,012 ммоль) в суміші ацетонітрил (0,8 мл)/вода (0,3 мл) дегазували N<sub>2</sub> і перемішували при 95 °C протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури фільтрували суміш і очищували фільтрат шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,05 % трифтороцтової кислоти, з витратою 30 мл/хв) з отриманням цільового продукту у вигляді біс-солі ТФУ. Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера. РХМС: розрахунок для C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=480,2; експеримент: 480,2. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,78 (2H, шир.s), 8,48 (1H, m), 8,36 (1H, s), 7,86 (1H, шир.s), 7,65 (1H, шир.s), 7,58 (1H, s), 6,33 (1H, q, J=7,0 Гц), 3,19 (3H, s), 3,03 (3H, s), 2,97 (3H, s), 2,62 (3H, s), 2,06 (3H, s), 1,81 (3H, d, J=7,0 Гц) ppm.

Приклад 67. 1-{1-[5-хлор-4-фтор-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-2-метоксифеніл]етил}-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін



Стадія 1. Дигідрохлорид 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-4-фтор-2-метоксифеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну

Трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-фтор-2-метоксифеніл}азетидин-1-карбоксилат (1,6 г, 3,2 ммоль, отриманий на стадії 7 прикладу 13) обробляли 4,0М хлороводнем в диоксані (8,15 мл, 32,6 ммоль) в метиленхлориді (17 мл) при кімнатній температурі протягом 2 год. Концентрували суміш досуха з отриманням цільового продукту. РХМС: розрахунок для C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>ClFN<sub>6</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=391,1; експеримент: 391,1.

Стадія 2. 1-{1-[5-хлор-4-фтор-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-2-метоксифеніл]етил}-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін

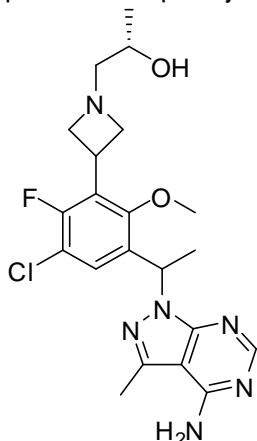
В суміш дигідрохлориду 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-4-фтор-2-метоксифеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (0,90 г, 1,9 ммоль, стадія 1 прикладу 67), ацетону (1,0 мл, 14 ммоль) і триетиламіну (2,5 мл, 18 ммоль) в метиленхлориді (20 мл) додавали смолу триацетоксиборгідриду натрію (2,5 г, 5,8 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., потім фільтрували, промивали водою, сушили над MgSO<sub>4</sub>,

фільтрували і концентрували з отриманням неочищеного продукту (870 мг, 100 %). РХМС: розрахунок для  $C_{21}H_{27}ClFN_6O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=433,2$ ; експеримент: 433,1.

Стадія 3. Окремий енантіомер 1-{1-[5-хлор-4-фтор-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-2-метоксифеніл]етил}-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну

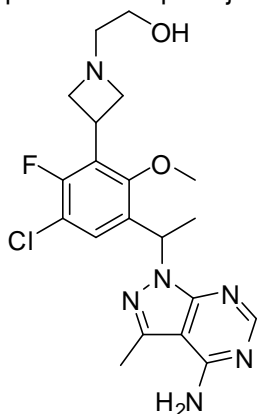
Енантіомери 1-{1-[5-хлор-4-фтор-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-2-метоксифеніл]-етил}-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (870 мг, 2,0 ммоль) розділяли на стовчику Phenomenex Lux Cellulose-2, елюючи 10 % етанолом в гексанах, з витратою 18 мл/хв, стовпчик наповнювали ~8 мг/проба для розділення двох енантіомерів. Час утримання першого піка 10,9 хв.; час утримання другого піка 13,6 хв. Фракції, що відповідають 1 піку (110 мг, 13 %), концентрували і очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 30 мл/хв) з отриманням цільового продукту. Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомеру. РХМС: розрахунок для  $C_{21}H_{27}ClFN_6O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=433,2$ ; експеримент: 433,1.

Приклад 68. (2S)-1-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-фтор-2-метоксифеніл}азетидин-1-іл)пропан-2-ол



В суміш дигідрохлориду 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-4-фтор-2-метоксифеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (15 мг, 0,032 ммоль, отриманого на стадії 1 прикладу 67) і триетиламіну (18 мкл, 0,13 ммоль) в етанолі (0,53 мл) додавали (S)-(-)-метилоксиран (6,8 мкл, 0,097 ммоль). Отриману суміш гріли при 90 °С протягом 3 год., потім очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 30 мл/хв) з отриманням цільового продукту. Енантіомери розділяли на стовчику Phenomenex Lux Cellulose C-4 (5 мкм, 21,2 × 250 мм), елюючи 20 % етанолом в гексанах з витратою 18 мл/хв, з отриманням двох енантіомерів. Перший пік (2,7 мг, 18 %), час утримання 8,9 хв.; РХМС: розрахунок для  $C_{21}H_{27}ClFN_6O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=449,2$ ; експеримент: 449,1. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 500 МГц) δ 8,11(1H, s), 7,42 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,25 (2H, шир.s), 6,21 (1H, q, J=7,5 Гц), 4,28 (1H, d, J=4,0 Гц), 3,82 (3H, m), 3,62 (3H, s), 3,55 (1H, m), 3,05 (1H, m), 2,97 (1H, m), 2,55 (3H, s), 2,28 (2H, m), 1,70 (2H, d, J=7,5 Гц), 1,00 (3H, d, J=6,0 Гц) ppm. Час утримання другого піка 10,0 хв.

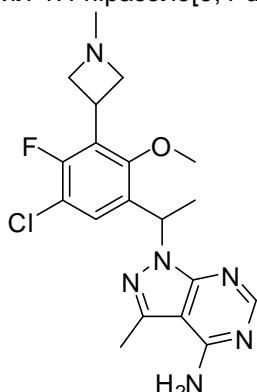
Приклад 71. 2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-фтор-2-метоксифеніл}азетидин-1-іл)етанол



В суміш дигідрохлориду 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-4-фтор-2-метоксифеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (19 мг, 0,041 ммоль, проміжний рацемат, отриманий на

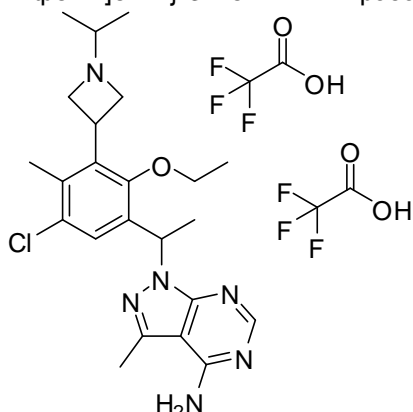
стадії 1 прикладу 67) і триетиламіну (28 мкл, 0,20 ммоль) в суміші метанол (0,1 мл)/ацетонітрил (0,1 мл)/тетрагідрофуран (0,1 мл) додавали {[трет-бутил(диметил)силіл]окси}ацетальдегід (39 мкл, 0,20 ммоль), потім триацетоксиборгідрид натрію (22 мг, 0,10 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш обробляли 6,0М хлороводнем у воді (0,07 мл, 0,4 ммоль) при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, а потім очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 30 мл/хв) з отриманням цільового продукту (2,5 мг, 13 %). Виділяли продукт у вигляді рацемічної суміші. РХМС: розрахунок для  $C_{20}H_{25}ClFN_6O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=435,2; експеримент: 435,1.

Приклад 72. 1-{1-[5-хлор-4-фтор-2-метокси-3-(1-оксетан-3-ілазетидин-3-іл)феніл]етил}-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін



В суміш дигідрохлориду 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-4-фтор-2-метоксифеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (19 мг, 0,041 ммоль, проміжний рацемат, отриманий на стадії 1 прикладу 67) і триетиламіну (28 мкл, 0,20 ммоль) в суміші метанол (0,1 мл)/ацетонітрил (0,1 мл)/тетрагідрофуран (0,1 мл) додавали 37 % формальдегід (15 мкл, 0,20 ммоль), потім триацетоксиборгідрид натрію (22 мг, 0,10 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 30 мл/хв) з отриманням цільового продукту (1,2 мг, 6,3 %). Виділяли продукт у вигляді рацемічної суміші. РХМС: розрахунок для  $C_{19}H_{23}ClFN_6O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=405,2; експеримент: 405,1.

Приклад 94. Біс(трифторацетат) 1-{1-[5-хлор-2-етокси-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-4-метилфеніл]етил}-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну



Стадія 1. Бензил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}азетидин-1-карбоксилат

Хлорангідрид ціанурової кислоти (200 мг, 1,1 ммоль) додавали в N,N-диметилформамід (0,083 мл, 1,1 ммоль) при кімнатній температурі. Після утворення білої твердої речовини (приблизно 10 хвилин) додавали метиленхлорид (5 мл), потім бензил-3-[3-хлор-6-етокси-5-(1-гідроксиетил)-2-метилфеніл]азетидин-1-карбоксилат (310 мг, 0,77 ммоль). Після завершення додавання отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали воду, а потім розводили дихлорметаном. Органічні фази промивали нас. розчином  $NaHCO_3$ , водою і сольовим розчином, сушили над  $MgSO_4$ , концентрували і очищували на силікагелі (елюювали сумішами від 0 до 40 % EtOAc/гексани) з отриманням цільового продукту (140 мг, 43 %). РХМС: розрахунок для  $C_{22}H_{26}Cl_2NO_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=422,1; експеримент: 422,0.

Суміш бензил-3-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-етокси-2-метилфеніл]азетидин-1-карбоксилату (0,375 г, 0,888 ммоль), 3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-аміну (0,16 г, 1,1 ммоль), карбонату цезію (0,43 г, 1,3 ммоль) і йодиду калію (15 мг, 0,089 ммоль) в N,N-диметилформаміді (2,8 мл) гріли при 140 °C протягом 1 год. Розводили суміш диетиловим ефіром і промивали водою. Концентрували органічні шари і очищували на силікагелі (елюювали сумішами від 0 до 100 % EtOAc в гексанах) з отриманням цільового продукту (0,24 г, 50 %). РХМС: розрахунок для  $C_{28}H_{32}ClN_6O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=535,2; експеримент: 535,0. Енантіомери розділяли на стовчику Phenomenex Lux Cellulose-2 (5 мкм, 21,2 × 250 мм), елюючи 20 % етанолом в гексанах з витратою 18 мл/хв, стовпчик наповнювали ~4,5 мг/проба для розділення двох енантіомерів. Час утримання першого піка: 21,2 хв.; час утримання другого піка: 24,6 хв.

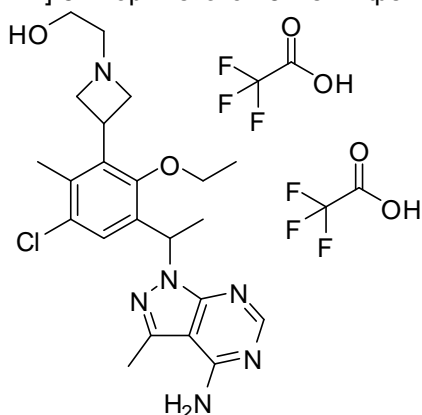
Стадія 2. 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-етокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-амін

Бензил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}азетидин-1-карбоксилат (170 мг, 0,32 ммоль, проміжний рацемат) і 5 % паладій (80 мг) поєднували в метанолі (12 мл), після чого додавали 0,25М хлороводень у воді (3,2 мл, 0,79 ммоль). Суспензію гідрували під тиском балонного H<sub>2</sub> при кімнатній температурі протягом 2 год. Фільтрували суспензію. Фільтрат нейтралізовували нас. розчином NaHCO<sub>3</sub> і екстрагували дихлорметаном. Поєднані органічні шари сушили над MgSO<sub>4</sub> і фільтрували, концентрували з отриманням цільового продукту (117 мг, 92 %). РХМС: розрахунок для  $C_{20}H_{26}ClN_6O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=401,2; експеримент: 401,1.

Стадія 3. Біс(трифторацетат) 1-{1-[5-хлор-2-етокси-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-4-метилфеніл]етил}-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-аміну

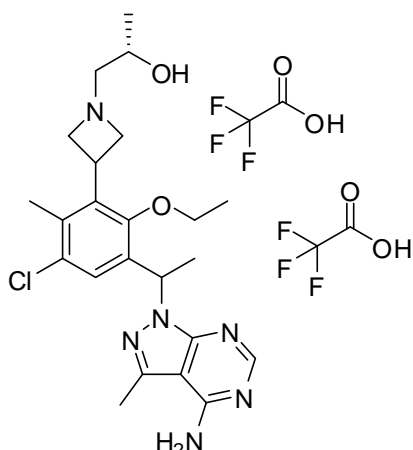
До 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-етокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-аміну (10,2 мг, 0,0254 ммоль) в суміші метанол (0,1 мл)/тетрагідрофуран (0,1 мл)/ацетонітрил (0,1 мл) додавали ацетон (9,3 мкл, 0,13 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, після чого додавали триацетоксиборгідрид натрію (16 мг, 0,076 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год., а потім очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,05 % ТФУ, з витратою 30 мл/хв) з отриманням цільового продукту у вигляді солі ТФУ (2,3 мг, 22 %). Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера. РХМС: розрахунок для  $C_{23}H_{32}ClN_6O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=443,2; експеримент: 443,1.

Приклад 95. Біс(трифторацетат) 2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)етанолу



В суміш 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-етокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-аміну (7,9 мг, 0,020 ммоль, проміжний рацемат, отриманий на стадії 2 прикладу 94) в суміші тетрагідрофуран (0,09 мл)/ацетонітрил (0,09 мл)/метанол (0,09 мл) додавали {трет-бутил(диметил)силіл}оксиацетальдегід (19 мкл, 0,098 ммоль) і суміш перемішували протягом 10 хвилин, після чого додавали триацетоксиборгідрид натрію (12 мг, 0,059 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год., потім обробляли 6,0М хлороводнем у воді (30 мкл, 0,2 ммоль) протягом 10 хвилин. Суміш очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,05 % ТФУ, з витратою 30 мл/хв) з отриманням цільового продукту у вигляді солі ТФУ (3,2 мг, 40 %). Виділяли продукт у вигляді рацемічної суміші. РХМС: розрахунок для  $C_{22}H_{30}ClN_6O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=445,2; експеримент: 445,1.

Приклад 96. Біс(трифторацетат) (2S)-1-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)пропан-2-олу



Стадія 1. Бензил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}азетидин-1-карбоксилат

Енантіомери, отримані на стадії 1 прикладу 94, розділяли на стовчику Phenomenex Lux Cellulose C-2 (5 мкм, 21,2 × 250 мм), елюючи 20 % етанолом в гексанах з витратою 18 мл/хв, стовпчик наповнювали ~4,5 мг/проба для розділення двох енантіомерів. Час утримання першого піка: 21,2 хв.; час утримання другого піка: 24,6 хв.

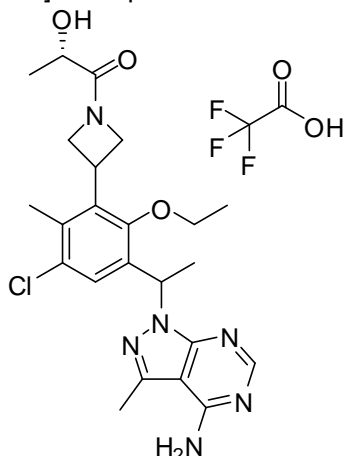
Стадія 2. 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-етокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-амін

Бензил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}азетидин-1-карбоксилат (хіральна проміжна сполука, що відповідає першому піку, отримана на попередній стадії) гідрували в присутності 5 % паладію згідно з описом стадії 2 прикладу 94 з отриманням цільового хіального продукту. РХМС: розрахунок для C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>6</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=401,2; експеримент: 401,1.

Стадія 3. Біс(трифторацетат) (2S)-1-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)пропан-2-олу

В суміш 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-етокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-аміну (10 мг, 0,02 ммоль, хіральна проміжна сполука, отримана на стадії 2) і триетиламіну (9 мкл, 0,07 ммоль) в ізопропіловому спирті (0,05 мл) додавали (S)-(-)-метилоксиран (4,5 мкл, 0,064 ммоль). Отриману суміш перемішували при 90 °С протягом ночі, охолоджували і очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,05 % ТФУ, з витратою 30 мл/хв) з отриманням цільового продукту у вигляді солі ТФУ (3,4 мг, 34 %). Виділяли продукт у вигляді окремого діастереомера. РХМС: розрахунок для C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=459,2; експеримент: 459,1.

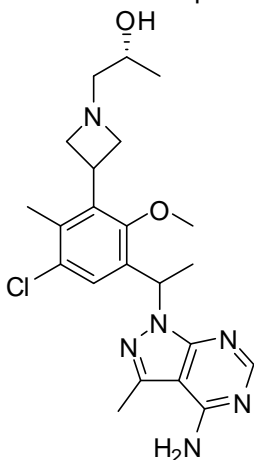
Приклад 99. Трифторацетат (2S)-1-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)-1-оксопропан-2-олу



В суміш 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-етокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-аміну (9,8 мг, 0,024 ммоль, проміжний рацемат, отриманий на стадії 2 прикладу 94), гексафторфосфату N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотріазол-1-іл)уронію (14 мг, 0,037 ммоль) і триетиламіну (10 мкл, 0,073 ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,15 мл) додавали 85 % (2S)-2-гідроксипропанову кислоту у воді (3,2 мкл, 0,037 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі. Суміш очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик

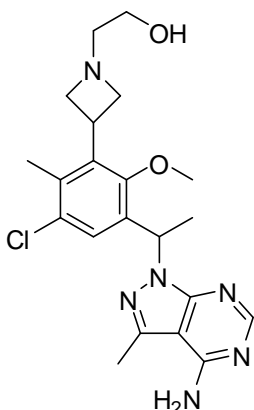
XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,05 % ТФУ, з витратою 30 мл/хв) з отриманням цільового продукту у вигляді солі трифтороцтової кислоти (ТФУ) (2,9 мг, 29 %). Виділяли продукт у вигляді рацемічної суміші. РХМС: розрахунок для  $C_{23}H_{30}ClN_6O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=473,2; експеримент: 473,1.

5      Приклад 102. (2S)-1-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)пропан-2-ол



В суміш дигідрохлориду 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (21 мг, 0,046 ммоль) (хіральна проміжна речовина, що відповідає піку 1, отримана на стадії 7 прикладу 1) і триетиламіну (20 мкл, 0,1 ммоль) в ізопропіловому спирті (0,10 мл) додавали (S)-(-)-метилоксиран (3,2 мкл, 0,046 ммоль). Отриману суміш перемішували при 90 °С. Через 90 хвилин додатково додавали (S)-(-)-метилоксиран (6,4 мкл) і перемішували при 90 °С протягом ночі. Після охолодження розводили суміш метанолом і очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 30 мл/хв) з отриманням 6 мг (30 %) продукту. Виділяли продукт у вигляді окремого діастереомера. РХМС: розрахунок для  $C_{22}H_{30}ClN_6O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=445,2; експеримент: 445,2.

15      Приклад 104. 2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)етанол

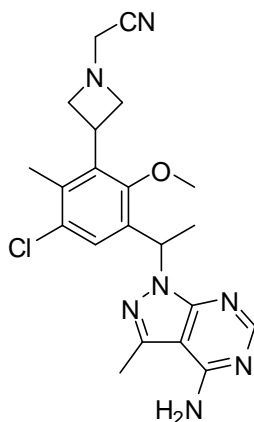


20      В суміш дигідрохлориду 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (20 мг, 0,04 ммоль) (хіральна проміжна сполука, що відповідає піку 1, отримана на стадії 7 прикладу 1), {[трет-бутил(диметил)силіл]окси}ацетальдегіду (8,3 мг, 0,048 ммоль) і триетиламіну (19 мкл, 0,14 ммоль) в метиленхлориді (0,3 мл) додавали смолу триацетоксиборгідриду натрію (38 мг, 0,087 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Фільтрували суміш і концентрували. Неочищений продукт розчиняли в тетрагідрофурані (1 мл) і охолоджували до 0 °С. Додавали 1,0М фторид тетра-н-бутиламонію в ТГФ (0,44 мл, 0,44 ммоль) і нагрівали до кімнатної температури. Через 3 години випарювали розчинники. Неочищений залишок очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 30 мл/хв) з отриманням 8,1



мг (40 %) цільового продукту. Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера. РХМС: розрахунок для  $C_{21}H_{28}ClN_6O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=431,2; експеримент: 431,3.

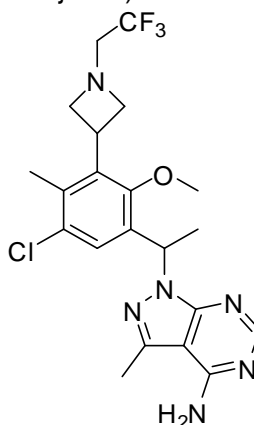
Приклад 105. (3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)ацетонітрил



5

До суміші дигідрохлориду 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (16 мг, 0,035 ммоль, хіральна проміжна сполука, що відповідає піку 1, отримана на стадії 7 прикладу 1) і триетиламіну (14 мкл, 0,10 ммоль) в ацетонітрилі (0,7 мл) додавали бромацетонітрил (2,7 мкл, 0,038 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 год. Суміш розводили ацетонітрилом і очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,05 % ТФУ, з витратою 30 мл/хв) з отриманням цільового продукту у вигляді солі ТФУ. Чисті фракції частково упарювали, а потім підлужнювали шляхом додавання 1н. NaOH. Водну суміш екстрагували дихлорметаном (2х). Екстракти сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Тверду речовину сушили у вакуумі з отриманням 6,9 мг (46 %) цільового продукту. Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера. РХМС: розрахунок для  $C_{21}H_{25}ClN_7O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=426,2; експеримент: 426,0.

Приклад 108. 1-(1-{5-хлор-2-метокси-4-метил-3-[1-(2,2,2-трифторетил)азетидин-3-іл]феніл}етил)-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін

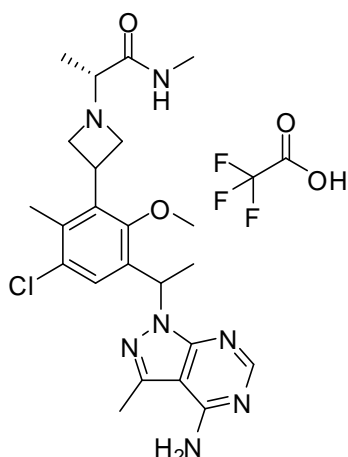


20

Суміш дигідрохлориду 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (15 мг, 0,024 ммоль, хіральна проміжна сполука, що відповідає піку 1, отримана на стадії 7 прикладу 1), 2,2,2-трифторетил-трифторметансульфонату (6,8 мг, 0,029 ммоль) і триетиламіну (12 мкл, 0,085 ммоль) в метиленхлориді (0,3 мл) перемішували протягом вихідних при кімнатній температурі. Випарювали розчинники і очищували неочищений залишок шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 30 мл/хв) з отриманням 4,5 мг (39 %) цільового продукту. Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера. РХМС: розрахунок для  $C_{21}H_{25}ClF_3N_6O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=469,2; експеримент: 469,1.

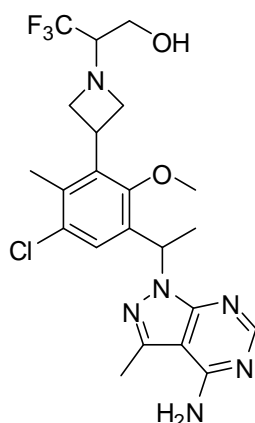
30

Приклад 110. Трифторацетат (2R)-2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)-N-метилпропанаміду



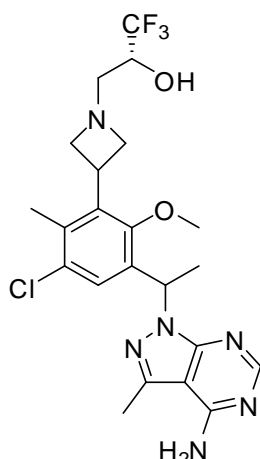
Суміш дигідрохлориду 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-аміну (26 мг, 0,067 ммоль, хіральна проміжна сполука, що відповідає піку 1, отримана на стадії 7 прикладу 1), (2*R*)-2-бромпропанової кислоти (7,3 мкл, 0,081 ммоль) і триетиламіну (19 мкл, 0,13 ммоль) в ацетонітрилі (0,8 мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Взаємодія відбувалась не повністю, тому суміш нагрівали до 50 °С. Через 4 години випарювали розчинники. До неочищеного залишку додавали хлорид метиламонію (4,5 мг, 0,067 ммоль), *N,N*-диметилформамід (0,2 мл), триетиламін (19 мкл, 0,13 ммоль) і гексафторфосфат бензотріазол-1-ілокситріс(диметиламіно)фосфонію (45 мг, 0,10 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш додавали в пробірку, що містить нас.  $\text{NaHCO}_3$ , і екстрагували  $\text{EtOAc}$  (2х). Органічний шар сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і концентрували. Неочищений залишок очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,05 % ТФУ, з витратою 30 мл/хв) з отриманням 1,4 мг (3,6 %) цільового продукту у вигляді солі ТФУ. Виділяли продукт у вигляді окремого діастереомера. РХМС: розрахунок для  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{ClN}_7\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ):  $m/z=472,2$ ; експеримент: 472,2.

Приклад 113. 2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)-3,3,3-трифторпропан-1-ол



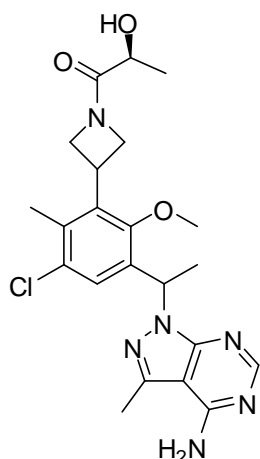
В суміш дигідрохлориду 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-аміну (20 мг, 0,04 ммоль, хіральна проміжна сполука, що відповідає піку 1, отримана на стадії 7 прикладу 1) і триетиламіну (19 мкл, 0,13 ммоль) в ацетонітрилі (0,6 мл) додавали 2-бром-3,3,3-трифторпропан-1-ол (отримували в Synquest Labs, 9,2 мг, 0,048 ммоль). Додавали *N,N*-диметилформамід (0,3 мл), що приводило до отримання прозорого розчину, який перемішували при 70 °С протягом ночі. Суміш розводили водою і очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 30 мл/хв) з отриманням 6,6 мг (30 %) цільового продукту. Виділяли продукт у вигляді суміші діастереомерів. РХМС: розрахунок для  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ):  $m/z=499,2$ ; експеримент: 499,1.

Приклад 115. (2*R*)-3-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)-1,1,1-трифторпропан-2-ол



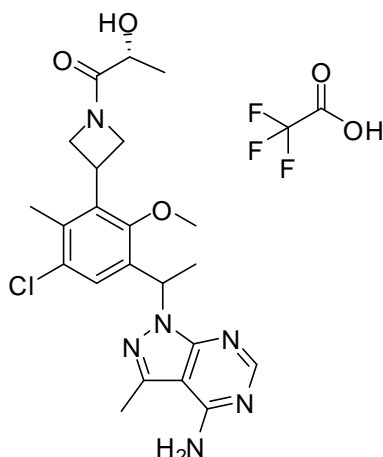
Суміш дигідрохлориду 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-аміну (20 мг, 0,044 ммоль, хіральна проміжна сполука, що відповідає піку 1, отримана на стадії 7 прикладу 1), (2*R*)-2-(трифторметил)оксирана (9,4 мкл, 0,11 ммоль) і триетиламіну (18 мкл, 0,13 ммоль) в етанолі (0,3 мл) гріли в мікрохвильовому реакторі при 120 °С протягом 25 хвилин. Суміш розводили MeOH і очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 30 мл/хв) з отриманням 6,2 мг (28 %) цільового продукту. Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера. РХМС: розрахунок для C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=499,2; експеримент: 499,1.

Приклад 118. (2*S*)-1-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)-1-оксопропан-2-ол



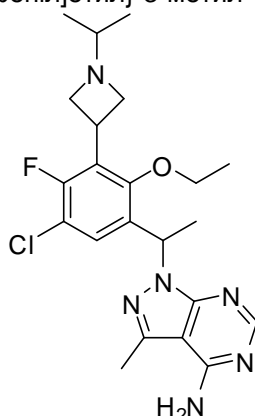
В суміш дигідрохлориду 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-аміну (15 мг, 0,033 ммоль, хіральна проміжна сполука, що відповідає піку 1, отримана на стадії 7 прикладу 1), (2*S*)-2-гідроксипропанової кислоти (4,3 мкл, 0,049 ммоль) (L-молочна кислота, 85 % водн.) і триетиламіну (14 мкл, 0,098 ммоль) в *N,N*-диметилформаміді (0,2 мл) додавали гексафторфосфат *N,N,N',N'*-тетраметил-О-(7-азабензотріазол-1-іл)уронію (19 мг, 0,049 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш розводили MeOH і очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 30 мл/хв) з отриманням 3,0 мг (20 %) цільового продукту. Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера. РХМС: розрахунок для C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=459,2; експеримент: 459,2.

Приклад 121. Трифторацетат (2*R*)-1-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)-1-оксопропан-2-олу



Зазначену сполуку отримували за допомогою способів, аналогічних тим, що описані в прикладі 118 (використовуючи в якості вихідної хіральної речовини, отриманої на стадії 7 прикладу 1, пік 1) з використанням (R)-2-гідроксипропанової кислоти замість (2S)-2-гідроксипропанової кислоти (4,3 мкл, 0,049 ммоль) і гексафторфосфату бензотріазол-1-ілокситріс(диметиламіно)фосфонію замість гексафторфосфату N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотріазол-1-іл)уронію. Неочищену речовину очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,05 % ТФУ, з витратою 30 мл/хв) з отриманням цільового продукту у вигляді солі ТФУ. Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера. РХМС: розрахунок для  $C_{22}H_{28}ClN_6O_3$   $(M+H)^+$ :  $m/z=459,2$ ; експеримент: 459,2.

Приклад 139. Енантіомери 1-{1-[5-хлор-2-етокси-4-фтор-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)феніл]етил}-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну



Стадія 1. 1-(5-хлор-2-етокси-4-фтор-3-йодфеніл)етанон

Зазначену сполуку отримували згідно зі способом, описаного на стадії 3 прикладу 13, з використанням 1-(5-хлор-4-фтор-2-гідрокси-3-йодфеніл)етанону і йодетану в якості вихідних речовин. РХМС: розрахунок для  $C_{10}H_{10}ClFIO_2$   $(M+H)^+$ :  $m/z=342,9$ ; експеримент: 342,9.

Стадія 2. Трет-бутил-3-(3-ацетил-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)азетидин-1-карбоксилат

В колбу, що має кругле дно, обладнану вкладишем магнітної мішалки і резиною кришкою с діафрагмою, поміщали хлорид літію (3,9 г, 91 ммоль). Колбу гріли при 140 °C протягом 10 хвилин в глибокому вакуумі і повторно заповнювали азотом після охолодження до кімнатної температури. Додавали цинк (6,0 г, 91 ммоль) і колбу гріли при 140 °C протягом 10 хвилин в глибокому вакуумі і повторно заповнювали азотом після охолодження до кімнатної температури. За допомогою шприца додавали тетрагідрофуран (ТГФ) (38 мл) і 1,2-диброметан (233 мкл, 2,70 ммоль). Суміш гріли при 60 °C протягом 10 хвилин, а потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали хлортриметилсілан (68 мкл, 0,54 ммоль) і йод (69 мг, 0,27 ммоль) в ТГФ (1 мл) і отриману суміш перемішували при 60 °C протягом 10 хвилин, потім охолоджували до кімнатної температури. Потім додавали розчин трет-бутил-3-йодазетидин-1-карбоксилату (12,17 г, 42,99 ммоль) в ТГФ (10 мл) і суміш перемішували при 40 °C протягом 1 години і при кімнатній температурі протягом 1 год. Іншу колбу, що містить 1-(5-хлор-2-етокси-4-фтор-3-йодфеніл)етанон (13,0 г, 38,0 ммоль), ацетат паладію (170 мг, 0,76 ммоль), 2'-(дициклогексилфосфіно)-N,N,N',N'-тетраметилбіфеніл-2,6-діамін (660 мг, 1,5 ммоль) і толуол (35 мл), вакуумували в глибокому вакуумі і повторно заповнювали азотом. Суміш охолоджували

до 0 °C і повільно через шприц додавали цинковий реагент, отриманий вище. Після завершення додавання реакційну суміш нагрівали до 50 °C протягом ночі. Реакційний розчин розділяли в EtOAc і нас. розчин NH<sub>4</sub>Cl. Розділяли шари і водний шар додатково екстрагували EtOAc (2x). Поєднані органічні шари промивали водою, сольовим розчином, потім сушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували. Неочищену суміш очищували на стовчику з силікагелієм з отриманням цільового продукту у вигляді помаранчевої маслянистої рідини (6,3 г, 45 %). РХМС: розрахунок для C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>ClFNO<sub>4</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup>: m/z=394,1; експеримент: 394,1.

Стадія 3. Трет-бутил-3-[3-хлор-6-етокси-2-фтор-5-(1-гідроксиетил)феніл]азетидин-1-карбоксилат

Зазначену сполуку отримували згідно зі способом, що описаний на стадії 5 прикладу 13, з використанням трет-бутил-3-(3-ацетил-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)азетидин-1-карбоксилату і тетрагідроборату натрію в якості вихідних речовин. РХМС: розрахунок для C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>ClFNO<sub>4</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup>: m/z=396,1; експеримент: 396,1.

Стадія 4. Трет-бутил-3-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-етокси-2-фторфеніл]азетидин-1-карбоксилат

Зазначену сполуку отримували згідно зі способом, що описаний на стадії 6 прикладу 13, з використанням трет-бутил-3-[3-хлор-6-етокси-2-фтор-5-(1-гідроксиетил)феніл]азетидин-1-карбоксилату (рацемат) і хлорангідриду ціанурової кислоти в якості вихідних речовин.

Стадія 5. Трет-бутил-3-[3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл]азетидин-1-карбоксилат

До суміші 3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (1,10 г, 7,37 ммоль), карбонату цезію (3,2 г, 10 ммоль) і йодиду калію (111 мг, 0,670 ммоль) в ДМФ (20 мл) додавали трет-бутил-3-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-етокси-2-фторфеніл]азетидин-1-карбоксилат (2,63 г, 6,70 ммоль) і суміш перемішували при 90 °C протягом 3 год. Видаляли розчинник у вакуумі. Залишок розводили етилацетатом і водою. Водний шар двічі екстрагували етилацетатом. Поєднані органічні шари промивали водою, сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Залишок очищували на стовчику з силікагелієм (елюювали 100 % етилацетатом) з отриманням цільового продукту у вигляді піни (2,15 г, 63 %). РХМС: розрахунок для C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>ClFNO<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=505,2; експеримент: 505,2.

Стадія 6. Дигідрохлорид 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-етокси-4-фторфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну

До розчину трет-бутил-3-[3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл]азетидин-1-карбоксилату (275 мг, 0,544 ммоль) в дихлорметані (2,4 мл) додавали 4,0М хлороводень в диоксані (1,1 мл, 4,4 ммоль). Реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 6 год. Видаляли розчинник при зниженому тиску з отриманням цільового продукту у вигляді білої твердої речовини (250 мг, 96 %). РХМС: розрахунок для C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>ClFN<sub>6</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=405,2; експеримент: 405,1.

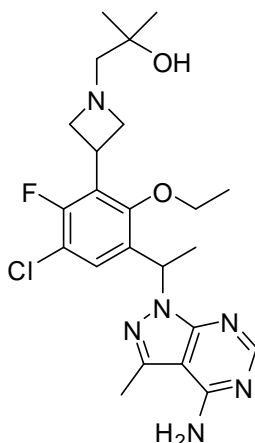
Стадія 7. 1-[1-[5-хлор-2-етокси-4-фтор-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)феніл]етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін

До суміші дигідрохлориду 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-етокси-4-фторфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (49 мг, 0,10 ммоль), ацетону (8,28 мкл, 0,113 ммоль) і триетиламіну (44,3 мкл, 0,318 ммоль) в дихлорметані (0,67 мл) додавали смолу триацетоксиборгидриду натрію (89 мг, 0,20 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Фільтрували суміш і концентрували, а потім очищували шляхом препаративної РХМС (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,05 % ТФУ, з витратою 60 мл/хв) з отриманням рацемічного продукту. РХМС: експеримент m/z=447,2 (M+H)<sup>+</sup>. Рацемічну суміш розділяли шляхом хіральної ВЕРХ (стовпчик IA, елюювали сумішшю 5 % етанолу/95 % гексанів з витратою 18 мл/хв) з отриманням двох піків (ізомер 1: 9,5 мг, 21 %; ізомер 2: 9,2 мг, 20 %).

Ізомер 1 (що елюється першим, час утримання: 4,4 хв): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,10 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,21 (m, 1H), 3,70 (m, 5H), 2,91 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 1,66 (d, 3H), 1,31 (t, 3H), 0,81 (m, 6H) ppm; РХМС: розрахунок для C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>ClFN<sub>6</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=447,2; експеримент: 447,2.

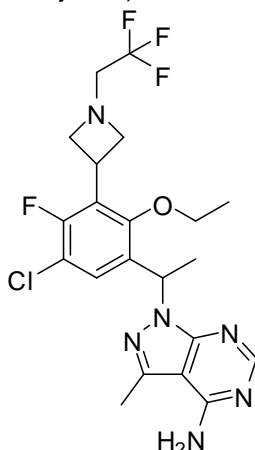
Ізомер 2 (що елюється другим, час утримання: 19,5 хв): РХМС: розрахунок для C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>ClFN<sub>6</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=447,2; експеримент: 447,2.

Приклад 140. 1-(3-[3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл]азетидин-1-іл)-2-метилпропан-2-ол



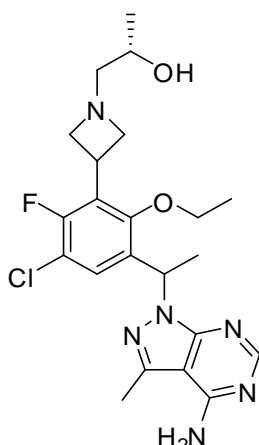
До суміші дигідрохлориду 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-етокси-4-фторфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-аміну (20 мг, 0,042 ммоль, рацемічна проміжна сполука, отримана на стадії 6 прикладу 139) і триетиламіну (18 мкл, 0,12 ммоль) в етанолі (1 мл) додавали 2,2-диметилоксиран (6,98 мкл, 0,0837 ммоль). Отриману суміш гріли при 120 °С в мікрохвильовому реакторі протягом 45 хвилин. Реакційну суміш розводили метанолом і очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 30 мл/хв) з отриманням цільового продукту у вигляді білої твердої речовини (3,4 мг, 17 %). Виділяли продукт у вигляді рацемічної суміші. РХМС: розрахунок для C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=477,2; експеримент: 477,3.

Приклад 141. 1-(1-{5-хлор-2-етокси-4-фтор-3-[1-(2,2,2-трифторетил)азетидин-3-іл]феніл}етил)-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-амін



До суміші дигідрохлориду 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-етокси-4-фторфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-аміну (19 мг, 0,040 ммоль, рацемічна проміжна сполука, отримана на стадії 6 прикладу 139) і триетиламіну (20 мкл, 0,14 ммоль) в дихлорметані (0,5 мл) додавали 2,2,2-трифторетил-трифторметансульфонат (11 мг, 0,048 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Випарювали розчинники при зниженому тиску і очищували неочищену суміш шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 30 мл/хв) з отриманням цільового продукту (3,8 мг, 19 %). Виділяли продукт у вигляді рацемічної суміші. РХМС: розрахунок для C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=487,2; експеримент: 487,1.

Приклад 149. (2S)-1-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл}азетидин-1-іл)пропан-2-ол



Стадія 1. Енантіомери трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл}азетидин-1-карбоксилату

5 Рацемічну суміш розділяли шляхом хіральної ВЕРХ (стовпчик ІА, елюювали сумішшю 5 % етанолу/95 % гексанів, витрата 18 мл/хв) з отриманням двох піків; ізомер 1 (що елюється першим): час утримання: 16,8 хв.; РХМС: розрахунок для  $C_{24}H_{31}ClFN_6O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=505,2$ ; експеримент: 505,2; ізомер 2 (що елюється другим): час утримання: 19,5 хв.; РХМС: розрахунок для  $C_{24}H_{31}ClFN_6O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=505,2$ ; експеримент: 505,2.

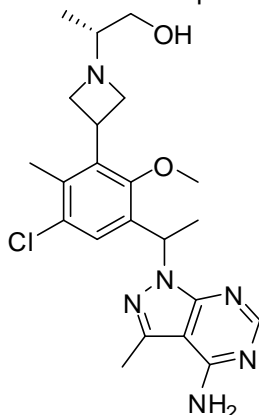
10 Стадія 2. Дигідрохлорид 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-етокси-4-фторфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-аміну

Зазначену сполуку отримували за допомогою способів, аналогічних тим, що описані на стадії 6 прикладу 139, з використанням трет-бутил-3-{3-[(1*S*)-1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл}азетидин-1-карбоксилату (перший пік після хірального розділення) в якості вихідної речовини. РХМС: розрахунок для  $C_{19}H_{23}ClFN_6O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=405,2$ ; експеримент: 405,1.

Стадія 3. (2*S*)-1-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл}азетидин-1-іл)пропан-2-ол

20 До суміші дигідрохлориду 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-етокси-4-фторфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-аміну (46 мг, 0,11 ммоль) (ізомер 1) і триетиламіну (50 мкл, 0,4 ммоль) в ізопропіловому спирті (0,3 мл) додавали (S)-(-)-метилоксиран (16 мкл, 0,23 ммоль). Отриману суміш перемішували при 90 °С протягом 3 год. Після охолодження суміш розводили ацетонітрилом і очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 30 мл/хв) з отриманням цільового продукту (12 мг, 23 %). Виділяли продукт у вигляді окремого діастереомера. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,05 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,15 (m, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,76-3,60 (m, 6H), 2,99 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,22 (m, 2H), 1,62 (d, 3H), 1,25 (t, 3H), 0,93 (d, 3H) ppm; РХМС: розрахунок для  $C_{22}H_{29}ClFN_6O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=463,2$ ; експеримент: 463,2.

Приклад 156. (2*R*)-2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)пропан-1-ол



30 Стадія 1. Метил-(2*S*)-2-бромпропаноат

В суміш (2*S*)-2-бромпропанової кислоти (0,552 г, 3,61 ммоль) і оксалилхлориду (0,61 мл, 7,2 ммоль) в дихлорметані (4,6 мл) при 0 °С додавали ДМФ (28 мкл, 0,36 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Видаляли розчинник у вакуумі. Залишок

розчиняли в дихлорметані і обробляли метанолом (1,5 мл, 36 ммоль) і піридином (0,44 мл, 5,4 ммоль). Реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційний розчин гасили насиченим розчином бікарбонату натрію і промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували з отриманням цільового продукту (0,51 г, 85 %).

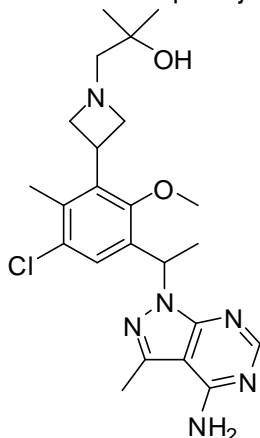
Стадія 2. Метил-(2R)-2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)пропаноат

В розчин гідрохлориду 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (20,1 мг, 0,0475 ммоль, хіральна проміжна сполука, отримана на стадії 7 прикладу 1) в ацетонітрилі (1 мл) додавали триетиламін (23 мкл, 0,17 ммоль) і метил-(2S)-2-бромпропаноат (9,5 мг, 0,057 ммоль). Реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Видаляли розчинник з отриманням цільового продукту (6,2 мг, 28 %). РХМС: розрахунок для  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{ClN}_6\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=473,2$ ; експеримент: 473,3.

Стадія 3. (2R)-2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)пропан-1-ол

Розчин метил-(2R)-2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)пропаноату (6,2 мг, 0,013 ммоль) в дихлорметані (0,5 мл) обробляли 1,0М гібридом діізобутилалюмінію в толуолі (0,1 мл, 0,1 ммоль) при 0 °C протягом 3 год. Реакцію гасили метанолом і очищували суміш шляхом препаративної ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 30 мл/хв) з отриманням цільового продукту (0,8 мг, 14 %). Виділяли продукт у вигляді окремого діастереомера. РХМС: розрахунок для  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{ClN}_6\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=445,2$ ; експеримент: 445,1.

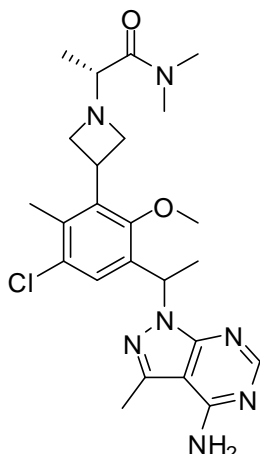
Приклад 158. 1-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)-2-метилпропан-2-ол



Зазначену сполуку отримували за допомогою способів, аналогічних тим, що описані в прикладі 140, з використанням гідрохлориду 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (хіральна проміжна сполука, отримана на стадії 7 прикладу 1) і 2,2-диметилоксирану в якості вихідних речовин. Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера. РХМС: розрахунок для  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{ClN}_6\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=459,2$ ; експеримент: 459,1. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,04 (s, 1H), 7,23 (шир.s, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,14 (m, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,85 (m, 3H), 3,45 (s, 3H), 2,94 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,14 (s, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,63 (d, 3H), 0,98 (s, 6H) ppm.

Приклад 159. (2R)-2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)-N,N-диметилпропанамід





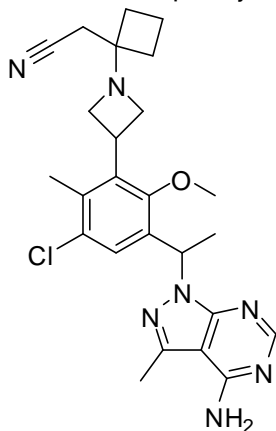
Стадія 1. (2R)-2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)пропанова кислота

До розчину метил-(2R)-2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)пропаноату (хіральна проміжна сполука, отримана на стадії 2 прикладу 156) (13 мг, 0,027 ммоль) в ацетонітрилі (0,6 мл) і воді (0,2 мл) додавали гідроксид літію (2,4 мг, 0,10 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційний розчин розводили етилацетатом і 1M розчином HCl. Відокремлювали органічний шар і сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували з отриманням цільового продукту (10,2 мг, 83 %). РХМС: розрахунок для C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=459,2; експеримент: 459,1.

Стадія 2. (2R)-2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)-N,N-диметилпропанамід

До розчину (2R)-2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)пропанової кислоти (4 мг, 0,009 ммоль) і гексафторфосфату бензотріазол-1-ілокситріс(диметиламіно)фосфонію (4 мг, 0,009 ммоль) в ДМФ (0,3 мл) при кімнатній температурі додавали триетиламін (4 мкл, 0,03 ммоль) і гідрохлорид диметиламіну (0,9 мг, 0,01 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 год., потім розводили метанолом і очищували шляхом препаративної ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 30 мл/хв) з отриманням цільового продукту (2,7 мг, 63 %). Виділяли продукт у вигляді окремого діастереомера. РХМС: розрахунок для C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=486,2; експеримент: 486,1. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,09 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,18 (m, 1H), 3,78 (m, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,0-2,9 (m, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,67 (d, 3H), 0,98 (d, 3H) ppm.

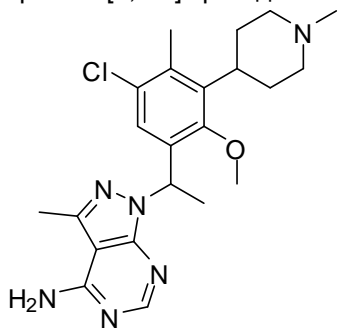
Приклад 161. [1-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)циклобутил]ацетонітрил



До розчину дигідрохлориду 1-[(1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)-етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (10 мг, 0,022 ммоль, хіральна проміжна сполука, отримана на стадії 7 прикладу 1) в ацетонітрилі (0,1 мл) додавали циклобутиліденацетонітрил (4,1 мг, 0,044 ммоль), потім 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (13 мкл, 0,087 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розводили

ацетонітрилом і очищували шляхом препаративної ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 30 мл/хв) з отриманням цільового продукту (4,3 мг, 41 %). Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера. РХМС: розрахунок для  $C_{25}H_{31}ClN_7O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=480,2$ ; експеримент: 480,0.

- 5      Приклад 163. 1-{1-[5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл]етил}-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін



Стадія 1. Трет-бутил-4-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)піперидин-1-карбоксилат

- 10      Зазначену сполуку отримували за допомогою способів, аналогічних тим, що описані на стадії 2 прикладу 139, з використанням 1-(5-хлор-3-йод-2-метокси-4-метилфеніл)-етанону і трет-бутил-4-йодпіперидин-1-карбоксилату в якості вихідних речовин. РХМС: розрахунок для  $C_{20}H_{28}ClNO_4Na$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>:  $m/z=404,1$ ; експеримент: 404,1.

Стадія 2. Трет-бутил-4-[3-хлор-5-(1-гідроксиетил)-6-метокси-2-метилфеніл]піперидин-1-карбоксилат

- 15      Зазначену сполуку отримували згідно зі способом, що описаний на стадії 5 прикладу 13, з використанням трет-бутил-4-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)піперидин-1-карбоксилату і тетрагідроборату натрію в якості вихідних речовин. РХМС: розрахунок для  $C_{20}H_{30}ClNO_4Na$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>:  $m/z=406,1$ ; експеримент: 406,1.

- 20      Стадія 3. Трет-бутил-4-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-метокси-2-метилфеніл]піперидин-1-карбоксилат

- 25      Зазначену сполуку отримували згідно зі способом, що описаний на стадії 6 прикладу 13, з використанням трет-бутил-4-[3-хлор-5-(1-гідроксиетил)-6-метокси-2-метилфеніл]піперидин-1-карбоксилату (рацемат) і хлорангідриду ціанурової кислоти в якості вихідних речовин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,44 (s, 1H), 5,46 (m, 1H), 4,23 (шир.s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,29 (шир.s, 1H), 2,78 (шир.s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,27-2,09 (m, 2H), 1,78 (d, 3H), 1,63 (m, 2H), 1,43 (s, 9H) ppm.

Стадія 4. Трет-бутил-4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}піперидин-1-карбоксилат

- 30      Зазначену сполуку отримували згідно зі способом, що описаний на стадії 5 прикладу 139, з використанням трет-бутил-4-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-метокси-2-метилфеніл]піперидин-1-карбоксилату і 3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну в якості вихідних речовин. РХМС: розрахунок для  $C_{26}H_{36}ClN_6O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=515,3$ ; експеримент: 515,2.

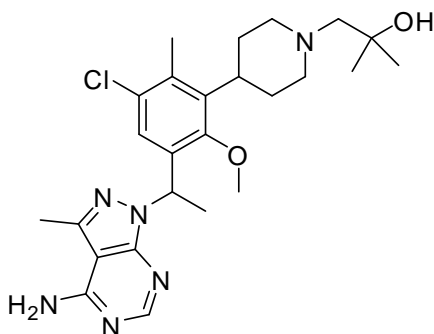
Стадія 5. Дигідрохлорид 1-[1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-піперидин-4-ілфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну

- 35      Зазначену сполуку отримували згідно зі способом, що описаний на стадії 6 прикладу 139, з використанням трет-бутил-4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}піперидин-1-карбоксилату в якості вихідної речовини. РХМС: розрахунок для  $C_{21}H_{28}ClN_6O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=415,2$ ; експеримент: 415,2.

Стадія 6. 1-{1-[5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл]етил}-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін

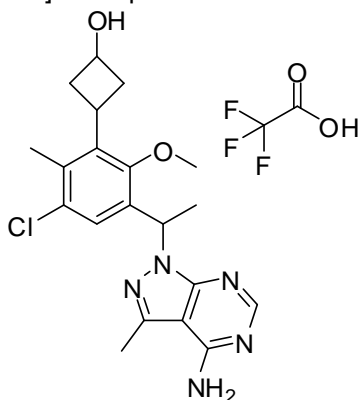
- 40      Зазначену сполуку отримували згідно зі способом, що описаний на стадії 7 прикладу 139, з використанням дигідрохлориду 1-[1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-піперидин-4-ілфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну і формальдегіду в якості вихідних речовин. Виділяли продукт у вигляді рацемічної суміші. РХМС: розрахунок для  $C_{22}H_{30}ClN_6O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=429,2$ ; експеримент: 429,1.

- 45      Приклад 164. 1-(4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}піперидин-1-іл)-2-метилпропан-2-ол



Зазначену сполуку отримували за допомогою способів, аналогічних тим, що описані в прикладі 140, з використанням дигідрохлориду 1-[1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-піперидин-4-ілфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-аміну (рацемічна проміжна сполука, отримана на стадії 5 прикладу 163) і 2,2-диметилоксирану в якості вихідних речовин. Виділяли продукт у вигляді рацемічної суміші. РХМС: розрахунок для  $C_{25}H_{36}ClN_6O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=487,3$ ; експеримент: 487,3. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 8,05 (s, 1H), 7,24 (шир.s, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,16 (m, 1H), 4,01 (шир.s, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,97 (m, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,15-2,04 (m, 6H), 1,63 (d, 3H), 1,40 (m, 2H), 1,03 (s, 6H) ppm.

Приклад 166. Трифторацетат 3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}циклобутанолу



Стадія 1. 1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-вінілфеніл)етанон

Суміш 1-(5-хлор-3-йод-2-метокси-4-метилфеніл)етанону (1,0 г, 3,2 ммоль, отриманої на стадії 2 прикладу 1), 4,4,5,5-тетраметил-2-вініл-1,3,2-диоксаборолану (0,66 мл, 3,9 ммоль), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) з дихлорметаном (1:1) (0,26 г, 0,32 ммоль) і карбонату калію (1,3 г, 9,4 ммоль) в 1,4-диоксані (10 мл) і воді (5 мл) дегазували N<sub>2</sub> і гріли при 80 °С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розводили водою і етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрували і очищували на стовчику з силікагелієм (елюювали сумішами від 0 до 10 % EtOAc в гексанах) з отриманням цільового продукту (0,60 г, 82 %). РХМС: розрахунок для  $C_{12}H_{14}ClO_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=225,1$ ; експеримент: 225,1.

Стадія 2. 3-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)циклобутанон

До розчину 1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-вінілфеніл)етанону (530 мг, 2,4 ммоль) в диетиловому ефірі (10 мл) додавали пару цинк-мідь (1,8 г, 14 ммоль). Реакційну суміш гріли при 40 °С і повільно протягом 2 год. додавали розчин трихлорацетилхлориду (1,4 мл, 13 ммоль) і фосфорилхлориду (1,2 мл, 13 ммоль) в 1,2-диметоксиетані (3 мл). Після завершення додавання реакційну суміш перемішували при температурі зворотньої конденсації протягом ночі. Реакцію гасили насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> і розводили диетиловим ефіром. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Залишок і цинк (0,31 г, 4,7 ммоль) в оцтовій кислоті (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., а потім при температурі зворотньої конденсації протягом ночі. Додавали іншу порцію цинку і кип'ятили зі зворотнім холодильником протягом ще 4 год. Суміш розводили водою і екстрагували диетиловим ефіром. Органічну фазу послідовно промивали насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, водою і сольовим розчином, потім сушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували. Неочищену речовину очищували шляхом флеш-хроматографії (елюювали сумішами від 0 до 30 % етилацетату в гексанах) з отриманням цільового продукту (0,17 г, 27 %). РХМС: розрахунок для  $C_{14}H_{16}ClO_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=267,1$ ; експеримент: 267,0.

Стадія 3. 3-[3-хлор-5-(1-гідроксиетил)-6-метокси-2-метилфеніл]циклобутанол

Зазначену сполуку отримували згідно зі способом, що описаний на стадії 5 прикладу 13, з використанням 3-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)циклобутанону і тетрагідроборату натрію в якості вихідних речовин. РХМС: розрахунок для  $C_{14}H_{19}ClO_3Na$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>:  $m/z=293,1$ ; експеримент: 293,1.

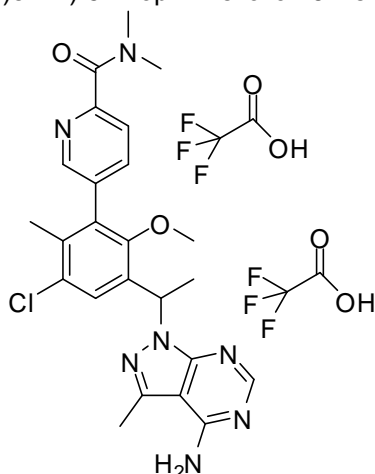
5 Стадія 4. 3-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-метокси-2-метилфеніл]циклобутанол

До розчину 3-[3-хлор-5-(1-гідроксиетил)-6-метокси-2-метилфеніл]циклобутанолу (170 мг, 0,628 ммоль) в диметилсульфоксиді (1 мл) додавали хлорангідрид ціанурової кислоти (64 мг, 0,34 ммоль). Після перемішування протягом ночі реакційну суміш розводили диетиловим ефіром і водою. Водний шар один раз екстрагували етилацетатом. Поєднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували. Неочищений залишок очищували на стовчику з силікагелієм з отриманням цільового продукту (39,6 мг, 22 %). РХМС: розрахунок для  $C_{14}H_{18}ClO_2$  ( $M-Cl$ )<sup>+</sup>:  $m/z=253,1$ ; експеримент: 253,2.

Стадія 5. Трифторацетат 3-(3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)циклобутанолу

15 Зазначену сполуку отримували згідно зі способом, що описаний на стадії 5 прикладу 139, з використанням 3-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-метокси-2-метилфеніл]циклобутанолу і 3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну в якості вихідних речовин. Виділяли продукт у вигляді рацемічної суміші. РХМС: розрахунок для  $C_{20}H_{25}ClN_5O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=402,2$ ; експеримент: 402,2.

Приклад 167. Біс(2,2,2-трифторацетат) 5-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіколінамід



Стадія 1. 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етанол

До розчину, що перемішується 1-(5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етанону (5,00 г, 25,2 ммоль, отримували в Oakwood) в оцтовій кислоті (100 мл) додавали N-бромсукцинімід (4,93 г, 27,7 ммоль) і отриману суміш гріли при 100 °C протягом 18 год. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш концентрували у вакуумі, потім нейтралізовували нас. бікарбонатом натрію, відфільтровували сукцинімід, що не розчинився. Екстрагували фільтрат EtOAc. Поєднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, а потім концентрували досуха при зниженому тиску. Залишок очищували на силікагелі, елюючи сумішами від 0 до 50 % EtOAc в гексанах, з отриманням цільових продуктів (2,66 г, 38 %). РХМС: розрахунок для  $C_{10}H_{11}BrClO_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=277,0$ ; експеримент: 277,0. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 МГц): δ 7,70 (1H, s), 3,77 (3H, s), 2,57 (3H, s), 2,50 (3H, s) ppm.

Стадія 2. 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етанол

35 До суміші 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етанону (1,5 г, 5,4 ммоль) в метанолі (25 мл) при 0 °C додавали тетрагідроборат натрію (0,31 г, 8,1 ммоль) і отриману реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Видаляли розчинник і отриманий залишок розводили етилацетатом, промивали нас.  $NaHCO_3$ , водою, сольовим розчином, потім сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищували шляхом хроматографії на силікагелі, елюючи сумішами від 0 до 40 % EtOAc в гексанах, з отриманням цільового продукту (0,30 г, 90 %).

Стадія 3. 3-бром-1-хлор-5-(1-хлоретил)-4-метокси-2-метилбензол

45 Суміш хлорангідриду ціанурової кислоти (1,7 г, 9,2 ммоль) і N,N-диметилформаміду (710 мкл, 9,2 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, а потім додавали розчин 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етанолу (отриманого на стадії 1 прикладу 16) (1,72 г, 6,15 ммоль) в метиленхлориді (34 мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній

температурі протягом ночі. Розводили суміш метиленхлоридом, промивали нас.  $\text{NaHCO}_3$ , водою, сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищували шляхом хроматографії на силікагелі, елюючи сумішами від 0 до 10 %  $\text{EtOAc}$  в гексанах, з отриманням цільового продукту (1,01 г, 60 %).

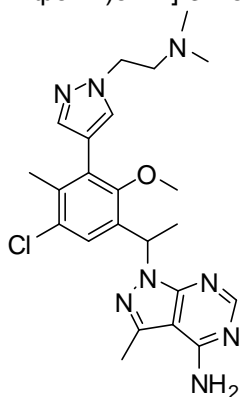
5 Стадія 4. 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін

Суміш 3-бром-1-хлор-5-(1-хлоретил)-4-метокси-2-метилбензолу (150 мг, 0,503 ммоль), 3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (110 мг, 0,76 ммоль, ACES Pharma Product List, кат.№ 47024), йодиду калію (9,0 мг, 0,05 ммоль) і карбонату цезію (330 мг, 1,0 ммоль) в N,N-диметилформаміді (4 мл) перемішували при 140 °C протягом 1 год. Розводили суміш метиленхлоридом, промивали нас.  $\text{NaHCO}_3$ , водою, сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищували шляхом хроматографії на силікагелі, елюючи сумішами від 0 до 70 %  $\text{EtOAc}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , з отриманням цільового продукту (103 мг, 50 %). РХМС: розрахунок для  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrClN}_5\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=410,0$ ; експеримент: 410,2. Рацемічні продукти розміщували в стовпчику Phenomenex Lux-Cellulose 1 (21,1 × 250 мм, розмір частинок 5 мікрон), елюювали 5 % етанолом в гексанах з витратою 18 мл/хв, ~13 мг/проба, з отриманням двох енантіомерів. Пік 1, час утримання: 12,35 хв.; пік 2, час утримання: 14,98 хв.

Стадія 5. Біс(2,2,2-трифторацетат) 5-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіколінамід

20 Суміш 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (25 мг, 0,061 ммоль) (перший пік, отриманий після хірального розділення на попередній стадії), N,N-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)піридин-2-карбоксамід (25 мг, 0,091 ммоль, отримували в PerTech Corp., енциклопедія аналогів амінокислот і боронових кислот, кат.№ BE1622-1), карбонату натрію (13 мг, 0,12 ммоль) і комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) з дихлорметаном (1:1) (9,9 мг, 0,012 ммоль) в суміші ацетонітрил (0,8 мл)/вода (0,3 мл) дегазували  $\text{N}_2$ , а потім перемішували при 95 °C протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури фільтрували суміш і очищували фільтрат шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,05 % трифтороцтової кислоти, з витратою 30 мл/хв) з отриманням цільового продукту у вигляді біс-солі ТФУ (2,9 мг, 6,7 %). Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера. РХМС: розрахунок для  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClN}_7\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=480,2$ ; експеримент: 480,2. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 8,78 (2H, шир.s), 8,48 (1H, m), 8,36 (1H, s), 7,86 (1H, шир.s), 7,65 (1H, шир.s), 7,58 (1H, s), 6,33 (1H, q, J=7,0 Гц), 3,19 (3H, s), 3,03 (3H, s), 2,97 (3H, s), 2,62 (3H, s), 2,06 (3H, s), 1,81 (3H, d, J=7,0 Гц) ppm.

35 Приклад 183. 1-[1-(5-хлор-3-{1-[2-(диметиламіно)етил]-1H-піразол-4-іл}-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін



Стадія 1. 1-(2-хлоретил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1H-піразол

40 Суміш 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу (0,39 г, 2,0 ммоль), 1-бром-2-хлоретану (0,3 мл, 3 ммоль) і карбонату цезію (1,3 г, 4,0 ммоль) в ацетонітрилі (6 мл) перемішували при 75 °C протягом 5 год. Суміш розводили етилацетатом, промивали нас.  $\text{NaHCO}_3$ , водою, сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували і очищували продукт (0,45 г, 88 %) шляхом хроматографії, елюючи сумішшю гексани/ $\text{EtOAc}$  (макс. частка  $\text{EtOAc}$  30 %). РХМС: розрахунок для  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{BClN}_2\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=257,1$ ; експеримент: 257,0.

45 Стадія 2. N,N-диметил-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-іл]етанамін

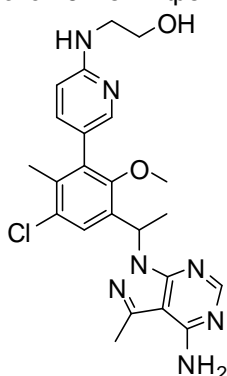
Суміш 1-(2-хлоретил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу (0,10 г, 0,39 ммоль), йодиду натрію (58 мг, 0,39 ммоль) і 2,0M диметиламіну в ТГФ (1,0 мл, 2,0 ммоль) в

N,N-диметилформаміді (0,5 мл) перемішували при 80 °С протягом ночі. Видаляли розчинник з отриманням цільового продукту, який використовували на наступній стадії. РХМС: розрахунок для  $C_{13}H_{25}BN_3O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=266,2; експеримент: 266,3.

Стадія 3. 1-[1-(5-хлор-3-{1-[2-(диметиламіно)етил]-1H-піразол-4-іл]-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін

Суміш 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (пік 1, отриманий на стадії 4 прикладу 167, 10 мг, 0,024 ммоль), N,N-диметил-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-іл]етанаміну (8,6 мг, 0,036 ммоль), карбонату натрію (5,2 мг, 0,049 ммоль) і комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) з дихлорметаном (1:1) (4,0 мг, 0,0049 ммоль) в суміші ацетонітрил (0,5 мл)/вода (0,1 мл) вакуумували і повторно заповнювали N<sub>2</sub> і перемішували при 95 °С протягом 2 год. Неочищену суміш очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 30 мл/хв) з отриманням цільового продукту (3,1 мг, 28 %). Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера. РХМС: розрахунок для  $C_{23}H_{30}ClN_8O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=469,2; експеримент: 469,2.

Приклад 184. 2-[(5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}піридин-2-іл)аміно]етанол



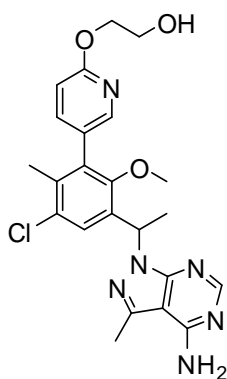
Стадія 1. 1-{1-[5-хлор-3-(6-фторпіридин-3-іл)-2-метокси-4-метилфеніл]етил}-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін

Суміш 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (пік 1, отриманий на стадії 4 прикладу 167, 25,0 мг, 0,06 ммоль), 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)піридину (20 мг, 0,088 ммоль), карбонату натрію (12 мг, 0,12 ммоль) і комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]-дихлорпаладію (II) з дихлорметаном (1:1) (9,5 мг, 0,012 ммоль) в суміші ацетонітрил (1 мл)/вода (0,3 мл) дегазували N<sub>2</sub> і перемішували при 95 °С протягом 2 год. Суміш розводили метиленхлоридом, промивали нас. NaHCO<sub>3</sub>, водою, сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Продукт очищували шляхом хроматографії, елюючи сумішами CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (макс. частка MeOH 5 %). РХМС: розрахунок для  $C_{21}H_{21}ClFN_6O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=427; експеримент: 427,2.

Стадія 2. 2-[(5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}піридин-2-іл)аміно]етанол

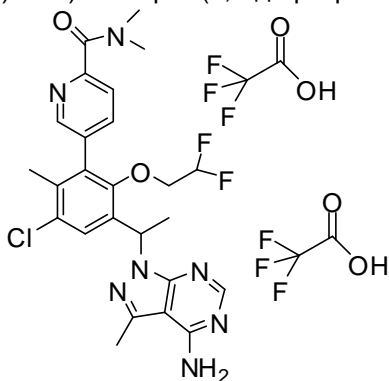
Суміш 1-{1-[5-хлор-3-(6-фторпіридин-3-іл)-2-метокси-4-метилфеніл]етил}-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (10 мг, 0,023 ммоль) і етаноламіну (0,10 мл) в 1-бутанолі (1 мл) перемішували при 130 °С протягом 5 год. Неочищену суміш очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 30 мл/хв) з отриманням цільового продукту (1,6 мг, 15 %). Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера. РХМС: розрахунок для  $C_{23}H_{27}ClN_7O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=468,2; експеримент: 468,2.

Приклад 188. 2-(5-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)піридин-2-ілокси)етанол



В 1,2-етандіол (0,5 мл, 9 ммоль) додавали гідрид натрію (20 мг, 0,5 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Після цього додавали 1-{1-[5-хлор-3-(6-фторпіридин-3-іл)-2-метокси-4-метилфеніл]етил}-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-амін (10 мг, 0,023 ммоль), а потім реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом ночі. Неочищену суміш очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 30 мл/хв) з отриманням цільового продукту (1,8 мг, 17 %). Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера. РХМС: розрахунок для  $C_{23}H_{26}ClN_6O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=469,2$ ; експеримент: 469,1.

Приклад 189. Біс(2,2,2-трифторацетат) 5-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-(2,2-дифторетокси)-6-метилфеніл)-*N,N*-диметилпіколінамід



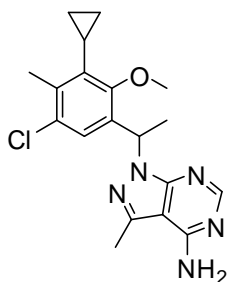
Стадія 1. 5-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-гідрокси-6-метилфеніл)-*N,N*-диметилпіколінамід

В суміш 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-*N,N*-диметилпіридин-2-карбоксамід (стадія 5 прикладу 167 (перший пік), 60 мг, 0,13 ммоль) в метиленхлориді (1,2 мл) при -78 °С додавали 1,0М трибромід бору в  $CH_2Cl_2$  (250 мкл, 0,25 ммоль), а потім реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури. Після цього додавали конц. HCl (0,1 мл) і суміш перемішували протягом 4 год. Реакцію гасили шляхом додавання нас.  $NaHCO_3$ . Потім суміш екстрагували метиленхлоридом. Поєднані екстракти промивали сольовим розчином, сушили і концентрували з отриманням цільового неочищеного продукту (40 мг, 68 %), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС: розрахунок для  $C_{23}H_{25}ClN_7O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=466,2$ ; експеримент: 466,2.

Стадія 2. 5-[3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-(2,2-дифторетокси)-6-метилфеніл]-*N,N*-диметилпіридин-2-карбоксамід

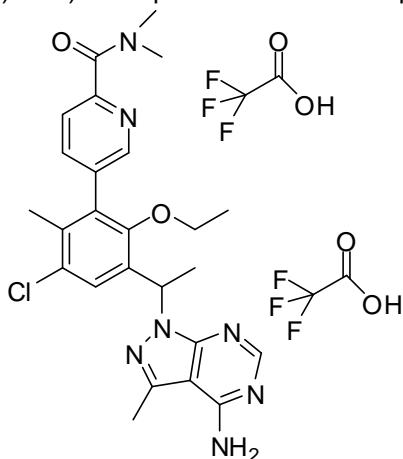
В суміш 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-гідрокси-6-метилфеніл}-*N,N*-диметилпіридин-2-карбоксамід (15,0 мг, 0,0322 ммоль), 2,2-дифторетанолу (7,9 мг, 0,096 ммоль, отримували в Alfa Aesar, кат.№ B22201) і трифенілфосфіну (17 мг, 0,064 ммоль) в тетрагідрофурані (0,5 мл) при 0 °С додавали діізопропілазодикарбоксилат (13 мкл, 0,064 ммоль), а потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 год. Неочищену суміш очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,05 % трифтороцтової кислоти, з витратою 30 мл/хв) з отриманням цільового продукту у вигляді біс-солі ТФУ (1,6 мг, 6,6 %). Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера. РХМС: розрахунок для  $C_{25}H_{27}ClF_2N_7O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=530,2$ ; експеримент: 530,2.

Приклад 192. 1-[1-(5-хлор-3-циклопропіл-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-амін



В пробірку для мікрохвильового реактора додавали 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін (15 мг, 0,037 ммоль, пік 1, отриманий на стадії 4 прикладу 167), циклопропілтрифторборат калію (8 мг, 0,06 ммоль, отримували в Frontier Scientific, кат.№ C10298), фосфат калію (23 мг, 0,11 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій (4,2 мг, 0,0036 ммоль), а потім суміш толуол (0,3 мл)/вода (0,1 мл). Закривали пробірку і тричі дегазували  $N_2$ . Реакційну суміш гріли при 110 °C протягом 20 год. Неочищену суміш очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 30 мл/хв) з отриманням цільового продукту (1,1 мг, 8 %). Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера. РХМС: розрахунок для  $C_{19}H_{23}ClN_5O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=372,2$ ; експеримент: 372,2.

Приклад 195. Біс(2,2,2-трифторацетат) 5-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіколінамід



Стадія 1. 1-(3-бром-5-хлор-2-етокси-4-метилфеніл)етанон

В колбу, що має кругле дно поміщали 1-(3-бром-5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)етанон (6,0 г, 23 ммоль) в безводному ДМФ (22,8 мл). Потім додавали карбонат калію (6,3 г, 46 ммоль), а після цього йодетан (2,73 мл, 34,2 ммоль). Отриману суспензію перемішували при 60 °C протягом 2 год. Виливали суміш в 100 мл води і екстрагували 200 мл диетилового ефіру. Відокремлювали органічні шари, поєднували і промивали водою і насиченим розчином NaCl, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з отриманням 6,0 г бежевої маслянистої рідини. РХМС: розрахунок для  $C_{11}H_{13}BrClO_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=293,0$ ; експеримент: 293,0.

Стадія 2. 1-(3-бром-5-хлор-2-етокси-4-метилфеніл)етанол

В суміш 1-(3-бром-5-хлор-2-етокси-4-метилфеніл)етанону (1,5 г, 5,4 ммоль) в метанолі (25 мл) при 0 °C додавали тетрагідроборат натрію (0,31 г, 8,1 ммоль) і отриману реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Видаляли розчинник і отриманий залишок розводили етилацетатом, промивали нас.  $NaHCO_3$ , водою, сольовим розчином, потім сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищували шляхом хроматографії на силікагелі, елюючи сумішами від 0 до 30 % EtOAc в гексанах (0,30 г, 90 %).

Стадія 3. 3-бром-1-хлор-5-(1-хлоретил)-4-етокси-2-метилбензол

Суміш хлорангідриду ціанурової кислоти (1,7 г, 9,2 ммоль) і N,N-диметилформаміду (710 мкл, 9,2 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, а потім додавали розчин 1-(3-бром-5-хлор-2-етокси-4-метилфеніл)етанолу (1,72 г, 6,15 ммоль) в метиленхлориді (34 мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розводили метиленхлоридом, промивали нас.  $NaHCO_3$ , водою, сольовим розчином, сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищували шляхом хроматографії на силікагелі, елюючи сумішами від 0 до 10 % EtOAc в гексанах (1,01 г, 60 %).



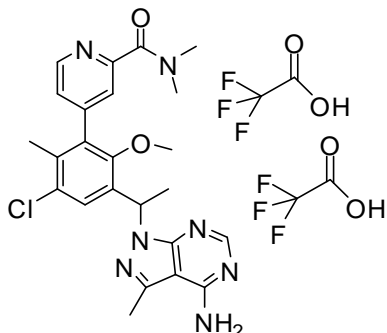
Стадія 4. 1-(1-(3-бром-5-хлор-2-етокси-4-метилфеніл)етил)-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін

Суміш 3-бром-1-хлор-5-(1-хлоретил)-4-етокси-2-метилбензолу (150 мг, 0,50 ммоль), 3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (110 мг, 0,76 ммоль), йодиду калію (9 мг, 0,05 ммоль) і карбонату цезію (330 мг, 1,0 ммоль) в N,N-диметилформаміді (4 мл) перемішували при 140 °C протягом 1 год. Суміш розводили метиленхлоридом, промивали нас.  $\text{NaHCO}_3$ , водою, сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищували шляхом хроматографії на силікагелі, елюючи сумішами від 0 до 70 %  $\text{EtOAc}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (103 мг, 50 %). РХМС: розрахунок для  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrClN}_5\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=423,1$ ; експеримент: 423,0. Рацемічні продукти розміщували в стовпчику Phenomenex Lux-Cellulose 1 (21,1 × 250 мм, розмір частинок 5 мікрон), елювали 4 % етанолом в гексанах з витратою 18 мл/хв, ~13 мг/проба, з отриманням двох енантіомерів. Пік 1, час утримання: 8,64 хв.; пік 2, час утримання: 10,64 хв.

Стадія 5. Біс(2,2,2-трифторацетат) 5-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіколінамід

Суміш 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-етокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (25 мг, 0,061 ммоль) (перший пік, отриманий після хірального розділення на попередній стадії), N,N-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)піридин-2-карбоксаміду (25 мг, 0,09 ммоль), карбонату натрію (13 мг, 0,12 ммоль) і комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) з дихлорметаном (1:1) (9,9 мг, 0,012 ммоль) в суміші ацетонітрил (0,8 мл)/вода (0,3 мл) дегазували  $\text{N}_2$ , а потім перемішували при 95 °C протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури фільтрували суміш і очищували фільтрат шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,05 % трифтороцтової кислоти, з витратою 30 мл/хв) з отриманням цільового продукту у вигляді біс-солі ТФУ (2,3 мг, 5 %). Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера. РХМС: розрахунок для  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClN}_7\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=494,2$ ; експеримент: 494,2.

Приклад 200. Біс(2,2,2-трифторацетат) 4-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіколінамід



Стадія 1. 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}піридин-2-карбонітрил

Суміш 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (пік 1, отриманий на стадії 4 прикладу 167, 322 мг, 0,76 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)піридин-2-карбонітрилу (210 мг, 0,91 ммоль, отримували в Combi-Blocks, кат.№ PN-0143), карбонату натрію (130 мг, 1,2 ммоль) і комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) з дихлорметаном (1:1) (99 мг, 0,12 ммоль) в суміші ацетонітрил (5 мл)/вода (2 мл) дегазували  $\text{N}_2$  і перемішували реакційну суміш при 95 °C протягом 2 год. Розводили суміш метиленхлоридом, промивали нас.  $\text{NaHCO}_3$ , водою, сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували. Продукт (0,28 г, 85 %) очищували шляхом хроматографії, елюючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (макс. частка  $\text{MeOH}$  6 %). РХМС: розрахунок для  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_7\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=434,1$ ; експеримент: 434,1.

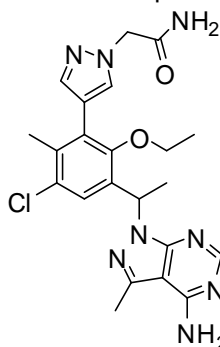
Стадія 2. Дигідрохлорид 4-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)піколінової кислоти

В суміш 4-(3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)піридин-2-карбонітрилу (0,250 г, 0,576 ммоль) в етанолі (4,0 мл) додавали 1,0M гідроксид натрію (2,9 мл, 2,9 ммоль) і отриману суміш гріли при 95 °C протягом 6 год. Після цього додавали конц.  $\text{HCl}$  для доведення рН до ~3. Видаляли розчинник і використовували залишок на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС: розрахунок для  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClN}_6\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=453,1$ ; експеримент: 453,2.

Стадія 3. Біс(2,2,2-трифторацетат) 4-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіколінамід

До розчину 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}піридин-2-карбонової кислоти (250 мг, 0,552 ммоль) і гексафторфосфату бензотріазол-1-ілокситріс(диметиламіно)фосфонію (370 мг, 0,83 ммоль) в N,N-диметилформаміді (4 мл) при 0 °С додавали 2,0 М диметиламін в ТГФ (2,0 мл, 4,0 ммоль), потім додавали триетиламін (0,23 мл, 1,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 год. Неочищену суміш очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,05 % трифтороцтової кислоти, з витратою 30 мл/хв) з отриманням цільового продукту у вигляді біс-солі ТФУ. Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера. РХМС: розрахунок для  $C_{24}H_{27}ClN_7O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=480,2; експеримент: 480,2. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 500 МГц) δ 8,67 (шир.s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 6,32 (q, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,80 (d, 3H) ppm.

Приклад 203. 2-(4-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-1Н-піразол-1-іл)ацетамід



Стадія 1. Трет-бутил-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-іл]ацетат

До розчину 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1Н-піразолу (0,39 г, 2,0 ммоль) в N,N-диметилформаміді (6,0 мл) при 0 °С додавали 1,0М трет-бутоксид калію в ТГФ (2,4 мл, 2,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Після охолодження до 0 °С в суміш додавали трет-бутилбромацетат (0,5 мл, 3 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., потім розводили етилацетатом, промивали нас. NaHCO<sub>3</sub>, водою, сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Продукт (0,5 г, 81 %) очищували шляхом хроматографії, елюючи сумішами гексани/EtOAc (макс. частка EtOAc 30 %). РХМС: розрахунок для  $C_{15}H_{26}BN_2O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=309,2; експеримент: 309,1.

Стадія 2. Трет-бутил-(4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-1Н-піразол-1-іл)ацетат

Суміш 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-етокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (70 мг, 0,16 ммоль) (перший пік, отриманий на стадії 4 прикладу 195), трет-бутил-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-іл]ацетату (65 мг, 0,21 ммоль), карбонату натрію (30 мг, 0,28 ммоль) і комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) з дихлорметаном (1:1) (23 мг, 0,028 ммоль) в суміш ацетонітрил (3 мл)/вода (0,7 мл) дегазували N<sub>2</sub>, а потім перемішували при 95 °С протягом 2 год. Суміш розводили метиленхлоридом, промивали нас. NaHCO<sub>3</sub>, водою, сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Продукт (65 мг, 78 %) очищували шляхом хроматографії, елюючи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (макс. частка MeOH 5 %). РХМС: розрахунок для  $C_{26}H_{33}ClN_7O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=526,2; експеримент: 526,3.

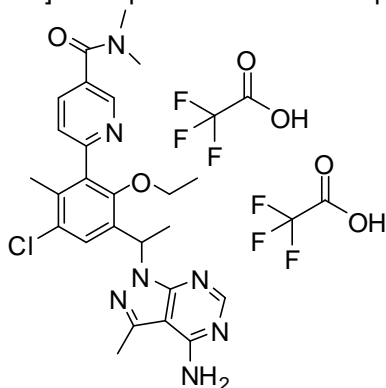
Стадія 3. Біс-трифторацетат (4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-1Н-піразол-1-іл)оцтової кислоти

До розчину трет-бутил-(4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-1Н-піразол-1-іл)ацетату (0,065 г, 0,12 ммоль) в метиленхлориді (0,5 мл) додавали трифтороцтову кислоту (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Видаляли розчинник з отриманням неочищеного продукту, який використовували на наступній стадії. РХМС: розрахунок для  $C_{22}H_{25}ClN_7O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=470,2; експеримент: 470,1.

Стадія 4. 2-(4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-1Н-піразол-1-іл)ацетамід

До розчину біс-трифторацетату (4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-1Н-піразол-1-іл)оцтової кислоти (10 мг, 0,021 ммоль) і гексафторфосфату бензотріазол-1-ілокситріс(диметиламіно)-фосфонію (10 мг, 0,03 ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,7 мл) при кімнатній температурі додавали карбонат амонію (20 мг, 0,21 ммоль), потім триетиламін (8,8 мкл, 0,064 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 год. Неочищену суміш очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 30 мл/хв) з отриманням цільового продукту (2,5 мг, 25 %). Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера. РХМС: розрахунок для  $C_{22}H_{26}ClN_8O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=469,2; експеримент: 469,2.

Приклад 208. Біс(трифторацетат) 6-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилнікотинамід



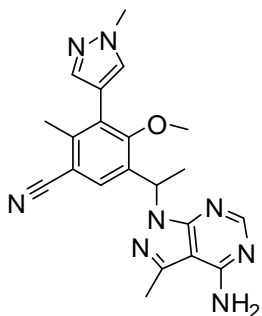
Стадія 1. 1-{1-[5-хлор-2-етокси-4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)феніл]етил}-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін

1-[1-(3-Бром-5-хлор-2-етокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін (0,050 г, 0,12 ммоль, пік 1, отриманий на стадії 4 прикладу 195) поєднували в пробірці для мікрохвильового реактора з ацетатом калію (0,035 г, 0,35 ммоль) і 4,4,5,5,4',4',5',5'-октаметил-[2,2']би[1,3,2]диоксабороланілом (0,060 г, 0,24 ммоль) в диметилсульфоксиді (0,44 мл) при кімнатній температурі. Отриману суміш дегазували азотом, а потім додавали комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) з дихлорметаном (1:1) (0,01 г, 0,01 ммоль). Реакційну суміш нагрівали на масляній бані до 105 °С протягом ночі. Суміш залишали охолоджувати, потім поміщали в етилацетат і промивали водою, сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Продукт (15 мг, 20 %) очищували шляхом хроматографії, елюючи  $CH_2Cl_2/MeOH$  (макс. частка MeOH 10 %). РХМС: розрахунок для  $C_{23}H_{32}BClN_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=472,2; експеримент: 472,3.

Стадія 2. Біс(трифторацетат) 6-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилнікотинамід

Суміш 1-{1-[5-хлор-2-етокси-4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)феніл]етил}-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (15 мг, 0,032 ммоль), 6-хлор-N,N-диметилнікотинамід (12 мг, 0,064 ммоль), карбонату натрію (9,0 мг, 0,085 ммоль) і комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) з дихлорметаном (1:1) (6,9 мг, 0,0085 ммоль) в суміші ацетонітрил (0,9 мл)/вода (0,2 мл) дегазували  $N_2$ , а потім перемішували при 95 °С протягом ночі. Неочищену суміш очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,05 % трифтороцтової кислоти, з витратою 30 мл/хв) з отриманням цільового продукту у вигляді солі ТФУ (2 мг, 9 %). Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера. РХМС: розрахунок для  $C_{25}H_{29}ClN_7O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=494,2; експеримент: 494,2.

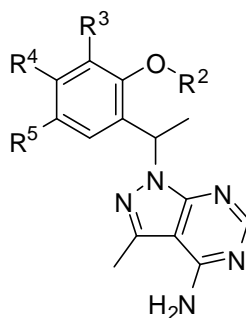
Приклад 209. 5-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-4-метокси-2-метил-3-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)бензонітрил



- Попередньо отриманий каталізатор (0,05 мл, отримували в прикладі 40) додавали в суміш 1-{1-[5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)феніл]етил}-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (7,7 мг, 0,019 ммоль), цинку (0,54 мг, 0,0082 ммоль) і ціаніду цинку (2,2 мг, 0,019 ммоль) в N,N-диметилацетаміді (0,3 мл). Суміш 3 рази дегазували азотом. Реакційну суміш гріли при 120 °C протягом 1,5 год. Неочищену суміш очищували шляхом ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 30 мл/хв) з отриманням цільового продукту (2,1 мг, 27 %). Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера. РХМС: розрахунок для C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>8</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=403,2; експеримент: 403,2.

Експериментальні способи і дані мас-спектрів (МС), отримані шляхом РХМС, для сполук, наведених нижче, узагальнені в таблиці 1.

Таблиця 1

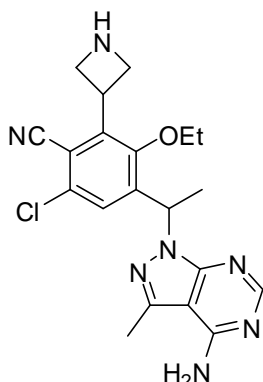


Пр.	Назва	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>3</sup>	Сіль	Спос. <sup>1</sup>	МС [M+H] <sup>+</sup>
168	1-(1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(піримідин-5-іл)феніл)етил)-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін <sup>2</sup>	Me	Me	Cl		2ТФУ	167	425,1
169	1-(1-(3-(2-амінопіримідин-5-іл)-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил)-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін <sup>2</sup>	Me	Me	Cl			167	425,1

<sup>1</sup>Синтезували згідно з експериментальним способом отримання зазначеної сполуки;

<sup>2</sup>Виділяли сполуку у вигляді окремого енантіомера.

- 15 Приклад 212. 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-6-хлор-3-етоксibenзонітрил



Стадія 1. 1-(5-хлор-2-етокси-4-фтор-3-йодфеніл)етанон

Цільову сполуку отримували з 90 % виходом згідно способу, описаного на стадії 3 прикладу 13, з утворенням рацемічної проміжної сполуки з використанням йодетану замість йодметану в якості вихідної речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,68 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 3,94 (q,  $J=7,0$  Гц, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,48 (t,  $J=7,0$  Гц, 3H). РХМС: розрахунок для  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClFIO}_2$  ( $M+H$ ) $^+$ :  $m/z=342,9$ , 344,9; експеримент: 342,9, 344,8.

Стадія 2. 4-ацетил-6-хлор-3-етокси-2-йодбензонітрил

Розчин 1-(5-хлор-2-етокси-4-фтор-3-йодфеніл)етанону (7,3 г, 21 ммоль) в  $N,N$ -диметилформаміді (80 мл) обробляли ціанідом калію (2,1 г, 32 ммоль) і перемішували при 40 °С протягом 5 год. Реакційну суміш розводили етилацетатом і виливали в суміш насичений розчин бікарбонату натрію/вода (1:1). Відокремлювали органічний шар, промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, сушили сульфатом магнію, фільтрували і концентрували з отриманням неочищеної коричневої маслянистої рідини. Неочищену речовину очищували шляхом колонкової флеш-хроматографії з використанням етилацетату в гексанах (0 % - 30 %) з отриманням цільового продукту (6,1 г, 81 %) у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,57 (s, 1H), 3,93 (q,  $J=7,0$  Гц, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,47 (t,  $J=7,0$  Гц, 3H). РХМС: розрахунок для  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClINO}_2$  ( $M+H$ ) $^+$ :  $m/z=349,9$ ; експеримент: 349,9.

Стадія 3. Трет-бутил-3-(3-ацетил-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл)азетидин-1-карбоксилат

В колбу додавали цинк (4,60 г, 70,3 ммоль) і висушений в пічці цілитель (870 мг) і нагрівали колбу з використанням фену в глибокому вакуумі протягом 5 хвилин, а потім повторно заповнювали азотом. Додавали  $N,N$ -диметилацетамід (57 мл), потім 1,2-диброметан (430 мкл, 5,0 ммоль) і суміш гріли при 70 °С протягом 10 хвилин, а потім охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш обробляли, додаючи по краплям хлортриметилсілан (630 мкл, 5,0 ммоль), і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш обробляли, додаючи по краплям розчин трет-бутил-3-йодазетидин-1-карбоксилату (18 г, 62 ммоль) в  $N,N$ -диметилацетаміді (28 мл), (підтримували внутрішню температуру нижче 40 °С з використанням водяної бані) і гріли при 40 °С протягом 2 год. Цинк-йод-місткий реагент (переносили за допомогою канюлі) відфільтровували через пластмасовий фільтр (який закривали відповідним чином для запобігання впливу зовнішньої атмосфери) безпосередньо в чисту суху колбу, яку продували азотом. Реакційну суміш обробляли тріс(добензіліденацетон)дипаладієм (0) (720 мг, 0,79 ммоль) і три-(2-фурил)фосфіном (370 мг, 1,6 ммоль) і дегазували азотом протягом декількох хвилин. Реакційну суміш швидко обробляли розчином 4-ацетил-6-хлор-3-етокси-2-йодбензонітрилу (14 г, 41 ммоль) в  $N,N$ -диметилацетаміді (130 мл) (дегазованим азотом) і гріли при 70 °С протягом 2 год. Реакційну суміш виливали в насичений розчин хлориду амонію і екстрагували етилацетатом (3×300 мл). Поєднані органічні екстракти промивали водою (4×500 мл) і сольовим розчином (1×500 мл), сушили сульфатом магнію, фільтрували і концентрували з отриманням неочищеної темної маслянистої рідини. Неочищену речовину очищували шляхом колонкової флеш-хроматографії з використанням етилацетату в гексанах (5 % - 45 %) з отриманням цільового продукту (14 г, 88 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,46 (s, 1H), 4,42 - 4,20 (m, 5H), 3,80 (q,  $J=7,0$  Гц, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,37 (t,  $J=7,0$  Гц, 3H). РХМС: розрахунок для  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClIN}_2\text{O}_4$  ( $[M-(t\text{-Bu})+H]^+$ ):  $m/z=323,1$ ; експеримент: 323,0.

Стадія 4. Трет-бутил-3-[3-хлор-2-ціано-6-етокси-5-(1-гідроксиетил)феніл]азетидин-1-карбоксилат

Розчин (3aS)-1-метил-3,3-дифенілтетрагідро-3H-піроло[1,2-c][1,3,2]оксазаборолу (9,7 г, 35 ммоль) в тетрагідрофурані (100 мл) обробляли 1,0М комплексом боран-ТГФ в тетрагідрофурані (42 мл, 42 ммоль) і перемішували при 20 °С протягом 15 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до -30 °С і повільно обробляли розчином трет-бутил-3-(3-ацетил-5-хлор-6-ціано-2-

етоксифеніл)азетидин-1-карбоксилату (13 г, 35 ммоль) в тетрагідрофурані (110 мл). Колбу, що містить вихідний кетон, промивали додатково кількістю тетрагідрофурану (20 мл) і вміст додавали в реакційну суміш. Реакційну суміш нагрівали до 0 °С протягом 30 хвилин і перемішували при 0 °С протягом 15 хвилин. Реакцію гасили водою при 0 °С, суміш виливали в насичений розчин бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Відокремлювали водний шар і екстрагували етилацетатом. Поєднані органічні шари промивали водою і сольовим розчином, сушили сульфатом магнію, фільтрували і концентрували з отриманням неочищеної темної маслянистої рідини. Неочищену речовину очищували шляхом колонкової флеш-хроматографії з використанням етилацетату в гексанах (0 % - 70 %) з отриманням цільового продукту (10,4 г, 78 %) у вигляді жовтої піни, що являла собою суміш 98:2 енантіомерів (час утримання = 7,73 хв. і 9,41 хв.; стовпчик ChiralPak AD-H, 4,6×150 мм, розмір частинок 5 мікрон, елюювали 5 % етанолом в гексанах з витратою 1 мл/хв). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,56 (s, 1H), 5,15 - 5,07 (m, 1H), 4,41 - 4,17 (m, 5H), 3,74 (q, J=7,0 Гц, 2H), 2,12 (d, J=3,7 Гц, 1H), 1,49 - 1,37 (m, 15H). РХМС: розрахунок для C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> ([M-(t-Bu)+H]<sup>+</sup>): m/z=325,1; експеримент: 325,1.

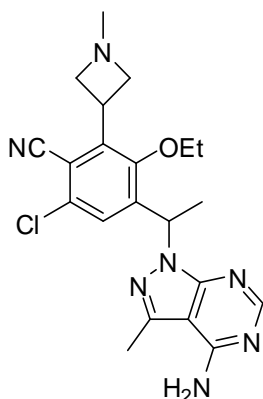
Стадія 5. Трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл}азетидин-1-карбоксилат

Розчин трет-бутил-3-[3-хлор-2-ціано-6-етокси-5-(1-гідроксиетил)феніл]азетидин-1-карбоксилату (суміш 98:2 енантіомерів, отримана на стадії 4) (10 г, 27 ммоль) в метиленхлориді (260 мл) при 0 °С обробляли триетиламіном (11 мл, 82 ммоль), потім ангідридом метансульфоїкислоти (7,1 г, 41 ммоль) і перемішували при 0 °С протягом 15 хвилин. Реакційну суміш розводили дихлорметаном і промивали водою і сольовим розчином, сушили сульфатом магнію, фільтрували і концентрували з отриманням неочищеного мезилату, який використовували без додаткового очищення. Розчин неочищеної мезилатної проміжної сполуки в N,N-диметилформаміді (140 мл) обробляли карбонатом цезію (13 г, 41 ммоль) і 3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміном (4,7 г, 31 ммоль) і гріли при 60 °С протягом 1 год. Реакційну суміш розводили водою і екстрагували етилацетатом (3×250 мл). Поєднані органічні шари промивали водою і сольовим розчином, сушили сульфатом магнію, фільтрували і концентрували з отриманням неочищеної маслянистої рідини. Неочищену речовину очищували шляхом колонкової флеш-хроматографії (від 100 % дихлорметану до 70 % ацетонітрилу, що містить суміш 3 % метанолу/30 % дихлорметану) з отриманням цільового продукту (8,7 г, 62 % за 2 стадії) у вигляді жовтої піни, яка являла собою суміш 95:5 енантіомерів (RT=4,29 хв. і 6,00 хв.; стовпчик Phenomenex Lux Cellulose C-1, 4,6×150 мм, розмір частинок 5 мікрон, елюювали 15 % етанолом в гексанах з витратою 1 мл/хв). Зазначену речовину розділяли шляхом хіральної ВЕРХ (стовпчик Phenomenex Lux Cellulose C-1, 21,2×250 мм, розмір частинок 5 мікрон, елюювали 15 % етанолом в гексанах з витратою 10 мл/хв) з отриманням 7,0 г цільової речовини (пік 1, час утримання 8,20 хв). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,24 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,32 (q, J=7,1 Гц, 1H), 5,48 (шир.s, 2H), 4,40 - 4,18 (m, 5H), 4,05 - 3,93 (m, 1H), 3,81 - 3,65 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,81 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,48 (t, J=7,0 Гц, 3H), 1,43 (s, 9H). РХМС: розрахунок для C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=512,2; експеримент: 512,3.

Стадія 6. 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-6-хлор-3-етоксибензонітрил

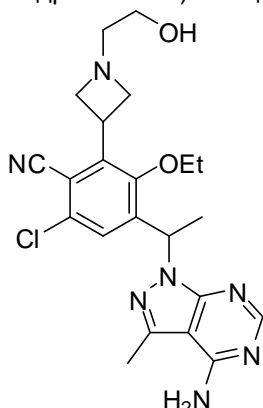
Розчин трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл}азетидин-1-карбоксилату (енантіомер, що відповідає піку 1, отриманий на стадії 5) (2,2 г, 4,2 ммоль) в метиленхлориді (11 мл) обробляли, додаючи по краплям трифтороцтову кислоту (11 мл), і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Концентрували реакційну суміш з отриманням маслянистої рідини, яку повторно концентрували із етанолу (2х) з отриманням залишка. Зазначену речовину розчиняли в мінімальній кількості метанолу, додавали по краплям в льодяний насичений розчин бікарбонату натрію (100 мл) і декілька разів екстрагували сумішшю 2:1 дихлорметан/ізопропанол з отриманням цільового продукту (1,8 г, кількісний вихід), який використовували без додаткового очищення. Невелику кількість цільового продукту очищували шляхом препаративної РХМС (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 60 мл/хв) з отриманням цільового продукту. Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,11 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,23 (q, J=7,0 Гц, 1H), 4,37 - 4,26 (m, 1H), 3,91 - 3,61 (m, 6H), 2,54 (s, 3H), 1,71 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,32 (t, J=7,0 Гц, 3H). РХМС: розрахунок для C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>7</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=412,2; експеримент: 412,1.

Приклад 213. 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-(1-метилазетидин-3-іл)бензонітрил



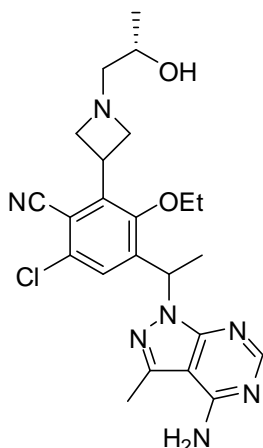
Розчин 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-6-хлор-3-етоксибензонітрилу (хіральна проміжна сполука, отримана на стадії 6 прикладу 212) (0,30 г, 0,73 ммоль) в метанолі (7,3 мл) обробляли формальдегідом (37 % у воді) (0,54 мл, 7,3 ммоль) і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Реакційну суміш обробляли ціаноборгідридом натрію (0,092 г, 1,5 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш розводили метанолом і очищували шляхом препаративної РХМС (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 60 мл/хв) з отриманням цільового продукту (0,16 г, 50 %). Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,27 - 6,18 (m, 1H), 4,10 - 3,98 (m, 1H), 3,96 - 3,86 (m, 2H), 3,83 - 3,74 (m, 1H), 3,72 - 3,64 (m, 1H), 3,10 - 2,98 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,71 (d,  $J=6,9$  Гц, 3H), 1,32 (t,  $J=6,7$  Гц, 3H). РХМС: розрахунок для  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_7\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z=426,2$ ; експеримент: 426,2.

Приклад 219. 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[1-(2-гідроксиетил)азетидин-3-іл]бензонітрил



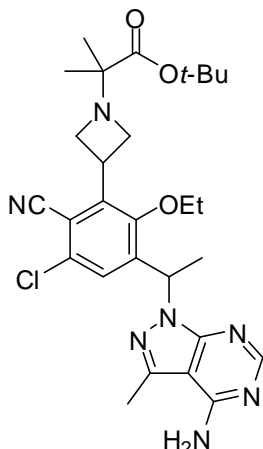
Розчин 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-6-хлор-3-етоксибензонітрилу (300 мг, 0,74 ммоль, хіральна проміжна сполука, отримана в прикладі 212) в тетрагідрофурані (14 мл) обробляли триетиламіном (260 мкл, 1,8 ммоль), потім додавали по краплям 2-брометанол (63 мкл, 0,89 ммоль) і перемішували при 60 °C протягом 6 год. Реакційну суміш обробляли додатково кількістю 2-брометанолу (26 мкл, 0,37 ммоль) і перемішували при 60 °C протягом ще 6 год. Реакційну суміш виливали в насичений розчин бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Концентрували органічний шар і очищували шляхом препаративної РХМС (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 60 мл/хв) з отриманням цільового продукту (0,15 г, 44 %). Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,19 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,36 - 6,25 (m, 1H), 4,48 (шир.s, 1H), 4,19 - 4,07 (m, 1H), 4,04 - 3,94 (m, 2H), 3,91 - 3,82 (m, 1H), 3,81 - 3,72 (m, 1H), 3,20 - 3,08 (m, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,79 (d,  $J=6,8$  Гц, 3H), 1,40 (t,  $J=6,6$  Гц, 3H). РХМС: розрахунок для  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_7\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z=456,2$ ; експеримент: 456,1.

Приклад 220. 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[1-[(2S)-2-гідроксипропіл]азетидин-3-іл]бензонітрил



Розчин 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-6-хлор-3-етоксибензонітрилу (50 мг, 0,12 ммоль, хіральна проміжна сполука, отримана в прикладі 212) в етанолі (1,7 мл) обробляли (S)-(-)-метилоксираном (21 мкл, 0,30 ммоль) і гріли в мікрохвильовому реакторі при 125 °С протягом 15 хвилин. Реакційну суміш розводили метанолом і очищували шляхом препаративної РХМС (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 60 мл/хв) з отриманням цільового продукту (27 мг, 47 %). Виділяли продукт у вигляді окремого діастереомера. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,23 (q, J=6,9 Гц, 1H), 4,35 (d, J=4,5 Гц, 1H), 4,13 - 3,99 (m, 1H), 3,97 - 3,88 (m, 2H), 3,85 - 3,63 (m, 2H), 3,61 - 3,51 (m, 1H), 3,15 - 2,99 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,28 (d, J=5,9 Гц, 2H), 1,71 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (t, J=6,9 Гц, 3H), 1,00 (d, J=6,2 Гц, 3H). РХМС: розрахунок для C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=470,2; експеримент: 470,2.

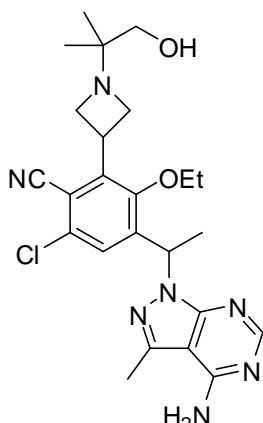
Приклад 236. Трет-бутил-2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл}азетидин-1-іл)-2-метилпропаноат



Розчин 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-6-хлор-3-етоксибензонітрилу (0,38 г, 0,92 ммоль, хіральна проміжна сполука, отримана в прикладі 212) в N,N-диметилформаміді (4,6 мл) обробляли карбонатом калію (0,51 г, 3,7 ммоль), потім трет-бутил-2-бром-2-метилпропаноатом (0,86 мл, 4,6 ммоль) і гріли при 60 °С протягом 3 год. Реакційну суміш виливали в воду і екстрагували етилацетатом. Відокремлювали органічний шар, сушили сульфатом магнію, фільтрували і концентрували з отриманням неочищеної маслянистої рідини. Неочищену речовину очищували шляхом колонкової флеш-хроматографії з використанням метанолу в дихлорметані (0 % - 10 %) з отриманням цільового продукту (0,43 г, 83 %). Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,10 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,22 (q, J=6,8 Гц, 1H), 4,12 - 3,97 (m, 1H), 3,88 - 3,70 (m, 4H), 3,62 - 3,48 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,70 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,33 (t, J=6,9 Гц, 3H), 1,17 (s, 9H), 1,05 (s, 6H). РХМС: розрахунок для C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=554,3; експеримент: 554,3.

Приклад 237. 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[1-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)азетидин-3-іл]бензонітрил





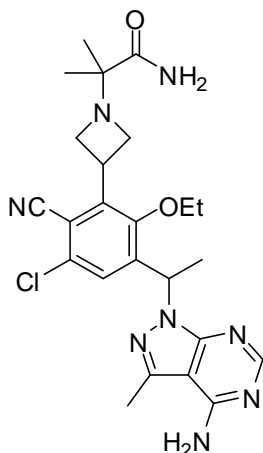
Стадія 1. Біс(трифторацетат) 2-(3-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-ил)етил)-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл)азетидин-1-іл)-2-метилпропанової кислоти

Трет-бутил-2-(3-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-ил)етил)-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл)азетидин-1-іл)-2-метилпропаноат (0,36 г, 0,65 ммоль, хіральна проміжна сполука, отримана в прикладі 236) розчиняли в попередньо змішаному розчині трифтороцтова кислота (3,2 мл)/вода (0,065 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. і при 50 °С протягом 30 хвилин. Концентрували реакційну суміш і повторно концентрували із ацетонітрилу (2х) з отриманням цільового продукту у вигляді в'язкої речовини. В'язку речовину обробляли невеликою кількістю метил-трет-бутилового ефіру і перемішували до утворення твердої речовини. Декантували метил-трет-бутиловий ефір і концентрували залишок з отриманням цільового продукту (0,51 г, 109 %), який використовували без додаткового очищення. РХМС: розрахунок для  $C_{24}H_{29}ClN_7O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=498,2; експеримент: 498,3.

Стадія 2. 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-ил)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[1-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)азетидин-3-іл]бензонітрил

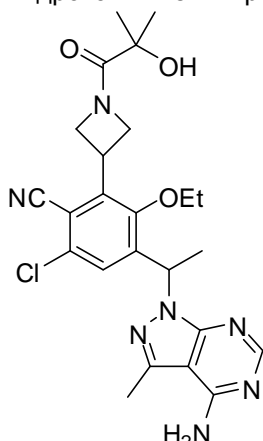
Розчин біс(трифторацетату) 2-(3-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-ил)етил)-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл)азетидин-1-іл)-2-метилпропанової кислоти (0,10 г, 0,16 ммоль) в тетрагідрофурані (0,9 мл) охолоджували до -25 °С, обробляли 4-метилморфоліном (0,072 мл, 0,65 ммоль) і ізобутилхлорформіатом (0,085 мл, 0,65 ммоль) і перемішували при -15 °С протягом 15 хвилин. Реакційну суміш фільтрували через картридж зі змінним фільтром в окрему колбу, що має кругле дно. Потім отриманий розчин охолоджували до -20 °С і по краплям додавали розчин тетрагідроборату натрію (0,031 г, 0,82 ммоль) в мінімальній кількості води. Реакційну суміш перемішували при -15 °С протягом 30 хвилин, виливали в воду і екстрагували етилацетатом. Відокремлювали органічний шар, концентрували, розводили метанолом і очищували шляхом препаративної РХМС (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 30 мл/хв) з отриманням цільового продукту (3,5 мг, 4 %). Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,11 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,35 (шир.s, 2H), 6,23 (q, J=6,7 Гц, 1H), 4,44 - 4,35 (m, 1H), 4,04 - 3,88 (m, 1H), 3,86 - 3,73 (m, 1H), 3,72 - 3,57 (m, 3H), 3,12 (d, J=4,7 Гц, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,71 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,31 (t, J=6,9 Гц, 3H), 0,80 (s, 6H). РХМС: розрахунок для  $C_{24}H_{31}ClN_7O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=484,2; експеримент: 484,2.

Приклад 239. 2-(3-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-ил)етил)-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл)азетидин-1-іл)-2-метилпропанамід



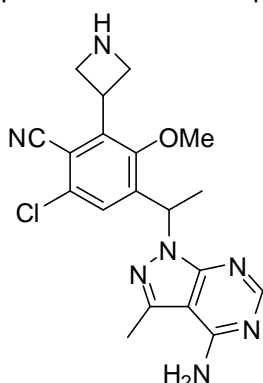
Розчин біс(трифторацетату) 2-(3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-ил)етил]-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл)азетидин-1-іл)-2-метилпропанової кислоти (0,05 г, 0,069 ммоль, хіральна проміжна сполука, отримана на стадії 1 прикладу 237) і 2,0М аміаку в етанолі (0,17 мл, 0,34 ммоль) в N,N-диметилформаміді (1 мл) обробляли триетиламіном (0,048 мл, 0,35 ммоль) і гексафторфосфатом бензотріазол-1-ілокситріс(диметиламіно)фосфонію (0,046 г, 0,10 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакцію гасили декількома краплями води, суміш розводили метанолом і очищували шляхом препаративної РХМС (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 60 мл/хв) з отриманням цільового продукту (25 мг, 73 %). Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,11 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,23 (q, J=7,0 Гц, 1H), 4,09 - 3,96 (m, 1H), 3,84 - 3,61 (m, 4H), 3,39 - 3,34 (m, 1H), 3,32 - 3,28 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,71 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,31 (t, J=6,9 Гц, 3H), 1,02 (s, 6H). РХМС: розрахунок для C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=497,2; експеримент: 497,3.

Приклад 247. 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[1-(2-гідрокси-2-метилпропанол)азетидин-3-іл]бензонітрил



Розчин 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-6-хлор-3-етоксибензонітрилу (0,04 г, 0,097 ммоль, хіральна проміжна сполука, отримана в прикладі 212) і 2-гідрокси-2-метилпропанової кислоти (0,012 г, 0,12 ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,54 мл) обробляли триетиламіном (0,034 мл, 0,24 ммоль), потім гексафторфосфатом О-(бензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію (0,048 г, 0,13 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розводили метанолом і ацетонітрилом і очищували шляхом препаративної РХМС (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами метанол/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 60 мл/хв) з отриманням цільового продукту (7 мг, 14 %). Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,11 (s, 1H), 7,54 (d, J=4,5 Гц, 1H), 6,25 (q, J=7,2 Гц, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,88 - 4,77 (m, 1H), 4,73 - 4,60 (m, 1H), 4,50 - 4,35 (m, 1H), 4,29 - 4,09 (m, 2H), 3,85 - 3,73 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,37 (t, J=6,3 Гц, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,22 (s, 3H). РХМС: розрахунок для C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>7</sub>NO<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=498,2; експеримент: 498,2.

Приклад 261. 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-6-хлор-3-метоксибензонітрил



Стадія 1. 4-ацетил-6-хлор-2-йод-3-метоксибензонітрил

Розчин 1-(5-хлор-4-фтор-3-йод-2-метоксифеніл)етанону (проміжна сполука, отримана на стадії 3 прикладу 13) (18 г, 54 ммоль) в N,N-диметилформаміді (200 мл) обробляли ціанідом

калію (5,2 г, 81 ммоль) і перемішували при 40 °С протягом 6 год. Реакційну суміш розводили етилацетатом і виливали в суміш насичених розчин бікарбонату натрію/вода (1:1). Відокремлювали органічний шар, промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, сушили сульфатом магнію, фільтрували і концентрували з отриманням неочищеної коричневої маслянистої рідини. Неочищену речовину очищували шляхом колонкової флеш-хроматографії з використанням етилацетату в гексанах (0 % - 30 %) з отриманням цільового продукту (11 г, 61 %) у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,60 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). PXMC: розрахунок для  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClINO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z=335.9$ ; експеримент: 335.9.

Стадія 2. Трет-бутил-3-(3-ацетил-5-хлор-6-ціано-2-метоксифеніл)азетидин-1-карбоксилат

В колбу додавали цинк (5,0 г, 77 ммоль) і висушений в пічці цілитель (520 мг) і колбу гріли з використанням фену в глибокому вакуумі протягом 5 хвилин, а потім повторно заповнювали азотом. Додавали N,N-диметилацетамід (53 мл), потім 1,2-діброметан (400 мкл, 4,6 ммоль) і суміш гріли при 70 °C протягом 15 хвилин, а потім охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш обробляли, додаючи по краплям хлортриметилсілан (580 мкл, 4,6 ммоль), і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш обробляли, додаючи по краплям розчин трет-бутил-3-йодазетидин-1-карбоксилату (16 г, 58 ммоль) в N,N-диметилацетаміді (26 мл) (підтримували внутрішню температуру нижче 40 °C з використанням водяної бані), і гріли при 40 °C протягом 2 год. Відфільтровували цинк-йод-місткий реагент (переносили через канюлю) через пластмасовий фільтр (який відповідним чином закривали для запобігання впливу зовнішньої атмосфери) безпосередньо в чисту суху колбу, яку продували азотом. Реакційну суміш обробляли тріс(добензиліденацетон)дипаладієм (0) (670 мг, 0,73 ммоль) і три-(2-фурил)фосфіном (340 мг, 1,5 ммоль) і дегазували азотом протягом декількох хвилин. Реакційну суміш швидко обробляли розчином 4-ацетил-6-хлор-2-йод-3-метоксибензонітрилу (13 г, 39 ммоль) в N,N-диметилацетаміді (120 мл) (дегазованим азотом) і гріли при 70 °C протягом 2 год. Реакційну суміш виливали в насичений розчин хлориду амонію і екстрагували етилацетатом (3×300 мл). Поєднані органічні екстракти промивали водою (4×500 мл) і сольовим розчином (1×500 мл), сушили сульфатом магнію, фільтрували і концентрували з отриманням неочищеної темної маслянистої рідини. Неочищену речовину очищували шляхом колонкової флеш-хроматографії з використанням етилацетату в гексанах (5 % - 40 %) з отриманням цільового продукту (12 г, 85 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,79 (s, 1H), 4,39 - 4,29 (m, 1H), 4,28 - 4,11 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

Стадія	3.	Трет-бутил-3-[3-хлор-2-ціано-5-(1-гідроксиетил)-6-метоксифеніл]азетидин-1-карбоксилат
--------	----	---

Розчин (3aS)-1-метил-3,3-дифенілтетрагідро-3Н-піроло[1,2-с][1,3,2]оксазаборолу (4,3 г, 16 ммоль) в тетрагідрофурані (46 мл) обробляли 1,0М комплексом боран-ТГФ в тетрагідрофурані (19 мл, 19 ммоль) і перемішували при 20 °С протягом 15 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до -30 °С і повільно обробляли розчином трет-бутил-3-(3-ацетил-5-хлор-6-ціано-2-метоксифеніл)азетидин-1-карбоксилату (5,7 г, 16 ммоль) в тетрагідрофурані (49 мл). Колбу, що містить вихідний кетон, промивали додатковою кількістю тетрагідрофурану (9 мл) і вміст додавали в реакційну суміш. Після завершення додавання температура реакційної суміші складала -20 °С. Реакційну суміш нагрівали до -5 °С протягом 30 хвилин. Реакцію гасили водою при 0 °С, суміш виливали в насичений розчин бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Відокремлювали водний шар і екстрагували етилацетатом. Поєднані органічні шари промивали водою і сольовим розчином, сушили сульфатом магнію, фільтрували і концентрували з отриманням неочищеної темної маслянистої рідини. Неочищену речовину очищували шляхом колонкової флеш-хроматографії з використанням етилацетату в гексанах (0 % - 100 %) з отриманням цільового продукту (5,5 г, 97 %) у вигляді бежевої піни, яка представляла собою суміш 97:3 енантимерів (час утримання = 12,19 хв. і 13,18 хв.; стовпчик Phenomenex Lux Cellulose C-2, 4,6×150 мм, розмір частинок 5 мікрон, елюювали 8 % етанолом в гексанах з витратою 1 мл/хв). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,62 (s, 1H), 5,48 (d, J=4,6 Гц, 1H), 5,00 - 4,90 (m, 1H), 4,43 - 4,31 (m, 1H), 4,30 - 4,10 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,29 (d, J=6,4 Гц, 3H). РХМС: розрахунок для C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> ([M-(t-Bu)+H]<sup>+</sup>); m/z=311,1; експеримент: 311,1.

Стадія 4. Трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-метоксифеніл}азетидин-1-карбоксилат

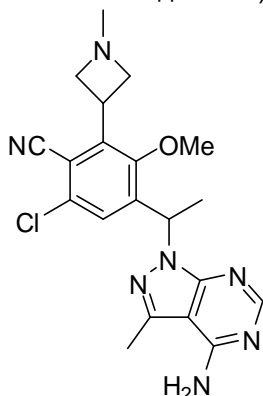
Розчин трет-бутил-3-[3-хлор-2-ціано-5-(1-гідроксиетил)-6-метоксифеніл]азетидин-1-карбоксилату (8,6 мг, 23 ммоль) (суміш 97:3 енантіомерів, отримана на стадії 3) в метиленхлориді (220 мл) при 0 °С обробляли триетиламіном (8,2 мл, 59 ммоль), потім ангідридом метансульфокислоти (6,1 г, 35 ммоль) і перемішували при 0 °С протягом 15 хвилин. Реакційну суміш розводили дихлорметаном і промивали водою і сольовим розчином, сушили сульфатом магнію, фільтрували і концентрували з отриманням неочищеного мезилату, який

використовували без додаткового очищення. Розчин проміжного неочищеного мезилату в N,N-диметилформаміді (82 мл) охолоджували до 0 °С, обробляли гідридом натрію (1,2 г, 30 ммоль), (60 % в мінеральному маслі) і перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин. Реакційну суміш обробляли, додаючи по краплям розчин трет-бутил-3-(3-хлор-2-ціано-6-метокси-5-{1-  
 5 [(метилсульфоніл)окси]-етил}феніл)азетидин-1-карбоксилату (11 г, 24 ммоль) в N,N-диметилформаміді (170 мл) протягом 10 хвилин, і перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин і гріли при 50 °С протягом 1 год. Реакційну суміш розводили водою і насиченим розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (3×200 мл). Поєднані органічні екстракти промивали водою (4×150 мл) і сольовим розчином, сушили сульфатом магнію, фільтрували і  
 10 концентрували з отриманням неочищеної маслянистої рідини. Неочищену речовину очищували шляхом колонкової флеш-хроматографії (від 2 % метанолу/98 % дихлорметану до 7 % метанолу/93 % дихлорметану [дихлорметан містив 0,5 % триетиламіну]) з отриманням цільового продукту (9,1 г, 77 % за 2 стадії) у вигляді суміші 9:1 енантіомерів. Отриману речовину розділяли шляхом хіральної ВЕРХ (час утримання = 5,81 хв. і 8,94 хв.; стовпчик Chiracel AD-H, 20×250 мм, розмір частинок 5 мікрон, елюювали 10 % етанолом в гексанах з витратою 18 мл/хв, 10 мг/проба) з отриманням 6,9 г цільової речовини, що відповідає піку 1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,11 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,25 (q, J=7,0 Гц, 1H), 4,45 - 4,33 (m, 1H), 4,27 - 4,13 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,37 (s, 9H). РХМС: розрахунок для C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> ([M-(t-Bu)+H]<sup>+</sup>: m/z=442,1; експеримент: 442,1.

20 Стадія 5. 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-6-хлор-3-метоксибензонітрил

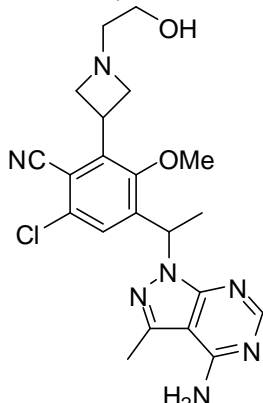
Розчин трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-метоксифеніл}азетидин-1-карбоксилату (1,7 г, 3,3 ммоль) в метиленхлориді (30 мл) обробляли трифтороцтовою кислотою (20 мл) і перемішували при кімнатній температурі  
 25 протягом 20 хвилин. Концентрували реакційну суміш з отриманням залишка, який розводили метанолом (50 мл) і насиченим розчином бікарбонату натрію (50 мл). Отриманий водний розчин розводили сольовим розчином (50 мл) і екстрагували сумішшю 5:1 дихлорметан/ізопропанол (5×100 мл). Поєднані органічні екстракти сушили над сульфатом натрію і концентрували з отриманням цільового продукту (1,4 г, 97 %). Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера.  
 30 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (шир.s, 2H), 6,24 (q, J=6,9 Гц, 1H), 4,40 - 4,26 (m, 1H), 3,90 - 3,68 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,72 (d, J=7,1 Гц, 3H). РХМС: розрахунок для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>7</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=398,1; експеримент: 398,1.

Приклад 262. 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-метокси-2-(1-метилазетидин-3-іл)бензонітрил



35 Розчин 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-6-хлор-3-метоксибензонітрилу (хіральна проміжна сполука, отримана в прикладі 261) (50 мг, 0,13 ммоль) в метанолі (3 мл) обробляли ціаноборгідридом натрію (20 мг, 0,31 ммоль), потім формальдегідом (37 % у воді) (37 мкл, 0,50 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі  
 40 протягом 20 хвилин. Реакцію гасили оцтовою кислотою (170 мкл, 2,9 ммоль), суміш розводили метанолом і очищували шляхом препаративної РХМС (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 60 мл/хв) з отриманням цільового продукту (30 мг, 58 %). Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (шир.s, 2H), 6,23 (q, J=7,0 Гц, 1H), 4,10 - 3,96 (m, 1H), 3,95 - 3,85 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,05 - 2,94 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,72 (d, J=7,1 Гц, 3H). РХМС: розрахунок для C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>7</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=412,2; експеримент: 412,1.

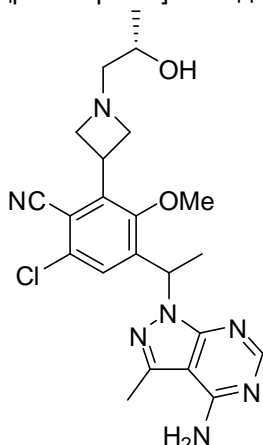
Приклад 268. 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-2-[1-(2-гідроксиетил)азетидин-3-іл]-3-метоксибензонітрил



Розчин 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-6-хлор-3-метоксибензонітрилу (хіральна проміжна сполука, отримана в прикладі 261) (400 мг, 1,0 ммоль) в тетрагідрофурани (14 мл) обробляли триетиламіном (350 мкл, 2,5 ммоль) і 2-брометанолом (85 мкл, 1,2 ммоль) і перемішували при 60 °С протягом ночі. Концентрували реакційну суміш, розводили метанолом і очищували шляхом препаративної РХМС (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 60 мл/хв) з отриманням цільового продукту (0,14 г, 31 %). Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,24 (q, J=6,9 Гц, 1H), 4,41 (t, J=5,4 Гц, 1H), 4,12 - 4,03 (m, 1H), 3,97 - 3,88 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,38 - 3,34 (m, 2H), 3,09 - 3,01 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,41 (t, J=5,9 Гц, 2H), 1,72 (d, J=7,0 Гц, 3H). РХМС: розрахунок для C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=442,2; експеримент: 442,2.

Сполуки згідно прикладам 268 і 269 синтезували із тієї ж хіральної проміжної сполуки, отриманої в прикладі 261. Згідно результатам визначення кристалічної структури сполуки згідно прикладу 269 атом вуглецю в положенні 1 етан-1,1-діїльної групи мав S-конфігурацію. Оскільки сполуку згідно прикладу 268 синтезували із тієї ж хіральної проміжної сполуки, що і в прикладі 269, фахівці в даній області техніки можуть очікувати, що атом вуглецю в положенні 1 етан-1,1-діїльної групи в сполуці згідно прикладу 268 також має S-конфігурацію. Відповідно, припускають, що сполука згідно прикладу 268 являє собою (S)-4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-2-[1-(2-гідроксиетил)азетидин-3-іл]-3-метоксибензонітрил.

Приклад 269. 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-2-{1-[(2S)-2-гідроксипропіл]азетидин-3-іл}-3-метоксибензонітрил



Розчин 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-6-хлор-3-метоксибензонітрилу (хіральна проміжна сполука, отримана в прикладі 261) (2,5 г, 6,3 ммоль) в етанолі (130 мл) обробляли (S)-(-)-метилоксираном (1,1 мл, 16 ммоль) і гріли в мікрохвильовому реакторі при 120 °С протягом 25 хвилин. Концентрували реакційну суміш з отриманням залишка, який очищували шляхом колонкової флеш-хроматографії з використанням метанолу в дихлорметані (0 % - 10 %; метанол містив 0,5 % триетиламіну) і шляхом препаративної РХМС (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 60 мл/хв) з отриманням цільового продукту (0,76 г, 26 %). Виділяли продукт у вигляді окремого діастереомера. <sup>1</sup>Н ЯМР

(300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (шир.s, 2H), 6,23 (q, J=7,0 Гц, 1H), 4,35 (шир.s, 1H), 4,14 - 3,99 (m, 1H), 3,98 - 3,87 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,60 - 3,52 (m, 1H), 3,13 - 2,99 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,28 (d, J=5,9 Гц, 2H), 1,75 - 1,69 (m, 3H), 1,00 (d, J=6,2 Гц, 3H). РХМС: розрахунок для  $C_{22}H_{27}ClN_7O_2$  (M+H) $^+$ : m/z=456,2; експеримент: 456,2.

5 Визначення кристалічної структури сполуки згідно прикладу 269

$C_{22}H_{26}N_7O_2 \cdot CL1 + H_2O$

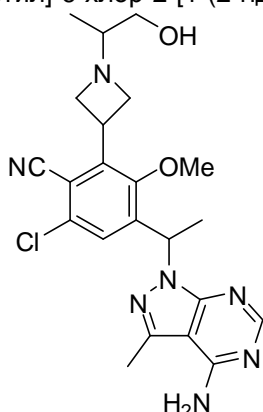
ДАНІ КРИСТАЛІВ:  $C_{22}H_{28}ClF_0N_7O_3$ , із суміші ACN/вода, безкольорові, голчасті,  $\sim 0,500 \times 0,070 \times 0,050$  мм, моноклітинні, C2, a=25,941(7) Å, b=4,9767(13) Å, c=17,787(5) Å, бета = 101,967(4)°, об. = 2246,3(10) Å $^3$ , Z=4, T = -100 °C, маса згідно з формулою = 473,96, щільність = 1,401 г/см $^3$ ,  $\mu(Mo)$  = 0,21 мм $^{-1}$ .

10 ЗБІР ДАНИХ: система Bruker SMART APEX-II CCD, опромінення MoK-альфа, стандартна фокусуєча трубка, потужність анода = 50 кВ x 42 мА, відстань від кристала до платини = 5,0 см, 512x512 пікселей/кадр, центр пучка = (256,13, 253,14), загальне число кадрів = 704, осциляція/кадр = 0,50°, експозиція/кадр = 120,1 сек/кадр, інтеграція SAINT, hkl min/max = (-27, 34, -6, 6, -23, 11), введення даних в shelx=7578, унікальна вибірка даних = 5186, діапазон дватета = від 3,20 до 56,74°, повнота аналізу до 56,74 два-тета = 99,70 %, R(int- $\sigma$ ) = 0,0331, використовували корекцію SADABS.

РІШЕННЯ І УТОЧНЕННЯ: Структуру визначали з використанням XS(Shelxtl), уточнення проводили за допомогою пакета програмного забезпечення shelxtl, уточнення проводили по F $^2$  за допомогою повноматричного методу найменших квадратів, коефіцієнти розсіювання наведені в таблицях Int. Tab. Vol C Tables 4.2.6.8 і 6.1.1.4, кількість даних = 5186, кількість обмежувачів = 2, кількість параметрів = 313, співвідношення дані/параметри = 16,57, критерій відповідності F $^2$ =1,02, індекси R [ $\sigma$  > 4] R1=0,0524, wR2=0,1033, індекси R (всі дані) R1=0,0826, wR2=0,1162, макс. виражений пік і впадина = 0,294 і -0,221 е/Å $^3$ , уточнений параметр Флека = 0,05(8). Всі атоми водня за виключенням атомів водня NH2 і води розглядали як ідеальні з використанням моделі рухомих атомів (riding model).

РЕЗУЛЬТАТИ: Асиметрична ланка містить одну молекулу і одну молекулу води, як показано на фігурі 1, де термічні еліпсоїди наведені з 50 % достовірністю. Передбачена структура була підтверджена. Абсолютну конфігурацію визначали на підставі відомої S-конфігурації атома C21. 30 Визначили, що атом C7 мав S-конфігурацію. Параметр Флека також підтверджує правильність визначення конфігурації. На підставі кристалічної структури вважають, що сполука згідно прикладу 269 являє собою 4-((S)-1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-6-хлор-2-((S)-2-гідроксипропіл)азетидин-3-іл)-3-метоксибензонітрил. Кристалічна структура показана на Фіг. 1.

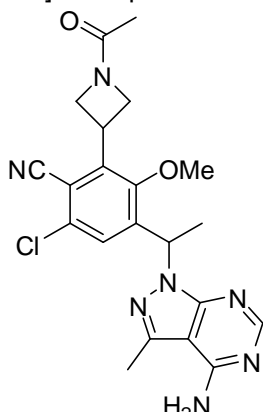
35 Приклади 272 і 273. Діастереомери 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-2-[1-(2-гідрокси-1-метилетил)азетидин-3-іл]-3-метоксибензонітрилу



Розчин 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-6-хлор-3-метоксибензонітрилу (40 мг, 0,10 ммоль) в метанолі (2 мл) обробляли ціаноборгідридом натрію (16 мг, 0,25 ммоль), потім ацетолом (28 мкл, 0,40 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакцію гасили оцтовою кислотою (100 мкл, 1,8 ммоль), суміш розводили метанолом і очищували шляхом препаративної РХМС (стовпчик XBridge C18, елювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 60 мл/хв) з отриманням цільових продуктів у вигляді суміші діастереомерів. Зазначену суміш діастереомерів розділяли шляхом хіральної ВЕРХ (RT=3,70 хв. і 6,58 хв.; стовпчик Phenomenex Lux Cellulose C-4, 21,2x250 мм, розмір частинок 5 мікрон, елювали 20 % етанолом в гексанах з витратою 18 мл/хв, 5 мг/проба) з отриманням цільового ізомера, що відповідає піку 1 (сполука 272) (19 мг, 41 %), і ізомера, що відповідає піку 2 (сполука 273) (23 мг,

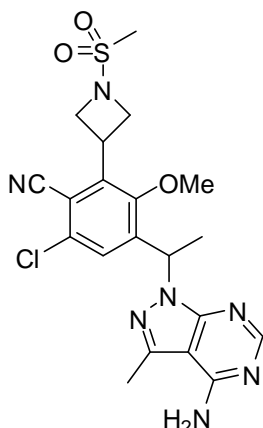
50 %). Пік 1:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,11 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,34 (шир.s, 2H), 6,24 (q,  $J=6,9$  Гц, 1H), 4,43 (t,  $J=5,2$  Гц, 1H), 4,07 - 3,82 (m, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,31 - 3,24 (m, 1H), 3,17 - 3,06 (m, 2H), 3,06 - 2,97 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,21 - 2,11 (m, 1H), 1,72 (d,  $J=7,1$  Гц, 3H), 0,81 (d,  $J=6,3$  Гц, 3H). РХМС: розрахунок для  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_7\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z=456,2$ ; експеримент: 456,2. Пік 2:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,11 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,35 (шир.s, 2H), 6,24 (q,  $J=7,0$  Гц, 1H), 4,43 (t,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,06 - 3,91 (m, 2H), 3,89 - 3,79 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,30 - 3,24 (m, 1H), 3,15 - 3,00 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,21 - 2,10 (m, 1H), 1,72 (d,  $J=7,1$  Гц, 3H), 0,82 (d,  $J=6,2$  Гц, 3H). РХМС: розрахунок для  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_7\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z=456,2$ ; експеримент: 456,2.

Приклад 281. 2-(1-ацетилазетидин-3-іл)-4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-метоксибензонітрил



Розчин 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-6-хлор-3-метоксибензонітрилу (хіральна проміжна сполука, отримана в прикладі 261) (60 мг, 0,15 ммоль) в тетрагідрофурани (2 мл) при 0 °С обробляли триетиламіном (53 мкл, 0,38 ммоль), потім ацетилхлоридом (13 мкл, 0,18 ммоль) і перемішували при 20 °С протягом ночі. Реакційну суміш розводили метанолом і очищували шляхом препаративної РХМС (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 60 мл/хв) з отриманням цільового продукту (39 мг, 59 %). Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,11 (s, 1H), 7,52 (d,  $J=2,5$  Гц, 1H), 7,36 (шир.s, 2H), 6,26 (q,  $J=7,0$  Гц, 1H), 4,57 - 4,36 (m, 3H), 4,30 - 4,21 (m, 1H), 4,18 - 4,08 (m, 1H), 3,71 (d,  $J=3,1$  Гц, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,78 - 1,71 (m, 6H). РХМС: розрахунок для  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_7\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z=440,2$ ; експеримент: 440,1.

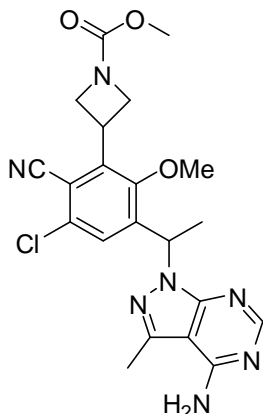
Приклад 285. 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-метокси-2-[1-(метилсульфоніл)азетидин-3-іл]бензонітрил



Розчин 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-6-хлор-3-метоксибензонітрилу (хіральна проміжна сполука, отримана в прикладі 261) (40 мг, 0,10 ммоль) в дихлорметані (1 мл) обробляли триетиламіном (35 мкл, 0,25 ммоль), охолоджували до 0 °С, обробляли метансульфонілхлоридом (9,3 мкл, 0,12 ммоль) і перемішували при 0 °С протягом 1 год. Реакційну суміш розводили метанолом і очищували шляхом препаративної РХМС (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 60 мл/хв) з отриманням цільового продукту (20 мг, 42 %). Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,12 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,35 (шир.s, 2H), 6,25 (q,  $J=7,0$  Гц, 1H), 4,54 - 4,40 (m, 1H), 4,27 - 4,12 (m, 4H), 3,68

(s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,74 (d, J=7,1 Гц, 3H). РХМС: розрахунок для  $C_{20}H_{23}ClN_7O_3S$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: m/z=476,1; експеримент: 476,1.

Приклад 289. Метил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-метоксифеніл}азетидин-1-карбоксилат



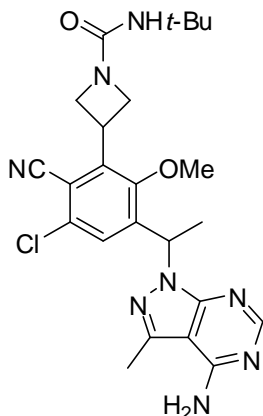
5

Розчин 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-6-хлор-3-метоксибензонітрилу (хіральна проміжна сполука, отримана в прикладі 261) (20 мг, 0,05 ммоль) в дихлорметані (1 мл) обробляли триетиламіном (20 мкл, 0,14 ммоль), потім метилхлорформіатом (4,7 мкл, 0,06 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш розводили метанолом і очищували шляхом препаративної РХМС (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 60 мл/хв) з отриманням цільового продукту (12 мг, 52 %). Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,11 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,34 (шир.s, 2H), 6,25 (q, J=7,0 Гц, 1H), 4,53 - 4,38 (m, 1H), 4,36 - 4,17 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, J=7,1 Гц, 3H). РХМС: розрахунок для  $C_{21}H_{23}ClN_7O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: m/z=456,2; експеримент: 456,1.

10

15

Приклад 292. 3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-метоксифеніл}-N-(трет-бутил)азетидин-1-карбоксамід



20

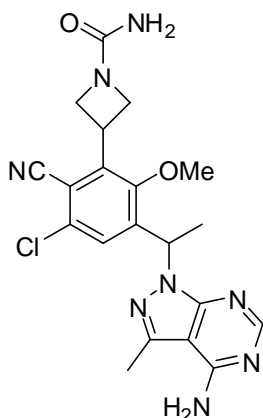
Розчин 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-6-хлор-3-метоксибензонітрилу (хіральна проміжна сполука, отримана в прикладі 261) (20 мг, 0,05 ммоль) в N,N-диметилформаміді (1 мл) обробляли триетиламіном (20 мкл, 0,14 ммоль), потім 2-ізоціанато-2-метилпропаном (7,2 мкл, 0,063 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розводили метанолом і очищували шляхом препаративної РХМС (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 60 мл/хв) з отриманням цільового продукту (16 мг, 64 %). Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера. РХМС: розрахунок для  $C_{24}H_{30}ClN_8O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: m/z=497,2; експеримент: 497,2.

25

30

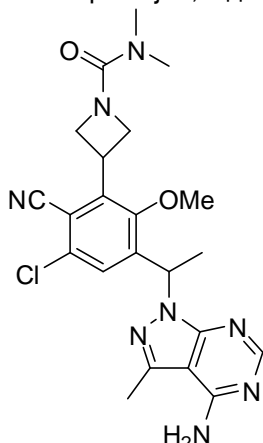
Приклад 293. 3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-метоксифеніл}азетидин-1-карбоксамід





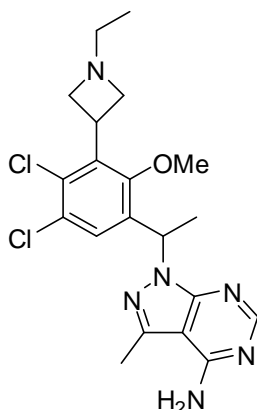
Розчин 3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-метоксифеніл}-N-(трет-бутил)азетидин-1-карбоксаміду (хіральна проміжна сполука, отримана в прикладі 292) (16 мг, 0,032 ммоль) в трифтороцтовій кислоті (2 мл) гріли в мікрохвильовому реакторі при 120 °C протягом 10 хвилин. Реакційну суміш розводили метанолом і очищували шляхом препаративної РХМС (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 60 мл/хв) з отриманням цільового продукту (7 мг, 50 %). Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,12 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,35 (шир.s, 2H), 6,28 (q, J=6,9 Гц, 1H), 5,70 (шир.s, 1H), 4,62 - 4,49 (m, 1H), 4,34 - 4,20 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,78 - 3,49 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, J=7,0 Гц, 3H). РХМС: розрахунок для C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=441,2; експеримент: 441,1.

Приклад 296. 3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-метоксифеніл}-N,N-диметилазетидин-1-карбоксамід



Розчин 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-6-хлор-3-метоксибензонітрилу (хіральна проміжна сполука, отримана в прикладі 261) (40 мг, 0,10 ммоль) в N,N-диметилформаміді (2 мл) обробляли триетиламіном (40 мкл, 0,29 ммоль), потім п-нітрофенілхлорформіатом (23 мкл, 0,13 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш розводили метанолом і очищували шляхом препаративної РХМС (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 60 мл/хв) з отриманням цільового продукту, який неповільно використовували. Розчин проміжного п-нітрофенілкарбамату в тетрагідрофурані (1 мл) обробляли триетиламіном (15 мкл, 0,11 ммоль), потім 1,0M розчином диметиламіну в тетрагідрофурані (150 мкл, 0,15 ммоль) і гріли в закритій пробірці при 60 °C протягом 2 год. Концентрували реакційну суміш, розводили метанолом і очищували шляхом препаративної РХМС (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 60 мл/хв) з отриманням цільового продукту (13 мг, 28 %). Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,11 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,36 (шир.s, 2H), 6,25 (q, J=7,0 Гц, 1H), 4,44 - 4,23 (m, 3H), 4,22 - 4,10 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,76 (s, 6H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, J=7,1 Гц, 3H). РХМС: розрахунок для C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=469,2; експеримент: 469,1.

Приклад 298. 1-{1-[4,5-дихлор-3-(1-етилазетидин-3-іл)-2-метоксифеніл]етил}-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін



#### Стадія 1. 1-(4,5-дихлор-2-гідроксифеніл)етанон

Розчин 3,4-дихлорфенолу [AK Scientific] (30 г, 18 ммоль) в ацетилхлориді (19 мл, 270 ммоль) перемішували при 60 °С протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до 20 °С, обробляли, додаючи частинами трихлорид алюмінію (37 г, 280 ммоль), і гріли при 180 °С протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до 20 °С, і розчин твердів з утворенням твердого блока, який було складно зруйнувати. Зазначену речовину охолоджували до 0 °С і реакцію повільно гасили, додаючи частинами 1М HCl. Твердий блок речовини повільно руйнувався при додаванні достатньої кількості HCl, і отриману гетерогенну суміш перемішували при 20 °С протягом ночі до досягнення однорідності. Відфільтровували тверду речовину, промивали великою кількістю води і сушили у вакуумі з отриманням цільового продукту (38 г, кількісний вихід) в якості бежевої твердої речовини.

#### Стадія 2. 1-(4,5-дихлор-2-гідрокси-3-йодфеніл)етанон

Розчин 1-(4,5-дихлор-2-гідроксифеніл)етанону (12 г, 59 ммоль) в оцтовій кислоті (70 мл) обробляли N-йодсукцинимідом (16 г, 71 ммоль) і перемішували при 90 °С протягом 18 год. Реакційну суміш обробляли додатковою кількістю N-йодсукциниміду (8 г, 36 ммоль) і перемішували при 90 °С протягом 4 год. Концентрували реакційну суміш, розводили етилацетатом і гасили насиченим бікарбонатом натрію до припинення виділення газу. Відокремлювали органічний шар і повторно екстрагували водний шар етилацетатом. Сушили поєднані органічні шари і концентрували з отриманням коричневої твердої речовини. Отриману речовину перекристалізовували із метанолу з отриманням цільового продукту (9,0 г, 46 %) у вигляді бежевої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 13,36 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 2,65 (s, 3H). РХМС: розрахунок для C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>IO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=330,9, 332,9; експеримент: 330,8, 332,9.

#### Стадія 3. 1-(4,5-дихлор-3-йод-2-метоксифеніл)етанон

Розчин 1-(4,5-дихлор-2-гідрокси-3-йодфеніл)етанону (16 г, 47 ммоль) і карбонату калію (17 г, 120 ммоль) в N,N-диметилформаміді (40 мл) обробляли метиліодидом (6,4 мл, 100 ммоль) і перемішували при 60 °С протягом 1 год. Реакційну суміш розводили водою і екстрагували етилацетатом (2х). Поєднані органічні шари сушили сульфатом магнію, фільтрували і концентрували з отриманням неочищеної твердої речовини. Неочищену речовину очищували шляхом колонкової флеш-хроматографії з використанням етилацетату в гексанах (5 % - 30 %) з отриманням цільового продукту (14 г, 84 %) у вигляді помаранчевої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,69 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,60 (s, 3H). РХМС: розрахунок для C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>IO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=344,9, 346,9; експеримент: 344,8, 346,9.

#### Стадія 4. Трет-бутил-3-(3-ацетил-5,6-дихлор-2-метоксифеніл)азетидин-1-карбоксилат

Суспендували цинк (4,5 г, 69 ммоль) з 1,2-диброметаном (420 мкл, 4,9 ммоль) в N,N-диметилформаміді (54 мл). Суміш гріли при 70 °С протягом 10 хвилин, а потім охолоджували до кімнатної температури. По краплям додавали хлортриметилсілан (620 мкл, 4,9 ммоль) і продовжували перемішувати протягом 1 год. Потім додавали розчин трет-бутил-3-йодазетидин-1-карбоксилату (17 г, 61 ммоль) в N,N-диметилформаміді (30 мл) і суміш гріли при 40 °С протягом 1 год., після чого швидко додавали суміш 1-(4,5-дихлор-3-йод-2-метоксифеніл)етанону (14 г, 41 ммоль), тріс(добензиліденацетон)дипаладію (0) (710 мг, 0,77 ммоль) і три-(2-фурил)фосфіну (360 мг, 1,6 ммоль) в N,N-диметилформаміді (120 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш розділяли в етилацетаті і насиченому розчині хлориду амонію. Органічний шар промивали водою, сушили сульфатом магнію, фільтрували і концентрували з отриманням неочищеного залишка, який очищували шляхом колонкової флеш-хроматографії з використанням етилацетату в гексанах (0 % - 25 %) з отриманням цільового продукту (12 г, 77 %). РХМС: розрахунок для C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup>: m/z=396,1; експеримент: 396,0.

Стадія 5. Трет-бутил-3-[2,3-дихлор-5-(1-гідроксиетил)-6-метоксифеніл]азетидин-1-карбоксилат

Розчин трет-бутил-3-(3-ацетил-5,6-дихлор-2-метоксифеніл)азетидин-1-карбоксилату (9,6 г, 26 ммоль) в метанолі (240 мл) при 0 °С обробляли, додаючи частинами тетрагідроборат натрію (1,9 г, 51 ммоль) протягом 5 хвилин, і перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин. Реакцію гасили оцтовою кислотою (7,3 мл, 130 ммоль) при 0 °С і суміш обробляли насиченим розчином бікарбонату натрію (~50 мл). Концентрували реакційну суміш для видалення більшої частини метанолу (до ~60 мл), виливали в насичений розчин бікарбонату натрію (150 мл) і екстрагували етилацетатом (2×200 мл). Поєднані органічні екстракти промивали водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з отриманням цільового продукту (9,6 г, кількісний вихід), який використовували без додаткового очищення. РХМС: розрахунок для  $C_{13}H_{16}Cl_2NO_4$  ( $[M-(t-Bu)+H]^+$ ):  $m/z=320,0$ ; експеримент: 320,0.

Стадія 6. Трет-бутил-3-[2,3-дихлор-5-(1-хлоретил)-6-метоксифеніл]азетидин-1-карбоксилат

До твердого хлорангідриду ціанурової кислоти (2,2 г, 12 ммоль) при кімнатній температурі додавали N,N-диметилформамід (0,92 мл, 12 ммоль) (ДМФ поглинався твердими речовинами). Суміш залишали відстоюватися на 10 хвилин, обробляли метиленхлоридом (60 мл) і перемішували протягом декількох хвилин для руйнування твердої речовини. Реакційну суміш обробляли розчином трет-бутил-3-[2,3-дихлор-5-(1-гідроксиетил)-6-метоксифеніл]азетидин-1-карбоксилату (3,0 г, 8,0 ммоль) в метиленхлориді (30 мл) і перемішували при 35-40 °С протягом 2 год. Реакційну суміш обробляли додатковою кількістю N,N-диметилформаміду (1 мл) і перемішували при 35-40 °С протягом 4 год. Для взаємодії була потрібна додаткова обробка N,N-диметилформамідом (1 мл) при перемішуванні при 35-40 °С протягом ночі, яка забезпечувала завершення взаємодії. Реакційну суміш розводили водою і дихлорметаном. Відокремлювали органічну фазу і промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували з отриманням неочищеного залишка. Неочищену речовину очищували шляхом колонкової флеш-хроматографії з використанням етилацетату в гексанах (5 % - 40 %) з отриманням цільового продукту (2,8 г, 90 %). РХМС: розрахунок для  $C_{13}H_{15}Cl_3NO_3$  ( $[M-(t-Bu)+H]^+$ ):  $m/z=338,0$ , 340,0; експеримент: 337,9, 339,9.

Стадія 7. Трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[4,3-с]піридин-1-іл)етил]-5,6-дихлор-2-метоксифеніл}азетидин-1-карбоксилат

Розчин трет-бутил-3-[2,3-дихлор-5-(1-хлоретил)-6-метоксифеніл]азетидин-1-карбоксилату (1,0 г, 2,5 ммоль) і 3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-аміну (0,43 г, 2,9 ммоль) в N,N-диметилформаміді (23 мл) обробляли карбонатом цезію (1,2 г, 3,8 ммоль) і йодидом калію (42 мг, 0,25 ммоль) і гріли при 100 °С протягом 10 год. Реакційну суміш розводили етилацетатом (75 мл) і водою (25 мл). Відокремлювали водний шар і повторно екстрагували етилацетатом (2×50 мл). Поєднані органічні шари промивали водою, насиченим розчином бікарбонату натрію і сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували з отриманням неочищеного залишка. Неочищену речовину очищували шляхом колонкової флеш-хроматографії з використанням метанолу в дихлорметані (0 % - 10 %) з отриманням цільового продукту (0,97 г, 75 %). РХМС: розрахунок для  $C_{23}H_{29}Cl_2N_6O_3$  ( $M+H^+$ ):  $m/z=507,2$ , 509,2; експеримент: 507,0, 509,0.

Стадія 8. 1-[1-(3-азетидин-3-іл-4,5-дихлор-2-метоксифеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-амін

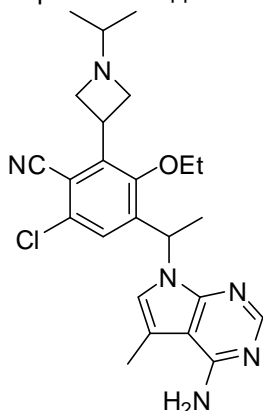
Розчин трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[4,3-с]піридин-1-іл)етил]-5,6-дихлор-2-метоксифеніл}азетидин-1-карбоксилату (0,97 г, 1,9 ммоль) в метиленхлориді (20 мл) обробляли трифтороцтовою кислотою (10 мл) і перемішували при 20 °С протягом 30 хвилин. Концентрували реакційну суміш і розводили залишок метанолом (~20 мл) і обробляли насиченим розчином бікарбонату натрію (до pH~8). Концентрували реакційну суміш для видалення метанолу. Маслянисту рідину, суспендовану у водному шарі, екстрагували сумішшю 5:1 дихлорметан/ізопропанол, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували з отриманням цільового продукту (0,77 г, 99 %), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС: розрахунок для  $C_{18}H_{21}Cl_2N_6O$  ( $M+H^+$ ):  $m/z=407,1$ , 409,1; експеримент: 407,0, 409,0.

Стадія 9. 1-{1-[4,5-дихлор-3-(1-етилазетидин-3-іл)-2-метоксифеніл]етил}-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-амін

Розчин 1-[1-(3-азетидин-3-іл-4,5-дихлор-2-метоксифеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-аміну (40 мг, 0,098 ммоль) в метанолі (2,6 мл) обробляли ціаноборггідридом натрію (15 мг, 0,25 ммоль), потім ацетальдегідом (22 мкл, 0,39 ммоль) і перемішували при 20 °С протягом 20 хвилин. Реакцію гасили оцтовою кислотою (130 мкл, 2,3 ммоль), суміш розводили

метанолом і очищували шляхом препаративної РХМС (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 60 мл/хв) з отриманням цільового продукту у вигляді суміші енантіомерів. Отриману рацемічну суміш розділяли шляхом хіральної ВЕРХ (RT=18,6 хв. і 22,0 хв.; стовпчик Phenomenex Lux Cellulose C-4, 21,2×250 мм, розмір частинок 5 мікрон, елюювали 5 % етанолом в гексанах з витратою 18 мл/хв, 2,5 мг/проба) з отриманням цільового ізомера, що відповідає піку 1 (11 мг, 26 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,11 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,33 (шир.s, 2H), 6,21 (q, J=6,9 Гц, 1H), 3,98 - 3,77 (m, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,92 - 2,83 (m, 1H), 2,79 - 2,72 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,35 - 2,22 (m, 2H), 1,70 (d, J=7,1 Гц, 3H), 0,86 (t, J=7,1 Гц, 3H). РХМС: розрахунок для C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=435,1; експеримент: 435,0.

Приклад 307. 4-[1-(4-аміно-5-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-(1-ізопропілазетидин-3-іл)бензонітрил



Стадія 1. Трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-5-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл}азетидин-1-карбоксилат

Цільову сполуку отримували з 18 % виходом згідно способу, описаного на стадії 5 прикладу 212 (хіральна проміжна сполука), з використанням 5-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-аміну [ACES Pharma] замість 3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну в якості вихідної речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,13 (s, 1H), 6,93 (шир.s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,17 (q, J=7,1 Гц, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,40 - 4,27 (m, 4H), 4,27 - 4,18 (m, 1H), 4,03 - 3,92 (m, 1H), 3,80 - 3,70 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,74 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,40 (t, J=7,0 Гц, 3H). РХМС: розрахунок для C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=511,2; експеримент: 511,2.

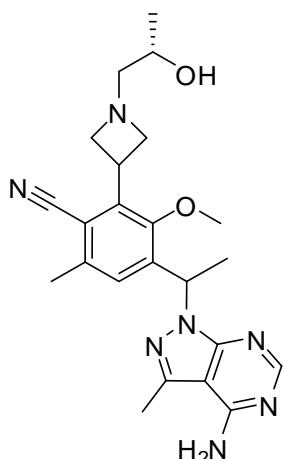
Стадія 2. 4-[1-(4-аміно-5-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-6-хлор-3-етоксибензонітрил

Цільову сполуку отримували з 99 % виходом згідно способу, описаного на стадії 6 прикладу 212, з використанням трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-5-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл}азетидин-1-карбоксилату замість трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл}азетидин-1-карбоксилату в якості вихідної речовини. РХМС: розрахунок для C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>6</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=411,2; експеримент: 411,1.

Стадія 3. 4-[1-(4-аміно-5-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-(1-ізопропілазетидин-3-іл)бензонітрил

Цільову сполуку отримували з 65 % виходом згідно способу, описаного в прикладі 213, з використанням 4-[1-(4-аміно-5-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-6-хлор-3-етоксибензонітрилу замість 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-6-хлор-3-етоксибензонітрилу і ацетону замість формальдегіду в якості вихідних речовин. Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 7,95 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,16 - 7,13 (m, 1H), 6,58 (s, 2H), 6,11 (q, J=7,1 Гц, 1H), 4,04 - 3,67 (m, 5H), 3,04 - 2,92 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,27 - 2,12 (m, 1H), 1,69 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,30 (t, J=6,9 Гц, 3H), 0,85 (dd, J=6,1, 1,8 Гц, 6H). РХМС: розрахунок для C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>6</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=453,2; експеримент: 453,3.

Приклад 315. 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-{1-[(2S)-2-гідроксипропіл]азетидин-3-іл}-3-метокси-6-метилбензонітрил



Стадія 1. 4-ацетил-5-гідрокси-2-метилбензонітрил

1-(4-Бром-2-гідрокси-5-метилфеніл)етанон (8,5 г, 37 ммоль, Alfa Aesar, кат.№ H29125) поєднували с ціанідом цинку (8,7 г, 74 ммоль) в N,N-диметилформаміді (75 мл) дегазували азотом і додавали тріс(дибензиліденацетон)дипаладій (0) (1,0 г, 1,1 ммоль) і (9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфін) (1,5 г, 2,6 ммоль). Реакційну суміш повторно дегазували азотом і нагрівали до 120 °С, проходження взаємодії відслідковували шляхом РХ/МС. Після нагрівання протягом 18 год. взаємодія припинялась, реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури, поміщали в етилацетат і промивали водою (2х), сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували з отриманням неочищеного продукту у вигляді темної бурштинової маслянистої рідини. Продукт очищували шляхом FCC (колонкова флеш-хроматографія) на силікагелі, елюючи з градієнтом сумішами гексан:етилацетат, з отриманням 4-ацетил-5-гідрокси-2-метилбензонітрилу у вигляді твердої речовини (6,3 г, 98 %). РХМС: розрахунок для  $C_{10}H_{10}NO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=176,1; експеримент: 176,2.

Стадія 2. 4-ацетил-3-гідрокси-2-йод-6-метилбензонітрил

4-Ацетил-5-гідрокси-2-метилбензонітрил (6,7 г, 38 ммоль) розчиняли в оцтовій кислоті (80 мл) і додавали N-йодсукцинимід (10 г, 46 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 80 °С на масляній бані, проходження взаємодії відслідковували шляхом РХ/МС. Після нагрівання протягом 4 год. взаємодія припинялась. Суміш залишали охолоджуватися і концентрували у вакуумі з отриманням темної маслянистої рідини. Маслянисту рідину поміщали в етилацетат і промивали водою, бікарбонатом натрію (3х, поки суміш не ставала злегка лужною), сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували з отриманням неочищеного продукту у вигляді темної маслянистої рідини. Продукт очищували шляхом FCC на силікагелі, елюючи з градієнтом сумішами гексан:етилацетат, з отриманням 4-ацетил-3-гідрокси-2-йод-6-метилбензонітрилу у вигляді блідно-жовтої твердої речовини (7,2 г, 62 %). РХМС: розрахунок для  $C_{10}H_9INO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=301,9; експеримент: 301,9.

Стадія 3: 4-ацетил-2-йод-3-метокси-6-метилбензонітрил

4-Ацетил-3-гідрокси-2-йод-6-метилбензонітрил (5,0 г, 17 ммоль) розчиняли в N,N-диметилформаміді (50 мл) і додавали карбонат калію (4,6 г, 33 ммоль) і метиліодид (2,1 мл, 33 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 60 °С, проходження взаємодії відслідковували шляхом РХ/МС. Після нагрівання протягом 2 год. взаємодія припинялась. Суміш залишали охолоджувати, розводили етилацетатом (300 мл) і фільтрували для видалення твердих речовин, що залишилися. Органічний шар промивали водою (3х), сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували з отриманням неочищеного продукту у вигляді темної твердої речовини. Продукт очищували шляхом FCC на силікагелі, елюючи з градієнтом сумішами гексан:етилацетат, з отриманням 4-ацетил-3-метокси-2-йод-6-метилбензонітрилу у вигляді блідно-жовтої кристалічної твердої речовини (5,0 г, 96 %). РХМС: розрахунок для  $C_{11}H_{11}INO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=315,9; експеримент: 316,0.

Стадія 4. Трет-бутил-3-(3-ацетил-6-ціано-2-метокси-5-метилфеніл)азетидин-1-карбоксилат

Цинк (1,70 г, 26,0 ммоль) і цілитель (висушений в печі, 500 мг) сумісно подрібнювали в колбі до отримання гомогенної твердої речовини, колбу нагрівали з використанням фену в глибокому вакуумі протягом 5 хвилин, а потім повторно заповнювали азотом. Тверді речовини суспендували в N,N-диметилацетаміді (4,2 мл) і додавали 1,2-диброметан (0,13 мл, 1,5 ммоль). Реакційну суміш гріли при 70 °С протягом 30 хвилин, а потім охолоджували до кімнатної температури. По краплям додавали хлортриметилсілан (0,16 мл, 1,3 ммоль) і продовжували перемішувати при кімнатній температурі протягом 2 год. Потім повільно додавали розчин трет-

бутил-3-йодазетидин-1-карбоксилату (2,70 г, 9,52 ммоль) в N,N-диметилацетаміді (4,35 мл) і отриману суміш гріли при 50 °С протягом 2 год. Цинк-йод-місткий реагент залишали охолоджуватися до кімнатної температури, відбирали за допомогою шприца і фільтрували через фільтр PTFE (обладнаний голкою) безпосередньо в суспензію тріс(добензіліденацетон)дипаладію (0) (0,111 г, 0,121 ммоль) і три-(2-фурил)фосфіну (0,056 г, 0,24 ммоль) і 4-ацетил-2-йод-3-метокси-6-метилбензонітрилу (2,0 г, 6,3 ммоль) в N,N-диметилацетаміді (19,6 мл), попередньо дегазовану шляхом продування N<sub>2</sub>. Реакційну суміш повторно дегазували азотом і нагрівали до 70 °С. Після нагрівання протягом 30 хвилин взаємодія припинялась згідно з результатами РХ/МС. Суміш залишали охолоджувати, поміщали в етилацетат і промивали водою, сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували з отриманням неочищеного продукту у вигляді маслянистої рідини. Продукт очищували шляхом FCC на силікагелі, елюючи з градієнтом сумішами гексан:етилацетат, з отриманням трет-бутил-3-(3-ацетил-6-ціано-2-метокси-5-метилфеніл)азетидин-1-карбоксилату у вигляді прозорої маслянистої рідини (1,8 г, 82 %). РХМС: розрахунок для C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=289,1; експеримент: 289,1.

Стадія 5. Трет-бутил-3-[2-ціано-5-(1-гідроксиетил)-6-метокси-3-метилфеніл]азетидин-1-карбоксилат

Трет-бутил-3-(3-ацетил-6-ціано-2-метокси-5-метилфеніл)азетидин-1-карбоксилат (2,2 г, 6,4 ммоль) розчиняли в метанолі (20 мл) і охолоджували на льодяній бані. Частинами додавали тетрагідроборат натрію (0,26 г, 7,0 ммоль) і проходження взаємодії відслідковували шляхом РХ/МС. Після перемішування протягом 1 години взаємодія припинялась. Суміш розводили етилацетатом і водою. Поєднані органічні шари промивали водою, насиченим бікарбонатом натрію, сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували з отриманням неочищеного трет-бутил-3-[2-ціано-5-(1-гідроксиетил)-6-метокси-3-метилфеніл]азетидин-1-карбоксилату у вигляді жовтої піни (2,1 г, 99 %). РХМС: розрахунок для C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=291,1; експеримент: 291,1.

Стадія 6. Трет-бутил-3-[3-(1-хлоретил)-6-ціано-2-метокси-5-метилфеніл]азетидин-1-карбоксилат

Трет-бутил-3-[2-ціано-5-(1-гідроксиетил)-6-метокси-3-метилфеніл]азетидин-1-карбоксилат (2,1 г, 6,4 ммоль) поміщали в метиленхлорид (50,0 мл) і N,N-диметилформамід (0,59 мл), охолоджували на льодяній бані і повільно додавали тіонілхлорид (0,56 мл, 7,7 ммоль). Після перемішування протягом 2 год. взаємодія припинялась згідно з результатами РХ/МС і суміш розділяли в етилацетаті і воді. Поєднані органічні шари промивали водою, насиченим бікарбонатом натрію, сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували з отриманням неочищеного трет-бутил-3-[3-(1-хлоретил)-6-ціано-2-метокси-5-метилфеніл]азетидин-1-карбоксилату у вигляді маслянистої рідини (2,2 г, 100 %). РХМС: розрахунок для C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=309,1; експеримент: 309,1.

Стадія 7. Трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-ціано-2-метокси-5-метилфеніл}азетидин-1-карбоксилат

Трет-бутил-3-[3-(1-хлоретил)-6-ціано-2-метокси-5-метилфеніл]азетидин-1-карбоксилат (2,3 г, 6,3 ммоль) розчиняли в N,N-диметилформаміді (68 мл) сумісно з карбонатом цезію (4,1 г, 13 ммоль) і 3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміном (1,4 г, 9,4 ммоль) і нагрівали на масляній бані до 80 °С. Реакційну суміш перемішували протягом 18 год. і залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Реакційну суміш поміщали в етилацетат, фільтрували, промивали водою, сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували з отриманням неочищеного продукту. Продукт очищували шляхом FCC на силікагелі, елюючи з градієнтом сумішами (гексан:10 % етанол в етилацетаті), з отриманням трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-ціано-2-метокси-5-метилфеніл}азетидин-1-карбоксилату у вигляді напівтвердої речовини (1,5 г, 50 %). РХМС: розрахунок для C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=478,2; експеримент: 478,2. Енантіомери розділяли на хіральному стовчику для ВЕРХ з використанням стовпчика Phenomenex LUX Cellulose, 21,1×250 мм, 5 мікрон, 15 % етанол в гексане, 18 мл/хв, ~5 мг/проба, з отриманням: першого піка, час утримання: 2,1 хвилини, трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-ціано-2-метокси-5-метилфеніл}азетидин-1-карбоксилат; другого піка, час утримання: 3,9 хвилини, трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-ціано-2-метокси-5-метилфеніл}азетидин-1-карбоксилат.

Стадія 8. Біс(трифторацетат) 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-3-метокси-6-метилбензонітрила

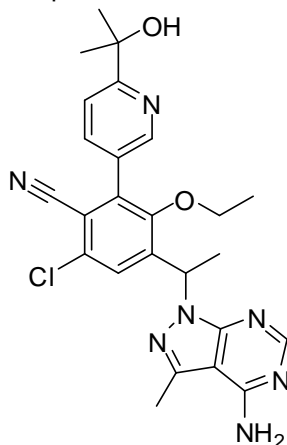
Трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-ціано-2-метокси-5-метилфеніл}азетидин-1-карбоксилат (0,35 г, 0,73 ммоль) (пik 1, стадія 7) розчиняли в

метиленхлориді (3,0 мл) і трифтороцтовій кислоті (1,0 мл) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 1 години взаємодія припинялась згідно з результатами РХ/МС. Реакційну суміш концентрували у вакуумі з отриманням біс(трифторацетату) 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-2- азетидин-3-іл-3-метокси-6-метилбензонітрилу у вигляді в'язкої бурштинової маслянистої рідини (0,50 г, 100 %). РХМС: розрахунок для  $C_{20}H_{24}N_7O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=378,2$ ; експеримент: 378,2.

Стадія 9. 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-2-{1-[(2*S*)-2-гідроксипропіл]азетидин-3-іл}-3-метокси-6-метилбензонітрил

Біс(трифторацетат) 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-3-метокси-6-метилбензонітрилу (0,074 г, 0,10 ммоль) розчиняли в етанолі (3,0 мл) і DIPEA (0,071 мл, 0,41 ммоль) і додавали (*S*)-(-)-метилоксиран (0,0071 г, 0,12 ммоль). Реакційну суміш нагрівали в закритій пробірці до 90 °С, проходження взаємодії відслідковували шляхом РХ/МС. Після нагрівання протягом 6 год. реакційну суміш очищували без додаткової обробки шляхом препаративної РХМС на стовчику C-18, елюючи з градієнтом сумішами вода:ацетонітрил, що містять буфер з рН 10, з отриманням титульної сполуки у вигляді білої аморфної твердої речовини (0,018 г, 40 %). Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера. РХМС: розрахунок для  $C_{23}H_{30}N_7O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=436,2$ ; експеримент: 436,3. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,09 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,22 (q, *J*=7,1 Гц, 1H), 4,34 (d, *J*=4,5 Гц, 1H), 4,09 - 3,83 (m, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,58 - 3,51 (m, 1H), 3,12 - 2,95 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,27 (d, *J*=5,9 Гц, 2H), 1,71 (d, *J*=7,1 Гц, 3H), 1,00 (d, *J*=6,2 Гц, 3H).

Приклад 316. 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[6-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин-3-іл]бензонітрил



Стадія 1. 5-бром-N-метокси-N-метилпіридин-2-карбоксамід

Гідрохлорид N,O-диметилгідроксиламіну (500 мг, 5 ммоль) додавали в суміш гексафторфосфату N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотріазол-1-іл)уронію (1400 мг, 3,7 ммоль), N,N-диізопропілетиламіну (1000 мкл, 7 ммоль) і 5-бромпіридин-2-карбонової кислоти (500 мг, 2 ммоль, Frontier Scientific, кат.№ B1704) в N,N-диметилформаміді (10 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, взаємодія припинялась згідно з результатами РХ/МС. Реакційну суміш розділяли у воді і EtOAc. Поєднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували з отриманням неочищеного продукту. Продукт очищували шляхом FCC на силікагелі, елюючи з градієнтом (0-30 %) сумішами гексан:EtOAc, з отриманням 5-бром-N-метокси-N-метилпіридин-2-карбоксаміду у вигляді прозорої маслянистої рідини (0,50 г, 60 %). РХМС: розрахунок для  $C_8H_{10}BrN_2O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=244,9$ , 246,9; експеримент: 244,9, 246,9.

Стадія 2. 1-(5-бромпіридин-2-іл)етанон

В суміш 5-бром-N-метокси-N-метилпіридин-2-карбоксаміду (200 мг, 0,8 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) при 0 °С по краплям додавали 3,0М хлорид метилмагнію в ТГФ (0,5 мл). Після перемішування протягом 1 години при кімнатній температурі реакцію гасили 1н. NH<sub>4</sub>Cl і суміш екстрагували EtOAc. Поєднані органічні шари промивали сольовим розчином і сушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрували з отриманням неочищеного 1-(5-бромпіридин-2-іл)етанону в якості продукту (0,15 г, 90 %). РХМС: розрахунок для  $C_7H_7BrNO$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=199,9$ , 201,9; експеримент: 199,9, 201,9.

Стадія 3. 2-(5-бромпіридин-2-іл)пропан-2-ол

В суміш 1-(5-бромпіридин-2-іл)етанону (100 мг, 0,5 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) при 0 °С по краплям додавали 3,0М бромід метилмагнію в ТГФ (0,3 мл). Після перемішування

протягом 1 години при кімнатній температурі реакцію гасили 1н.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і суміш екстрагували  $\text{EtOAc}$ . Поєднані органічні шари промивали сольовим розчином і сушили над  $\text{MgSO}_4$ , концентрували з отриманням неочищеного 2-(5-бромпіридин-2-іл)пропан-2-олу (0,1 г, 100 %). РХМС: розрахунок для  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{BrNO}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=215,9$ , 217,9; експеримент: 215,8, 217,8.

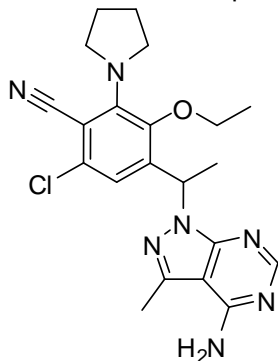
5 Стадія 4. [6-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин-3-іл]боронова кислота

Суміш 2-(5-бромпіридин-2-іл)пропан-2-олу (70 мг, 0,3 ммоль), 4,4,5,5,4',4',5',5'-октаметил-[2,2']бі[[1,3,2]диоксабороланілу] (90 мг, 0,36 ммоль), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) з дихлорметаном (1:1) (10 мг, 0,01 ммоль) і ацетату калію (100 мг, 1 ммоль) в 1,4-диоксані (5 мл) гріли при 120 °С протягом ночі. Взаємодія  
10 припинялась згідно з результатами РХ/МС, суміш концентрували у вакуумі з отриманням неочищеної [6-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин-3-іл]боронової кислоти. РХМС: розрахунок для  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{BNO}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=182,1$ ; експеримент: 182,1.

Стадія 5. Біс(2,2,2-трифторацетат) 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[6-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин-3-іл]бензонітрилу

15 В суміш 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-2-бром-6-хлор-3-етоксибензонітрилу (20 мг, 0,04 ммоль, рацемічна проміжна сполука, отримана на стадії 5 прикладу 43) і [6-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин-3-іл]боронової кислоти (12 мг, 0,069 ммоль, стадія 4 прикладу 306) в ацетонітрилі (1 мл) додавали карбонат натрію (10 мг, 0,09 ммоль) у воді (0,5 мл). Реакційну суміш дегазували  $\text{N}_2$  і додавали комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) з дихлорметаном (1:1) (2 мг, 0,002 ммоль).  
20 Реакційну суміш повторно дегазували  $\text{N}_2$  і нагрівали до 100 °С протягом 1 год. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і очищували без додаткової обробки шляхом препаративної ВЕРХ на стовчику C-18, елюючи з градієнтом сумішами вода:ацетонітрил, що містять буфер ТФУ, з отриманням титульної сполуки у вигляді білої  
25 аморфної твердої речовини. Виділяли продукт у вигляді рацемічної суміші. РХМС: розрахунок для  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_7\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=492,1$ ; експеримент: 492,1. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,60 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,96 (dd,  $J=8,2$ , 2,3 Гц, 1H), 7,80 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,36 (q,  $J=7,0$  Гц, 1H), 3,52 - 3,40 (m, 1H), 3,40 - 3,30 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,80 (d,  $J=7,0$  Гц, 3H), 1,48 (d,  $J=2,3$  Гц, 6H), 0,88 (t,  $J=7,0$  Гц, 3H).

30 Приклад 318. 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-піролідин-1-ілбензонітрил



Стадія 1. 4-ацетил-6-хлор-3-етокси-2-йодбензонітрил

4-Ацетил-6-хлор-3-етокси-2-йодбензонітрил отримували за допомогою способів, аналогічних  
35 тим, що описані на стадіях 1 і 2 прикладу 43, з використанням N-йодсукциніміду. РХМС: розрахунок для  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClINO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=349,9$ ; експеримент: 350,0.

Стадія 2. 4-ацетил-6-хлор-3-етокси-2-піролідин-1-ілбензонітрил

4-Ацетил-6-хлор-3-етокси-2-йодбензонітрил (0,20 г, 0,57 ммоль) поєднували з піроліденом (0,052 мл, 0,63 ммоль) в N,N-диметилформаміді (2,0 мл) і карбонаті цезію (0,19 г, 0,57 ммоль) і  
40 нагрівали до 120 °С в закритій пробірці. Після нагрівання протягом 18 год. реакційну суміш залишали охолоджуватися, поміщали в етилацетат, промивали водою, сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували з отриманням неочищеного продукту у вигляді темної маслянистої рідини. Продукт очищували шляхом FCC на силікагелі, елюючи з градієнтом сумішами гексан:етилацетат, з отриманням 4-ацетил-6-хлор-3-етокси-2-піролідин-1-ілбензонітрилу у вигляді маслянистої рідини (0,045 г, 27 %). РХМС: розрахунок для  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=293,1$ ; експеримент 293,1.  
45

Стадія 3. 6-хлор-3-етокси-4-(1-гідроксиетил)-2-піролідин-1-ілбензонітрил

4-Ацетил-6-хлор-3-етокси-2-піролідин-1-ілбензонітрил (0,045 г, 0,15 ммоль) розчиняли в метанолі (3 мл) і охолоджували на льодяній бані. Додавали тетрагідроборат натрію (0,0058 г,



0,15 ммоль) і проходження взаємодії відслідковували шляхом РХ/МС. Після перемішування протягом 1 години реакційну суміш поміщали в етилацетат і промивали водою, бікарбонатом натрію, сольовим розчином і сушили над сульфатом магнію з отриманням неочищеного 6-хлор-3-етокси-4-(1-гідроксиетил)-2-піролідин-1-ілбензонітрилу у вигляді прозорої маслянистої рідини (0,045 г, 100 %). РХМС: розрахунок для  $C_{15}H_{20}ClN_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=295,1; експеримент 295,1.

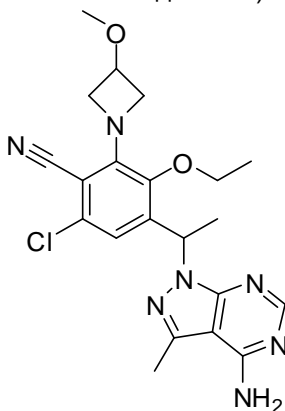
Стадія 4. 6-хлор-4-(1-хлоретил)-3-етокси-2-піролідин-1-ілбензонітрил

6-Хлор-3-етокси-4-(1-гідроксиетил)-2-піролідин-1-ілбензонітрил (0,045 г, 0,15 ммоль) поміщали в метиленхлорид (3,0 мл) і N,N-диметилформамід (0,002 мл, 0,03 ммоль) і охолоджували на льодяній бані. Додавали тіонілхлорид (0,017 мл, 0,23 ммоль) і проходження взаємодії відслідковували шляхом РХ/МС. Після перемішування протягом 2 год. взаємодія припинялась. Потім реакційну суміш поміщали в етилацетат, промивали бікарбонатом натрію, сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували з отриманням неочищеного 6-хлор-4-(1-хлоретил)-3-етокси-2-піролідин-1-ілбензонітрилу у вигляді жовтої маслянистої рідини (0,048 г, 100 %). РХМС: розрахунок для  $C_{15}H_{19}Cl_2N_2O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=313,1; експеримент 313,1.

Стадія 5. 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-піролідин-1-ілбензонітрил

6-Хлор-4-(1-хлоретил)-3-етокси-2-піролідин-1-ілбензонітрил (0,048 г, 0,15 ммоль, рацемічна суміш) поєднували з 3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміном (0,034 г, 0,23 ммоль) і карбонатом цезію (0,10 г, 0,31 ммоль) в N,N-диметилформаміді (3,0 мл) і нагрівали на масляній бані до 85 °С. Після нагрівання протягом 18 год. взаємодія припинялась. Неочищену реакційну суміш очищували без додаткової обробки шляхом препаративної ВЕРХ на стовчику С-18, елюючи з градієнтом сумішами вода:ацетонітрил, що містять буфер с рН 10, з отриманням титильної сполуки у вигляді білої аморфної твердої речовини (0,012 г, 18 %). Виділяли продукт у вигляді рацемічної суміші. РХМС: розрахунок для  $C_{21}H_{25}ClN_7O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=426,1; експеримент 426,1. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,11 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,25 (q, J=7,1 Гц, 1H), 3,71 (dp, J=15,7, 8,1, 7,2 Гц, 4H), 3,49 - 3,35 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,00 - 1,76 (m, 4H), 1,70 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,34 (t, J=7,0 Гц, 3H).

Приклад 319. 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-(3-метоксiazетидин-1-іл)бензонітрил



Стадія 1. 4-ацетил-6-хлор-3-етокси-2-(3-метоксiazетидин-1-іл)бензонітрил

В суміш 4-ацетил-6-хлор-3-етокси-2-йодбензонітрилу (50 мг, 0,1 ммоль, стадія 1 прикладу 318), гідрохлориду 3-метоксiazетидину (21 мг, 0,17 ммоль, Chem-Imprex, кат.№ 20140) і карбонату цезію (70 мг, 0,21 ммоль) в 1,4-диоксані (4 мл) додавали (9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфін) (40 мг, 0,07 ммоль) і тріс(добензиліденацетон)-дипаладій (0) (60 мг, 0,07 ммоль). Реакційну суміш дегазували N<sub>2</sub>. Реакційну суміш гріли при 80 °С протягом 2 год., проходження взаємодії відслідковували шляхом РХ/МС. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури, розводили водою і екстрагували EtOAc. Поєднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували з отриманням неочищеного продукту. Продукт очищували шляхом FCC на силікагелі, елюючи з градієнтом (гексани:EtOAc, 0-70 %), з отриманням 4-ацетил-6-хлор-3-етокси-2-(3-метоксiazетидин-1-іл)бензонітрилу у вигляді прозорої маслянистої рідини (0,030 г, 70 %). РХМС: розрахунок для  $C_{15}H_{18}ClN_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=309,1; експеримент: 309,1.

Стадія 2. 6-хлор-3-етокси-4-(1-гідроксиетил)-2-(3-метоксiazетидин-1-іл)бензонітрил

4-Ацетил-6-хлор-3-етокси-2-(3-метоксiazетидин-1-іл)бензонітрил (30 мг, 0,1 ммоль) розчиняли в метанолі (5 мл), охолоджували до 0 °С і додавали тетрагідроборат натрію (5,5 мг, 0,14 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 0 °С. Реакційну суміш

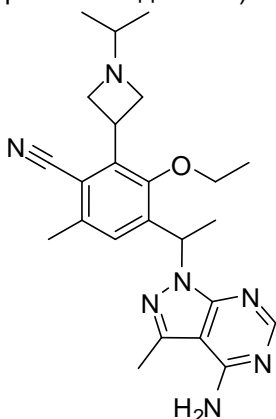
розділяли в EtOAc і воді. Поєднані органічні шари промивали водою і насиченим  $\text{NaHCO}_3$ , сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували з отриманням неочищеного 6-хлор-3-етокси-4-(1-гідроксиетил)-2-(3-метоксiazетидин-1-іл)бензонітрилу (0,030 г, 100 %). РХМС: розрахунок для  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=311,1$ ; експеримент: 311,1.

5 Стадія 3. 6-хлор-4-(1-хлоретил)-3-етокси-2-(3-метоксiazетидин-1-іл)бензонітрил  
6-Хлор-3-етокси-4-(1-гідроксиетил)-2-(3-метоксiazетидин-1-іл)бензонітрил (30 мг, 0,1 ммоль) (рацемічна суміш) розчиняли в метиленхлориді (5 мл) і N,N-диметилформаміді (100 мкл, 1 ммоль). По краплям додавали тіонілхлорид (18 мкл, 0,24 ммоль) при кімнатній температурі і реакційну суміш перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш розводили EtOAc, промивали водою і насиченим  $\text{NaHCO}_3$ , сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували з отриманням неочищеного 6-хлор-4-(1-хлоретил)-3-етокси-2-(3-метоксiazетидин-1-іл)бензонітрилу (0,030 г, 100 %). РХМС: розрахунок для  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=329,1$ ; експеримент: 329,1.

10 Стадія 4. 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-(3-метоксiazетидин-1-іл)бензонітрил

15 В суміш 3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (16 мг, 0,10 ммоль) і 6-хлор-4-(1-хлоретил)-3-етокси-2-(3-метоксiazетидин-1-іл)бензонітрилу (30 мг, 0,09 ммоль) в N,N-диметилформаміді (3 мл, 40 ммоль) додавали карбонат цезію (50 мг, 0,2 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом ночі. Суміш розводили EtOAc, промивали водою, сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували з отриманням неочищеного продукту. Продукт очищували шляхом препаративної ВЕРХ на стовчику C-18, елюючи з градієнтом сумішами вода:ацетонітрил, що містять буфер з рН 10, з отриманням титильної сполуки у вигляді білої аморфної твердої речовини (0,007 г, 20 %). Виділяли продукт у вигляді рацемічної суміші. РХМС: розрахунок для  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_7\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=442,1$ ; експеримент: 442,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,11 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,18 (d, J=7,1 Гц, 1H), 4,58 - 4,44 (m, 2H), 4,18 (m, 1H), 4,13 - 4,01 (m, 2H), 3,81 - 3,62 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,69 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,35 (t, J=7,0 Гц, 3H).

25 Приклад 320. 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-3-етокси-2-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-6-метилбензонітрил



30 Стадія 1. Біс(трифторацетат) 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-3-етокси-6-метилбензонітрилу

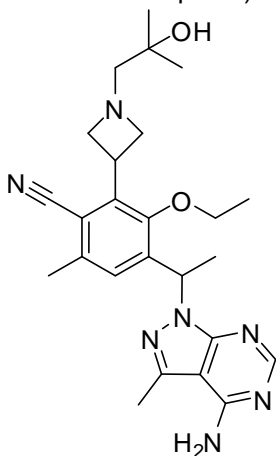
Проміжний біс(трифторацетат) 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-3-етокси-6-метилбензонітрилу отримували за допомогою способів, описаних в прикладі 315, з використанням етилідиду замість метилідиду на стадії 3. РХМС: розрахунок для  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=392,2$ ; експеримент: 392,2.

35 Стадія 2. 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-3-етокси-2-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-6-метилбензонітрил

40 В суміш 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-3-етокси-6-метилбензонітрилу (70 мг, 0,2 ммоль) в метанолі (50 мл) додавали ацетон (0,1 мл, 2 ммоль) і ціаноборгідрид натрію (17 мг, 0,27 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., взаємодія припинялась згідно з результатами РХ/МС. Реакцію гасили водою і суміш екстрагували EtOAc. Поєднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували з отриманням неочищеного продукту. Продукт очищували шляхом препаративної ВЕРХ на стовчику C-18, елюючи з градієнтом сумішами вода:ацетонітрил, що містять буфер з рН 10, з отриманням титильної сполуки у вигляді білої аморфної твердої речовини (0,030 г, 40 %). Виділяли продукт у

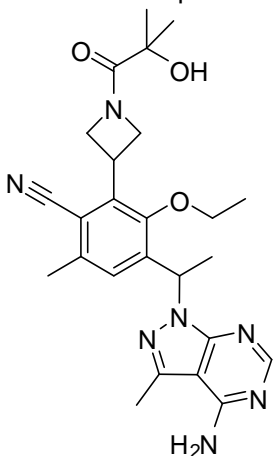
вигляді рацемічної суміші. РХМС: розрахунок для  $C_{24}H_{32}N_7O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=434,2$ ; експеримент: 434,3.  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,17 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,37 (q,  $J=7,1$  Гц, 1H), 4,17 - 3,98 (m, 4H), 3,90 - 3,71 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,46 (s, 4H), 1,84 (d,  $J=7,1$  Гц, 3H), 1,42 (t,  $J=7,0$  Гц, 3H), 1,03 (dd,  $J=6,2, 1,4$  Гц, 6H).

- 5 Приклад 321. 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-3-етокси-2-[1-(2-гідрокси-2-метилпропіл)азетидин-3-іл]-6-метилбензонітрил



- 4-[1-(4-Аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-3-етокси-6-метилбензонітрил (0,055 г, 0,14 ммоль, хіральна проміжна сполука, отримана на стадії 1 прикладу 320) поєднували з тетрагідрофураном (22 мл), DIPEA (0,049 мл, 0,28 ммоль) і 2,2-диметилоксираном (0,018 мл, 0,21 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали до 95 °C і залишали перемішуватися на ніч. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і очищували без додаткової обробки шляхом препаративної ВЕРХ на стовчику C-18, елюючи з градієнтом сумішами вода:ацетонітрил, що містять буфер з pH 10, з отриманням титульної сполуки у вигляді білої аморфної твердої речовини (0,035 г, 50 %). Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера. РХМС: розрахунок для  $C_{25}H_{34}N_7O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=464,3$ ; експеримент: 464,3.  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  8,09 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,21 (q,  $J=6,8$  Гц, 1H), 4,00 (m, 4H), 3,81 - 3,54 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,27 (шир.s, 2H), 1,70 (d,  $J=7,1$  Гц, 3H), 1,30 (t,  $J=6,9$  Гц, 3H), 1,04 (s, 6H).

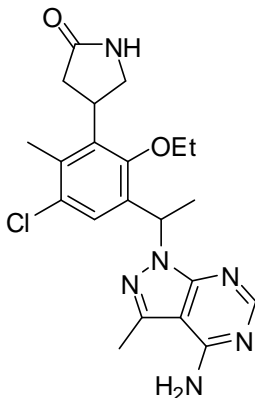
- 20 Приклад 322. 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-3-етокси-2-[1-(2-гідрокси-2-метилпропанол)азетидин-3-іл]-6-метилбензонітрил



- 4-[1-(4-Аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-3-етокси-6-метилбензонітрил (0,075 г, 0,10 ммоль, хіральна проміжна сполука, отримана на стадії 1 прикладу 320) розчиняли в N,N-диметилформаміді (3,0 мл) і додавали DIPEA (0,089 мл, 0,51 ммоль) і 2-гідрокси-2-метилпропанову кислоту (0,013 г, 0,12 ммоль) і гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотріазол-1-іл)уронію (0,058 г, 0,15 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год., взаємодія припинялась згідно з результатами РХ/МС. Продукт очищували без додаткової обробки шляхом препаративної ВЕРХ на стовчику C-18, елюючи з градієнтом сумішами вода:ацетонітрил, що містять буфер з pH 10, з отриманням титульної сполуки у вигляді білої аморфної твердої речовини (0,025 г, 51 %). Виділяли продукт у вигляді окремого енантіомера. РХМС: розрахунок для  $C_{25}H_{32}N_7O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:

$m/z=478,2$ ; експеримент: 478,2.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,10 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,24 (q,  $J=6,8$  Гц, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,90 - 4,75 (m, 1H), 4,73 - 4,58 (m, 1H), 4,39 (p,  $J=8,5$  Гц, 1H), 4,30 - 4,05 (m, 2H), 3,75 (d,  $J=7,1$  Гц, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,72 (d,  $J=6,9$  Гц, 3H), 1,35 (t,  $J=6,1$  Гц, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

5 Приклади 310 і 311. Діастереомери 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}піролідин-2-ону



Стадія 1. 1-(5-хлор-2-етокси-3-йод-4-метилфеніл)етанол

10 Цільову сполуку (рацемічну суміш) отримували з 94 % виходом згідно способу, описаного на стадії 4 прикладу 212, з використанням 1-(5-хлор-2-етокси-3-йод-4-метилфеніл)етанолу замість трет-бутил-3-(3-ацетил-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл)-азетидин-1-карбоксилату в якості вихідної речовини у вигляді суміші 96:4 енантіомерів ( $RT=3,56$  хв. і 4,28 хв.; стовпчик Chiral Technologies ChiralPak AD-H,  $20\times 250$  мм, розмір частинок 5 мікрон, елюювали 5 % етанолом в гексанах з витратою 1 мл/хв). РХМС: розрахунок для  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClIO}$  ( $M-(\text{OH})^+$ ):  $m/z=323,0$ ; експеримент: 322,9.

15 Стадія 2. 1-[1-(5-хлор-2-етокси-3-йод-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін

20 Цільову сполуку отримували з 32 % виходом згідно способу, описаного на стадії 5 прикладу 212, з використанням 1-(5-хлор-2-етокси-3-йод-4-метилфеніл)етанолу (суміш 96:4, отримана на стадії 1) замість трет-бутил-3-[3-хлор-2-ціано-6-етокси-5-(1-гідроксиетил)феніл]-азетидин-1-карбоксилату в якості вихідної речовини у вигляді окремого енантіомера (цільовий пік 1, час утримання = 3,39 хв.; стовпчик ChiralPak IA,  $20\times 250$  мм, розмір частинок 5 мікрон, елюювали 3 % етанолом в гексанах з витратою 18 мл/хв). РХМС: розрахунок для  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClIN}_5\text{O}$  ( $M+\text{H}^+$ ):  $m/z=472,0$ ; експеримент: 472,0.

25 Стадія 3. Метил-(2E)-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}акрилат

30 Суспензію 1-[1-(5-хлор-2-етокси-3-йод-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (окремий ізомер, що відповідає піку 1, отриманий на стадії 2) (0,61 г, 1,3 ммоль) в ацетонітрилі (7,4 мл) дегазували в закритій пробірці азотом і обробляли трифенілфосфіном (0,048 г, 0,18 ммоль), метилакрилатом (0,41 мл, 4,5 ммоль) і ацетатом паладію (0,029 г, 0,13 ммоль), потім триетиламіном (0,54 мл, 3,9 ммоль) і гріли при 100 °C протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували і промивали тверді речовини ацетонітрилом. Концентрували фільтрат з отриманням залишка. Неочищену речовину очищували шляхом колонкової флеш-хроматографії з використанням етилацетату (місткої 3 % метанола) в гексанах (0 % - 100 %) з отриманням цільового продукту (0,40 г, 72 %). РХМС: розрахунок для  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClIN}_5\text{O}_3$  ( $M+\text{H}^+$ ):  $m/z=430,2$ ; експеримент: 430,2.

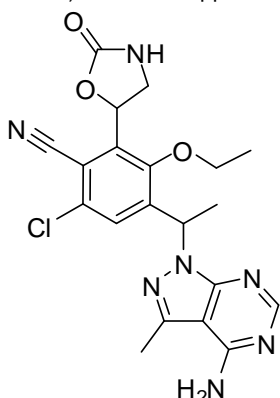
35 Стадія 4. Діастереомери метил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-4-нітробутаноату

40 Розчин метил-(2E)-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}акрилату (0,40 г, 0,93 ммоль) в нітрометані (6,3 мл) обробляли 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-еном (0,14 мл, 0,93 ммоль) і перемішували при 90 °C протягом 22 год. Концентрували реакційну суміш, розводили метанолом і очищували шляхом препаративної РХМС (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрилу у воді, що містять 0,1 % трифтороцтової кислоти, з витратою 60 мл/хв). Концентрували фракції, зібрані шляхом РХМС, для видалення ацетонітрилу, обробляли твердим бікарбонатом натрію і екстрагували етилацетатом. Концентрували етилацетат з отриманням цільового продукту (0,22 г, 48 %) у вигляді суміші діастереомерів. РХМС: розрахунок для  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ClIN}_6\text{O}_5$  ( $M+\text{H}^+$ ):  $m/z=491,2$ ; експеримент: 491,2.

Стадія 5. Діастереомери 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}піролідин-2-ону

Розчин метил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-4-нітробутаноату (0,089 г, 0,18 ммоль) в метанолі (1,3 мл) обробляли гексагідратом хлориду нікеля (0,087 г, 0,36 ммоль) і перемішували протягом 5 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С, обробляли чотирма порціями тетрагідроборату натрію (0,073 г, 1,9 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш гріли при 60 °С протягом 1,5 год., охолоджували до кімнатної температури, розводили насиченим розчином бікарбонату натрію (10 мл) і дихлорметаном (25 мл) і фільтрували через цільт. Промивали цільт дихлорметаном і переносили фільтрат в ділильну воронку. Відокремлювали органічний шар, промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з отриманням залишка. Неочищений залишок розводили метанолом і очищували шляхом препаративної РХМС (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 60 мл/хв) з отриманням цільового діастереомеру, що відповідає піку 1 (16 мг, 21 %) і діастереомеру, що відповідає піку 2 (19 мг, 24 %). Пік 1 (сполука 310): <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,10 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,21 (q, J=7,1 Гц, 1H), 4,38 - 4,22 (m, 1H), 3,93 - 3,80 (m, 1H), 3,79 - 3,67 (m, 1H), 3,65 - 3,55 (m, 1H), 3,28 - 3,20 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,29 (dd, J=17,5, 8,3 Гц, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,70 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,40 (t, J=6,9 Гц, 3H). РХМС: розрахунок для C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=429,2; експеримент: 429,2. Пік 2 (сполука 311): <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,11 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,20 (q, J=7,1 Гц, 1H), 4,38 - 4,22 (m, 1H), 3,90 - 3,68 (m, 2H), 3,65 - 3,56 (m, 1H), 3,28 - 3,17 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,32 (dd, J=17,3, 8,5 Гц, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,69 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,39 (t, J=6,9 Гц, 3H). РХМС: розрахунок для C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=429,2; експеримент: 429,2.

Приклад 323. 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-(2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)бензонітрил



Стадія 1. 4-ацетил-6-хлор-3-етокси-2-вінілбензонітрил

Суміш 4-ацетил-6-хлор-3-етокси-2-йодбензонітрилу (1,3 г, 3,6 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-вініл-1,3,2-диоксаборолану (740 мкл, 4,3 ммоль), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) з дихлорметаном (1:1) (100 мг, 0,20 ммоль) і карбонату калію (1,5 г, 11 ммоль) в 1,4-диоксані (20 мл) і воді (10 мл) гріли при 80 °С протягом ночі. Суміш охолоджували до кімнатної температури і екстрагували етилацетатом. Екстракти промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Очищення на силікагелі з використанням етилацетату в гексанах (0-20 %) приводило до отримання цільової сполуки, 780 мг, 87 %. РХМС: розрахунок для C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>ClNO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=250,1; експеримент: 250,1. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,78 (s, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,83 (m, 1H), 3,84 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,22 (m, 3H).

Стадія 2. Трет-бутил-[2-(3-ацетил-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл)-2-гідроксиетил]карбамат

В розчин трет-бутил-[(4-хлорбензоїл)окси]карбамату (див. Lawrence Harris, J. Org.Chem, 2011, 76, 358-372) (0,91 г, 3,3 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) додавали 0,2М тетраоксид осмія у воді (0,5 мл) і перемішували протягом 10 хвилин. До розчину карбамату додавали 4-ацетил-6-хлор-3-етокси-2-вінілбензонітрил (0,56 г, 2,2 ммоль) у вигляді розчину в ацетонітрилі (10 мл), потім додавали воду (2 мл) і перемішували реакційну суміш протягом 3 год. при кімнатній температурі. Реакцію гасили 10М насиченим дисульфідом дикалію у воді (12 мл) і перемішували протягом 5 хвилин. Додавали воду і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракти промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію, фільтрували і випарювали. Очищення на силікагелі з використанням

етилацетату в гексані (0-100 %) приводило до отримання цільової сполуки у вигляді рацемічної суміші, 610 мг, 72 %. РХМС: розрахунок для  $C_{18}H_{24}ClN_2O_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=383,1; експеримент: 383,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,62 (s, 1H), 7,03 (шир.s, 1H), 5,68 (шир.s, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,30 (m, 12H).

5 Стадія 3. 4-ацетил-6-хлор-3-етокси-2-(2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)бензонітрил

Трет-бутил-[2-(3-ацетил-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл)-2-гідроксиетил]карбамат (290 мг, 0,76 ммоль) (рацемічна суміш, отримана на стадії 2) обробляли 4,0М хлороводнем в 1,4-диоксані (6,1 мл) протягом 15 хвилин і упарювали суміш. Залишок розчиняли в тетрагідрофурані (2,3 мл) і N,N-диізопропілетиламіні (0,66 мл, 3,8 ммоль). Додавали N,N-карбонілдіімідазол (250 мг, 1,5 ммоль) і реакційну суміш кип'ятили зі зворотнім холодильником при 70 °C протягом ночі. Упарювали реакційну суміш. Очищення на силікагелі з використанням етилацетату в гексані (0-100 %) приводило до отримання цільової сполуки у вигляді рацемічної суміші, 110 мг, 47 %. РХМС: розрахунок для  $C_{14}H_{14}ClN_2O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=309,1; експеримент: 309,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,00 (шир.s, 1H), 7,93 (s, 1H), 5,99 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,81 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,23 (m, 3H).

15 Стадія 4. 6-хлор-3-етокси-4-(1-гідроксиетил)-2-(2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)бензонітрил

До суміші 4-ацетил-6-хлор-3-етокси-2-(2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)бензонітрилу (100 мг, 0,34 ммоль) (рацемічна суміш, отримана на стадії 3) в метанолі (1,6 мл, 38 ммоль) при 0 °C додавали тетрагідроборат натрію (19 мг, 0,50 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин і упарювали. Залишок розводили етилацетатом, промивали 1н. HCl, сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з отриманням цільової сполуки у вигляді суміші чотирьох діастереомерів, 58 мг, 55 %. РХМС: розрахунок для  $C_{14}H_{16}ClN_2O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=311,1; експеримент: 311,1.

20 Стадія 5. 6-хлор-4-(1-хлоретил)-3-етокси-2-(2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)бензонітрил

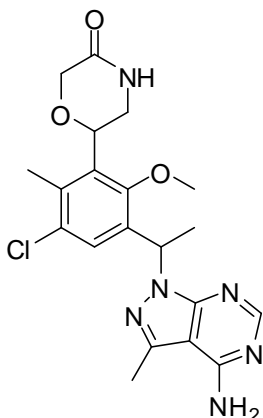
До суміші 6-хлор-3-етокси-4-(1-гідроксиетил)-2-(2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)бензонітрилу (58 мг, 0,19 ммоль) (суміш чотирьох діастереомерів, отримана на стадії 4), N,N-диметилформаміду (36 мкл) в метиленхлориді (1 мл) додавали тіонілхлорид (40 мкл, 0,56 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Суміш розводили метиленхлоридом, промивали насиченим бікарбонатом натрію, водою, сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з отриманням цільової сполуки у вигляді суміші чотирьох діастереомерів, 55 мг, 91 %. РХМС: розрахунок для  $C_{14}H_{15}Cl_2N_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=329,0; експеримент: 329,1.

25 Стадія 6. 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-(2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)бензонітрил

До суміші 3-метил-1H-піразолор[3,4-d]піримідин-4-аміну (30 мг, 0,20 ммоль) (суміш чотирьох діастереомерів, отримана на стадії 5) в N,N-диметилформаміді (0,91 мл) додавали карбонат цезію (0,11 г, 0,34 ммоль) і перемішували протягом 10 хвилин. До суміші додавали 6-хлор-4-(1-хлоретил)-3-етокси-2-(2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)бензонітрил (56 мг, 0,17 ммоль) в N,N-диметилформаміді (1,0 мл) і реакційну суміш перемішували при 90 °C протягом 1 год. Очищення шляхом препаративної РХМС (pH 10) з використанням системи ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 30 мл/хв) приводило до отримання цільових сполук, що відповідають піку 1 (рацемічна суміш двох діастереомерів). РХМС: розрахунок для  $C_{20}H_{21}ClN_7O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=442,1; експеримент: 442,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,17 (s, 1H), 8,00 (шир.s, 1H), 7,79 (s, 1H), 6,25 (m, 1H), 5,92 (m, 1H), 3,90 (m, 3H), 3,57 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,75 (m, 3H), 1,40 (m, 3H); і піку 2 (рацемічна суміш 2 діастереомерів): РХМС: розрахунок для  $C_{20}H_{21}ClN_7O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=442,1; експеримент: 442,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,12 (s, 1H), 8,00 (шир.s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,23 (m, 1H), 5,96 (m, 1H), 3,85 (m, 3H), 3,58 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,75 (m, 3H), 1,40 (m, 3H).

Хіральне очищення піка 2 (рацемічна суміш двох діастереомерів) на системі Phenomenex Lux Cellulose-1, 21,2×250 мм, розмір частинок 5 мікрон, витрата 18 мл хв., використовували 20 % етанол в гексанах, приводило до отримання піка 3 і піка 4. Пік 3, час утримання = 12,22 хвилини (окремий енантіомер): РХМС: розрахунок для  $C_{20}H_{21}ClN_7O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=442,1; експеримент: 442,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,12 (s, 1H), 7,98 (шир.s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,23 (m, 1H), 5,96 (m, 1H), 3,85 (m, 3H), 3,58 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,75 (m, 3H), 1,40 (m, 3H). Пік 4, час утримання = 16,25 хвилини (окремий енантіомер). РХМС: розрахунок для  $C_{20}H_{21}ClN_7O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=442,1; експеримент: 442,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,12 (s, 1H), 7,98 (шир.s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,23 (m, 1H), 5,96 (m, 1H), 3,85 (m, 3H), 3,58 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,75 (m, 3H), 1,40 (m, 3H).

60 Приклад 324. 6-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}морфолін-3-он



Стадія 1. 1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-вінілфеніл)етанон

Суміш 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етанону (2,6 г, 9,5 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-вініл-1,3,2-диоксаборолану (1,9 мл, 11 ммоль), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) з дихлорметаном (1:1) (400 мг, 0,5 ммоль) і карбонату калію (4,0 г, 29 ммоль) в 1,4-диоксані (60 мл) і воді (30 мл). Отриману суміш гріли при 80 °С протягом 3 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури і екстрагували етилацетатом. Очищення на силікагелі з використанням етилацетату в гексанах (0-20 %) приводило до отримання цільової сполуки, 2,0 г, 94 %. РХМС: розрахунок для  $C_{12}H_{14}ClO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=225,1; експеримент: 225,1.

Стадія 2. Трет-бутил-[2-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-2-гідроксиетил]карбамат

До розчину трет-бутил-[(4-хлорбензоїл)окси]карбамату (2,0 г, 7,2 ммоль) (див. Lawrence Harris, J. Org.Chem, 2011, 76, 358-372) в ацетонітрилі (22 мл) додавали 0,2М тетраоксид осмія у воді (1 мл) і перемішували протягом 10 хвилин. До розчину карбамату додавали 1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-вінілфеніл)етанон (1,1 г, 4,8 ммоль) у вигляді розчину в ацетонітрилі (22 мл), потім додавали воду (5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 3 год. при кімнатній температурі. Реакцію гасили 10М насиченим дисульфідом дикалію у воді (25 мл) і перемішували протягом 5 хвилин. В реакційну суміш додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і випарювали при зниженому тиску. Очищення на силікагелі з використанням етилацетату в гексані (0-100 %) приводило до отримання цільової сполуки у вигляді рацемічної суміші, 1,2 г, 69 %. РХМС: розрахунок для  $C_{17}H_{24}ClNO_5Na$  (M+Na)<sup>+</sup>: m/z=380,1; експеримент: 380,1. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,48 (s, 1H), 6,80 (m, 1H), 5,50 (шир.s, 1H), 5,20 (шир.s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,32 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,32 (s, 9H).

Хіральне очищення на системі ChiralPak AD-H, 20×250 мм (Chiral Technologies), розмір частинок 5 мікрон, витрата 18 мл/хв, з використанням 8 % етанолу в гексанах приводило до отримання піка 1 (окремий діастереомер) (час утримання = 9,86 хвилини) і піка 2 (окремий діастереомер) (час утримання = 11,47 хвилини).

Стадія 3. N-[2-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-2-гідроксиетил]-2-хлорацетамід

Трет-бутил-[2-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-2-гідроксиетил]карбамат (170 мг, 0,47 ммоль) (пік 1, отриманий на стадії 2) обробляли 4,0М хлороводнем в 1,4-диоксані (12 мл) протягом 15 хвилин. Випарювали розчинники, додавали метиленхлорид (6 мл) і триетиламін (200 мкл, 1,4 ммоль) і суміш охолоджували до 0 °С. Повільно додавали хлорацетилхлорид (45 мкл, 0,56 ммоль) і перемішували протягом 10 хвилин при 0 °С. Випарювали розчинники досуха. Додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Поєднані екстракти промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували з отриманням неочищеного залишка у вигляді окремого енантіомера. РХМС: розрахунок для  $C_{14}H_{17}Cl_2NO_4Na$  (M+Na)<sup>+</sup>: m/z=356,1; експеримент: 356,1.

Стадія 4. 6-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)морфолін-3-он

В розчин N-[2-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-2-гідроксиетил]-2-хлорацетаміду (170 мг, 0,50 ммоль) (окремий енантіомер, отриманий на стадії 3) в тетрагідрофурані (4 мл), охолоджений до 0 °С, додавали суміш гідриду натрію (60 % дисперсія в мінеральному маслі; 39 мг, 1,0 ммоль) і перемішували протягом 1 год. Реакцію гасили водою і суміш екстрагували етилацетатом. Поєднані екстракти промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували з отриманням неочищеного залишка у вигляді окремого енантіомера, 61 мг, 41 %. РХМС: розрахунок для  $C_{14}H_{17}ClNO_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=298,1; експеримент: 298,1.

Стадія 5. 6-[3-хлор-5-(1-гідроксиетил)-6-метокси-2-метилфеніл]морфолін-3-он

До розчину 6-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)морфолін-3-ону (27 мг, 0,090 ммоль) (окремий енантіомер, отриманий на стадії 4) в метанолі (2 мл) додавали тетрагідроборат натрію (6,8 мг, 0,18 ммоль) при 0 °С і перемішували протягом 1 год. Очищення шляхом препаративної РХМС (рН 10) приводило до отримання цільової сполуки у вигляді рацемічної суміші двох діастереомерів, 20 мг, 76 %. РХМС: розрахунок для  $C_{14}H_{17}ClNO_3$  (M-OH)<sup>+</sup>: m/z=282,1; експеримент: 282,1.

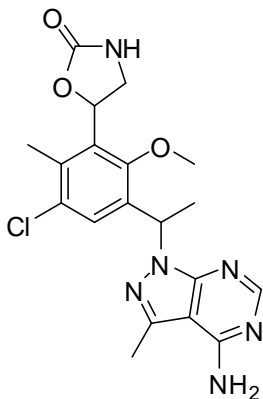
Стадія 6. 6-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-метокси-2-метилфеніл]морфолін-3-он

Суміш тіонілхлориду (15 мкл, 0,21 ммоль) і N,N-диметилформаміду (10,0 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Додавали розчин 6-[3-хлор-5-(1-гідроксиетил)-6-метокси-2-метилфеніл]морфолін-3-ону (19,0 мг, 0,0634 ммоль) (рацемічна суміш двох діастереомерів, отримана на стадії 5) в метиленхлориді (1,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розводили метиленхлоридом, промивали насиченим бікарбонатом натрію, водою, сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з отриманням цільової сполуки у вигляді рацемічної суміші двох діастереомерів, 19 мг, 94 %. РХМС: розрахунок для  $C_{14}H_{17}ClNO_3$  (M-Cl)<sup>+</sup>: m/z=282,1; експеримент: 282,1.

Стадія 7. 6-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}морфолін-3-он

Суміш 6-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-метокси-2-метилфеніл]морфолін-3-ону (19,0 мг, 0,0597 ммоль) (рацемічна суміш двох діастереомерів, отримана на стадії 6), 3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (11 мг, 0,072 ммоль), карбонату цезію (29 мг, 0,090 ммоль) і йодиду калію (0,99 мг, 0,006 ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,19 мл) гріли при 140 °С протягом 1 год. Суміш розводили диетиловим ефіром, промивали водою, концентрували і очищували шляхом препаративної РХМС (рН 10) з використанням системи ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 30 мл/хв) з отриманням 2,5 мг, 10 % піка 1 (окремий енантіомер, час утримання 10,15 хв): РХМС: розрахунок для  $C_{20}H_{24}ClN_6O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=431,2; експеримент: 431,1, і 2,7 мг, 10 % піка 2 (окремий енантіомер, час утримання 10,76 хв): РХМС: розрахунок для  $C_{20}H_{24}ClN_6O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=431,2; експеримент: 431,1.

Приклад 325. 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-1,3-оксазолідин-2-он



Стадія 1. 5-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-1,3-оксазолідин-2-он

В розчин трет-бутил-[2-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-2-гідроксиетил]-карбамату (140 мг, 0,40 ммоль) (пік 1, окремих енантіомер, отриманий на стадії 2 прикладу 324) в тетрагідрофурані (2,5 мл) додавали N,N-диізопропілетиламін (0,35 мл, 2,0 ммоль) і N,N-карбонілдіімідазол (130 мг, 0,80 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотнім холодильником при 70 °С протягом 10 хвилин. Випарювали реакційну суміш досуха. Очищення на силікагелі з використанням (0-50 %) етилацетату в гексані приводило до отримання цільової сполуки у вигляді окремого енантіомера, 78 мг, 69 %. РХМС: розрахунок для  $C_{13}H_{15}ClNO_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=284,1; експеримент: 284,1.

Стадія 2. 5-[3-хлор-5-(1-гідроксиетил)-6-метокси-2-метилфеніл]-1,3-оксазолідин-2-он

В розчин 5-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-1,3-оксазолідин-2-ону (21 мг, 0,072 ммоль) (окремий енантіомер, отриманий на стадії 1) в метанолі (1 мл) додавали тетрагідроборат натрію (5,5 мг, 0,14 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год., потім розводили метанолом і очищували шляхом препаративної РХМС з використанням буфера з рН 10 з отриманням цільової сполуки у вигляді рацемічної суміші двох діастереомерів, 17 мг, 83 %. РХМС: розрахунок для  $C_{13}H_{15}ClNO_3$  (M-OH)<sup>+</sup>: m/z=268,1; експеримент: 268,1.



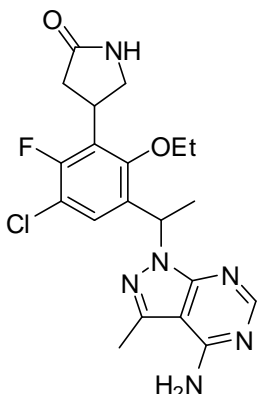
Стадія 3. 5-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-метокси-2-метилфеніл]-1,3-оксазолідин-2-он

Суміш хлорангідриду ціанурової кислоти (16 мг, 0,084 ммоль) і N,N-диметилформаміду (15 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Додавали розчин 5-[3-хлор-5-(1-гідроксиетил)-6-метокси-2-метилфеніл]-1,3-оксазолідин-2-ону (16 мг, 0,056 ммоль) (рацемічна суміш двох діастереомерів, отримана на стадії 2) в метиленхлориді (0,3 мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали тіонілхлорид (12 мкл, 0,17 ммоль) і перемішували протягом 10 хвилин. Суміш розводили метиленхлоридом, промивали насиченим бікарбонатом натрію, водою, сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з отриманням цільової сполуки у вигляді рацемічної суміші двох діастереомерів, 17 мг, 100 %. РХМС: розрахунок для  $C_{13}H_{16}Cl_2NO_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=304,0$ ; експеримент: 304,1.

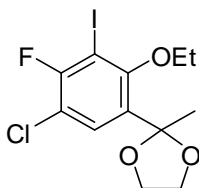
Стадія 4. 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-1,3-оксазолідин-2-он

Суміш 5-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-метокси-2-метилфеніл]-1,3-оксазолідин-2-ону (17 мг, 0,056 ммоль) (рацемічна суміш двох діастереомерів, отримана на стадії 3), 3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (10 мг, 0,067 ммоль), карбонату цезію (27 мг, 0,084 ммоль) і йодиду калію (0,93 мг, 0,0056 ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,18 мл) гріли при 140 °С протягом 1 год. Суміш розводили диетиловим ефіром, промивали водою, концентрували і очищували шляхом препаративної РХМС (рН 10) з отриманням цільової сполуки у вигляді рацемічної суміші двох діастереомерів, 2,2 мг, 9 %; РХМС: розрахунок для  $C_{19}H_{22}ClN_6O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=417,1$ ; експеримент: 417,1.

Приклади 345-348. Діастереомери 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл}піролідин-2-ону

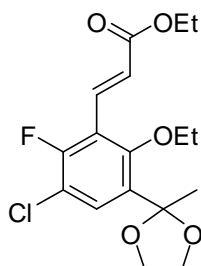


Стадія 1. 1-(5-хлор-2-етокси-3-йод-4-метилфеніл)етанол



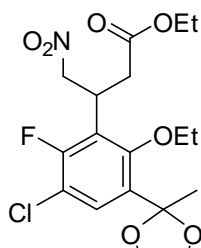
Розчин 1-(5-хлор-2-етокси-4-фтор-3-йодфеніл)етанону (20,0 г, 58,4 ммоль; стадія 1 прикладу 212) і 1,2-етандіолу (6,5 мл, 120 ммоль) в толуолі (190 мл) обробляли моногідратом п-толуолсульфокислоти (1,1 г, 5,8 ммоль). Колбу обладнали насадкою Дина-Старка, заповненої ситами, і кип'ятили зі зворотнім холодильником протягом 3 год. Охолоджували реакційну суміш і додавали в льодяній насичений розчин бікарбонату натрію (250 мл) і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з отриманням неочищеної помаранчевої маслянистої рідини. Неочищену речовину очищували шляхом колонкової флеш-хроматографії з використанням етилацетату в гексанах (0 % - 20 %) з отриманням цільового продукту (22 г, 99 %). РХМС: розрахунок для  $C_{12}H_{14}ClFIO_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=387,0$ ; експеримент: 386,9.

Стадія 2. Етил-(2E)-3-[3-хлор-6-етокси-2-фтор-5-(2-метил-1,3-диоксолан-2-іл)феніл]акрилат



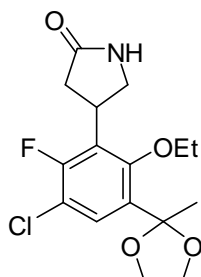
Суміш 2-(5-хлор-2-етокси-4-фтор-3-йодфеніл)-2-метил-1,3-диоксолану (22 г, 58 ммоль) (отриманої на стадії 1), етил-(2E)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)акрилату (16 мл, 70 ммоль) і карбонату калію (24 г, 170 ммоль) в 1,4-диоксані (230 мл) і воді (110 мл) дегазували азотом протягом 10 хвилин. Реакційну суміш обробляли комплексом [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) з дихлорметаном (1:1) (2,4 г, 2,9 ммоль), дегазували азотом протягом ще 10 хвилин і гріли при 80 °C протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували через цільт і промивали етилацетатом (300 мл). Фільтрат виливали в воду (400 мл). Відокремлювали водний шар і екстрагували додатковою кількістю етилацетату (300 мл). Поєднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з отриманням неочищеної коричневої твердої речовини. Неочищену речовину очищували шляхом колонкової флеш-хроматографії з використанням етилацетату в гексанах (0 %-30 %) з отриманням цільового продукту (20 г, 96 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,74 (d, J=16,5 Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,70 (dd, J=16,5, 0,9 Гц, 1H), 4,26 (q, J=7,1 Гц, 2H), 4,10 - 3,99 (m, 2H), 3,91 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,87 - 3,76 (m, 2H), 1,73 (s, 3H), 1,44 (t, J=7,0 Гц, 3H), 1,33 (t, J=7,1 Гц, 3H). РХМС: розрахунок для C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>ClFO<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=359,1; експеримент: 359,1.

Стадія 3. Етил-3-[3-хлор-6-етокси-2-фтор-5-(2-метил-1,3-диоксолан-2-іл)феніл]-4-нітробутаноат



Розчин етил-(2E)-3-[3-хлор-6-етокси-2-фтор-5-(2-метил-1,3-диоксолан-2-іл)феніл]-акрилату (10 г, 28 ммоль) (отриманого на стадії 2) в нітродіметані (100 мл) обробляли 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-еном (4,6 мл, 31 ммоль) і перемішували при 60 °C протягом 15 год. Реакційну суміш виливали у воду (400 мл) і екстрагували етилацетатом (2×300 мл). Поєднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з отриманням неочищеної помаранчевої маслянистої рідини. Неочищену речовину очищували шляхом колонкової флеш-хроматографії з використанням етилацетату в гексанах (0 %-30 %) з отриманням цільового продукту у вигляді суміші енантіомерів (10,4 г, 89 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52 (d, J=9,1 Гц, 1H), 4,82 (ddd, J=12,5, 7,6, 1,4 Гц, 1H), 4,68 (dd, J=12,5, 7,2 Гц, 1H), 4,54 - 4,40 (m, 1H), 4,15 - 3,90 (m, 6H), 3,89 - 3,75 (m, 2H), 2,85 (ddd, J=16,0, 8,6, 1,4 Гц, 1H), 2,73 (dd, J=16,1, 6,2 Гц, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,47 (t, J=7,0 Гц, 3H), 1,21 (t, J=7,1 Гц, 3H). РХМС: розрахунок для C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>ClFNO<sub>7</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=420,1; експеримент: 420,1.

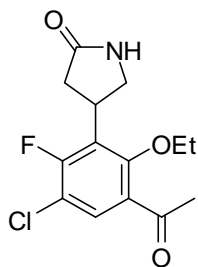
Стадія 4. Енантіомери 4-[3-хлор-6-етокси-2-фтор-5-(2-метил-1,3-диоксолан-2-іл)феніл]піролідин-2-ону



Суспензію етил-3-[3-хлор-6-етокси-2-фтор-5-(2-метил-1,3-диоксолан-2-іл)феніл]-4-нітробутаноату (1,0 г, 2,4 ммоль) (отриманого на стадії 3) в етанолі (16 мл) нагрівали для

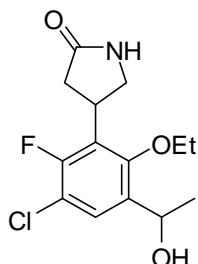
розчинення твердої речовини. Розчин охолоджували до температури навколишнього середовища, дегазували азотом і обробляли суспензією нікеля Ренея 2800 у воді (1,5 мл). Реакційну суміш повторно дегазували азотом і гідрували воднем із балона протягом 3 год. Реакційну суміш фільтрували через цілитель і концентрували з отриманням проміжного складного амінофіру (0,93 г, 100 %). Проміжний складний амінофір розчиняли в толуолі (12 мл) і гріли при 110 °С протягом 12 год. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища, після чого із розчину осаджали тверду речовину. Отриману суміш охолоджували до 0 °С, перемішували протягом 30 хвилин, фільтрували, промивали холодним толуолом і сушили з отриманням цільового продукту у вигляді суміші енантіомерів (0,61 г, 75 %). РХМС: розрахунок для  $C_{16}H_{20}ClFNO_4$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=344,1$ ; експеримент: 344,1. Суміш енантіомерів розділяли шляхом хіральної ВЕРХ з отриманням окремих енантіомерів, що відповідають піку 1 і піку 2 (RT=5,39 хв. і 7,01 хв., відповідно; Phenomenex Lux Cellulose C-1, 21,2×250 мм, розмір частинок 5 мікрон, елюювали 20 % етанолом в гексанах з витратою 18 мл/хв).

Стадія 5. Енантіомери 4-(3-ацетил-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)піролідин-2-ону



Енантіомери, отримані після розділення на стадії 4, окремо обробляли з отриманням кінцевих сполук. Розчин 4-[3-хлор-6-етокси-2-фтор-5-(2-метил-1,3-диоксолан-2-іл)феніл]піролідин-2-ону (1,7 г, 5,0 ммоль) (отриманого на стадії 4) в метанолі (17 мл) обробляли, додаючи по краплям 6,0М хлороводень у воді (11 мл, 69 ммоль), і перемішували при 20 °С протягом 30 хвилин. Реакційну суміш додавали по краплям в льодяній насичений розчин бікарбонату натрію (75 мл) і екстрагували етилацетатом (2×100 мл). Поєднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з отриманням цільових продуктів [із піка 1 (1,5 г, 99 %); із піка 2 (1,5 г, 99 %)], які використовували без додаткового очищення. із піка 1: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,84 (s, 1H), 7,70 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,16 - 3,99 (m, 1H), 3,83 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,65 - 3,54 (m, 1H), 3,30 - 3,23 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,33 (dd, J=16,8, 8,4 Гц, 1H), 1,30 (t, J=7,0 Гц, 3H). РХМС: розрахунок для  $C_{14}H_{16}ClFNO_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=300,1$ ; експеримент: 300,0. із піка 2: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,84 (s, 1H), 7,70 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,13 - 4,00 (m, 1H), 3,87 - 3,77 (m, 2H), 3,65 - 3,55 (m, 1H), 3,31 - 3,23 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,32 (ddd, J=16,9, 8,4, 1,6 Гц, 1H), 1,30 (t, J=7,0 Гц, 3H). РХМС: розрахунок для  $C_{14}H_{16}ClFNO_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=300,1$ ; експеримент: 300,1.

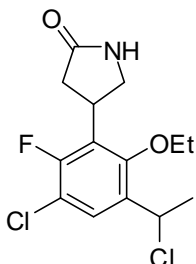
Стадія 6. Діастереомери 4-[3-хлор-6-етокси-2-фтор-5-(1-гідроксіетил)феніл]піролідин-2-ону



Кожний із енантіомерів, отриманих на стадії 5, обробляли окремо з отриманням кінцевих продуктів. Розчин 4-(3-ацетил-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)піролідин-2-ону (0,402 г, 1,34 ммоль) (отриманого на стадії 5) в безводному метанолі (6,7 мл) в атмосфері азоту при 0 °С обробляли тетрагідроборатом натрію (0,10 г, 2,7 ммоль) і перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин. Реакцію гасили водою при 0 °С і суміш виливали в суміш води (50 мл)/етилацетат (100 мл) при перемішуванні. Суміш нагрівали до температури навколишнього середовища і відокремлювали водний шар і екстрагували додатковою кількістю етилацетату (50 мл). Поєднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з отриманням білої піни. Неочищену речовину очищували шляхом колонкової флеш-хроматографії з використанням ацетонітрилу (що містить 7 % метанолу) в дихлорметані (0 % - 100 %) з отриманням цільових продуктів у вигляді суміші діастереомерів [із піка 1 (0,40 г, 99 %); із піка 2 (0,40 г, 99 %)]. із піка 1: РХМС: розрахунок для  $C_{14}H_{18}ClFNO_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=302,1$ ;

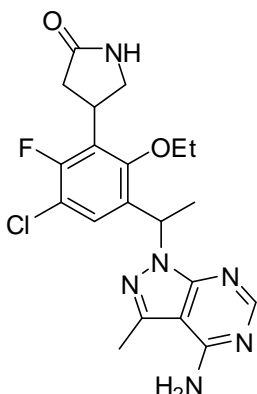
експеримент: 302,0. із піка 2: РХМС: розрахунок для  $C_{14}H_{18}ClFNO_3$   $(M+H)^+$ :  $m/z=302,1$ ; експеримент: 302,1.

Стадія 7. Діастереомери 4-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-етокси-2-фторфеніл]піролідін-2-ону



- 5 Кожну із суміші діастереомерів, отриманих на стадії 6, обробляли окремо з отриманням кінцевих продуктів. Розчин 4-[3-хлор-6-етокси-2-фтор-5-(1-гідроксиетил)феніл]піролідін-2-ону (0,41 г, 1,4 ммоль) (отриманого на стадії 6) в метиленхлориді (12 мл) обробляли N,N-диметилформамідом (0,011 мл, 0,14 ммоль), потім додавали по краплям тіонілхлорид (0,21 мл, 2,9 ммоль) і перемішували при 20 °C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш додавали по краплям
- 10 в льодяний насичений розчин бікарбонату натрію і екстрагували дихлорметаном. Відокремлювали органічний шар і промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з отриманням цільових продуктів [із піка 1 (0,38 г, 87 %); із піка 2 (0,39 г, 89 %)], а також 17-18 % стиролу, отриманого в результаті елімінації хлориду. Отримані суміші використовували без додаткового очищення. із піка 1: РХМС: розрахунок для  $C_{14}H_{17}Cl_2FNO_2$   $(M+H)^+$ :  $m/z=320,1$ ; експеримент: 320,0. із піка 2: РХМС: розрахунок для  $C_{14}H_{17}Cl_2FNO_2$   $(M+H)^+$ :  $m/z=320,1$ ; експеримент: 320,0.

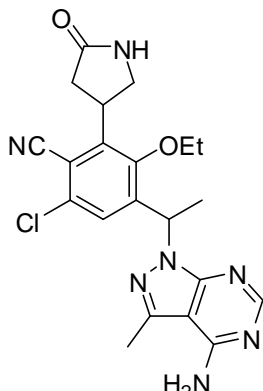
Стадія 8. Діастереомери 4-[3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл]піролідін-2-ону



- 20 Кожну із суміші діастереомерів, отриманих на стадії 7, обробляли окремо з отриманням кінцевих продуктів. Суміш 4-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-етокси-2-фторфеніл]піролідін-2-ону (0,36 г, 1,1 ммоль) (отриманого на стадії 7), 3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (0,19 г, 1,3 ммоль), карбонату цезію (0,54 г, 1,7 ммоль) і йодиду калію (18 мг, 0,11 ммоль) в N,N-диметилформаміді (7,4 мл) гріли при 100 °C протягом 4,5 год. Реакційну суміш виливали в воду
- 25 (30 мл) і екстрагували етилацетатом (3×50 мл) з отриманням суміші діастереомерів ((S)-4-(3-((S)-1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)піролідін-2-ону; (R)-4-(3-((S)-1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)піролідін-2-ону; (S)-4-(3-((R)-1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)піролідін-2-ону; і (R)-4-(3-((R)-1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)піролідін-2-ону). Суміш діастереомерів очищували шляхом препаративної РХМС (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 60 мл/хв) з отриманням цільових продуктів [із піка 1 виділяли пік А (сполука 345) (0,13 г, 54 %) і пік В (сполука 346) (0,11 г, 46 %); із піка 2 виділяли пік А (сполука 347) (0,15 г, 63 %) і пік В (сполука 348) (0,14 г, 55 %)]. Сполука 346:  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  8,12 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,52 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,30 (шир.s, 1H), 6,23 (q, J=7,0 Гц, 1H), 4,05 - 3,90 (m, 1H), 3,88 - 3,78 (m, 2H), 3,63 - 3,53 (m, 1H), 3,29 - 3,20 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,38 - 2,21 (m, 1H), 1,70 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,39 (t, J=6,9 Гц, 3H). РХМС: розрахунок для  $C_{20}H_{23}ClFN_6O_2$   $(M+H)^+$ :  $m/z=433,2$ ; експеримент: 433,1. Сполука 347:  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  8,12 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,53 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,26 (шир.s, 2H), 6,24 (q, J=7,0 Гц, 1H), 4,04 - 3,94 (m, 1H), 3,93 - 3,85 (m, 1H), 3,84 - 3,77 (m, 1H), 3,61 - 3,53 (m, 1H), 3,27 - 3,22 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,30 (dd, J=18,1, 8,6 Гц,
- 35
- 40

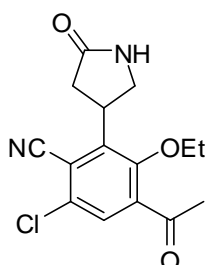
1H), 1,71 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,40 (t, J=6,9 Гц, 3H). РХМС: розрахунок для  $C_{20}H_{23}ClFN_6O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=433,2; експеримент: 433,1.

Приклади 349-352. Діастереомери 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-(5-оксопіролідин-3-іл)бензонітрилу



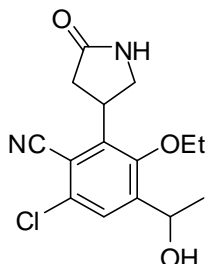
5

Стадія 1. Енантіомери 4-ацетил-6-хлор-3-етокси-2-(5-оксопіролідин-3-іл)бензонітрилу



Рацемічну суміш 4-(3-ацетил-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)піролідин-2-ону (0,20 г, 0,67 ммоль) (отриману на стадії 5 прикладу 345) і ціаніду натрію (0,057 г, 1,2 ммоль) в диметилсульфоксиді (1,5 мл) перемішували при 80 °С протягом 3 год. Реакційну суміш виливали в воду (35 мл) і екстрагували етилацетатом (2×50 мл). Поєднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з отриманням неочищеного залишка. Неочищену речовину очищували шляхом колонкової флеш-хроматографії з використанням діетилового ефіру (що містить 10 % метанолу) в гексанах (0 % - 100 %) з отриманням цільового продукту (0,15 г, 71 %) у вигляді суміші енантіомерів. РХМС: розрахунок для  $C_{15}H_{16}ClN_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=307,1; експеримент: 307,0. Суміш енантіомерів розділяли шляхом хіральної ВЕРХ з отриманням окремих енантіомерів, що відповідають піку 1 і піку 2 (RT=5,00 хв. і 10,4 хв.; Phenomenex Lux Cellulose C-2, 21,2×250 мм, розмір частинок 5 мікрон, елюювали 60 % етанолом в гексанах з витратою 18 мл/хв).

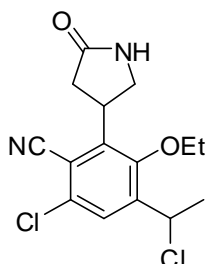
Стадія 2. Діастереомери 6-хлор-3-етокси-4-(1-гідроксіетил)-2-(5-оксопіролідин-3-іл)бензонітрилу



Кожний із енантіомерів, отриманих на стадії 1, обробляли окремо з отриманням кінцевих продуктів. Розчин 4-ацетил-6-хлор-3-етокси-2-(5-оксопіролідин-3-іл)бензонітрилу (для піка 1: 0,83 г, 2,7 ммоль; для піка 2: 0,86 г, 2,8 ммоль) в безводному метанолі (14 мл) в атмосфері азоту при 0 °С обробляли тетрагідроборатом натрію (0,20 г, 5,4 ммоль) і перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин. Реакцію гасили водою при 0 °С і суміш виливали в суміш вода (50 мл) / етилацетат (100 мл) при перемішуванні. Суміш нагрівали до температури навколишнього середовища і відокремлювали водний шар і екстрагували додатково кількістю етилацетату (50 мл). Поєднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з отриманням цільових продуктів у вигляді суміші діастереомерів [із піка 1 (0,83 г, 99 %); із піка 2 (0,87 г, 99 %)]. із піка 1: РХМС: розрахунок для

$C_{15}H_{18}ClN_2O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=309,1$ ; експеримент: 309,1. із піка 2: PXMC: розрахунок для  $C_{15}H_{18}ClN_2O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=309,1$ ; експеримент: 309,1.

Стадія 3. Діастереомери 6-хлор-4-(1-хлоретил)-3-етокси-2-(5-оксопіролідин-3-іл)бензонітрилу



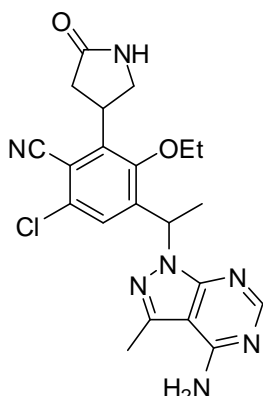
5

Кожну із суміші діастереомерів, отриманих на стадії 2, обробляли окремо з отриманням кінцевих продуктів. Розчин 6-хлор-3-етокси-4-(1-гідроксиетил)-2-(5-оксопіролідин-3-іл)бензонітрилу (для піка 1: 0,83 г, 2,7 ммоль; для піка 2: 0,87 г, 2,8 ммоль) в метиленхлориді (23 мл) обробляли N,N-диметилформамідом (0,021 мл, 0,27 ммоль), потім додавали по краплям тіонілхлорид (0,490 мл, 6,72 ммоль) і перемішували при 20 °C протягом 2 год. Реакційну суміш додавали по краплям в льодяній насичений розчин бікарбонату натрію і екстрагували дихлорметаном. Відокремлювали органічний шар і промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з отриманням цільових продуктів у вигляді суміші діастереомерів [із піка 1 (0,85 г, 97 %); із піка 2 (0,90 г, 98 %)]. Отримані суміші використовували без додаткового очищення. із піка 1: PXMC: розрахунок для  $C_{15}H_{17}Cl_2N_2O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=327,1$ ; експеримент: 327,1. із піка 2: PXMC: розрахунок для  $C_{15}H_{17}Cl_2N_2O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=327,1$ ; експеримент: 327,1.

10

15

Стадія 4. Діастереомери 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-(5-оксопіролідин-3-іл)бензонітрилу



20

Кожну із суміші діастереомерів, отриманих на стадії 3, обробляли окремо. Суміш 6-хлор-4-(1-хлоретил)-3-етокси-2-(5-оксопіролідин-3-іл)бензонітрилу (для піка 1: 0,85 г, 2,6 ммоль; для піка 2: 0,89 г, 2,7 ммоль), 3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (0,46 г, 3,1 ммоль), карбонату цезію (1,3 г, 3,9 ммоль) і йодиду калію (43 мг, 0,26 ммоль) в N,N-диметилформаміді (17 мл, 220 ммоль) гріли при 90 °C протягом 3 год. Реакційну суміш виливали в суміш вода (100 мл) / етилацетат (100 мл) і фільтрували через цільт для видалення чорної твердої речовини. Відокремлювали водний шар і екстрагували етилацетатом (2×100 мл). Поєднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з отриманням білої піни. Неочищену речовину очищували шляхом колонкової флеш-хроматографії з використанням метанолу в дихлорметані (0 % - 20 %) з отриманням цільових продуктів у вигляді суміші діастереомерів [із піка 1 (0,49 г, 43 %); із піка 2 (0,53 г, 44 %)]. Аналіз хіральної ВЕРХ діастереомерів, що відповідають піку 1, виявляв суміш чотирьох піків замість бажаних двох внаслідок епімеризації. Аналіз діастереомерів, що відповідають піку 2, також виявляв чотири піка. Обидві групи суміші поєднували і очищували шляхом хіральної ВЕРХ з отриманням чотирьох окремих піків (RT=6,41 хв., 8,13 хв., 9,93 хв., 14,4 хв.; Phenomenex Lux Cellulose C-2, 21,2×250 мм, розмір частинок 5 мікрон, елюювали 60 % етанолом в гексанах з витратою 18 мл/хв). Потім проводили випробування сполук, що відповідають піку 1 (сполука 351), піку 2 (сполука 349), піку 3 (сполука 352) і піку 4 (сполука 350), в дослідях згідно з прикладами A3 і B2. Сполука 349: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,12 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,30 (шир.s, 2H), 6,26 (q, J=7,0 Гц, 1H), 4,32 - 4,20 (m, 1H), 4,00 - 3,91 (m, 1H), 3,90 - 3,81 (m, 1H), 3,65 - 3,59 (m, 1H), 3,49 - 3,42 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,74 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,43 (t, J=6,9

25

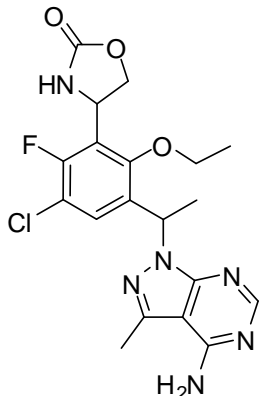
30

35

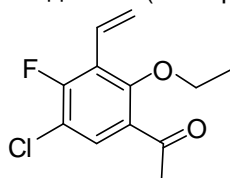
40

Гц, 3H). РХМС: розрахунок для  $C_{21}H_{23}ClN_7O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=440,2; експеримент: 440,2. Сполука 352: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,12 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,30 (шир.s, 2H), 6,26 (q, J=7,0 Гц, 1H), 4,32 - 4,19 (m, 1H), 3,97 - 3,82 (m, 2H), 3,67 - 3,59 (m, 1H), 3,49 - 3,40 (m, 1H), 2,59 - 2,52 (m, 3H), 1,73 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,42 (t, J=6,9 Гц, 3H). РХМС: розрахунок для  $C_{21}H_{23}ClN_7O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=440,2; експеримент: 440,2.

Приклади 353 і 354. Діастереомери 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл}-1,3-оксазолідин-2-ону

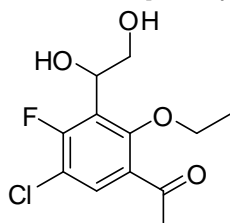


Стадія 1. 1-(5-хлор-2-етокси-4-фтор-3-вінілфеніл)етанон



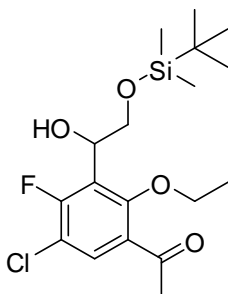
Суміш 1-(5-хлор-2-етокси-4-фтор-3-йодфеніл)етанону (13,3 г, 38,8 ммоль) (отриманого на стадії 1 прикладу 139), 4,4,5,5-тетраметил-2-вініл-1,3,2-диоксаборолану (7,9 мл, 46 ммоль), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) з дихлорметаном (1:1) (1,0 г, 1,0 ммоль) і карбонату калію (16 г, 120 ммоль) в 1,4-диоксані (200 мл) і воді (100 мл) гріли при 80 °С протягом 2 год. Суміш охолоджували до КТ і екстрагували етилацетатом. Екстракти промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Очищення на силікагелі з використанням етилацетату в гексанах (0-30 %) приводило до отримання цільової сполуки, 7,0 г, 74 %. РХМС: розрахунок для  $C_{12}H_{13}ClFO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=243,0; експеримент: 243,1.

Стадія 2. 1-[5-хлор-3-(1,2-дигідроксиетил)-2-етокси-4-фторфеніл]етанон



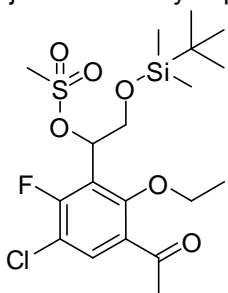
Суміш AD-mix-alpha (5,8 г, 7,3 ммоль) (Aldrich, кат.№ 392758) перемішували в трет-бутиловому спирті (21 мл) з водою (21 мл) протягом 15 хвилин. Додавали 1-(5-хлор-2-етокси-4-фтор-3-вінілфеніл)етанон (1,0 г, 4,1 ммоль) (отриманий на стадії 1) і суспензію перемішували протягом 16 год. Додавали сульфат натрію (6,2 г, 49 ммоль) і суспензію перемішували протягом 15 хвилин. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракти промивали сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію, фільтрували і випарювали. Очищення на силікагелі з використанням етилацетату в гексанах (0-80 %) приводило до отримання цільової сполуки у вигляді рацемічної суміші, 900 мг, 80 %. Хіральне очищення на системі Phenomenex Lux Cellulose C-2, 21,2×250 мм (Chiral Technologies), розмір частинок 5 мікрон, з витратою 18 мл/хв з використанням 20 % етанолу в гексанах приводило до отримання піка 1 (окремий енантіомер) (час утримання = 7,88 хвилини) і піка 2 (окремий енантіомер) (час утримання = 11 хвилин); пік 2 відповідав цільовому енантіомеру. РХМС: розрахунок для  $C_{12}H_{13}ClFO_3$  (M-OH)<sup>+</sup>: m/z=259,1; експеримент: 259,1.

Стадія 3. 1-[3-(2-{трет-бутил(диметил)силіл}окси)-1-гідроксиетил]-5-хлор-2-етокси-4-фторфеніл]етанон



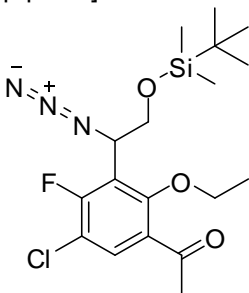
1-[5-Хлор-3-(1,2-дигідроксиетил)-2-етокси-4-фторфеніл]етанон (700 мг, 2 ммоль) (під 2, отриманий на стадії 2) перемішували в 1,2-дихлоретані (6 мл) з N,N-діізопропілетиламіном (4,0 мл, 23 ммоль) і додавали 1,0М розчин трет-бутилдиметилсилілхлориду в 1,2-дихлоретані (7,6  
5 мл). Суміш нагрівали до 80 °С протягом 3 год. і охолоджували до КТ. Випарювання і очищення на силікагелі з використанням етилацетату в гексанах (0-50 %) приводили до отримання цільової сполуки, 800 мг, 80 %. РХМС: розрахунок для  $C_{18}H_{28}ClFO_4SiNa$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>:  $m/z=413,1$ ; експеримент: 413,1.

Стадія 4. 1-(3-ацетил-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]-  
10 окси]етил-метансульфонат



1-[3-(2-[[трет-Бутил(диметил)силіл]окси]-1-гідроксиетил)-5-хлор-2-етокси-4-  
фторфеніл]етанон (700 мг, 2,0 ммоль) (отриманий на стадії 3) перемішували в 1,2-дихлоретані  
(15 мл) з триетиламіном (2,0 мл, 14 ммоль) і ангідридом метансульфокикислоти (670 мг, 3,8  
15 ммоль) при КТ протягом 1,5 год. Суміш виливали в сольовий розчин і екстрагували дихлорметаном. Екстракти сушили над сульфатом натрію, фільтрували і випарювали з отриманням цільової сполуки, 830 мг, 100 %. РХМС: розрахунок для  $C_{18}H_{27}ClFO_3Si$  ( $M-OMs$ )<sup>+</sup>:  $m/z=373,1$ ; експеримент: 373,1.

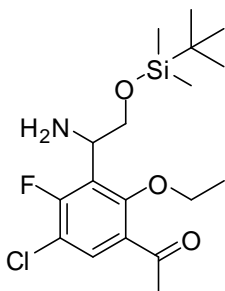
Стадія 5. 1-[3-(1-азидо-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]етил)-5-хлор-2-етокси-4-  
20 фторфеніл]етанон



1-(3-Ацетил-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]етил-  
метансульфонат (0,83 г, 1,77 ммоль) (отриманий на стадії 4) перемішували в  
диметилсульфоксиді (10 мл) і додавали азид натрію (0,12 г, 1,8 ммоль). Суміш нагрівали до  
25 50 °С протягом 1 години і охолоджували до КТ. Суміш виливали в сольовий розчин і екстрагували етилацетатом. Екстракти сушили над сульфатом натрію, фільтрували і випарювали з отриманням цільової сполуки, 736 мг, 100 %. РХМС: розрахунок для  $C_{18}H_{27}ClFN_3O_3SiNa$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>:  $m/z=438,1$ ; експеримент: 438,1.

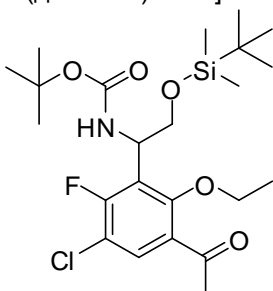
Стадія 6. 1-[3-(1-аміно-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]етил)-5-хлор-2-етокси-4-  
30 фторфеніл]етанон





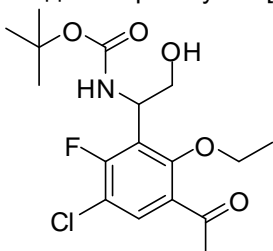
- 5 1-[3-(1-Азидо-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]етил)-5-хлор-2-етокси-4-фторфеніл]етанон (750 мг, 1,8 ммоль) (отриманий на стадії 5) перемішували в тетрагідрофурани (10 мл) з водою (0,33 мл) і додавали трифенілфосфін. Суміш нагрівали до 60 °С протягом 2 год. і охолоджували до КТ. Додавали сольовий розчин і екстрагували суміш етилацетатом. Екстракти сушили над сульфатом натрію, фільтрували і випарювали з отриманням цільової сполуки, 700 мг, 100 %. РХМС: розрахунок для  $C_{18}H_{30}ClFNO_3Si$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=390,2; експеримент: 390,2.

Стадія 7. Трет-бутил-(1-(3-ацетил-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]етил)карбамат



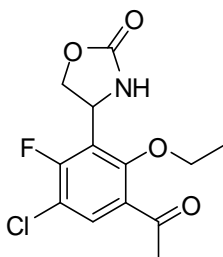
- 10 1-[3-(1-Аміно-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]етил)-5-хлор-2-етокси-4-фторфеніл]етанон (700 мг, 2,0 ммоль) (отриманий на стадії 6) перемішували в тетрагідрофурани (30 мл) з ди-трет-бутилдикарбонатом (780 мг, 3,6 ммоль) і додавали N,N-диізопропілетиламін (0,94 мл, 5,4 ммоль). Суміш перемішували при КТ протягом 30 хвилин. Додавали сольовий розчин і екстрагували суміш етилацетатом. Екстракти сушили над сульфатом натрію, фільтрували і випарювали. Очищення на силікагелі з використанням етилацетату в гексанах (0-30 %) приводило до отримання цільової сполуки, 550 мг, 60 %. РХМС: розрахунок для  $C_{23}H_{37}ClFNO_5SiNa$  (M+Na)<sup>+</sup>: m/z=512,2; експеримент: 512,2.

Стадія 8. Трет-бутил-[1-(3-ацетил-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)-2-гідроксиетил] карбамат



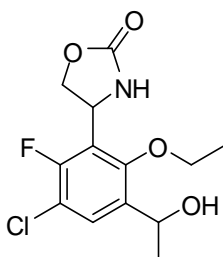
- 20 Трет-бутил-(1-(3-ацетил-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)-2-[[трет-бутил(диметил)-силіл]окси]етил)карбамат (500 мг, 1,0 ммоль) (отриманий на стадії 7) перемішували в тетрагідрофурани (10 мл) і додавали 1,0М розчин фториду тетра-н-бутиламонію в тетрагідрофурани (1,5 мл). Суміш перемішували при КТ протягом 30 хвилин і упарювали.
- 25 Очищення на силікагелі з використанням етилацетату в гексанах (0-50 %) приводило до отримання цільової сполуки, 238 мг, 60 %. РХМС: розрахунок для  $C_{17}H_{23}ClFNO_5Na$  (M+Na)<sup>+</sup>: m/z=398,1; експеримент: 398,1.

Стадія 9. 4-(3-ацетил-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)-1,3-оксазолідин-2-он



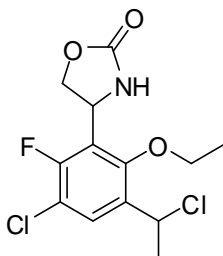
- 5 Трет-бутил-[1-(3-ацетил-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)-2-гідроксиетил]карбамат (234 мг, 0,62 ммоль) (отриманий на стадії 8) розчиняли в 1,2-дихлоретані (12 мл) і додавали 2,0М розчин фосгену в толуолі (0,93 мл). Суміш нагрівали до 80 °С протягом 1,5 год. Випарювання і очищення на силікагелі з використанням етилацетату в гексанах (0-85 %) приводили до отримання цільової сполуки, 175 мг, 93 %. РХМС: розрахунок для  $C_{13}H_{14}ClFNO_4$   $(M+H)^+$ :  $m/z=302,1$ ; експеримент: 302,1.

Стадія 10. 4-[3-хлор-6-етокси-2-фтор-5-(1-гідроксиетил)феніл]-1,3-оксазолідин-2-он



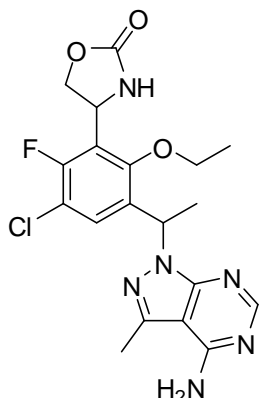
- 10 4-(3-Ацетил-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)-1,3-оксазолідин-2-он (175 мг, 0,58 ммоль) перемішували в метанолі (10 мл) при 0 °С і додавали тетрагідроборат натрію (33 мг, 0,87 ммоль). Суміш перемішували при КТ протягом 1 години і упарювали. Додавали воду і екстрагували суміш етилацетатом. Екстракти промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і випарювали з отриманням приблизно 1:1 суміші діастереомерів, 175 мг, 99 %. РХМС: розрахунок для  $C_{13}H_{15}ClFNO_4Na$   $(M+Na)^+$ :  $m/z=326,1$ ; експеримент: 326,1.

Стадія 11. 4-[3-хлор-5-(хлоретил)-6-етокси-2-фторфеніл]-1,3-оксазолідин-2-он

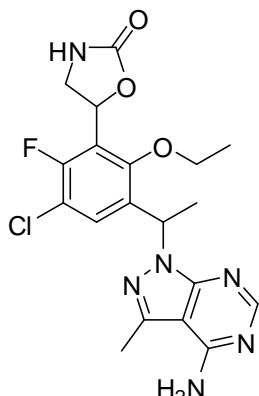


- 20 4-[3-Хлор-6-етокси-2-фтор-5-(1-гідроксиетил)феніл]-1,3-оксазолідин-2-он (150 мг, 0,49 ммоль) (отриманий на стадії 10) перемішували в дихлорметані (4 мл) з N,N-диметилформамідом (96 мкл) і додавали тіонілхлорид (110 мкл, 1,5 ммоль). Упарювали суміш. Додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракти промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і випарювали з отриманням цільової сполуки, 159 мг, 100 %.

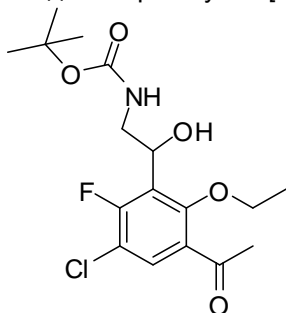
- 25 Стадія 12. 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл}-1,3-оксазолідин-2-он



- 4-[3-Хлор-5-(хлоретил)-6-етокси-2-фторфеніл]-1,3-оксазолідин-2-он (160 мг, 0,50 ммоль) (отриманий на стадії 11) перемішували в N,N-диметилформаміді (21 мл) з карбонатом цезію (324 мг, 0,99 ммоль) і додавали 3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-амін (89 мг, 0,60 ммоль). Суміш нагрівали до 80 °С протягом 1,5 години і охолоджували до КТ. Суміш розводили водою і екстрагували етилацетатом. Екстракти промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і упарювали. Очищення шляхом препаративної РХМС (рН 10) з використанням системи ОФ-ВЕРХ (стовпчик XBridge C18, елюювали з градієнтом сумішами ацетонітрил/вода, що містять 0,1 % гідроксиду амонію, з витратою 30 мл/хв) приводило до розділення двох діастереомерів (пік 1 [сполука 353] RT=4,9 хв., і пік 2 [сполука 354] RT=5,6 хв) з отриманням сполуки 354 у вигляді цільового окремого енантіомера, 28 мг, 13 %. Пік 2. РХМС: розрахунок для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=435,1; експеримент: 435,1. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,15 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 6,31 (m, 1H), 5,39 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,80 (m, 3H), 1,40 (m, 3H).
- Приклади 355-358. Діастереомери 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл}-1,3-оксазолідин-2-ону



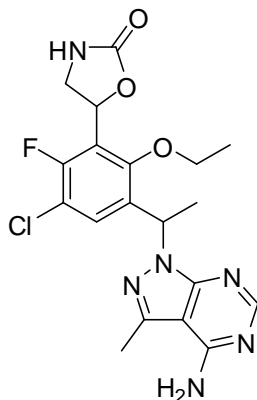
Стадія 1. Трет-бутил-[2-(3-ацетил-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)-2-гідроксиетил] карбамат



- До розчину трет-бутил-[(4-хлорбензоїл)окси]карбамату (Lawrence Harris, J. Org.Chem, 2011, 76, 358-372) (19 г, 70 ммоль) в ацетонітрилі (210 мл) додавали 0,2М тетраоксид осмія у воді (10 мл) і перемішували протягом 10 хвилин. До розчину карбамату додавали 1-(5-хлор-2-етокси-4-фтор-3-вінілфеніл)етанон (11,2 г, 46 ммоль) (отриманий на стадії 1 прикладу 353) у вигляді розчину в ацетонітрилі (210 мл), потім додавали воду (50 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 3 год. при кімнатній температурі. Реакцію гасили насиченим 10М дисульфідом дикалію у воді (240 мл) і перемішували протягом 5 хвилин. Додавали воду і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракти промивали насиченим розчином бікарбонату натрію,

сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію, фільтрували і упарювали. Очищення на силікагелі з використанням етилацетату в гексанах (0-100 %) приводило до отримання цільової сполуки у вигляді рацемічної суміші, 16,6 г, 95 %. РХМС: розрахунок для  $C_{17}H_{23}ClFNO_5Na$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>:  $m/z=398,1$ ; експеримент: 398,0.

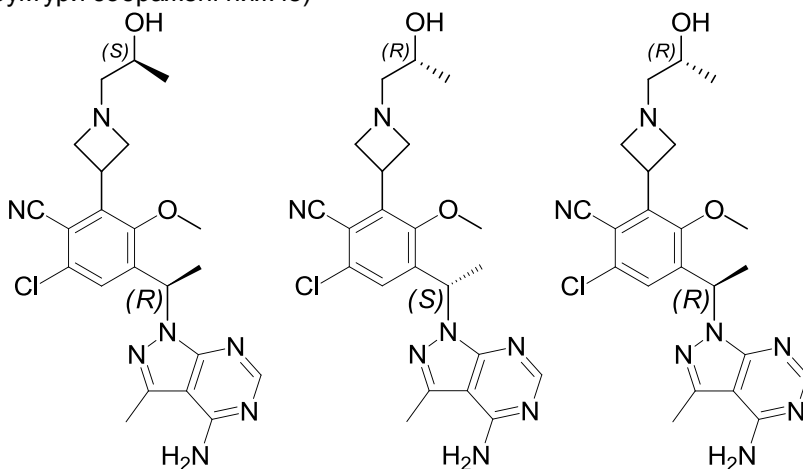
5 Стадія 2. 5-[3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл]-1,3-оксазолідин-2-он



Цільовий окремий енантімер (пік 3) отримували за допомогою того самого способу, який описаний в прикладі 353 (стадії 8-12), з тим виключенням, що проміжна сполука, отримана на стадії 1 зазначеного прикладу, являла собою рацемат, і, таким чином, на стадії 12 проводили розділення чотирьох діастереомерів. Хіральне очищення на системі Phenomenex Lux Cellulose C-4, 21×250 мм (Chiral Technologies), розмір частинок 5 мікрон, з витратою 18 мл/хв з використанням 30 % етанолу в гексанах приводило до отримання піка 1: сполука 355 (окремий енантімер) (час утримання = 12,7 хвилини), піка 2: сполука 356 (окремий енантімер) (час утримання = 14,2 хвилини), піка 3: сполука 357 (окремий енантімер) (час утримання = 20,3 хвилини), і піка 4: сполука 358 (окремий енантімер) (час утримання = 28,9 хвилини); найбільш активний енантімер відповідав піку 3. РХМС: розрахунок для  $C_{19}H_{21}ClFN_6O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=435,1$ ; експеримент: 435,1. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,15 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,26 (шир.s, 1H), 6,23 (m, 1H), 5,84 (t, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,75 (d, 3H), 1,40 (m, 3H).

Приклади 361-363. Діастереомери 4-(1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-6-хлор-2-(1-(2-гідроксипропіл)азетидин-3-іл)-3-метоксибензонітрилу

Згідно стереохімії сполуки згідно прикладу 269 вважають, що кожний діастереомер мав наступні конфігурації: 4-((R)-1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-6-хлор-2-(1-((S)-2-гідроксипропіл)азетидин-3-іл)-3-метоксибензонітрил (приклад 361), 4-((S)-1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-6-хлор-2-(1-((R)-2-гідроксипропіл)азетидин-3-іл)-3-метоксибензонітрил (приклад 362) і 4-((R)-1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-6-хлор-2-(1-((R)-2-гідроксипропіл)азетидин-3-іл)-3-метоксибензонітрил (приклад 363) (структури зображені нижче)



Синтез сполуки згідно прикладу 361:

До (R)-4-(1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-2-(азетидин-3-іл)-6-хлор-3-метоксибензонітрилу (6,00 г, 14,3 ммоль) додавали метанол (72 мл). В отриману суспензію додавали (S)-(-)-метилоксиран (2,01 мл, 28,6 ммоль) при кімнатній температурі і

суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 19 год. Додавали додаткову кількість (S)-(-)-метилоксирану (0,50 мл, 7,2 ммоль) і продовжували перемішувати протягом ще однієї год. В реакційну суміш додавали воду (280 мл) і перемішували мутний розчин. Суміш екстрагували метиленхлоридом (300 мл х4). Поєднували органічні шари і промивали сольовим розчином (50 мл) і концентрували. Неочищений продукт очищували шляхом колонкової хроматографії на оксиді кремнія, елюючи MeOH (що містить приблизно 0,5 % гідроксиду амонію) в метиленхлориді. Збирали фракції, що містили продукт, і випарювали досуха. Отриманий залишок додатково очищували шляхом препаративної ВЕРХ з отриманням титульної сполуки. Зразок титульної сполуки аналізували шляхом ЯМР спектроскопії і мас-спектрометрії, отримували наступні дані. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,11 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (шир.s, 2H), 6,24 (q, J=7,0 Гц, 1H), 4,32 (шир.s, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,59 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,38 - 2,19 (m, 2H), 1,73 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,00 (d, J=6,2 Гц, 3H) ppm. РХМС: розрахунок для C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=456,2; експеримент: 456,2.

Синтез сполуки згідно прикладу 362:

До (S)-4-(1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-2-(азетидин-3-іл)-6-хлор-3-метоксибензонітрилу (293,0 мг, 0,73 ммоль) додавали метанол (3,7 мл). В отриману суспензію додавали (R)-(+)-метилоксиран (103 мкл, 1,46 ммоль) при кімнатній температурі і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 19 год. Додавали додаткову кількість (R)-(+)-метилоксирану (51,3 мкл, 0,73 ммоль) і продовжували перемішувати протягом ще 2,5 год. В реакційну суміш додавали воду (14 мл) і перемішували мутний розчин. Суміш екстрагували метиленхлоридом (4×16 мл). Поєднували органічні шари і промивали сольовим розчином (50 мл) і концентрували. Неочищений продукт очищували шляхом колонкової хроматографії на оксиді кремнія, елюючи MeOH (що містить приблизно 0,5 % гідроксиду амонію) в метиленхлориді. Збирали фракції, що містять продукт, і випарювали досуха. Отриманий залишок додатково очищували шляхом препаративної ВЕРХ з отриманням титульної сполуки. Зразок титульної сполуки аналізували шляхом ЯМР спектроскопії і мас-спектрометрії, отримували наступні дані. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,11 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (шир.s, 2H), 6,24 (q, J=7,0 Гц, 1H), 4,37 (шир.s, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,59 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,39 - 2,26 (m, 2H), 1,73 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,00 (d, J=6,2 Гц, 3H) ppm. РХМС: розрахунок для C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=456,2; експеримент: 456,2.

Синтез сполуки згідно прикладу 363:

До (R)-4-(1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-2-(азетидин-3-іл)-6-хлор-3-метоксибензонітрилу (6,0 г, 14,3 ммоль) додавали метанол (72 мл). В отриману суспензію додавали (R)-(+)-метилоксиран (2,01 мл, 28,6 ммоль) при кімнатній температурі і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. В реакційну суміш додавали воду (280 мл) і перемішували мутний розчин. Суміш екстрагували метиленхлоридом (300 мл х4). Поєднували органічні шари і промивали сольовим розчином (50 мл) і концентрували. Неочищений продукт очищували шляхом колонкової хроматографії на оксиді кремнія, елюючи MeOH (що містить приблизно 0,5 % гідроксиду амонію) в метиленхлориді. Збирали фракції, що містять продукт, і випарювали досуха. Отриманий залишок додатково очищували шляхом препаративної ВЕРХ з отриманням титульної сполуки. Зразок титульної сполуки аналізували шляхом ЯМР спектроскопії і мас-спектрометрії, отримували наступні дані. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,11 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,29 (шир.s, 2H), 6,24 (q, J=7,0 Гц, 1H), 4,31 (d, J=4,2 Гц, 1H), 4,11 - 4,00 (m, 1H), 3,98 - 3,90 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,61 - 3,53 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,28 (d, J=5,9 Гц, 2H), 1,73 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,00 (d, J=6,2 Гц, 3H) ppm.

Для розділення стереоізомерів сполуки згідно прикладу 269 було розроблено три способи ВЕРХ. Для відокремлення діастереомера згідно прикладу 361 від сполуки згідно прикладу 269 був розроблений спосіб А. Час утримання сполуки згідно прикладу 361 і сполуки згідно прикладу 269 залишали 15,7 хв. і 11,5 хв., відповідно. Умови хроматографії описані в таблиці В1.

Таблиця В1

Стовпчик	Phenomenex Cellulose 3 (250 мм, 4,6 мм, 5 мікрон)
Мобільна фаза	89,9 % гексану/ 10 % етанолу/ 0,1 % диетиламіну (змішували попередньо)
Витрата	1 мл/хв
Цикл	30 хв
Відстежувана довжина хвилі	247 нм
Кількісна оцінка	Співвідношення площ піків

Для відокремлення діастереомеру згідно прикладу 362 від сполуки згідно прикладу 269 був розроблений спосіб В. Час утримання сполуки згідно прикладу 362 і сполуки згідно прикладу 269 залишали 26,4 хв. і 21,7 хв., відповідно. Умови хроматографії описані в таблиці В2.

Таблиця В2

Стовпчик	Phenomenex Cellulose 4 (250 мм, 4,6 мм, 5 мікрон)
Мобільна фаза	84,9 % гексану/ 15 % етанолу/ 0,1 % диетиламіну (змішували попередньо)
Витрата	1 мл/хв
Цикл	40 хв
Відстежувана довжина хвилі	247 нм
Кількісна оцінка	Співвідношення площ піків

5

Для відокремлення трьох діастереомерів згідно прикладу 361, прикладу 362 і прикладу 363 від сполуки згідно прикладу 269 був розроблений спосіб С. Стереоізомери згідно прикладу 361, прикладу 362 і прикладу 363 елюювались з часом утримання 12,9 хв. у вигляді широкої смуги, тоді як сполука згідно прикладу 269 елюювалась з часом утримання 14,3 хв. Оцінку рівня енантіомера згідно прикладу 363 можна проводити шляхом об'єднання даних, отриманих в способах А, В і С. Умови хроматографії описані в таблиці В3.

10

Таблиця В3

Стовпчик	Phenomenex Cellulose 1 (250 мм, 4,6 мм, 5 мікрон)
Мобільна фаза	88 % гексанів/ 12 % етанолу (місткої 0,1 % диетиламіна)
Витрата	1 мл/хв
Цикл	25 хв
Відстежувана довжина хвилі	247 нм
Кількісна оцінка	Співвідношення площ піків

#### Приклад А1: Ферментне дослідження PI3K

15

Набір для люмінесцентного дослідження PI3-кінази, що містить субстрат ліпідної кінази, D-міофосфатидилінозитол-4,5-біфосфат (PtdIns(4,5)P<sub>2</sub>)D (+)-sn-1,2-ди-О-октаноїлгліцерил, зв'язаний через 3-О-фосфогрупу (PIP<sub>2</sub>), біотинильований I(1,3,4,5)P<sub>4</sub>, PI(3,4,5)P<sub>3</sub> білок-детектор купували в Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT). Набір для детектування AlphaScreen™ GST, що містить донорні і акцепторні зерна, купували в PerkinElmer Life Sciences (Waltham, MA). PI3Kδ (p110δ/p85α) купували в Millipore (Bedford, MA). АТФ, MgCl<sub>2</sub>, DTT, EDTA, HEPES і CHAPS купували в Sigma-Aldrich (St. Louis, MO).

20

#### Дослідження AlphaScreen™ PI3Kδ

Кіназні реакції проводили в 384-лунковому планшеті REMP виробництва Thermo Fisher Scientific, кінцевий об'єм складав 40 мкл. Спочатку послідовно розводили інгібітори в ДМСО і додавали в лунки планшета, після чого додавали інші компоненти реакційної суміші. Кінцева концентрація ДМСО в дослідженні складала 2 %. Дослідження PI3K проводили при кімнатній температурі в 50 мМ HEPES, рН 7,4, 5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 50 мМ NaCl, 5 мМ DTT і 0,04 % CHAPS. Реакції починали шляхом додавання АТФ, кінцеві реакційні суміші, що містять 20 мкМ PIP<sub>2</sub>, 20 мкМ АТФ, 1,2 нМ PI3Kδ, інкубували протягом 20 хвилин. Потім 10 мкл реакційної суміші переносили в 5 мкл 50 нМ біотинильованого I(1,3,4,5)P<sub>4</sub> в буфері для гасіння: 50 мМ HEPES, рН 7,4, 150 мМ NaCl, 10 мМ EDTA, 5 мМ DTT, 0,1 % Tween-20, потім додавали 10 мкл донорних і акцепторних зерен AlphaScreen™, суспендованих в буфері для гасіння, що містить 25 нМ білка-детектора PI(3,4,5)P<sub>3</sub>. Кінцева концентрація донорних і акцепторних зерен складала 20 мг/мл. Закривали планшет, після чого інкубували в темному місці при кімнатній температурі протягом 2 год. Активність продукту визначали на аналізаторі мікропланшетів Fusion-alpha (Perkin-Elmer). Визначення IC<sub>50</sub> проводили шляхом підстановки даних до кривої залежності активності у відсотках по відношенню до контролю від логарифма концентрації інгібітора з використанням програмного забезпечення GraphPad Prism 3.0.

35

#### Приклад А2: Ферментне дослідження PI3K

40

Матеріали: Субстрат ліпідної кінази, фосфоінозитол-4,5-біфосфат (PIP<sub>2</sub>) купували в Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT). Ізоформи PI3K α, β, δ і γ купували в Millipore (Bedford, MA). АТФ, MgCl<sub>2</sub>, DTT, EDTA, MOPS і CHAPS купували в Sigma-Aldrich (St. Louis, MO).

Кіназні реакції проводили в 96-лунковому планшеті з прозорим дном виробництва Thermo Fisher Scientific, кінцевий об'єм складав 24 мкл. Спочатку послідовно розводили інгібітори в ДМСО і додавали в лунки планшета, після чого додавали інші компоненти реакційної суміші. Кінцева концентрація ДМСО в дослідженні складала 0,5 %. Дослідження PI3K проводили при кімнатній температурі в 20 мМ MOPS, pH 6,7, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 5 мМ DTT і 0,03 % CHAPS. Готували реакційну суміш, що містить 50 мкМ PIP2, кіназу і інгібітори в різних концентраціях. Реакції ініціювали шляхом додавання АТФ, що містить 2,2 мКи [γ-<sup>33</sup>P]АТФ, до досягнення кінцевої концентрації 1000 мкМ. Кінцеві концентрації ізоформ α, β, δ і γ PI3K в дослідженні залишали 1,3, 9,4, 2,9 і 10,8 нМ, відповідно. Реакційні суміші інкубували протягом 180 хвилин і реакції зупиняли шляхом додавання 100 мкл буфера для гасіння, що містить 1М фосфату калію, pH 8,0, 30 мМ ЕДТА. Потім 100 мкл аліквоту реакційного розчину переносили в 96-лунковий фільтруючий планшет PVDF Millipore MultiScreen IP, 0,45 мкм (фільтруючий планшет попередньо зволожували 200 мкл 100 % етанолу, дистильованого водою і 1 мМ фосфатом калію, pH 8,0, відповідно). Фільтруючий планшет аспірували на Millipore Manifold у вакуумі і промивали 18×200 мкл промивного буфера, що містить 1 мМ фосфат калію, pH 8,0, і 1 мМ АТФ. Після сушки шляхом аспірації і блотингу планшет сушили на повітрі в інкубаторі при 37 °С протягом ночі. Потім до планшета приєднували адаптер Packard TopCount (Millipore), після чого до кожної лунки додавали 120 мкл сцинтиляційного коктейлю Microscint 20 (Perkin Elmer). Закривали планшет, потім визначали радіоактивність продукту шляхом сцинтиляційного аналізу на Topcount (Perkin-Elmer). Визначення IC<sub>50</sub> проводили шляхом підстановки даних до кривої залежності активності у відсотках по відношенню до контролю від логарифма концентрації інгібітора з використанням програмного забезпечення GraphPad Prism 3.0.

Приклад А3: Сцинтиляційне дослідження зближення PI3Kδ

Матеріали

[γ-<sup>33</sup>P]АТФ (10 мКи/мл) купували в Perkin-Elmer (Waltham, MA). Субстрат ліпідної кінази, D-міо-фосфатидилінозитол-4,5-біфосфат (PtdIns(4,5)P<sub>2</sub>)D (+)-sn-1,2-ди-О-октаноїлгліцерил, зв'язаний через 3-О-фосфогрупу (PIP2), CAS 204858-53-7, купували в Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT). PI3Kδ (p110δ /p85α) купували в Millipore (Bedford, MA). АТФ, MgCl<sub>2</sub>, DTT, ЕДТА, MOPS і CHAPS купували в Sigma-Aldrich (St. Louis, MO). Сцинтиляційні зерна агглютиніну зародків пшениці (WGA) YSi SPA купували в GE Healthcare Life Sciences (Piscataway, NJ).

Кіназні реакції проводили в полістирольному 384-лунковому матричному білому планшеті виробництва Thermo Fisher Scientific, кінцевий об'єм складав 25 мкл. Спочатку інгібітори послідовно розводили в ДМСО і додавали в лунки планшета, після чого додавали інші компоненти реакційної суміші. Кінцева концентрація ДМСО в дослідженні складала 0,5 %. Дослідження PI3K проводили при кімнатній температурі в 20 мМ MOPS, pH 6,7, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 5 мМ DTT і 0,03 % CHAPS. Реакції ініціювали шляхом додавання АТФ, кінцева реакційна суміш містила 20 мкМ PIP2, 20 мкМ АТФ, 0,2 мКи [γ-<sup>33</sup>P]АТФ, 4 нМ PI3Kδ. Реакційні суміші інкубували протягом 210 хвилин, реакції зупиняли шляхом додавання 40 мкл зерен SPA, суспендованих в буфері для гасіння: 150 мМ фосфат калію, pH 8,0, 20 % гліцерин, 25 мМ ЕДТА, 400 мкМ АТФ. Кінцева концентрація зерен SPA складала 1,0 мг/мл. Закривали планшет, після чого струшували протягом ночі при кімнатній температурі і центрифугували при 1800 об./хв протягом 10 хвилин, радіоактивність продукту визначали шляхом аналізу сцинтиляції на Topcount (Perkin-Elmer). Визначення IC<sub>50</sub> проводили шляхом підстановки даних до кривої залежності активності у відсотках по відношенню до контролю від логарифма концентрації інгібітора з використанням програмного забезпечення GraphPad Prism 3.0. Дані IC<sub>50</sub>, визначені в дослідженні А3 для сполук, наведених в прикладах, показані в таблиці 2. Дані IC<sub>50</sub>, визначені в дослідженні А2 для сполук згідно з прикладами 361 і 363, показані в таблиці 3.

Таблиця 2

Приклад	PI3Kδ SPA IC <sub>50</sub> (нМ)*
1	+
2	+
3	+
4	+
5	+
6	+
7	+
8	+
9	+

Таблиця 2

Приклад	РІЗК <sub>0</sub> SPA IC <sub>50</sub> (нМ)*
10	+
11	+
13	+
14	+
16	+
17	+
18	+
19	+
20 (1 <sup>й</sup> пік)	+
20 (2 <sup>й</sup> пік)	+++
21	+
22	+
23	+
24	+
40	++
41	+++
43	+
44	+
65	+
66	+
67 (1 <sup>й</sup> пік)	+
68 (1 <sup>й</sup> пік)	+
71	+
72	+
94	+
95	+
96	+
99	+
102	+
104	+
105	+
108	+
110	+
113	+
115	+
118	+
121	+
139 (1 <sup>й</sup> пік)	+
140	+
141	+
149	+
156	+
158	+
159	+
161	+
163	+
164	+
166	+
167	+
168	+
169	+
183	+
184	+
188	+
189	+



Таблиця 2

Приклад	РІЗК <sub>0</sub> SPA IC <sub>50</sub> (нМ)*
192	++
195	+
200	+
203	+
208	+
209	++
212	+
213	+
219	+
220	+
236	+
237	+
239	+
247	+
261	+
262	+
268	+
269	+
272	+
273	+
281	+
285	+
289	+
292	+
293	+
296	+
298 (1 <sup>й</sup> пік)	+
307	+
315	+
316	+
318	+
319	+
320	+
321 (1 <sup>й</sup> пік)	+
322 (1 <sup>й</sup> пік)	+
310	+
311	+
323 (1 <sup>й</sup> пік)	+
323 (2 <sup>й</sup> пік)	+
323 (3 <sup>й</sup> пік)	+++
323 (4 <sup>й</sup> пік)	+
324 (1 <sup>й</sup> пік)	+++
324 (2 <sup>й</sup> пік)	+
325	+
345	+++
346	+
347	+
348	+++
349	+
350	+++++
351	+++
352	+
353	+++++
354	+
355	+++

Таблиця 2

Приклад	PI3Kδ SPA IC <sub>50</sub> (нМ)*
356	+++
357	+
358	+++++
362	+

Таблиця 3

Приклад	PI3Kδ IC <sub>50</sub> (нМ)*
361	+++++
363	+++

\* Символи, що наведені в стовпчику (в таблицях 2 і 3)  
+ відносяться до ≤10 нМ  
++ відносяться до >10 нМ до 50 нМ  
+++ відносяться до >50 нМ до 200 нМ  
++++ відносяться до >200 нМ до 500 нМ  
+++++ відносяться до >500 нМ

#### Приклад В1: Дослідження проліферації В-клітин

Для отримання В-клітин МКПК людини виділяли із периферичної крові здорових донорів, які не приймають лікарські засоби шляхом центрифугування зі стандартним градієнтом щільності на Ficoll-Hypaque (GE Healthcare, Piscataway, NJ) і інкубували з мікрозернами до CD19 (Miltenyi Biotech, Auburn, CA). Потім В-клітини очищували шляхом позитивного імуносортинга з використанням autoMacs (Miltenyi Biotech) згідно інструкції виробника.

Очищені В-клітини (2×10<sup>5</sup>/лунка/200 мкл) вирощували в 96-лункових планшетах з ультранизьким зв'язуванням (Corning, Corning, NY) в RPMI 1640, 10 % ЕБС і козячим F(ab')<sub>2</sub> антилюдським IgM (10 мкг/мл) (Invitrogen, Carlsbad, CA) в присутності різних кількостей досліджуваних сполук протягом трьох днів. Потім додавали [<sup>3</sup>H]-тимідин (1 мкКи/лунку) (PerkinElmer, Boston, MA) в PBS в культури В-клітин протягом ще 12 год., після чого включену радіоактивність видаляли шляхом фільтрування з водою через фільтри GF/B (Packard Bioscience, Meriden, CT) і вимірювали за допомогою рідинного сцинтиляційного аналізу з використанням TopCount (Packard Bioscience).

#### Приклад В2: Дослідження проліферації клітин Пфайфера

Клітинну лінію Пфайфера (дифузна В-клітинна крупноклітинна лімфома) купували в АТСС (Manassas, VA) витримували в рекомендованому поживному середовищі (RPMI і 10 % ЕБС). Для вимірювання активності сполук по відношенню до проліферації клітини Пфайфера поміщали в поживне середовище (2×10<sup>3</sup> клітин/лунка/200 мкл) в 96-лункові планшети з ультранизьким зв'язуванням (Corning, Corning, NY) в присутності досліджуваних сполук в досліджуваному діапазоні концентрацій або без них. Через 3-4 дні в клітинну культуру додавали [<sup>3</sup>H]-тимідин (1 мкКи/лунку) (PerkinElmer, Boston, MA) в PBS протягом ще 12 год., після чого включену радіоактивність видаляли шляхом фільтрування з водою через фільтри GF/B (Packard Bioscience, Meriden, CT) і вимірювали за допомогою рідинного сцинтиляційного аналізу з використанням TopCount (Packard Bioscience). Дані IC<sub>50</sub> окремих сполук наведені в таблиці 4.

Таблиця 4

Приклад	IC <sub>50</sub> в відн. клітин Пфайфера (нМ)*
67 (1 <sup>н</sup> пік)	+
68 (1 <sup>н</sup> пік)	+
96	+
102	+
104	++
121	++
139 (1 <sup>н</sup> пік)	+
140	+

Таблиця 4

Приклад	IC <sub>50</sub> в відн. клітин Пфайфера (нМ)*
149	+
163	++
167	+
195	+
200	+
213	+
219	+
220	+
262	+
268	+
269	+
315	+
354	+
357	+
346	+
347	+
349	+

\* символи, що наведені в стовпчику:

+ відносяться до  $\leq 10$  нМ

++ відносяться до  $> 10$  нМ до 50 нМ

#### Приклад С: Дослідження фосфорилування Akt

Клітини Рамоса (В-лімфоцити лімфоми Беркета) отримували із ATCC (Manassas, VA) і витримували в RPMI 1640 і 10 % ЕБС. Клітини ( $3 \times 10^7$  клітин/пробірка/3 мл в RPMI) інкубували з різними кількостями досліджуваних сполук протягом 2 год. при 37 °C, а потім стимулювали козином F(ab'')<sub>2</sub> антилюдським IgM (5 мкг/мл) (Invitrogen) протягом 17 хвилин на водяній бані при 37 °C. Стимульовані клітини осаджували при 4 °C шляхом центрифугування і готували цільноклітинні екстракти з використанням 300 мкл буфера для лізису (Cell Signaling Technology, Danvers, MA). Отримані лизати обробляли ультразвуком і збирали надосадові рідини. Рівень фосфорилування Akt в надосадових рідинах аналізували з використанням наборів PathScan phosphor-Akt1 (Ser473) sandwich ELISA (Cell Signaling Technology) згідно з інструкціями виробника.

#### Приклад D: Модель лімфоми Пфайфера

Способи:

Самкам мишей SCID (віком від 5 до 8 тижнів, Charles River Laboratories, Wilmington, MA) вводили інокуляти  $1 \times 10^7$  пухлинних клітин (Pfeiffer, ATCC #CRL-2632, Manassas, VA) і матригель (BD Biosciences #354234) в 0,2 мл стерильному сольовому розчині. Проводили підшкірну інокуляцію в бік. Через 3-6 тижнів після інокуляції вирощених клітин фрагменти пухлинних тканин (приблизно 3 мм x 3 мм) і імплантували підшкірно замість клітинного інокулята. Фрагменти тканин імплантували у вигляді однорідних зразків з використанням тупокінцевих щипців. Лікування мишей, що мають пухлини, починали через 15-25 днів після інокуляції пухлини в залежності від розміру пухлини. Тварин розподіляли по групам для отримання приблизно еквівалентного середнього об'єму пухлини в кожній групі. Мінімальний середній об'єм пухлини у всіх групах складав  $150 \text{ мм}^3$  на перший день лікування, групи складалися із 7 тварин. Експериментальний терапевтичний агент, сполуку згідно прикладу 347, вводили мишам перорально (п.о.). Частота лікування для визначення ефективності складала 2 рази на день протягом як мінімум 14 днів. Розмір підшкірних пухлин вимірювали від 2 до 3 разів на тиждень з використанням цифрового штангенциркуля. Об'єм пухлини розраховували шляхом визначення розміру пухлини в двох вимірюваннях з використанням рівняння: об'єм =  $[\text{довжина} \times (\text{ширина}^2)]/2$ ; де більш крупна величина являє собою довжину, а більш низька величина відповідає ширині. Якщо утворювалось декілька пухлин, кінцевий об'єм являв собою суму об'ємів окремих пухлин, визначених за допомогою того ж рівняння, наприклад, для 2 пухлин: об'єм =  $\{[L1 \times (W1)^2]/2\} + \{[L2 \times (W2)^2]/2\}$ . Дію по відношенню до росту пухлини виражали як пригнічення росту пухлини у відсотках (%TGI). TGI у відсотках розраховували за допомогою рівняння:  $(1 - (\text{об'єм Tx} / \text{об'єм після введення контролю})) \times 100$ , де об'єм після введення контролю

відповідав об'єму пухлини після введення носія або без проведення лікування на даний день, а об'єм Тх відповідав об'єму пухлини у будь-якій групі, якій проводили лікування, визначений в той самий день. Статистична різниця між групою, якій проводили лікування, і контрольною групою, якій вводили носій, визначали з використанням ANOVA: однопараметровий тест.

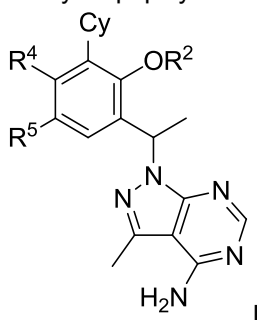
#### 5 Результати:

Проводили оцінку сполуки згідно з прикладом 347 в якості окремого агента в моделі ксенотрансплантата дифузної В-клітинної збільшеноклітинної лімфоми людини з клітин Пфайфера, підтипу НХЛ. Було показано, що ракові клітини Пфайфера сприйнятливі до антипроліферативної дії сполуки згідно з прикладом 347 *in vitro*. Таким чином, визначили модель для дослідження пухлини, засновану на підшкірній інокуляції пухлинних клітин мишам SCID з порушеним імунітетом, де мишам, що мали пухлину, вводили два рази на день пероральні 0,3, 1, 3 або 10 мг/кг дози носія або сполуки згідно з прикладом 347 протягом 14 днів. Лікування з використанням сполуки згідно з прикладом 347 призводило до придушення росту пухлини на 22 %, 24 %, 36 % і 58 % (пригнічення росту пухлини у відсотках) при збільшенні дози (Фіг. 2).

Фахівцям в даній області техніки після вивчення наведеного вище опису має бути очевидним різні модифікації винаходу окрім тих, що описані в даній заявці. Передбачається, що зазначені модифікації також входять до об'єму наданої формули винаходу. Зміст кожного документа, включаючи всі патенти, заявки на патенти і публікації, що наведені в даній заявці, повністю включені в дану заявку за допомогою посилань.

### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб лікування захворювання, вибраного з ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури (ІТП), аутоімунної гемолітичної анемії, хвороби Бехчета, синдрому Когана, гігантоклітинного артеріїту, ревматичної поліміалгії (РП), артеріїту Такаясу, хвороби Бюргера (облітеруючого тромбангіїту), васкуліту центральної нервової системи, хвороби Кавасакі, вузликового поліартеріїту, синдрому Черджа-Строса, змішаного кріоглобулінемічного васкуліту (есенційного або викликаного вірусом гепатиту С (ВГС)), пурпури Геноха-Шенлейна (HSP), гіперсенситивного васкуліту, мікроскопічного поліангіїту, гранулематозу Вегенера, пов'язаного з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (АНЦА) системного васкуліту (САСВ), пухирчатки, мембранної нефропатії, хронічного лімфоцитарного лейкозу (ХЛЛ), волосатоклітинного лейкозу, лімфоми з клітин мантийної зони, дрібноклітинної лімфоцитарної лімфоми, фолікулярної лімфоми, лімфоплазмочитарної лімфоми, екстранодальної лімфоми з клітин маргінальної зони, дифузної В-великоклітинної лімфоми з В-клітин, подібних активованим В-клітинам (ABC), дифузної В-великоклітинної лімфоми з В-клітин гермінативного центру (GCB) у пацієнта, який включає введення зазначеному пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I:



40 або її фармацевтично прийнятної солі, де:

$R^2$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл або  $C_{1-6}$ галогеналкіл;

$R^4$  являє собою галоген, OH, CN,  $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{1-4}$ галогеналкіл,  $C_{1-4}$ алкокси або  $C_{1-4}$ галогеналкокси;

$R^5$  являє собою галоген, OH, CN,  $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{1-4}$ галогеналкіл,  $C_{1-4}$ алкокси або  $C_{1-4}$ галогеналкокси;

45 Cy вибраний з  $C_{3-7}$ циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, фенілу і 5-6-членного гетероарилу, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^3$ ;

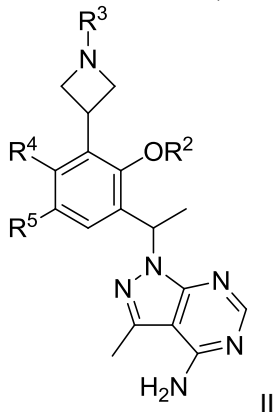
кожний  $R^3$  незалежно вибраний з  $Cy^1$ ,  $-(C_{1-3}алкілен)-Cy^1$ , галогену, CN,  $NO_2$ ,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{2-6}$ алкенілу,  $C_{2-6}$ алкінілу,  $C_{1-6}$ галогеналкілу,  $OR^{a1}$ ,  $SR^{a1}$ ,  $C(=O)R^{b1}$ ,  $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(=O)OR^{a1}$ ,  $OC(=O)R^{b1}$ ,  $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}C(=O)OR^{b1}$ ,  $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(=NR^e)R^{b1}$ ,  $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}S(=O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(=O)R^{b1}$ ,  $S(=O)_2R^{b1}$  і  $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ; причому кожний зазначений  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл

- необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;  
кожний  $Su^1$  незалежно вибраний з  $C_{3-7}$ -циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, фенілу і 5-6-членного гетероарилу, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;
- 5 кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$  незалежно вибраний з H,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ галогеналкілу,  $C_{2-6}$ алкенілу,  $C_{2-6}$ алкінілу,  $C_{3-7}$ -циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, фенілу і 5-6-членного гетероарилу; причому кожний зазначений  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл,  $C_{3-7}$ циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл, феніл і 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;
- 10 кожний  $R^{b1}$  незалежно вибраний з  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ галогеналкілу,  $C_{2-6}$ алкенілу,  $C_{2-6}$ алкінілу,  $C_{3-7}$ -циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, фенілу і 5-6-членного гетероарилу; причому кожний зазначений  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл,  $C_{3-7}$ циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл, феніл і 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;
- 15 або  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$  сумісно з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену -OH або  $C_{1-3}$ алкілом;  
кожний  $R^e$  незалежно вибраний з H, CN, OH,  $C_{1-4}$ алкілу і  $C_{1-4}$ алкокси; і  
кожний  $R^{11}$  незалежно вибраний з OH,  $NO_2$ , CN, галогену,  $C_{1-3}$ алкілу,  $C_{2-3}$ алкенілу,  $C_{2-3}$ алкінілу,  $C_{1-3}$ галогеналкілу, ціано- $C_{1-3}$ алкілу, HO- $C_{1-3}$ алкілу,  $C_{1-3}$ алкокси- $C_{1-3}$ алкілу,  $C_{3-7}$ -циклоалкілу,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ галогеналкокси, аміно,  $C_{1-3}$ алкіламіно, ді( $C_{1-3}$ алкіл)аміно, тіо,  $C_{1-3}$ алкілтіо,  $C_{1-3}$ алкілсульфінілу,  $C_{1-3}$ алкілсульфонілу, карбамілу,  $C_{1-3}$ алкілкарбамілу, ді( $C_{1-3}$ алкіл)карбамілу, карбокси,  $C_{1-3}$ алкілкарбонілу,  $C_{1-4}$ алкоксикарбонілу,  $C_{1-3}$ алкілкарбоніламіно,  $C_{1-3}$ алкілсульфоніламіно, аміносурьонілу,  $C_{1-3}$ алкіламіносурьонілу, ді( $C_{1-3}$ алкіл)аміносурьонілу, аміносурьоніламіно,  $C_{1-3}$ алкіламіносурьоніламіно, ді( $C_{1-3}$ алкіл)аміносурьоніламіно, амінокарбоніламіно,  $C_{1-3}$ алкіламінокарбоніламіно та ді( $C_{1-3}$ алкіл)амінокарбоніламіно.
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що  $R^2$  являє собою  $C_{1-3}$ алкіл або  $C_{1-3}$ фторалкіл.
3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що  $R^2$  являє собою метил, етил або 2,2-диформетил.
4. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що  $R^2$  являє собою метил.
- 30 5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що  $R^2$  являє собою етил.
6. Спосіб за будь-яким із пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що  $R^4$  являє собою галоген, CN або  $C_{1-3}$ алкіл.
7. Спосіб за будь-яким із пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що  $R^4$  являє собою F, Cl, CN або метил.
- 35 8. Спосіб за будь-яким із пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що  $R^4$  являє собою F.
9. Спосіб за будь-яким із пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що  $R^4$  являє собою Cl.
10. Спосіб за будь-яким із пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що  $R^4$  являє собою CN.
11. Спосіб за будь-яким із пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що  $R^4$  являє собою метил.
12. Спосіб за будь-яким із пп. 1-11, який **відрізняється** тим, що  $R^5$  являє собою галоген, CN або  $C_{1-3}$ алкіл.
- 40 13. Спосіб за будь-яким із пп. 1-11, який **відрізняється** тим, що  $R^5$  являє собою Cl, CN або метил.
14. Спосіб за будь-яким із пп. 1-11, який **відрізняється** тим, що  $R^5$  являє собою Cl.
15. Спосіб за будь-яким із пп. 1-11, який **відрізняється** тим, що  $R^5$  являє собою CN.
- 45 16. Спосіб за будь-яким із пп. 1-11, який **відрізняється** тим, що  $R^5$  являє собою метил.
17. Спосіб за будь-яким із пп. 1-16, який **відрізняється** тим, що  $Su$  вибраний з  $C_{3-6}$ циклоалкілу, 4-6-членного гетероциклоалкілу, фенілу і 5-6-членного гетероарилу, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^3$ .
18. Спосіб за будь-яким із пп. 1-16, який **відрізняється** тим, що  $Su$  являє собою 4-6-членний гетероциклоалкіл, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^3$ .
- 50 19. Спосіб за будь-яким із пп. 1-16, який **відрізняється** тим, що  $Su$  вибраний з циклопропільного кільця, фенільного кільця, азетидинового кільця, піролідинового кільця, піперидинового кільця, 3-оксоморфолін-6-ілу, 2-оксопіролідін-4-ілу, 2-оксооксазолідін-4-ілу, 2-оксооксазолідін-5-ілу, піразольного кільця, піридинового кільця та піримідинового кільця, кожне з яких необов'язково заміщене 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^3$ .
20. Спосіб за будь-яким із пп. 1-19, який **відрізняється** тим, що:  
кожний  $R^3$  незалежно вибраний з  $Su^1$ ,  $-(C_{1-3}алкілен)-Su^1$ , галогену, CN,  $C_{1-6}$ алкілу,  $OR^{a1}$ ,  $NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(=O)R^{b1}$ ,  $C(=O)OR^{a1}$ ,  $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$  і  $S(=O)_2R^{b1}$ , причому зазначений  $C_{1-6}$ алкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;
- 60

- кожний  $Su^1$  незалежно являє собою  $C_{3-7}$ циклоалкіл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;
- кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$  незалежно вибраний з Н і  $C_{1-6}$ алкілу, причому зазначений  $C_{1-6}$ алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;
- 5 кожний  $R^{b1}$  незалежно являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ; і
- кожний  $R^{11}$  незалежно являє собою ОН, CN, галоген, ціано- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{1-3}$ галогеналкокси, аміно,  $C_{1-3}$ алкіламіно, ді( $C_{1-3}$ алкіл)аміно,  $C_{1-3}$ алкілкарбоніл,  $C_{1-3}$ алкоксикарбоніл, карбаміл,  $C_{1-3}$ алкілкарбаміл або ді( $C_{1-3}$ алкіл)карбаміл.
- 10 21. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що:
- $R^2$  являє собою  $C_{1-3}$ алкіл або  $C_{1-3}$ фторалкіл;
- $R^4$  являє собою галоген, CN або  $C_{1-3}$ алкіл;
- $R^5$  являє собою галоген, CN або  $C_{1-3}$ алкіл;
- $Su$  вибраний з  $C_{3-6}$ циклоалкілу, 4-6-членного гетероциклоалкілу, фенілу і 5-6-членного гетероарилу, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^3$ ;
- 15 кожний  $R^3$  незалежно вибраний з  $Su^1$ ,  $-(C_{1-3}алкілен)-Su^1$ , галогену, CN,  $C_{1-6}$ алкілу,  $OR^{a1}$ ,  $NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(=O)R^{b1}$ ,  $C(=O)OR^{a1}$ ,  $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$  і  $S(=O)_2R^{b1}$ , причому зазначений  $C_{1-6}$ алкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;
- 20 кожний  $Su^1$  незалежно являє собою  $C_{3-7}$ циклоалкіл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;
- кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$  незалежно вибраний з Н і  $C_{1-6}$ алкілу, причому зазначений  $C_{1-6}$ алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;
- кожний  $R^{b1}$  незалежно являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ; і
- 25 кожний  $R^{11}$  незалежно являє собою ОН, CN, галоген, ціано- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{1-3}$ галогеналкокси, аміно,  $C_{1-3}$ алкіламіно, ді( $C_{1-3}$ алкіл)аміно,  $C_{1-3}$ алкілкарбоніл,  $C_{1-3}$ алкоксикарбоніл, карбаміл,  $C_{1-3}$ алкілкарбаміл або ді( $C_{1-3}$ алкіл)карбаміл.
22. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що:
- 30  $R^2$  являє собою метил, етил або 2,2-дифторметил;
- $R^4$  являє собою F, Cl, CN або метил;
- $R^5$  являє собою Cl, CN або метил;
- $Su$  вибраний з  $C_{3-6}$ циклоалкілу, 4-6-членного гетероциклоалкілу, фенілу і 5-6-членного гетероарилу, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^3$ ;
- 35 кожний  $R^3$  незалежно вибраний з  $Su^1$ ,  $-(C_{1-3}алкілен)-Su^1$ , галогену, CN,  $C_{1-6}$ алкілу,  $OR^{a1}$ ,  $NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(=O)R^{b1}$ ,  $C(=O)OR^{a1}$ ,  $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$  і  $S(=O)_2R^{b1}$ , причому зазначений  $C_{1-6}$ алкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;
- кожний  $Su^1$  незалежно являє собою  $C_{3-7}$ циклоалкіл, необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;
- 40 кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$  незалежно вибраний з Н і  $C_{1-6}$ алкілу, причому зазначений  $C_{1-6}$ алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;
- кожний  $R^{b1}$  незалежно являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ; і
- 45 кожний  $R^{11}$  незалежно являє собою ОН, CN, галоген, ціано- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{1-3}$ галогеналкокси, аміно,  $C_{1-3}$ алкіламіно, ді( $C_{1-3}$ алкіл)аміно,  $C_{1-3}$ алкілкарбоніл,  $C_{1-3}$ алкоксикарбоніл, карбаміл,  $C_{1-3}$ алкілкарбаміл або ді( $C_{1-3}$ алкіл)карбаміл.
23. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що:
- $R^2$  являє собою метил, етил або 2,2-дифторметил;
- 50  $R^4$  являє собою F, Cl, CN або метил;
- $R^5$  являє собою Cl, CN або метил;
- $Su$  вибраний з циклопропільного кільця, фенільного кільця, азетидинового кільця, піролідинового кільця, піперидинового кільця, 3-оксоморфолін-6-ілу, 2-оксопіролідін-4-ілу, 2-оксооксазолідін-4-ілу, 2-оксооксазолідін-5-ілу, піразольного кільця, піридинового кільця та піримідинового кільця, кожне з яких необов'язково заміщене 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^3$ ;
- 55 кожний  $R^3$  незалежно вибраний з  $Su^1$ ,  $-(C_{1-3}алкілен)-Su^1$ , галогену,  $C_{1-6}$ алкілу,  $OR^{a1}$ ,  $NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(=O)R^{b1}$ ,  $C(=O)OR^{a1}$ ,  $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$  і  $S(=O)_2R^{b1}$ , причому зазначений  $C_{1-6}$ алкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;
- 60 кожний  $Su^1$  незалежно вибраний з циклопропілу і циклобутилу, кожний з яких необов'язково

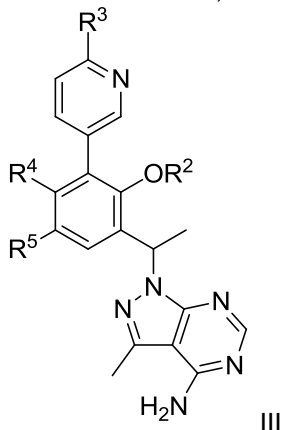
заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;  
 кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$  незалежно вибраний з H і  $C_{1-4}$ алкілу; причому зазначений  $C_{1-4}$ алкіл  
 необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;  
 кожний  $R^{b1}$  незалежно являє собою  $C_{1-4}$ алкіл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно  
 5 вибраними групами  $R^{11}$ ;  
 кожний  $R^{11}$  незалежно являє собою OH, CN, галоген, ціано- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{1-3}$ алкокси- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{1-3}$   
 алкокси,  $C_{1-3}$ галогеналкокси, аміно,  $C_{1-3}$ алкіламіно, ді( $C_{1-3}$ алкіл)аміно,  $C_{1-3}$ алкілкарбоніл,  $C_{1-4}$   
 алкоксикарбоніл, карбаміл,  $C_{1-3}$ алкілкарбаміл або ді( $C_{1-3}$ алкіл)карбаміл.

24. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що сполука являє собою сполуку формули II:



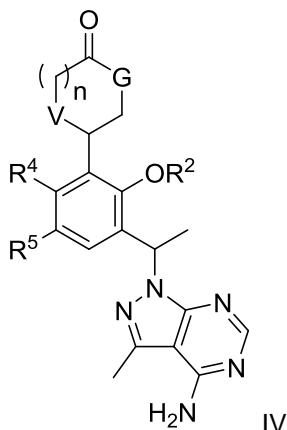
або її фармацевтично прийнятну сіль.

25. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що сполука являє собою сполуку формули III:



або її фармацевтично прийнятну сіль.

26. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що сполука являє собою сполуку формули IV:



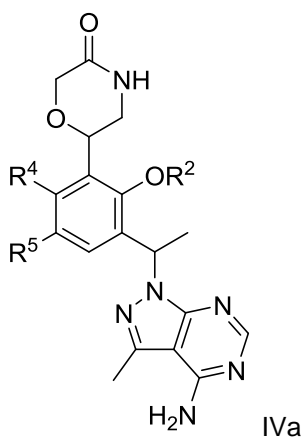
або її фармацевтично прийнятну сіль; де:

G являє собою NH, n дорівнює 1, і V являє собою O; або

G являє собою NH, n дорівнює 0, і V являє собою O або  $CH_2$ ; або

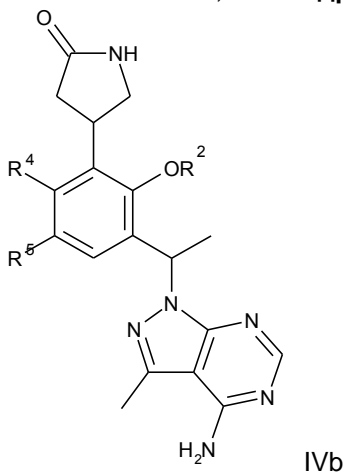
G являє собою O, n дорівнює 0, і V являє собою NH.

27. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що сполука являє собою сполуку формули IVa:



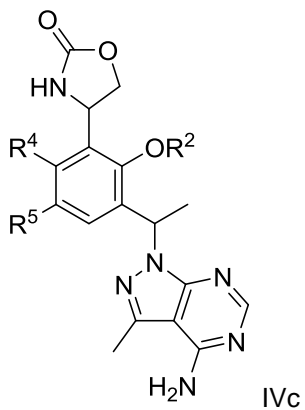
або її фармацевтично прийнятну сіль.

28. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що сполука являє собою сполуку формули IVb:



5 або її фармацевтично прийнятну сіль.

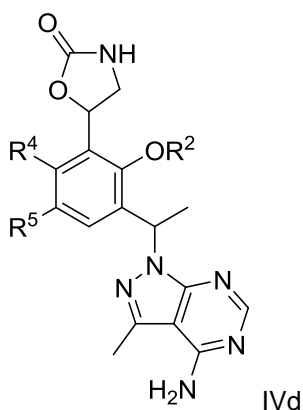
29. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що сполука являє собою сполуку формули IVc:



або її фармацевтично прийнятну сіль.

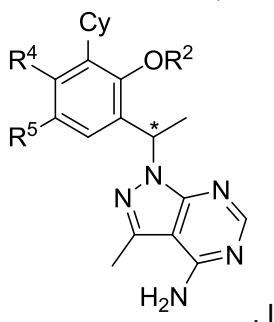
30. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що сполука являє собою сполуку формули IVd:





або її фармацевтично прийнятну сіль.

31. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що атом вуглецю, відмічений зірочкою у формулі I:



5 являє собою хіральний атом вуглецю, і зазначена сполука або зазначена сіль являє собою (S)-енантіомер.

32. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що сполука вибрана з:

- 1-{1-[5-хлор-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-2-метокси-4-метилфеніл]етил}-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-аміну;
- 10 1-{1-[3-(1-ацетилазетидин-3-іл)-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл]етил}-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-аміну;
- 1-{1-[5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(1-пропіонілазетидин-3-іл)феніл]етил}-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-аміну;
- 1-{1-[5-хлор-3-[1-(циклопропілметил)азетидин-3-іл]-2-метокси-4-метилфеніл]етил}-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-аміну;
- 15 1-{1-[5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(1-метилазетидин-3-іл)феніл]етил}-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-аміну;
- 1-{1-[5-хлор-3-(1-етилазетидин-3-іл)-2-метокси-4-метилфеніл]етил}-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-аміну;
- 20 1-{1-[5-хлор-3-(1-ізобутилазетидин-3-іл)-2-метокси-4-метилфеніл]етил}-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-аміну;
- 1-{1-[3-(1-втор-бутилазетидин-3-іл)-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл]етил}-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-аміну;
- 1-{1-[5-хлор-2-метокси-3-[1-(2-метоксіетил)азетидин-3-іл]-4-метилфеніл]етил}-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-аміну;
- 25 3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N-метилазетидин-1-карбоксаміду;
- 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду;
- 30 1-{1-[5-хлор-4-фтор-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-2-метоксифеніл]етил}-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-аміну;
- 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду;
- 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду;
- 35 4-{3-(1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N-метилпіколінамід;
- 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-

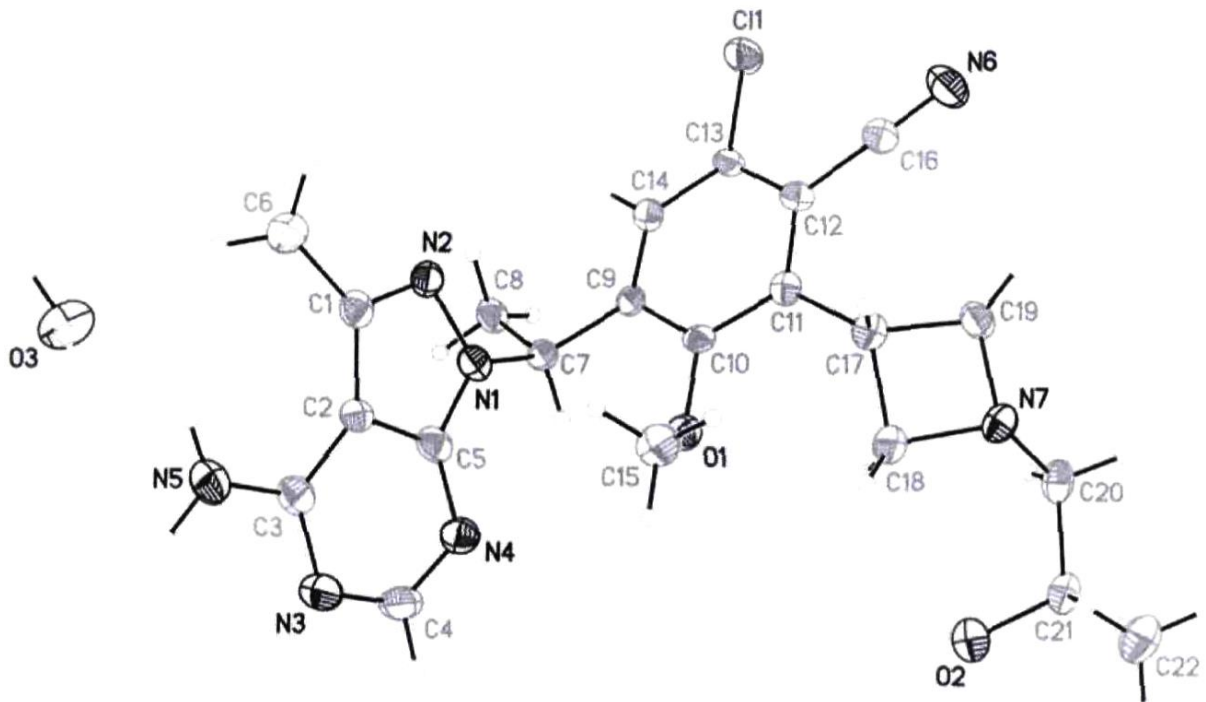
- N-(2-гідроксіетил)піридин-2-карбоксаміду;  
 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-  
 N-(2-гідроксіетил)-N-метилпіридин-2-карбоксаміду;  
 2-(4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-  
 5 метилфеніл}-1Н-піразол-1-іл)етанолу;  
 3'-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5'-хлор-3-фтор-2'-метокси-N,N,6'-  
 триметилбifenіл-4-карбоксаміду;  
 3'-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5'-хлор-3-фтор-2'-метокси-N,6'-  
 диметилбifenіл-4-карбоксаміду;  
 10 5-(3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-  
 N-(2-гідроксіетил)піколінамід;у;  
 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-  
 N-(2-гідроксіетил)-N-метилпіридин-2-карбоксаміду;  
 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-ціано-2-метокси-6-  
 15 метилфеніл}-N-(2-гідроксіетил)-N-метилпіридин-2-карбоксаміду;  
 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[4,3-c]піридин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-  
 N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду;  
 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[5-  
 (метилсульфоніл)піридин-3-іл]бензонітрилу;  
 20 5-(3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл)-  
 N,N-диметилпіколінамід;у;  
 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-  
 N,N-диметилнікотинамід;у;  
 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-  
 25 N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду;  
 1-{1-[5-хлор-4-фтор-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-2-метоксифеніл]етил}-3-метил-1Н-піразоло[3,4-  
 d]піримідин-4-аміну;  
 (2S)-1-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-фтор-2-  
 метоксифеніл}азетидин-1-іл)пропан-2-олу;  
 30 2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-фтор-2-  
 метоксифеніл}азетидин-1-іл)етанолу;  
 1-{1-[5-хлор-4-фтор-2-метоксі-3-(1-оксетан-3-ілазетидин-3-іл)феніл]етил}-3-метил-1Н-  
 піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну;  
 1-{1-[5-хлор-2-етоксі-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-4-метилфеніл]етил}-3-метил-1Н-піразоло[3,4-  
 35 d]піримідин-4-аміну;  
 2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-  
 метилфеніл}азетидин-1-іл)етанолу;  
 (2S)-1-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-  
 метилфеніл}азетидин-1-іл)пропан-2-олу;  
 40 (2S)-1-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-  
 метилфеніл}азетидин-1-іл)-1-оксопропан-2-олу;  
 (2S)-1-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-  
 метилфеніл}азетидин-1-іл)пропан-2-олу;  
 2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-  
 45 метилфеніл}азетидин-1-іл)етанолу;  
 (3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-  
 метилфеніл}азетидин-1-іл)ацетонітрилу;  
 1-(1-{5-хлор-2-метокси-4-метил-3-[1-(2,2,2-трифторетил)азетидин-3-іл]феніл]етил)-3-метил-1Н-  
 піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну;  
 50 (2R)-2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-  
 метилфеніл}азетидин-1-іл)-N-метилпропанамід;у;  
 2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-  
 метилфеніл}азетидин-1-іл)-3,3,3-трифторпропан-1-олу;  
 (2R)-3-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-  
 55 метилфеніл}азетидин-1-іл)-1,1,1-трифторпропан-2-олу;  
 (2S)-1-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-  
 метилфеніл}азетидин-1-іл)-1-оксопропан-2-олу;  
 (2R)-1-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-  
 метилфеніл}азетидин-1-іл)-1-оксопропан-2-олу;  
 60 1-{1-[5-хлор-2-етокси-4-фтор-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)феніл]етил}-3-метил-1Н-піразоло[3,4-

- d]піримідин-4-аміну;  
 1-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл}азетидин-1-іл)-2-метилпропан-2-олу;  
 1-(1-{5-хлор-2-етокси-4-фтор-3-[1-(2,2,2-трифторетил)азетидин-3-іл]феніл}етил)-3-метил-1Н-  
 5 піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну;  
 (2S)-1-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл}азетидин-1-іл)пропан-2-олу;  
 (2R)-2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)пропан-1-олу;  
 10 1-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)-2-метилпропан-2-олу;  
 (2R)-2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)-N,N-диметилпропанаміду;  
 [1-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)циклобутил]ацетонітрилу;  
 15 1-{1-[5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл]етил}-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну;  
 1-(4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}піперидин-1-іл)-2-метилпропан-2-олу;  
 20 3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}циклобутанолу;  
 5-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіколінамідю;  
 1-[1-(5-хлор-3-{1-[2-(диметиламіно)етил]-1Н-піразол-4-іл}-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-  
 25 метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну;  
 2-[(5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}піридин-2-іл)аміно]етанолу;  
 2-(5-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)піридин-2-ілокс)етанолу;  
 30 5-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-(2,2-дифторетокси)-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіколінамідю;  
 5-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіколінамідю;  
 4-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-  
 35 N,N-диметилпіколінамідю;  
 2-(4-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-1Н-піразол-1-іл)ацетамідю;  
 6-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилнікотинамідю;  
 40 5-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-4-метокси-2-метил-3-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)бензонітрилу;  
 1-(1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(піримідин-5-іл)феніл)етил)-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну;  
 1-(1-(3-(2-амінопіримідин-5-іл)-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил)-3-метил-1Н-піразоло[3,4-  
 45 d]піримідин-4-аміну;  
 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-6-хлор-3-етоксибензонітрилу;  
 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-(1-метилазетидин-3-іл)бензонітрилу;  
 50 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[1-(2-гідроксіетил)азетидин-3-іл]бензонітрилу;  
 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[1-((2S)-2-гідроксіпропіл)азетидин-3-іл]бензонітрилу;  
 трет-бутил-2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-  
 55 етоксифеніл}азетидин-1-іл)-2-метилпропаноату;  
 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[1-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)азетидин-3-іл]бензонітрилу;  
 2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл}азетидин-1-іл)-2-метилпропанамідю;  
 60 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[1-(2-гідрокси-2-

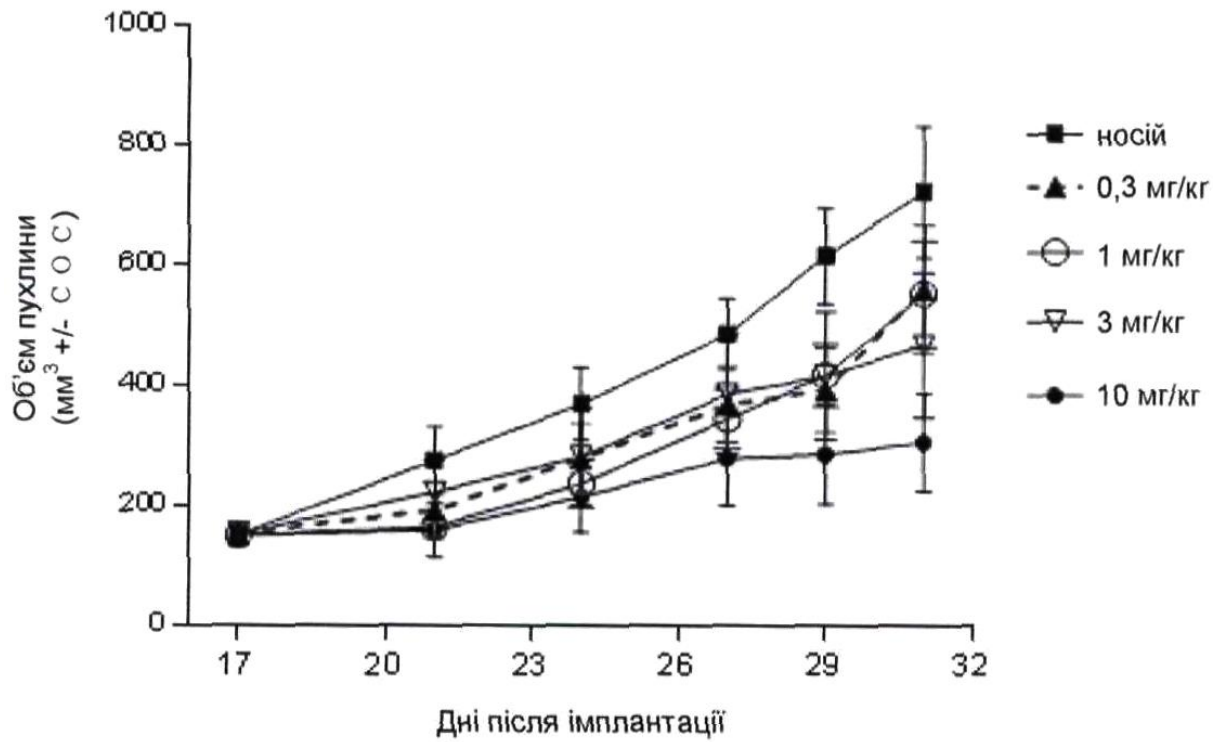
- метилпропаноїл)азетидин-3-іл]бензонітрилу;  
 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-6-хлор-3-метоксибензонітрилу;  
 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-метокси-2-(1-метилазетидин-3-іл)бензонітрилу;  
 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-2-[1-(2-гідроксіетил)азетидин-3-іл]-3-метоксибензонітрилу;  
 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-2-[1-[(2S)-2-гідроксипропіл]азетидин-3-іл]-3-метоксибензонітрилу;  
 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-2-[1-(2-гідрокси-1-метилетил)азетидин-3-іл]-3-метоксибензонітрилу;  
 2-(1-ацетилазетидин-3-іл)-4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-метоксибензонітрилу;  
 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-метокси-2-[1-(метилсульфоніл)азетидин-3-іл]бензонітрилу;  
 метил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-метоксифеніл}азетидин-1-карбоксилату;  
 3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-метоксифеніл}-N-(трет-бутил)азетидин-1-карбоксаміду;  
 3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-метоксифеніл}азетидин-1-карбоксаміду;  
 3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-метоксифеніл}-N,N-диметилазетидин-1-карбоксаміду;  
 1-{1-[4,5-дихлор-3-(1-етилазетидин-3-іл)-2-метоксифеніл]етил}-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну;  
 4-[1-(4-аміно-5-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)етил]-6-хлор-3-етоксі-2-(1-ізопропілазетидин-3-іл)бензонітрилу;  
 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-[1-[(2S)-2-гідроксипропіл]азетидин-3-іл]-3-метокси-6-метилбензонітрилу;  
 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етоксі-2-[6-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин-3-іл]бензонітрилу;  
 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етоксі-2-піролідин-1-ілбензонітрилу;  
 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етоксі-2-(3-метоксіязетидин-1-іл)бензонітрилу;  
 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-3-етоксі-2-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-6-метилбензонітрилу;  
 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-3-етоксі-2-[1-(2-гідрокси-2-метилпропіл)азетидин-3-іл]-6-метилбензонітрилу;  
 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-3-етоксі-2-[1-(2-гідрокси-2-метилпропаноїл)азетидин-3-іл]-6-метилбензонітрилу;  
 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етоксі-6-метилфеніл}піролідин-2-ону;  
 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етоксі-2-(2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)бензонітрилу;  
 6-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}морфолін-3-ону;  
 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-1,3-оксазолідин-2-ону;  
 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етоксі-6-фторфеніл}піролідин-2-ону;  
 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етоксі-2-(5-оксопіролідин-3-іл)бензонітрилу;  
 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етоксі-6-фторфеніл}-1,3-оксазолідин-2-ону;  
 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етоксі-6-фторфеніл}-1,3-оксазолідин-2-ону;  
 4-(1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-6-хлор-2-(1-(2-гідроксипропіл)азетидин-3-іл)-3-метоксибензонітрилу  
 або фармацевтично прийнятних солей будь-яких із зазначених вище сполук.

33. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що сполука являє собою 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл}піролідин-2-он або його фармацевтично прийнятну сіль.
34. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що сполука являє собою (S)-4-(3-((S)-1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)піролідин-2-он або його фармацевтично прийнятну сіль.
35. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що сполука являє собою (R)-4-(3-((S)-1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)піролідин-2-он або його фармацевтично прийнятну сіль.
36. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що сполука являє собою (S)-4-(3-((R)-1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)піролідин-2-он або його фармацевтично прийнятну сіль.
37. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що сполука являє собою (R)-4-(3-((R)-1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)піролідин-2-он або його фармацевтично прийнятну сіль.
38. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що сполука являє собою 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл}-1,3-оксазолідин-2-он або його фармацевтично прийнятну сіль.
39. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що сполука являє собою (5R)-{3-[1-(R)-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл}-1,3-оксазолідин-2-он або його фармацевтично прийнятну сіль.
40. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що сполука являє собою (5R)-{3-[1-(S)-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл}-1,3-оксазолідин-2-он або його фармацевтично прийнятну сіль.
41. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що сполука являє собою (5S)-{3-[1-(R)-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл}-1,3-оксазолідин-2-он або його фармацевтично прийнятну сіль.
42. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що сполука являє собою (5S)-{3-[1-(S)-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл}-1,3-оксазолідин-2-он або його фармацевтично прийнятну сіль.
43. Спосіб за будь-яким із пп. 1-42, який **відрізняється** тим, що захворювання являє собою ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру (ІТП), вибрану з рецидивної ІТП і рефрактерної ІТП.
44. Спосіб за будь-яким із пп. 1-42, який **відрізняється** тим, що захворювання вибирають із хвороби Бехчета, синдрому Когана, гігантоклітинного артеріїту, ревматичної поліміалгії (РП), артеріїту Такаясу, хвороби Бюргера (облітеруючого тромбангіїту), васкуліту центральної нервової системи, хвороби Кавасакі, вузликового поліартеріїту, синдрому Черджа-Строса, змішаного криоглобулінемічного васкуліту (есенційного або викликаного вірусом гепатиту С (ВГС)), пурпури Геноха-Шенлейна (HSP), гіперсенситивного васкуліту, мікроскопічного поліангіїту, гранулематозу Вегенера або пов'язаного з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (АНЦА) системного васкуліту (САСВ).
45. Спосіб за будь-яким з пп. 1-42, який **відрізняється** тим, що захворювання являє собою аутоімунну гемолітичну анемію.
46. Спосіб за будь-яким з пп. 1-42, який **відрізняється** тим, що захворювання являє собою пухирчатку.
47. Спосіб за будь-яким з пп. 1-42, який **відрізняється** тим, що захворювання являє собою мембранну нефропатію.
48. Спосіб за будь-яким з пп. 1-42, який **відрізняється** тим, що захворювання являє собою хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ).
49. Спосіб за будь-яким з пп. 1-42, який **відрізняється** тим, що захворювання являє собою волосатоклітинний лейкоз.
50. Спосіб за будь-яким з пп. 1-42, який **відрізняється** тим, що захворювання являє собою лімфому з клітин мантийної зони.
51. Спосіб за будь-яким з пп. 1-42, який **відрізняється** тим, що захворювання являє собою дрібноклітинну лімфоцитарну лімфому.
52. Спосіб за будь-яким з пп. 1-42, який **відрізняється** тим, що захворювання являє собою фолікулярну лімфому.
53. Спосіб за будь-яким з пп. 1-42, який **відрізняється** тим, що захворювання являє собою лімфоплазмоцитарну лімфому.
54. Спосіб за будь-яким з пп. 1-42, який **відрізняється** тим, що захворювання являє собою екстранодальну лімфому з клітин маргінальної зони.

55. Спосіб за будь-яким з пп. 1-42, який **відрізняється** тим, що захворювання являє собою дифузну В-великоклітинну лімфому з В-клітин, подібних активованим В-клітинам (ABC).
56. Спосіб за будь-яким з пп. 1-42, який **відрізняється** тим, що захворювання являє собою дифузну В-великоклітинну лімфому з В-клітин гермінативного центру (GCB).



Фіг. 1



Фіг. 2

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601