

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **024842**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2016.10.31

(21) Номер заявки
201391416

(22) Дата подачи заявки
2012.05.04

(51) Int. Cl. **C07D 311/22** (2006.01)
C07D 311/36 (2006.01)
C07D 473/34 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ ПРОТЕИНКИНАЗЫ Р1ЗК**

(31) **1542/CHE/2011; 81/CHE/2012**

(32) **2011.05.04; 2012.01.09**

(33) **IN**

(43) **2014.04.30**

(86) **PCT/US2012/036594**

(87) **WO 2012/151525 2012.11.08**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**РИЗЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ СА
(CH)**

(72) Изобретатель:
**Нагаратхнам Дханапалан,
Ваккаланка Сваруп Кумар
В.С. (CH), Мутуппаланиаппан
Мейяппан, Висванадха Срикант, Бабу
Говиндараджулу, Бхавар Прашант
Кашинат (IN)**

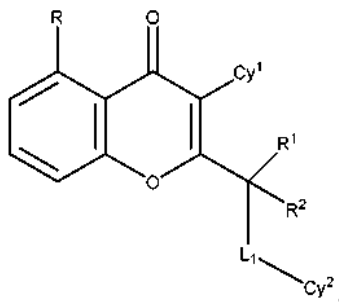
(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) EP-A1-0245518

SHAW A.Y. ET AL.: "Synthesis of 2-styrylchromones as a novel class of antiproliferative agents targeting carcinoma cells", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 44, no. 6, 1 June 2009 (2009-06-01), pages 2552-2562, XP026049353, ISSN: 0223-5234, DOI: 10.1016/J.EJMECH.2009.01.034 [retrieved on 2009-02-06], compound 3n

S. OKOMBI ET AL.: "A one-step synthesis of 2-alkyl-5-hydroxychromones and 3-alkoyl-2-alkyl-5-hydroxychromones", CHEM. PHARM. BULL., vol. 53, no. 11, 2005, pages 1460-1462, XP002678583, compounds 3a-h

(57) В изобретении представлены модуляторы протеинкиназы Р1ЗК формулы (I)



(I)

способы их получения, фармацевтические композиции, содержащие их, а также способы лечения, предупреждения и/или улучшения с их помощью киназа-опосредованных заболеваний или расстройств.

B1**024842****024842 B1**

В заявке на данный патент заявляется приоритет предварительных заявок на патент Индии под номерами 1542/CHE/2011, поданной 4 мая 2011 г., и 81/CHE/2012, поданной 9 января 2012 г., каждая из которых включена в настоящий документ путем ссылки.

Область техники

В настоящем изобретении представлены модуляторы протеинкиназы PI3K, способы их получения, фармацевтические композиции, содержащие их, а также способы лечения, предупреждения и/или улучшения с их помощью киназа-опосредованных заболеваний или расстройств.

Уровень техники

Недавно открытию и пониманию структуры и функций ферментов и биомолекул, связанных с различными заболеваниями, было посвящено обширное исследование. Одним таким важным классом ферментов, ставших предметом подробного исследования, является протеинкиназа.

В целом протеинкиназы представляют группу структурно связанных фосфорил-трансфераз, имеющих постоянные структуры и каталитические функции. Эти ферменты модифицируют белки путем химического присоединения фосфатной группы (фосфорилирования). Фосфорилирование включает отщепление фосфатной группы от АТФ и ее ковалентное присоединение к аминокислотам, имеющим свободную гидроксильную группу, таким как серин, треонин или тирозин. Фосфорилирование обычно приводит к функциональному изменению белка-мишени (субстрата) путем изменения ферментной активности, клеточной локализации или связи с другими белками. За счет действия киназ может быть модифицировано до 30% всех белков. Этот класс белков классифицируют на подгруппы в зависимости от субстрата, с которым они взаимодействуют, такие как тирозинкиназа, серин/треонин киназа, гистидинкиназа и т.п. Эти белки могут также классифицироваться по их локализации на рецепторные тирозинкиназы (RTK) или нерцепторные тирозинкиназы. Рецепторные тирозинкиназы (RTK) имеют внеклеточную часть, трансмембранный домен и внутриклеточную часть, тогда как нерцепторные тирозинкиназы являются полностью внутриклеточными. Сигнальная трансдукция, опосредованная рецепторными тирозинкиназами, обычно инициируется внеклеточным взаимодействием со специфическим фактором роста (лигандом) с последующей димеризацией рецептора, стимуляцией собственной активности белка тирозинкиназы и фосфорилированием аминокислотных остатков. Результирующее конформационное изменение приводит к образованию комплексов с рядом цитоплазматических сигнальных молекул и облегчает огромное количество реакций, таких как деление клеток, дифференцировка, метаболические эффекты и изменения во внеклеточной среде.

Известно, что протеинкиназы регулируют широкий ряд биологических процессов, таких как клеточный рост, выживание и дифференцировка, формирование органов и морфогенез, неоваскуляризация, восстановление и регенерация тканей. Помимо функции в нормальных тканях/органах, многие протеинкиназы также играют специализированные роли в носителе заболеваний человека, включая рак. Подмножество протеинкиназ (также упоминаемых как онкогенные протеинкиназы), при дисрегуляции, могут вызывать образование и рост опухоли и способствовать сохранению и прогрессированию опухоли (Blume-Jensen P. et al., Nature 2001, 411(6835):355-365). Поэтому онкогенные протеинкиназы представляют собой одну из крупнейших и наиболее привлекательных групп белков-мишеней для терапевтического вмешательства и разработки лекарств. Считается, что рецепторные и нерцепторные протеинкиназы являются привлекательными мишенями для открытия низкомолекулярных лекарств благодаря их воздействию на клеточную физиологию и сигналинг. Поэтому дисрегуляция активности протеинкиназы приводит к изменению клеточных реакций, включая неконтролируемый рост клеток, связанный с раком. Помимо онкологических признаков, измененный киназный сигналинг вовлечен во множество других патологических заболеваний. Они включают, но не ограничиваясь этим, иммунологические расстройства, сердечно-сосудистые заболевания, воспалительные заболевания и дегенеративные заболевания.

Модулирование (в частности, ингибирование) клеточной пролиферации и ангиогенеза, двух ключевых клеточных процессов, необходимых для роста и выживания опухоли, является привлекательной целью для разработки низкомолекулярных лекарств (Matter A. Drug Disc Technol 2001, 6, 1005-1024). Антиангиогенная терапия представляет собой потенциально важный подход к лечению солидных опухолей и других заболеваний, связанных с дисрегулированной васкуляризацией, включая ишемическую болезнь сердца, диабетическую ретинопатию, псориаз и ревматоидный артрит. Точно так же, клеточные антипролиферативные средства являются желательными для замедления или ингибирования роста опухолей.

Фосфатидилинозитол (далее используется аббревиатура "PI") является одним из множества фосфолипидов, содержащихся в клеточных мембранах. В последние годы стало понятно, что PI играет важную роль во внутриклеточной сигнальной трансдукции. Клеточный сигналинг через 3'-фосфорилированные фосфоинозитиды вовлечен в различные клеточные процессы, например злокачественное преобразование, сигналинг фактора роста, воспаление и иммунитет (Rameh et al. (1999), J. Biol. Chem., 274:8347-8350). Фермент, ответственный за образование этих фосфорилированных сигнальных продуктов, фосфатидилинозитол 3-киназа (также упоминаемая как PI3-киназа или PI3K), был изначально определен как вещество, обладающее активностью в отношении вирусных онкогенных белков и рецепторных тирозинкиназ фактора роста, которые фосфорилируют фосфатидилинозитол (PI) и его фосфорилированные производные по 3'-гидроксилу инозитольного кольца (Panayotou et al. (1992), Trends Cell Biol. 2:358-60). Фосфои-

нозитид-3-киназы (PI3K) являются семейством ферментов, регулирующих различные биологические функции в каждом типе клеток путем образования молекул вторичных мессенджеров фосфоинозиотида. Поскольку активность этих вторичных мессенджеров фосфоинозиотида определяется степенью их фосфорилирования, то киназы и фосфатазы, действующие как модификаторы этих липидов, являются основой правильного осуществления событий внутриклеточного сигналинга. Фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) фосфорилируют липиды по 3-гидроксильному остатку инозитольного кольца (Whitman et al. (1988), *Nature*, 332:664) с образованием фосфорилированных фосфолипидов (PIP3), которые действуют как вторичные мессенджеры, подбирающие киназы с липид-связывающими доменами (включая области гомологии плекстрина (PH)), такие как Akt и фосфоинозитид-зависимая киназа-1 (PDK1). Связывание Akt с мембранными PIP3 вызывает транслокацию Akt в плазматическую мембрану, приводя Akt в контакт с PDK1, который отвечает за активацию Akt. Фосфатаза, подавляющая опухоль, PTEN, дефосфорилирует PIP3 и действует, таким образом, как отрицательный регулятор активации Akt. PI3-киназы Akt и PDK1 являются важными для регуляции многих клеточных процессов, включая регуляцию клеточного цикла, пролиферацию, выживание, апоптоз и подвижность, и являются существенными компонентами молекулярных механизмов заболеваний, таких как рак, диабет и иммунное воспаление (Vivanco et al. (2002), *Nature Rev. Cancer* 2:489; Phillips et al. (1998), *Cancer* 83:41).

Семейство PI3K состоит из четырех различных классов: классы I, II и III являются липидкиназами, тогда как члены класса IV являются Ser/Thr протеинкиназами. Члены класса I семейства PI3K являются димерами регуляторной и каталитической субъединиц. Семейство класса I состоит из четырех изоформ, определяемых по каталитическим субъединицам α , β , γ и δ (см. Engelman J.A., *Nat Rev Genet* 2006;7:606-19; Carnero A., *Curr Cancer Drug Targets* 2008;8:187-98; Vanhaesebroeck B., *Trends Biochem Sci* 2005; 30:194-204). Класс I может быть подразделен на два подкласса: Ia, образованный комбинацией p110 α , β и δ и регуляторной субъединицей (p85, p55 или p50); и Ib, образованный p110 γ и регуляторными субъединицами p101. Регуляторная субъединица p85 содержит 2 домена гомологии Src, которые связываются с фосфотирозинами и приносят присоединенную каталитическую субъединицу p110 в комплексы, расположенные в мембране вокруг рецептора. Активация PI3K индуцируется факторами роста и инсулиновым таргетингом каталитической субъединицы на мембрану, где она находится в непосредственной близости со своими субстратами, в основном PIP2. Альтернативно, ГТФ-связанный Ras может связываться и активировать субъединицы p110 p85-независимым образом. Фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) класса I являются липидкиназами, которые фосфорилируют фосфатидил-инозитидные липиды (PI) в положении D3 инозитольного кольца, с образованием липидных вторичных мессенджеров (PIP). Продукты действия PI3K, в основном PI(3,4,5)-P3 (PIP3), в очень малых количествах присутствуют в покоящихся клетках, но они быстро вырабатываются при стимуляции клетки, и включены в регуляцию нескольких биологических реакций, включая митогенез, апоптоз, везикулярный транспорт и цитоскелетную перегруппировку. Результатом повышения уровня PIP3 является активация 3-фосфоинозитид-зависимой протеинкиназы-1 и ее субстрата AKT, который запускает большинство биологических действий этого пути. Фосфатаза и тензиновый гомолог в хромосоме 10 (PTEN) является липидной фосфатазой, которая представляет основной отрицательный регулятор пути дефосфорилирования PIP3 до PI(4,5)-P2 (PIP2). Класс II проявляет способность фосфорилировать PI и PI-4 фосфат *in vitro*. Класс III, состоящий только из члена Vps34, фосфорилирует PI в положении 3 с образованием PI 3-фосфата. Vps34 участвует в транспортировке белков Гольджи, аутофагии и активации мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR) за счет аминокислот (см. Backer J.M. *Biochem J.* 2008; 410:1-17). Эти классы обычно являются устойчивыми к ингибиторам PI3K класса I. Тем не менее, класс IV является важным, поскольку он включает основные белки перекрестной активности для ингибиторов класса I. Этот класс включает ферменты, участвующие в сигнальной трансдукции и реакции на повреждение ДНК, такие как mTOR, ДНК-зависимая протеинкиназа (ДНК-ПК) или ATM. Этот четвертый класс PI3K-связанных ферментов содержит каталитическое ядро, аналогичное PI3K, которое может учитываться для перекрестного ингибирования "селективными" соединениями класса I. Однако небольшие отличия, особенно в шарнирной области, и раскрытие PI3K-связанных структур могут привести к точной регулировке различных паралоговых селективных членов PI3K. (см. *Expert Opin. Investig. Drugs* (2009), 18(9): 1265-1277) В настоящее время рассматриваются данные, показывающие, что ферменты PI3K класса Ia участвуют в онкогенезе широкого разнообразия видов рака человека, прямо или косвенно (Vivanco and Sawyers, *Nature Reviews Cancer*, 2002, 2, 489-501). Например, субъединица p10a амплифицируется в некоторых опухолях, таких как опухоль яичника (Shayesteh et al., *Nature Genetics*. 1999, 21: 99-102) и шейки матки (Ma et al., *Oncogene*, 2000, 19: 2739-2744). В последнее время активирование мутаций на каталитическом центре p10a связывают с различными другими опухолями, такими как опухоли колоректальной зоны, молочной железы и легких (Samuels et al., *Science*, 2004, 304, 554). Мутации в p85 α , связанные с опухолями, были также идентифицированы в раковых заболеваниях, таких как рак яичника и толстой кишки (Philp et al., *Cancer Research*, 2001, 61, 7426-7429). Помимо этих непосредственных эффектов, предполагается, что активация PI3K класса Ia участвует в онкогенных событиях, возникающих выше в сигнальных путях, например, путем лиганд-зависимой или лиганд-независимой активации рецепторных тирозинкиназ, системы GPCR или интегринов (Vera et

al., *Cancer Treatment Reviews*, 2004, 30, 193-204). Примеры таких восходящих сигнальных путей включают сверхэкспрессию рецепторной тирозинкиназы Erb2 в различных опухолях, приводящую к активации PI3K-опосредованных путей (Harari et al., *Oncogene*, 2000, 19, 6102-6114) и сверхэкспрессии онкогенного Ras (Kauffmann-Zeh et al., *Nature*, 1997, 385, 544-548). Кроме того, РВК класса Ia могут косвенно участвовать в онкогенезе, обусловленном различными нисходящими сигнальными событиями. Например, снижение действия фосфатазы PTEN, подавляющей опухоль, которая катализирует превращение PI(3,4,5)P3 обратно в PI(4,5)P2, связано с очень широким рядом опухолей путем дерегулирования PI3K-опосредованной выработки PI(3,4,5)P3 (Simpson and Parsons, *Exp. Cell Res.* 2001, 264, 29-41). Далее, увеличение действия других PI3K-опосредованных сигнальных событий, предположительно, способствует различным видам рака, например, путем активации Akt (Nicholson and Anderson, *Cellular Signalling*, 2002, 14, 381-395).

Помимо роли в опосредовании сигналинга пролиферации и выживания в клетках опухоли, существуют также достоверные доказательства того, что ферменты PI3K класса Ia способствуют также онкогенезу посредством их действия в стромальных клетках, связанных с раком. Например, известно, что сигналинг PI3K играет важную роль в опосредовании ангиогенных событий в эндотелиальных клетках в ответ на про-ангиогенные факторы, такие как VEGF (Abid et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004, 24, 294-300). Поскольку ферменты PI3K класса I участвуют также в подвижности и миграции (Sawyer, *Expert Opinion Investig. Drugs*, 2004, 11, 1-19), то ингибиторы PI3K должны обладать терапевтической пользой за счет ингибирования инвазии и метастаза клеток опухоли.

Кроме того, ферменты PI3K класса I играют важную роль в регуляции иммунных клеток с активностью PI3K, способствуя проонкогенному действию воспалительных клеток (Coussens and Werb, *Nature*, 2002, 420, 860-867). Эти открытия позволяют предположить, что фармакологические ингибиторы ферментов PI3K класса I должны иметь терапевтическое значение для лечения различных форм раковых заболеваний, включая солидные опухоли, такие как карциномы и саркомы, а также лейкозы и лимфоидные злокачественные образования. В частности, ингибирование ферментов PI3K класса I должно иметь терапевтическое значение для лечения, например, рака молочной железы, ободочной и прямой кишки, легких (включая мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких и бронхоальвеолярный рак) и простаты, а также рака желчных протоков, костей, мочевого пузыря, головы и шеи, почек, печени, желудочно-кишечных тканей, пищевода, яичников, поджелудочной железы, кожи, яичек, щитовидной железы, матки, шейки и вульвы, а также лейкозов (включая ALL и CML), множественной миеломы и лимфом.

В недавнем обзоре Romina Marone et al., *Biochimica et Biophysica Acta* 1784 (2008), 159-185, описана активация сигнального каскада PI3K, обладающая положительным действием на рост, выживание и пролиферацию клеток. Конститутивная повышающая регуляция сигналинга PI3K может обладать пагубным действием на клетки, приводя к неконтролируемой пролиферации, усиленной миграции и росту, не зависящему от адгезии. Эти события благоприятствуют не только образованию злокачественных опухолей, но также развитию воспалительных и аутоиммунных заболеваний, что показывает роль PI3K в различных заболеваниях, включая хроническое воспаление и аллергию, сердечно-сосудистые заболевания, рак и метаболические расстройства. В онкогенезе участвуют несколько компонентов пути PI3-киназа/Akt/PTEN. Помимо рецепторных тирозинкиназ фактора роста, интегрин-зависимая клеточная адгезия и рецепторы, сопряженные с G-белком, прямо и косвенно активируют PI3-киназу через молекулы адаптера. Во многих злокачественных образованиях было установлено функциональное снижение PTEN (наиболее часто мутированный ген подавления опухолей в карциноме после p53), онкогенные мутации киназы PI3 (Samuels et al. (2004), *Science* 304:554), амплификация PI3-киназы и сверхэкспрессия Akt. Кроме того, устойчивый сигналинг по пути PI3-киназы/Akt посредством стимулирования рецептора инсулин-подобного фактора роста является механизмом устойчивости к ингибиторам рецептора эпидермального фактора роста, таким как AG1478 и трастузумаб. Было обнаружено, что онкогенные мутации p110 альфа достаточно часто встречаются при солидных опухолях толстой кишки, молочной железы, головного мозга, печени, желудка, легких и головы и шеи. Аномалии PTEN обнаружены при глиобластоме, меланоме, раке простаты, эндометрия, яичников, молочной железы, легких, головы и шеи, гепатоцеллюлярном раке и раке щитовидной железы.

Уровни фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP3), первичного продукта активации PI3-киназы, увеличиваются при обработке клеток различными агонистами. Поэтому предполагается, что активация PI3-киназы участвует в ряде клеточных реакций, включая клеточный рост, дифференцировку и апоптоз (Parker et al. (1995), *Current Biology*, 5:577-99; Yao et al. (1995), *Science*, 267:2003-05). Хотя нисходящие мишени фосфорилированных липидов, образованных после активации PI3-киназы, еще недостаточно описаны, появляющиеся данные позволяют предположить, что белки, содержащие домен плекстрингомологии и домен выступа FYVE, активируются при связывании с различными липидами фосфатидилинозитола (Sternmark et al. (1999), *J. Cell Sci.* 112:4175-83; Lemmon et al. (1997), *Trends Cell Biol.* 7:237-42). In vitro некоторые изоформы протеинкиназы C (PKC) напрямую активируются действием PIP3, и было показано, что PKC-связанная протеинкиназа, PKB, активируется PI3-киназой (Burgering et al. (1995), *Nature*, 376:599-602).

PI3-киназа также участвует в активации лейкоцитов. Показано, что активность PI3-киназы, связанной с p85, физически связана с цитоплазматическим доменом CD28, который является важной со-стимулирующей молекулой активации Т-клеток в ответ на антиген (Pages et al. (1994), *Nature*, 369:327-29; Rudd (1996), *Immunity* 4:527-34). Активация Т-клеток посредством CD28 снижает порог активации антигеном и увеличивает величину и продолжительность пролиферативной реакции. Эти эффекты связаны с усилением транскрипции ряда генов, включая интерлейкин-2 (IL2), важный фактор роста Т-клеток (Fraser et al. (1991), *Science*, 251:313-16). Мутация CD28, не позволяющая ему более взаимодействовать с PI3-киназой, приводит к сбою инициации выработки IL2, позволяя предположить критическую роль PI3-киназы в активации Т-клеток.

Ингибирование киназы PI3 класса I вызывает апоптоз, блокирует ангиогенез, индуцированный опухолью *in vivo*, и увеличивает радиочувствительность некоторых опухолей. По меньшей мере, два соединения, LY294002 и вортманнин, широко используются как ингибиторы PI3-киназы. Однако эти соединения являются неспецифичными ингибиторами PI3К, поскольку они не различают четыре члена киназ PI3 класса I. Например, значения IC₅₀ вортманнина (патент США № 6703414) по отношению к каждой из различных киназ PI3 класса I находится в диапазоне 1-10 нмоль/л (нМ). LY294002 (2-(4-морфолинил)-8-фенил-4Н-1-бензопиран-4-он) является хорошо известным специфическим ингибитором киназ PI3 класса I и обладает противораковыми свойствами (Chiosis et al. (2001), *Bioorganic & Med. Chem. Lett.* 11:909-913; Vlahos et al. (1994), *J. Biol. Chem.* 269(7):5241-5248; Walker et al. (2000), *Mol. Cell* 6:909-919; Fruman et al. (1998), *Ann Rev Biochem*, 67:481-507).

Патентная литература, относящаяся к различным группам мировых исследований, включает несколько таких патентов и/или заявок на патент, а именно: US 6608056; US 6608053; US 6838457; US 6770641; US 6653320; US 6403588; WO 2004017950; US 2004092561; WO 2004007491; WO 2004006916; WO 2003037886; US 2003149074; WO 2003035618; WO 2003034997; US 2003158212; EP 1417976; US 2004053946; JP 2001247477; JP 08175990; JP 08176070; WO 97/15658, US 7173029; US 7037915; US 6703414; WO 2006/046031; WO 2006/046035; WO 2006/046040; WO 2007/042806; WO 2007/042810; WO 2004/017950; US 2004/092561; WO 2004/007491; WO2004/006916; WO 2003/037886; US 2003/149074; WO 2003/035618; WO 2003/034997; включая US 2008/0207611 о связывающей активности p110 альфа; US 2008/0039459; US 2008/0076768; WO 2008/073785; WO 2008/070740; US 20090270430 A1; US 2006270673 A1; WO 2009129211 A1; US 20090263398 A1; US 20090263397 A1; WO 2009129259 A2; US 7605160; US 7605155; US 7608622; US 20090270621; US 20090270445; US 20090247567 A1; US 7592342; US 20090239847 A1; US 7595320; US 20090247538A1; US 20090239936 A1; US 7595330; US 20090239859 A1; WO 2009117482 A1; WO 2009117097 A1; US 20090247565 A1; WO 2009120094 A2; US 20090258852 A1; US 7601724; WO 2009126635 A1; US 7601718; US 7598245; US 20090239859 A1; US 20090247554; US 20090238828; WO 2009114874 A2; WO 2009114870 A2; US 20090234132 A1; WO 2009112565 A1; US 20090233950 A1; US 20090233926 A1; US 7589101; WO 2009111547 A1; WO 2009111531 A1; WO 2009109867 A2 и WO 2009105712 A1.

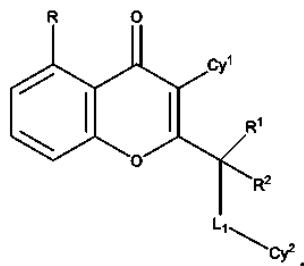
Обзоры и исследования, касающиеся PI3К и связанных путей протеинкиназ, представлены в публикациях Pixu Liu et al. (*Nature Reviews Drug Discovery*, 2009, 8, 627-644); Nathan T. et al. (*Mol Cancer Ther.*, 2009;8 (1) Jan., 2009); Romina Marone et. al. (*Biochimica et Biophysica Acta* 1784 (2008), 159-185) и B. Markman et al. (*Annals of oncology Advance access published August 2009*). Все эти патенты и/или заявки на патент, а также описания литературы включены в настоящий документ путем ссылки в полном объеме для всех целей.

Все еще остается неудовлетворенная и острая потребность в низкомолекулярных модуляторах киназ для регулирования и/или модулирования транскрипции киназ, в частности, PI3К и родственных протеинкиназ, для лечения заболеваний и расстройств, связанных с киназа-опосредованными событиями.

В настоящем документе дополнительно сделана ссылка на заявку на Международный патент № PCT/IB2010/002804, поданную 3 ноября 2010 г., и на заявку на патент США № 12/938609, поданную 3 ноября 2010 г., в которых в основном описан 2,3-дизамещенный-4Н-хромен-4-он, и они включены в настоящий документ путем ссылки во всей полноте для всех целей.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются применимыми в качестве модуляторов протеинкиназы Р1ЗК и, в частности, ингибиторов Р1ЗК. В одном варианте воплощения соединение настоящего изобретения имеет формулу



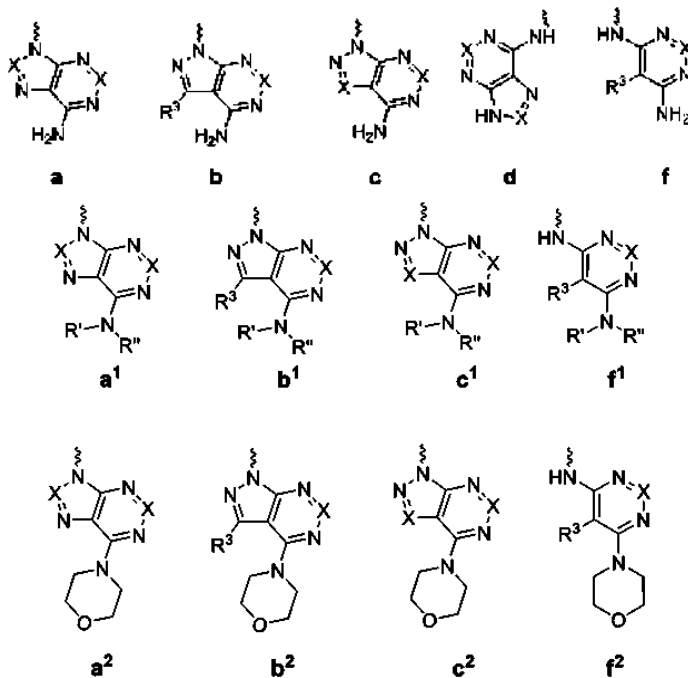
(I)

где в каждом случае R независимо выбран из галогена, C₁₋₈алкила или 3-15-членного гетероциклического кольца, содержащего один или два гетероатома, выбранных из O, N и S;

R¹ и R² могут быть одинаковыми или различными и независимо выбраны из водорода и C₁₋₆алкила;

Cy¹ выбран из C₆₋₂₀арила и 5-14-членного гетероарила, содержащего один, два, три или четыре гетероатома, выбранных из O, N и S, каждый из которых факультативно замещен галогеном, гидроксильной группой, C₁₋₆алкилом, C₁₋₆алкокси или любой их комбинацией;

Li-Cy² выбран из

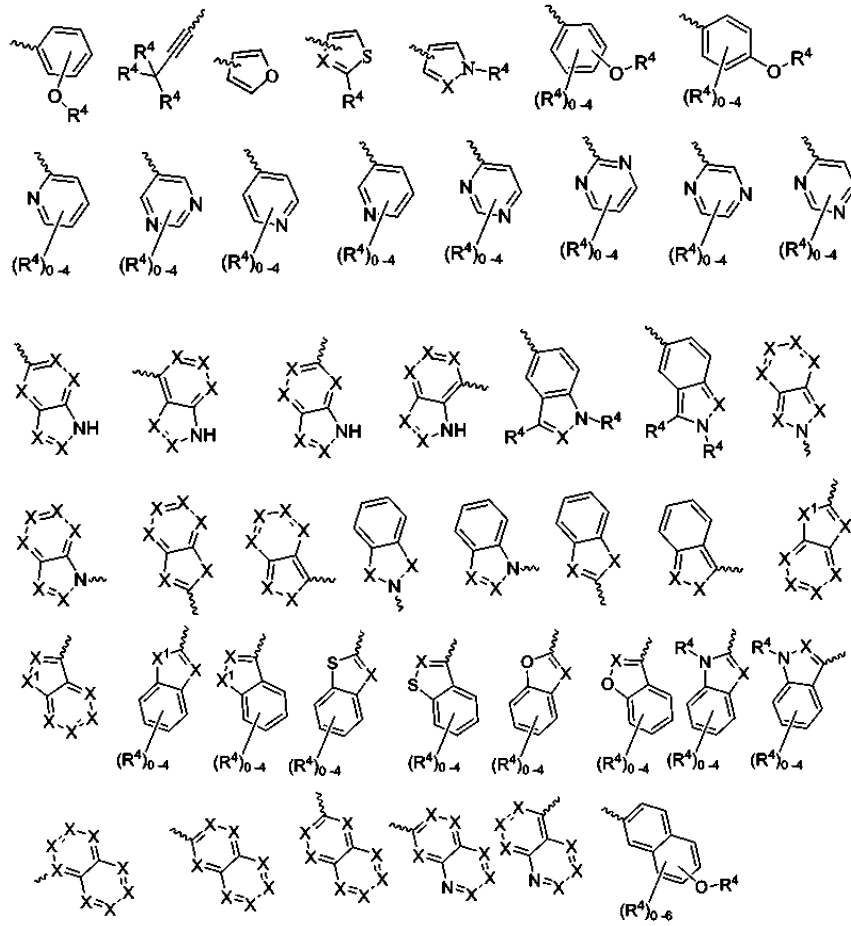


где X представляет собой CR^m;

R^m в каждом случае независимо выбран из водорода, гидроксильной группы, галогена и -NH₂;

R¹ и R² в каждом случае независимо выбраны из водорода и C₁₋₈алкила;

R³ выбран из водорода и



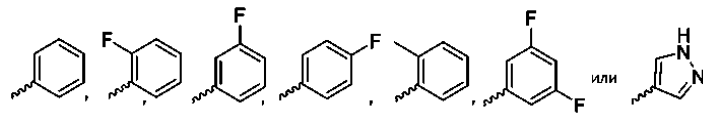
где X в каждом случае независимо выбран из CR⁴ или N;

X¹ представляет собой O, S или NR⁴;

R⁴ в каждом случае независимо выбран из водорода, гидрокси, галогена, карбоксила, C₁₋₈алкила, COOR^x, -C(O)R^x, -C(S)R^x, -C(O)ONR^xR^y, -NR^xCONR^yR^z, -N(R^x)SOR^y, -N(R^x)SO₂R^y, -(=N-N(R^x)R^y), -NR^xC(O)OR^y, -NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -R^xC(S)R^y, -NR^xC(S)NR^yR^z, -SONR^xR^y, -SO₂NR^xR^y, -OR^x, -OR^xC(O)NR^yR^z, -OR^xC(O)OR^y, -OC(O)R^x, -OC(O)NR^xR^y, -R^xNR^yC(O)R^z, -R^xOR^y, -R^xC(O)OR^y, -R^xC(O)NR^yR^z, -R^xC(O)R^y, -R^xOC(O)R^y, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x, где R^x и R^y в каждом случае независимо выбраны из водорода или C₁₋₆алкила,

его фармацевтически приемлемый сложный эфир, его пролекарство или его фармацевтически приемлемая соль.

Дополнительно предпочтительным является соединение, имеющее формулу (I), в котором Су¹ выбран из



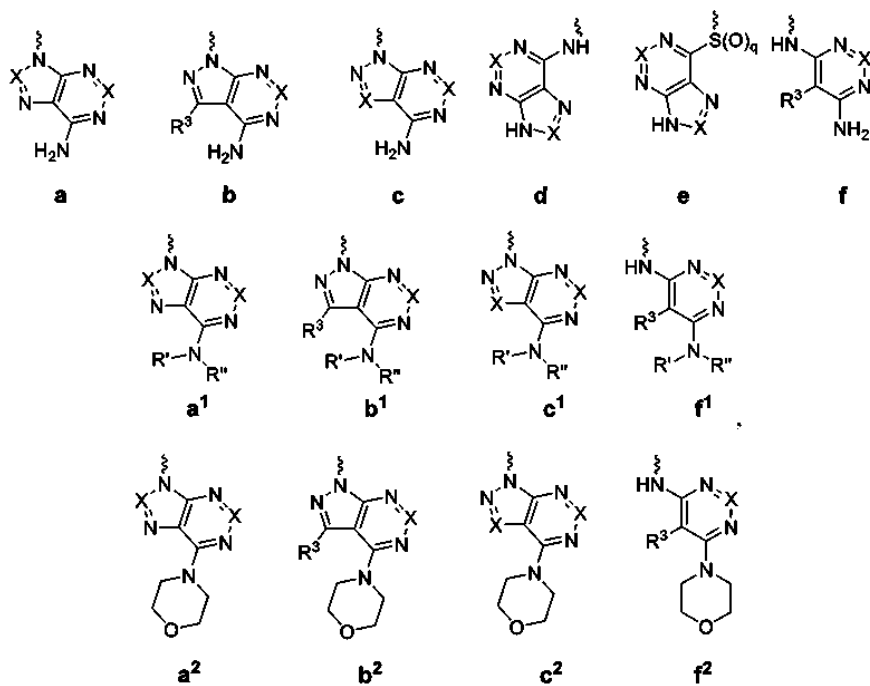
Дополнительно предпочтительным является соединение, имеющее формулу (I), в котором Су¹ является замещенным или незамещенным фенилом или пиразолом.

Дополнительно предпочтительным является соединение, имеющее формулу (I), в котором Су¹ является замещенным фенилом.

Дополнительно предпочтительным является соединение, имеющее формулу (I), в котором Су¹ является 2-метилфенилом, 2-фторфенилом, 3-фторфенилом, 4-фторфенилом или пиразол-4-илом.

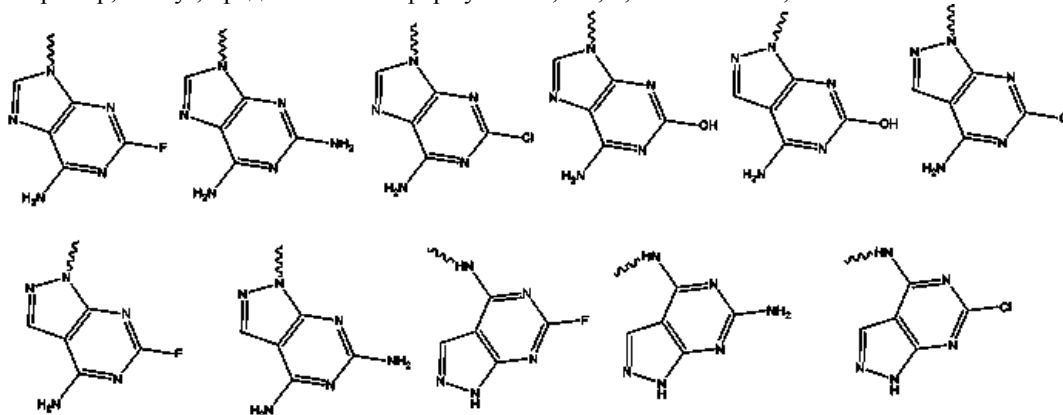
Другой вариант воплощения является соединением, имеющим формулу (I), в котором R¹ и R² независимо представляют водород или замещенный или незамещенный C₁₋₆алкил (например, метил).

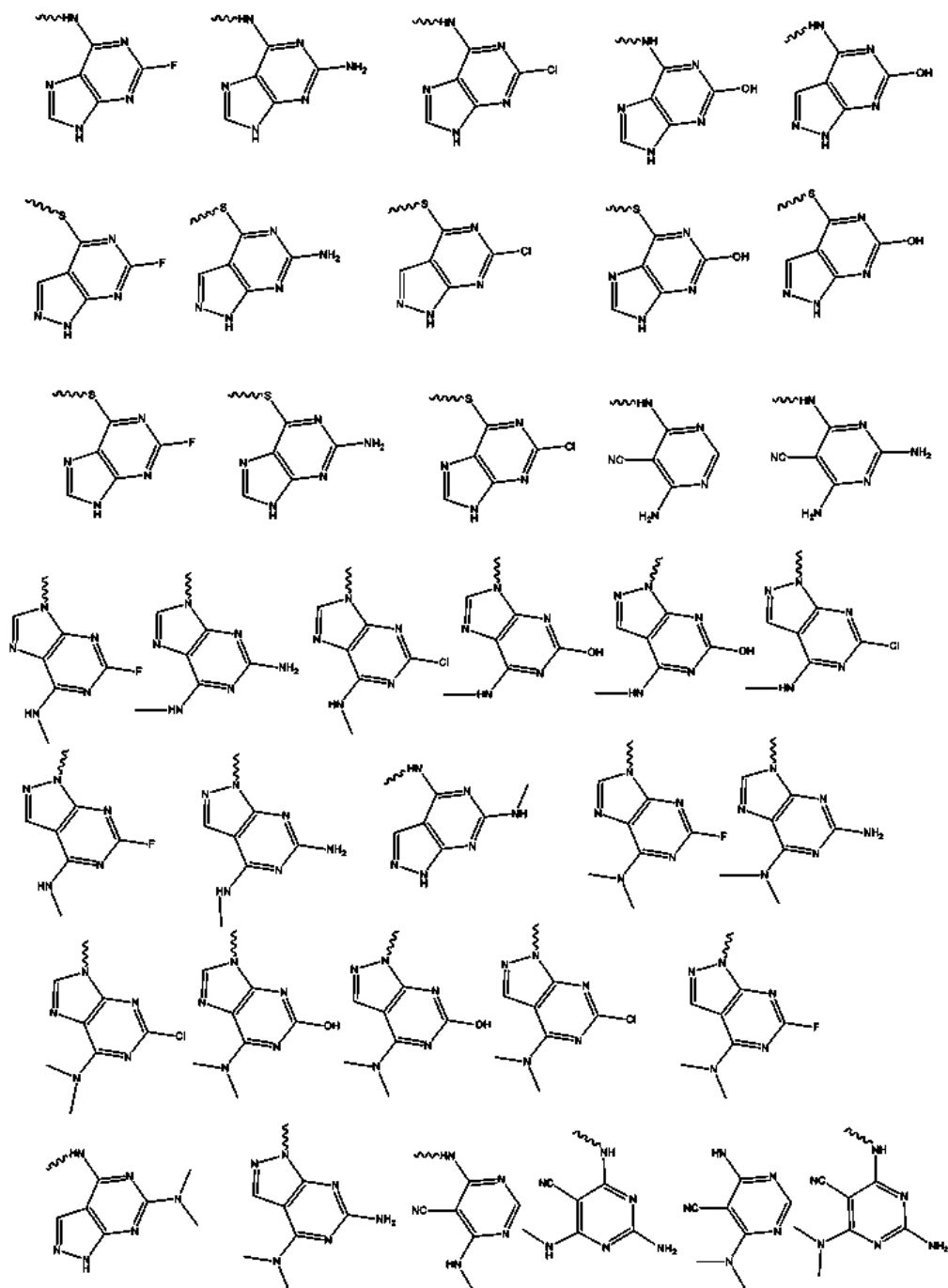
Другой вариант воплощения является соединением, имеющим формулу (I), в котором Li-Cy² выбран из

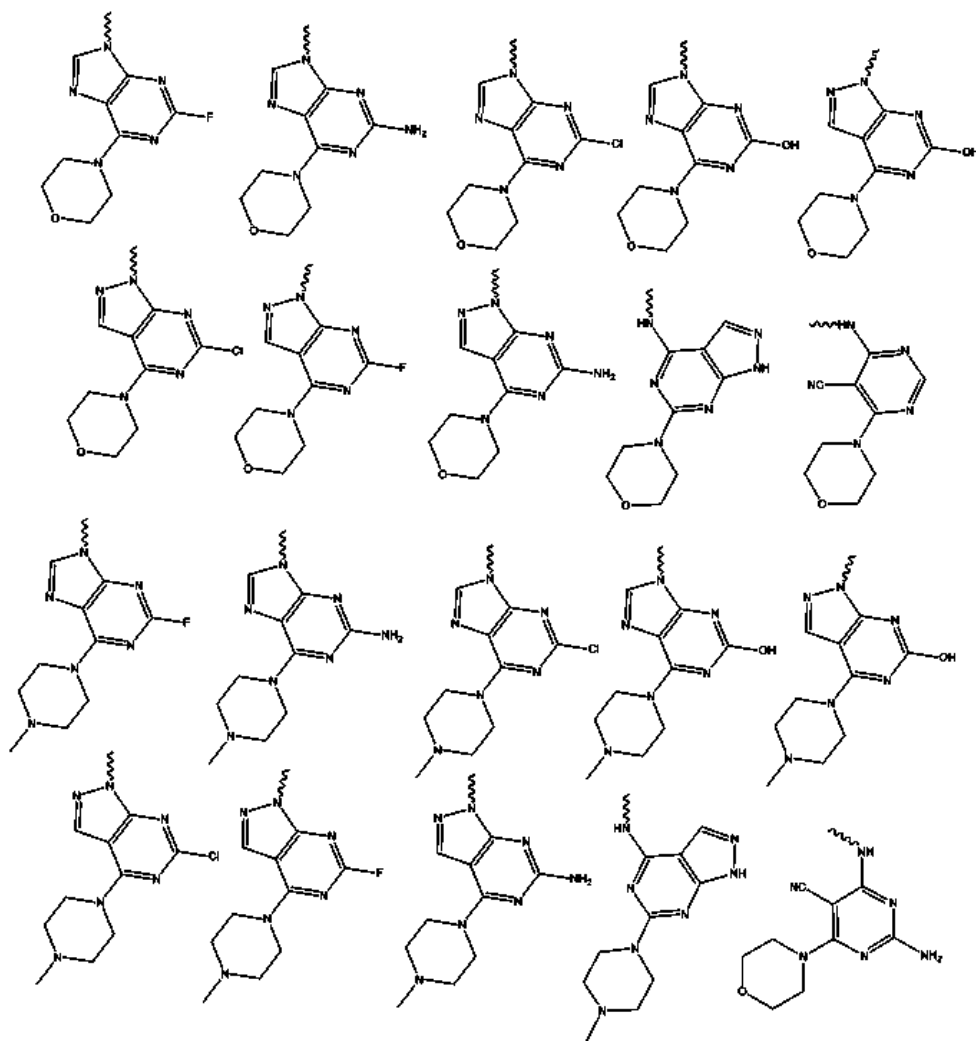


X и R^3 являются такими же, как описано выше.

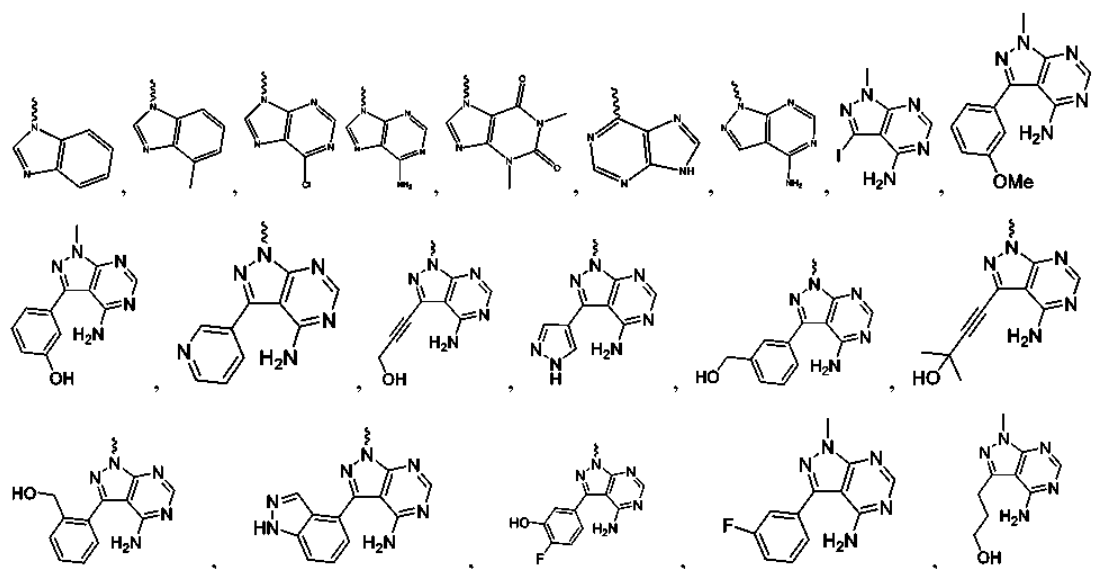
Например, Li-Cu^2 , представленный формулами **a**, **b**, **c**, **d**, **e** или **f** выше, может быть

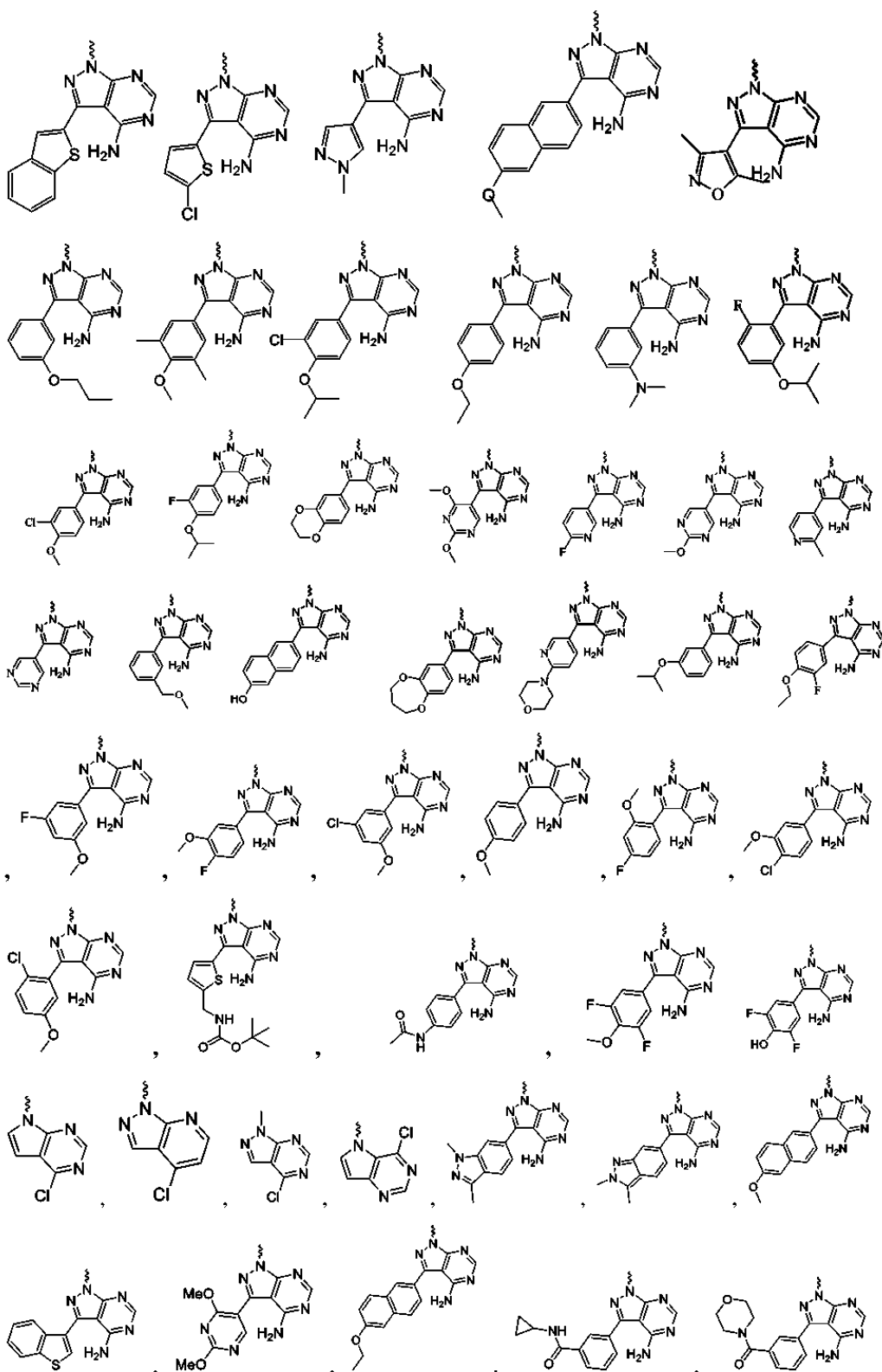


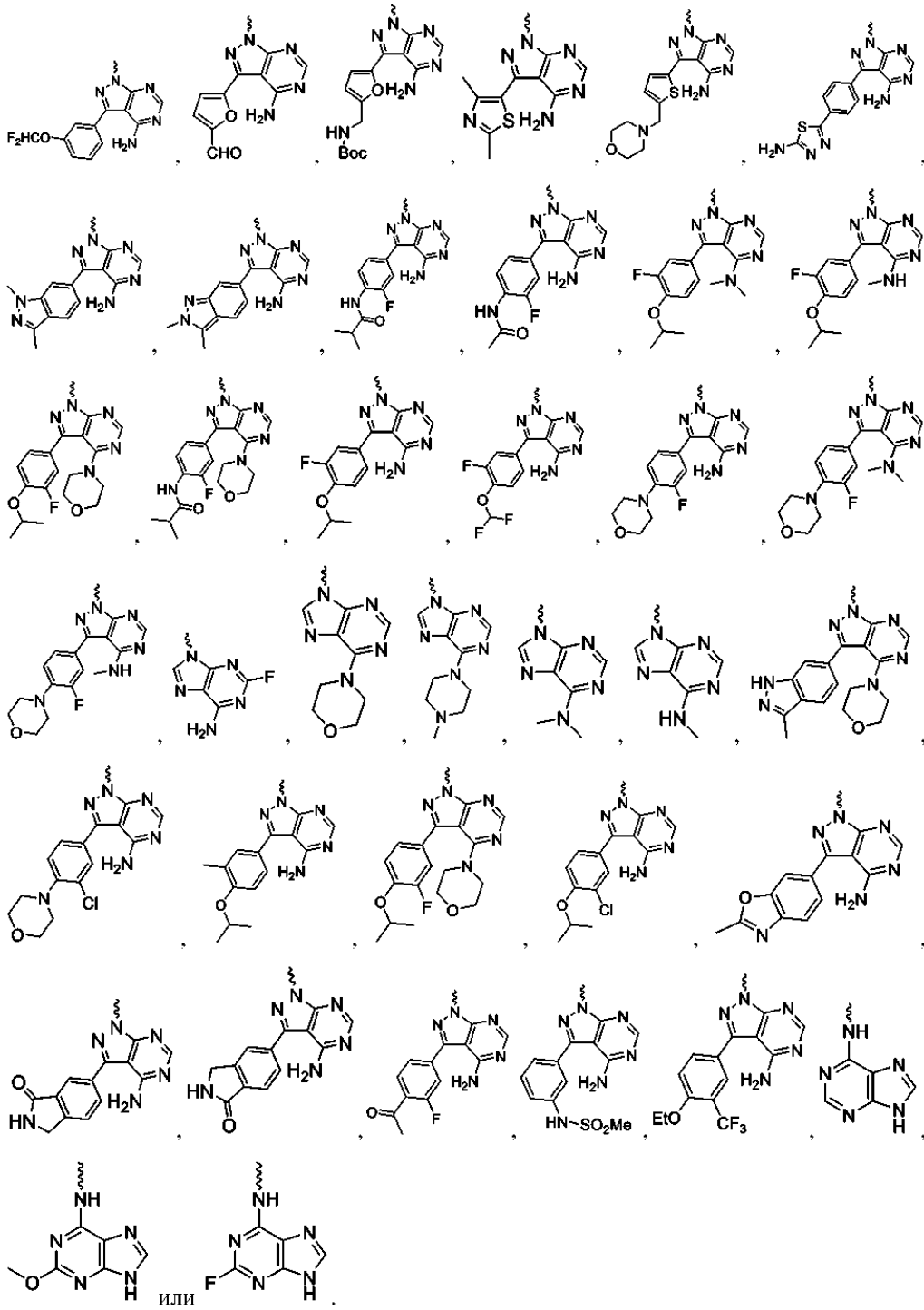




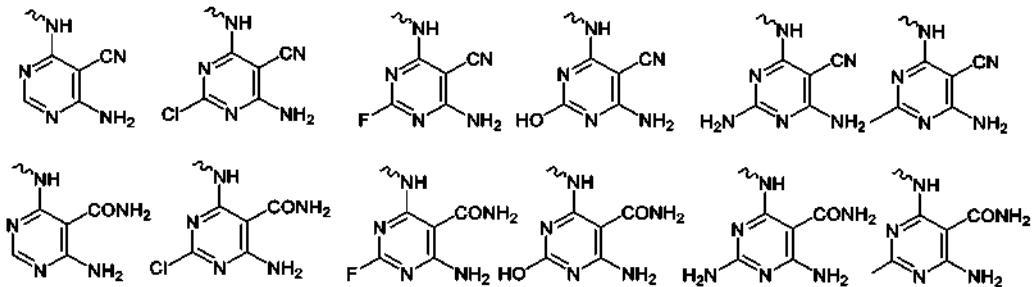
Другой вариант воплощения является соединением, имеющим формулу (I), в котором Li-Cy^2 выбран из



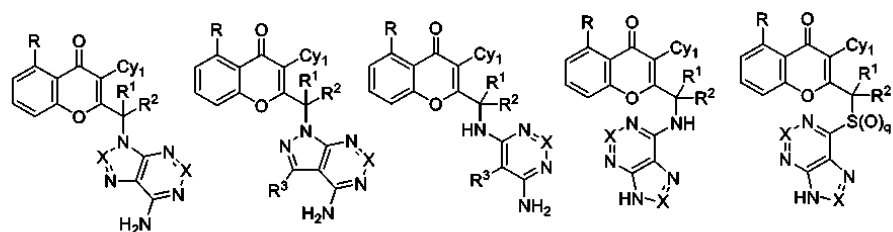




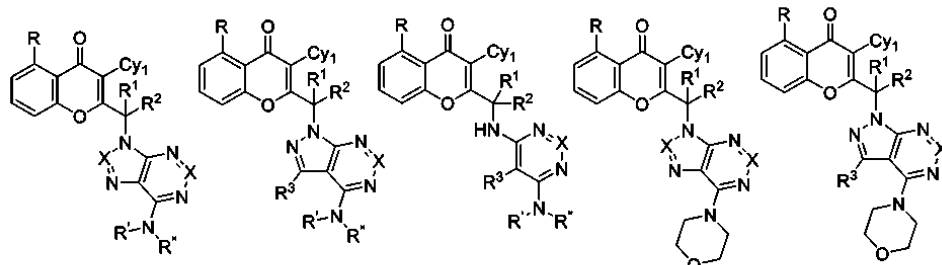
Другой вариант воплощения является соединением, имеющим формулу (I), в котором Li-Cy² выбран из



Другой вариант воплощения является соединением, имеющим формулы (IA-I), (IA-II), (IA-III), (IA-IV) или (IA-V):



(IA-I) (IA-II) (IA-III) (IA-IV) (IA-V),

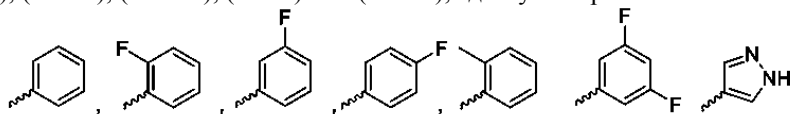


(IA-Ia) (IA-IIa) (IA-IIIa) (IA-Ib) (IA-IIb),

R, R¹, R², R³, Cy¹, X, R¹ и R² являются такими же, как описано выше.

Другой вариант воплощения является соединением, имеющим формулы (IA-I), (IA-II), (IA-III), (IA-IV), (IA-V), (IA-Ia), (IA-IIa), (IA-IIIa), (IA-Ib) или (IA-IIb), где R выбран из водорода, галогена, замещенного или незамещенного C₁₋₆алкила, OR^a или морфолина. Другой вариант воплощения является соединением, имеющим формулы (IA-I), (IA-II), (IA-III), (IA-IV), (IA-V), (IA-Ia), (IA-IIa), (IA-IIIa), (IA-Ib) или (IA-IIb), где R выбран из водорода, галогена, OR^a или морфолина.

Другой вариант воплощения является соединением, имеющим формулы (IA-I), (IA-II), (IA-III), (IA-IV), (IA-V), (IA-Ia), (IA-IIa), (IA-IIIa), (IA-Ib) или (IA-IIb), где Cy¹ выбран из

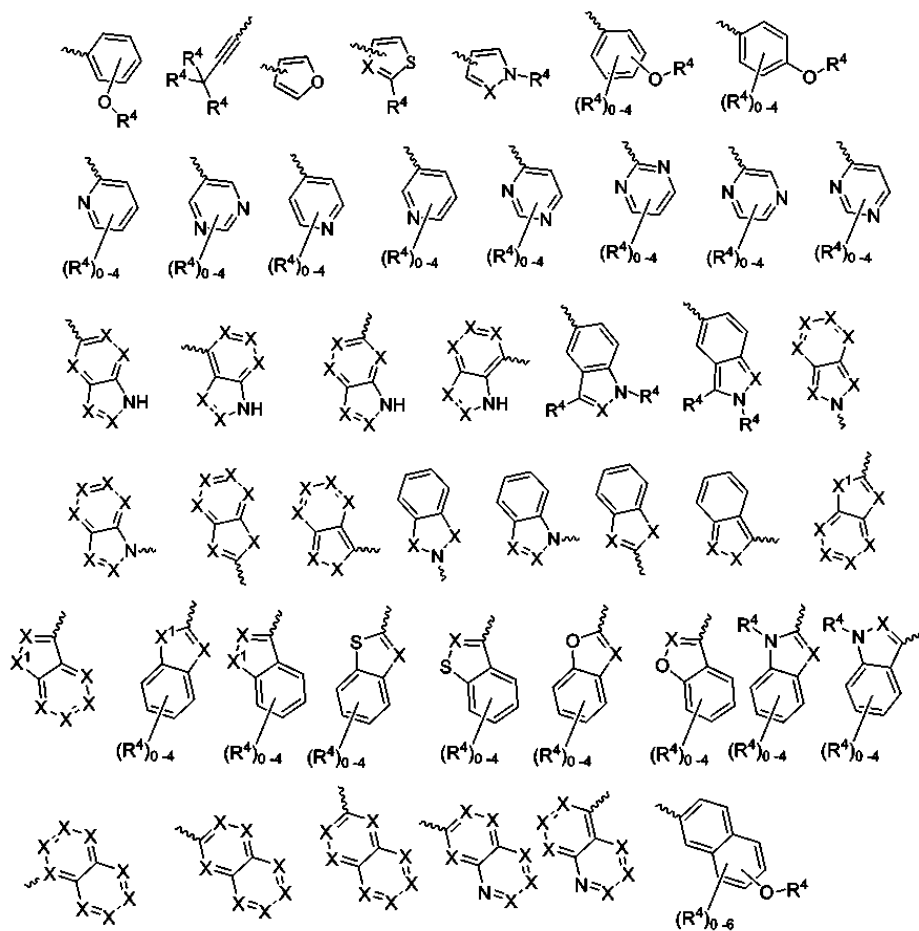


Другой вариант воплощения является соединением, имеющим формулы (IA-I), (IA-II), (IA-III), (IA-IV), (IA-V), (IA-Ia), (IA-IIa), (IA-IIIa), (IA-Ib) или (IA-IIb), где R¹ и R² независимо представляют водород или замещенный или незамещенный C₁₋₆алкил.

Другой вариант воплощения является соединением, имеющим формулы (IA-II), (IA-III), (IA-IIa), (IA-IIIa) или (IA-IIb), где R³ выбран из йода, циано, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила.

Другой вариант воплощения является соединением, имеющим формулы (IA-II), (IA-III), (IA-IIa), (IA-IIIa) или (IA-IIb), где R³ выбран из замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила.

Другой вариант воплощения является соединением, имеющим формулы (IA-II), (IA-III), (IA-IIa), (IA-IIIa) или (IA-IIb), где R³ выбран из

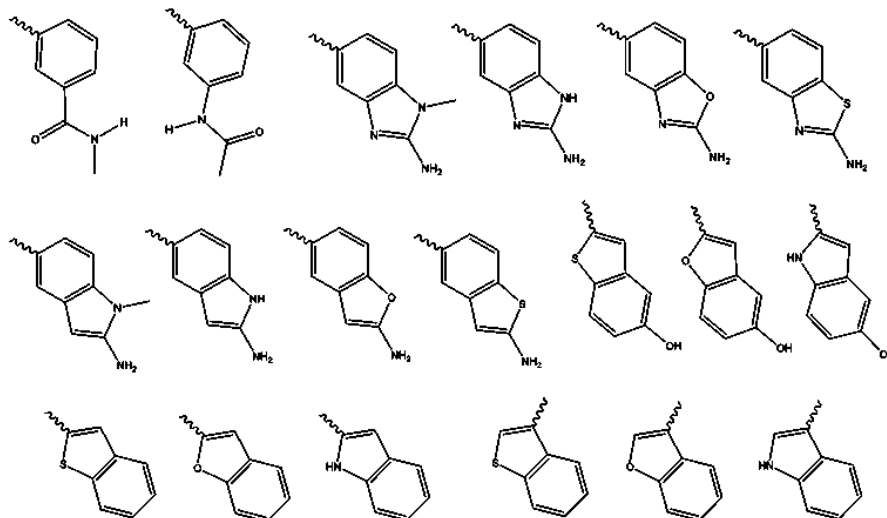


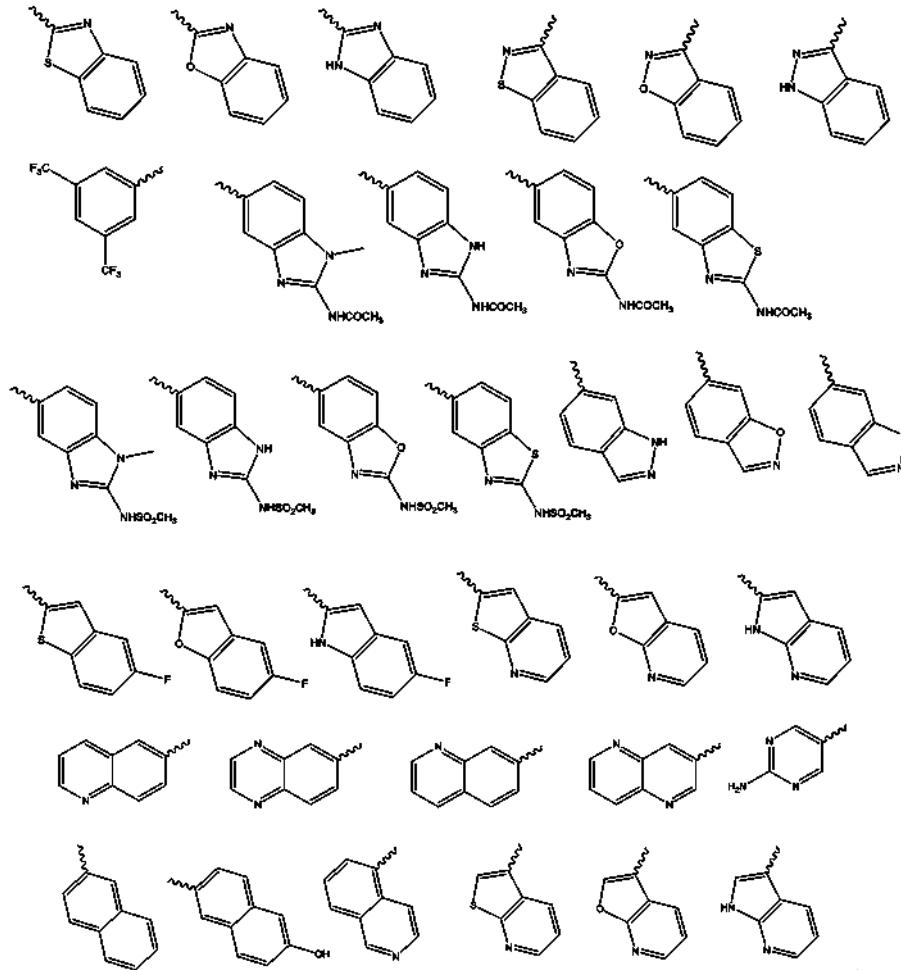
где в каждом случае X независимо является из CR⁴ или N;

X¹ является O, S или NR⁴;

R⁴ в каждом случае независимо выбран из водорода, гидрокси, галогена, карбоксила и C₁₋₈алкила, COOR^x, -C(O)R^x, -C(S)R^x, -C(O)ONR^xR^y, -NR^xCONR^yR^z, -N(R^x)SOR^y, -N(R^x)SO₂R^y, -(=N-N(R^x)R^y), -NR^xC(O)OR^y, -NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y-, -R^xC(S)R^y, -NR^xC(S)NR^yR^z, -SONR^xR^y-, -SO₂NR^xR^y-, -OR^x, -OR^xC(O)NR^yR^z, -OR^xC(O)OR^y-, -OC(O)R^x, -OC(O)NR^xR^y, -R^xNR^yC(O)R^z, -R^xOR^y, -R^xC(O)OR^y, -R^xC(O)NR^yR^z, -R^xC(O)R^x, -R^xOC(O)R^y, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x, где R^x и R^y в каждом случае независимо выбраны из водорода или C₁₋₆алкила;

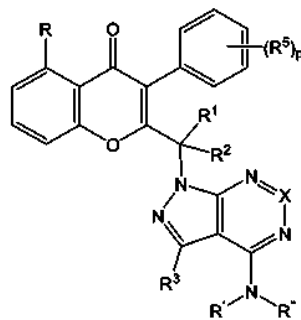
Например, R³ может быть любым из следующих: водород,





Другой вариант воплощения является соединением, имеющим формулу (IA-III) или (IA-IIIa), где R^3 выбран из йода, циано и замещенного или незамещенного алкинила. Другой вариант воплощения является соединением, имеющим формулы (IA-I), (IA-II), (IA-III), (IA-IV), (IA-V), (IA-Ia), (IA-IIa), (IA-IIIa), (IA-Ib) или (IA-IIb), где X является CR^3 , и в каждом случае R^3 независимо является водородом, галогеном, гидроксилем или NH_2 .

Другой вариант воплощения является соединением формулы (IA-VI)

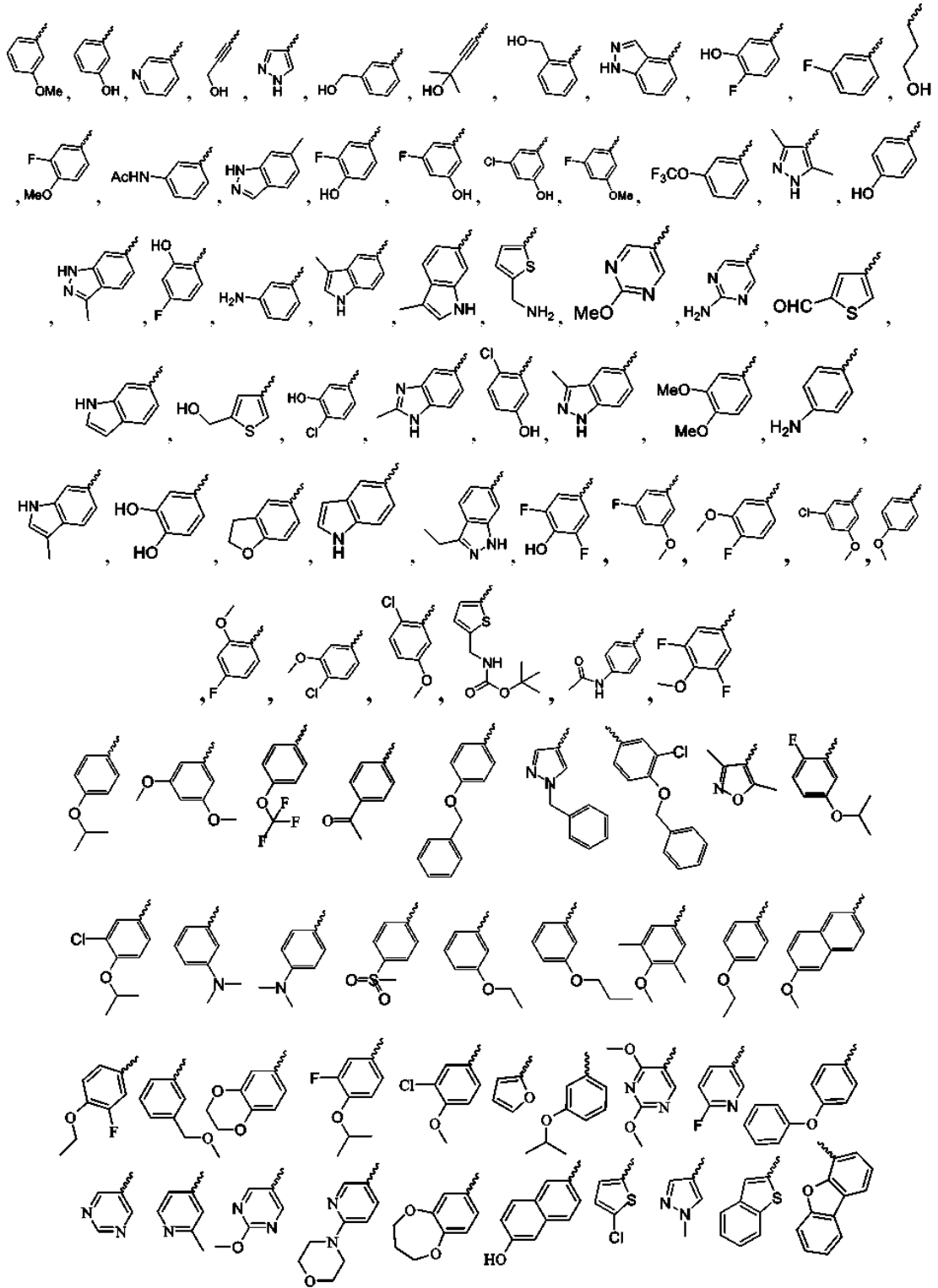


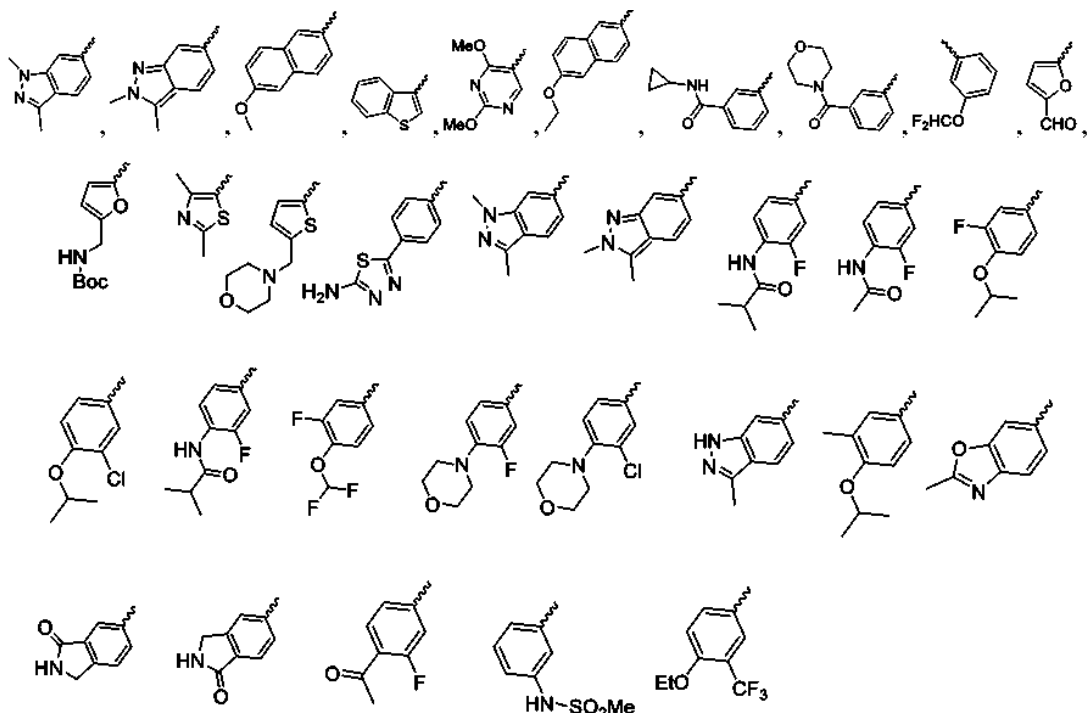
(IA-VI)

или его фармацевтически приемлемой солью, где R , R^1 , R^2 , R^3 , R' , R'' и X являются такими, как описано выше в отношении любой из формул (I), (IA) или (IA-II);

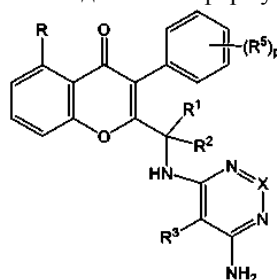
в каждом случае R^5 является водородом, C_{1-6} алкилом или галогеном;
 p равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

Другой вариант воплощения является соединением, имеющим формулу (IA-II) или (IA-VI), где R^3 выбран из





Другой вариант воплощения является соединением формулы (IA-VII)



(IA-VII)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

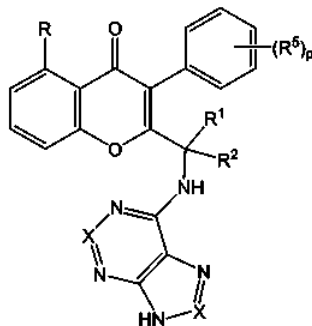
R, R¹, R², R³ и X являются такими, как описано выше в отношении любой из формул (I), (IA) или (IA-III);

в каждом случае R⁵ является водородом, C₁₋₆-алкилом или галогеном;

p равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

Другой вариант воплощения является соединением, имеющим формулу (IA-VII), где R³ является галогеном или циано.

Другой вариант воплощения является соединением формулы (IA-VIII)



(IA-VIII)

или его фармацевтически приемлемой солью, где

R, R¹, R² и X являются такими, как описано выше в отношении любой из формул, такими как описано выше в отношении любой из формул (I), (IA) или (IA-IV);

в каждом случае R⁵ является водородом, C₁₋₆-алкилом или галогеном;

p равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

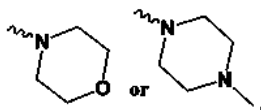
Другой вариант воплощения является соединением, имеющим формулы (IA-VI), (IA-VII) или (IA-VIII), где R является галогеном (таким как фтор) или C₁₋₆алкилом (таким как метил).

Другой вариант воплощения является соединением, имеющим формулы (IA-VI), (IA-VII) или (IA-VIII), где p равен 0.

Другой вариант воплощения является соединением, имеющим формулу (IA-VI), (IA-VII) или (IA-VIII), где p равен 1 и R⁵ является 3-фтор, 2-фтор, 4-фтор или 2-метилом. Другой вариант воплощения является соединением, имеющим формулу (IA-VI), (IA-VII) или (IA-VIII), где R¹ является метилом и R² является водородом. Другой вариант воплощения является соединением, имеющим формулу (IA-VI), (IA-VII) или (IA-VIII), где R¹ является этилом и R² является водородом. Другой вариант воплощения является соединением, имеющим формулу (IA-VI), (IA-VII) или (IA-VIII), где R¹ и R² являются водородом.

Другой вариант воплощения является соединением, имеющим формулу (IA-VI), (IA-VII) или (IA-VIII), где X является C-H, C-F, C-Cl, C-NH₂ или C-OH. Дополнительно предпочтительным является соединение, имеющее формулу (IA-VI), (IA-VII) или (IA-VIII), где X является C-H.

Другой вариант воплощения является соединением, имеющим формулу (IA-VI), где каждый из R' и R'' выбран из водорода или C₁₋₆алкила (такого как метил). Другой вариант воплощения является соединением, имеющим формулу (IA-VI), где -NR'R'' вместе представляют собой



Иллюстративные соединения настоящего изобретения включают соединения, указанные ниже, а также их фармацевтически приемлемые соли. Настоящее изобретение не следует толковать как ограничивающееся ими.

1. 2-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил) метил)-3-(3-фторфенил)-5-метокси-4Н-хромен-4-он
2. 2-((4-Амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(3-фторфенил)-5-метокси-4Н-хромен-4-он
3. 2-((4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он
4. 2-((4-амино-3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он
5. 2-((4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он
6. 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он
7. (+)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он
8. (-)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он
9. 2-(1-(4-амино-3-(3-метил-1Н-индазол-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он
- 9а. (+)- 2-(1-(4-амино-3-(3-метил-1Н-индазол-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он
- 9б. (-)- 2-(1-(4-амино-3-(3-метил-1Н-индазол-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он
10. 2-(1-(4-амино-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он
11. 2-(1-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он
12. 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(4-фторфенил)-4Н-хромен-4-он
13. 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-он

14. 2-(1-(4-амино-3-(бензофуран-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он
15. 2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он
16. 2-(1-(4-амино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он
- 16a.(+)-2-(1-(4-амино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он
- 16b.(-)-2-(1-(4-амино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он
17. 2-(1-(4-амино-3-(4-(дифторметокси)-3-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он
18. 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(1Н-пиразол-4-ил)-4Н-хромен-4-он
19. 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он
20. 2-(1-(4-амино-3-(3-изопропил-1Н-индазол-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он
21. 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-(пиперидин-4-илокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он
22. 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-(2-гидроксиэтиламино)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он
23. 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-(изопропиламино)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он
24. 2-(1-(4-амино-3-(4-(диметиламино)-3-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он
25. 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он
26. 2-(1-(4-амино-3-(2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он
27. 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он
28. 2-(1-(4-(диметиламино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он
29. 2-(1-(4-амино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-он

30. 2-(1-(4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(4-фторфенил)-4H-хромен-4-он
31. 2-(1-(4-амино-3-(4-(дифторметокси)-3-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(4-фторфенил)-4H-хромен-4-он
32. 2-(1-(4-амино-3-(4-(дифторметокси)-3-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-фенил-4H-хромен-4-он
33. 2-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он
34. 2-(1-(4-амино-3-этил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он
35. 2-(1-(4-амино-3-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он
36. 2-(1-(4-амино-3-(бензо[b]тиофен-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он
37. 2-(1-(4-амино-3-морфолино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он
38. 2-(1-(4-амино-3-(диметиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он
39. 2-(1-(4-амино-3-(пиперидин-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он
40. 2-(1-(4-амино-3-(6-изопропоксипиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он
41. 2-(1-(4-амино-3-(метилтио)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он
42. 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он 4-метилбензолсульфонат
43. 2-(1-(4-амино-3-(3-метил-1H-индазол-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он 4-метилбензолсульфонат
44. 2-(1-(4-амино-3-(4-(1-бензгидрилазетидин-3-илокси)-3-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он
45. 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он
46. 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-(оксетан-3-илокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он

47. 2-(1-(4-амино-3-(пирролидин-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он
48. N-(4-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4H-хромен-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил)изобутирамид
49. 2-(1-(4-амино-3-(4-изобутилфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он
50. 2-(1-(4-амино-3-(4-изопропокси-3-метилфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он
51. 2-(1-(4-амино-3-(4-(5,6-дигидро-4H-1,3-оксазин-2-ил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он
52. 4-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4H-хромен-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-N-метилбензолсульфонамид
53. 4-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4H-хромен-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-фтор-N-изопропилбензамид
54. 2-(1-(4-амино-3-(4-(5-(метиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он
55. N-(4-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4H-хромен-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)бензил)метансульфонамид
56. 4-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4H-хромен-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-N-изопропилбензолсульфонамид
57. 4-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4H-хромен-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-N-циклопропилбензолсульфонамид
58. 2-(1-(4-амино-3-(2-изопропоксипиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он
59. (R)/(S)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он
60. 4-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4H-хромен-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)бензолсульфонамид
61. метил 4-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4H-хромен-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)тиофен-2-карбоксилат
62. 2-(1-(4-амино-3-(5-метилтиофен-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он
63. 2-(1-(4-амино-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он

64. метил 4-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-фторбензоат
65. 2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)пропил)-5-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-он
66. 2-(1-(4-амино-3-(3-гидроксипроп-1-инил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он
67. (S)/(R)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он 4-метилбензолсульфонат
68. (+)-2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он
69. 2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он
70. (R)/(S)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он
71. 2-(1-(4-амино-3-(4-метокси-3,5-диметилфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он
72. 2-(1-(4-амино-3-(4-(метоксиметил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он или
73. 2-(1-(4-амино-3-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он
74. трет-бутил (5-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фуран-2-ил)метилкарбамат
75. 2-(1-(4-амино-3-(2,4-диметилгиазол-5-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он
76. 2-(1-(4-амино-3-(5-(морфолинометил)гюфен-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он
77. 2-(1-(4-амино-3-(4-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он
78. (-)-2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он
79. 2-(1-(4-амино-3-(1,3-диметил-1Н-индазол-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он
80. 2-(1-(4-амино-3-(2,3-диметил-2Н-индазол-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он
81. N-(4-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-фторфенил)изобутирамид
82. N-(4-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-фторфенил)ацетамид

83. 2-(1-(4-(диметиламино)-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он
84. 5-фтор-2-(1-(3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-4-(метиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он
85. 5-фтор-2-(1-(3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-4-морфолино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он
86. N-(2-фтор-4-(1-(1-(5-фтор-3-(4-фторфенил)-4-оксо-4H-хромен-2-ил)этил)-4-морфолино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил)изобутирамид
87. N-(2-фтор-4-(1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4H-хромен-2-ил)этил)-4-морфолино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил)изобутирамид
88. (S)/(R)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он сульфат
89. (S)/(R)- 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он
90. (S)/(R)- 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он камфорсульфонат
91. 2-(1-(4-амино-3-(4-(дифторметокси)-3-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(1H-пиразол-4-ил)-4H-хромен-4-он
92. 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-фенил-4H-хромен-4-он
93. 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(4-фторфенил)-4H-хромен-4-он
94. и 95. (S)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(4-фторфенил)-4H-хромен-4-он и (R)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(4-фторфенил)-4H-хромен-4-он
96. и 97. (S)-2-(1-(4-амино-3-(4-(дифторметокси)-3-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(4-фторфенил)-4H-хромен-4-он и (R)- 2-(1-(4-амино-3-(4-(дифторметокси)-3-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(4-фторфенил)-4H-хромен-4-он
98. 2-(1-(4-(диметиламино)-3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он
99. 5-фтор-2-(1-(3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-4-(метиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он

100. и 101. (S)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-фенил-4H-хромен-4-он и (R)- 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-фенил-4H-хромен-4-он
102. и 103. (S)- 2-(1-(4-амино-3-(4-(дифторметокси)-3-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-фенил-4H-хромен-4-он и (R)- 2-(1-(4-амино-3-(4-(дифторметокси)-3-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-фенил-4H-хромен-4-он
104. (+)-5-фтор-2-(1-(3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-4-(метиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он и
105. (-)- 5-фтор-2-(1-(3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-4-(метиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он
106. 2-(1-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он
107. 2-(1-(6-амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)этил)-5-фтор-3-(4-фторфенил)-4H-хромен-4-он
108. 5-фтор-3-(4-фторфенил)-2-(1-(6-морфолино-9H-пурин-9-ил)этил)-4H-хромен-4-он
109. 5-фтор-3-(4-фторфенил)-2-(1-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-9H-пурин-9-ил)этил)-4H-хромен-4-он
110. 2-(1-(6-(диметиламино)-9H-пурин-9-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он
111. 2-(1-(6-(диметиламино)-9H-пурин-9-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он
112. 5-фтор-3-(3-фторфенил)-2-(1-(3-(3-метил-1H-индазол-6-ил)-4-морфолино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4H-хромен-4-он
113. 2-(1-(4-амино-3-(3-хлор-4-морфолинофенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он
114. (+)-2-(1-(4-амино-3-(4-изопропокси-3-метилфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он
115. (-)-2-(1-(4-амино-3-(4-изопропокси-3-метилфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он
116. (S)/(R)- 5-фтор-2-(1-(3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-4-морфолино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он
117. 2-(1-(4-амино-3-(3-хлор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он

118. 2-(1-(4-амино-3-(2-метилбензо[d]оксазол-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он
119. 5-фтор-3-(3-фторфенил)-2-(1-(6-морфолино-9H-пурин-9-ил)этил)-4H-хромен-4-он
120. 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-5-морфолино-4H-хромен-4-он
121. 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-морфолино-3-фенил-4H-хромен-4-он
122. 6-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4H-хромен-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)изоиндолин-1-он
123. 5-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4H-хромен-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)изоиндолин-1-он
124. 2-(1-(3-(4-ацетил-3-фторфенил)-4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он
125. 5-фтор-3-(3-фторфенил)-2-(1-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-9H-пурин-9-ил)этил)-4H-хромен-4-он
126. и 127. (S)- 2-(1-(4-амино-3-(3-хлор-4-морфолинофенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он и (R)- 2-(1-(4-амино-3-(3-хлор-4-морфолинофенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он
128. N-(3-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4H-хромен-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил)метансульфонамид
129. и 130. (S)- 2-(1-(6-(диметиламино)-9H-пурин-9-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он и (R)- 2-(1-(6-(диметиламино)-9H-пурин-9-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он
131. 2-(1-(9H-пурин-6-иламино)этил)-5-фтор-3-(2-фторфенил)-4H-хромен-4-он
132. 2-(1-(4-амино-3-(4-этоксипропокси-3-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он
133. 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пропил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он
134. и 135. (S)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-2-(1-(2-метокси-9H-пурин-6-иламино)этил)-4H-хромен-4-он и (R)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-2-(1-(2-метокси-9H-пурин-6-иламино)этил)-4H-хромен-4-он
136. (S)/(R)- 5-фтор-2-(1-(2-фтор-9H-пурин-6-иламино)этил)-3-(3-фтор фенил)-4H-хромен-4-он
137. (S)/(R)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-метил-3-фенил-4H-хромен-4-он
138. 2-(1-(9H-пурин-6-иламино)этил)-5-фтор-3-о-толил-4H-хромен-4-он
- и их фармацевтически приемлемые соли.

Таблица 1

Пример	Структура	Пример	Структура	Пример	Структура	Пример	Структура
1.		6b.		11.		16b	
2.		7.		12.		17.	
3.		8.		13.		18.	
4.		9.		14.		19.	
5.		9a.		15.		20.	
6.		9b.		16.		21.	

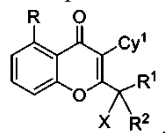
6a.		10.		16a.		22.	
23.		31.		39.		47.	
24.		32.		40.		48.	
25.		33.		41.		49.	
26.		34.		42.		50.	
27.		35.		43.		51.	
28.		36.		44.		52.	

29.		37.		45.		53.	
30.		38.		46.		54.	
55.		62.		69.		76.	
56.		63.		70.		77.	
57.		64.		71.		78.	
58.		65.		72.		79.	
59.		66.		73.		80.	

60.		67.		74.		81.	
61.		68.		75.		82.	
83.		90.		97.		104.	
84.		91.		98.		105.	
85.		92.		99.		106.	
86.		93.		100.		107.	
87.		94.		101.		108.	

88.		95.		102.		109.	
89.		96.		103.		110.	
111.		118.		125.		132.	
112.		119.		126.		133.	
113.		120.		127.		134.	
114.		121.		128.		135.	
115.		122.		129.		136.	
116.		123.		130.		137.	
117.		124.		131.		138.	

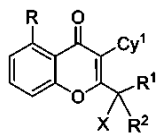
Другой вариант воплощения настоящего изобретения является соединением формулы



(10)

где переменные являются такими же, как описано выше.

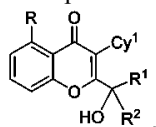
Другой вариант воплощения настоящего изобретения является способом получения соединения формулы



(10)

включающим стадии, изображенные ниже на схеме 1.

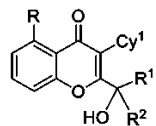
Другой вариант воплощения настоящего изобретения является соединением формулы



(12)

где переменные являются такими же, как описано выше.

Другой вариант воплощения настоящего изобретения является способом получения соединения формулы



(12)

включающим стадии, изображенные и описанные ниже на схеме 1А.

Другой вариант воплощения настоящего изобретения является способом получения соединения формулы (I), включающим стадии преобразования соединения формулы (10), изображенные и описанные ниже на схемах 2, 3 или 4.

Другой вариант воплощения настоящего изобретения является способом получения соединения формулы (I), включающим стадии преобразования соединения формулы (12), изображенные и описанные ниже на схемах 2, 3 или 4.

Другой вариант воплощения настоящего изобретения является способом получения соединения формулы (10), (14) или (15), включающим стадии преобразования соединения формулы (12), изображенные и описанные ниже на схеме 1А.

Другой вариант воплощения настоящего изобретения является способом ингибирования Р1ЗК у пациента путем введения этому пациенту эффективного количества по меньшей мере одного соединения настоящего изобретения (например, соединения формул (I), (IA), (IA-I), (IA-II), (IA-III), (IA-IV), (IA-V), (IA-VI), (IA-VII), (IA-VIII), (IA-Ia), (IA-IIa), (IA-IIIa), (IA-Ib) или (IA-IIb), как описано выше).

Другой вариант воплощения настоящего изобретения является способом лечения пролиферативного заболевания путем модулирования протеинкиназы (такой как Р1ЗК) введением пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества по меньшей мере одного соединения настоящего изобретения. В одном варианте воплощения соединения настоящего изобретения ингибирует протеинкиназу (такую как Р1ЗК).

Другой вариант воплощения настоящего изобретения является способом лечения пролиферативного заболевания путем моделирования протеинкиназы (такой как Р1ЗК) введением пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества по меньшей мере одного соединения настоящего изобретения, в комбинации (одновременно или последовательно) по меньшей мере с одним другим противораковым средством. В одном варианте воплощения соединения формул (I), (IA), (IA-I), (IA-II), (IA-III), (IA-IV), (IA-V), (IA-VI), (IA-VII), (IA-VIII), (IA-Ia), (IA-IIa), (IA-IIIa), (IA-Ib) или (IA-IIb) ингибирует протеинкиназу (такую как Р1ЗК).

Более конкретно, соединения формул (I), (IA), (IA-I), (IA-II), (IA-III), (IA-IV), (IA-V), (IA-VI), (IA-VII), (IA-VIII), (IA-Ia), (IA-IIa), (IA-IIIa), (IA-Ib) или (IA-IIb) и их фармацевтически приемлемые сложные эфиры или соли могут быть введены для лечения, предупреждения и/или улучшения заболеваний или расстройств, опосредованных Р1ЗК и родственными протеинкиназами, включая, но не ограничиваясь

этим, рак и другие пролиферативные заболевания или расстройства.

Соединения настоящего изобретения являются полезными для лечения различных видов рака, включая, но не ограничиваясь этим, следующие

карциному, включая карциному мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, почек, печени, легких, включая мелкоклеточный рак легких, пищевода, желчного пузыря, яичников, поджелудочной железы, желудка, шейки матки, щитовидной железы, простаты и кожи, включая плоскоклеточную карциному;

гемопоэтические опухоли лимфоидной линии, включая лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, лимфому В-клеток, лимфому Т-клеток, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, лимфому волосковых клеток и лимфому Буркетта;

гемопоэтические опухоли миелоидной линии, включая острый и хронический миелогенный лейкоз, миелодиспластический синдром и промиелоцитарный лейкоз;

опухоли мезенхимального происхождения, включая фибросаркому рабдомиосаркому;

опухоли центральной и периферийной нервной системы, включая астроцитому, нейробластому, глиому и шванному;

другие опухоли, включая меланому, семиному, тератокарциному, остеосаркому, пигментную ксанодерму, кератоакантому, фолликулярный рак щитовидной железы и саркому Капоши.

За счет ключевой роли протеинкиназ в регуляции клеточной пролиферации в целом ингибиторы протеинкиназы настоящего изобретения могут действовать как обратимые цитостатические агенты, которые могут быть полезными для лечения любых болезненных процессов, которые характеризуются аномальной клеточной пролиферацией, например, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, наследственного аденоматозного полипоза, нейро-фиброматоза, атеросклероза, фиброза легких, артрита, псориаза, гломерулонефрита, рестеноза после ангиопластики или сосудистой хирургии, гипертрофического формирования рубца, воспалительного заболевания кишечника, отторжения при трансплантации, эндотоксического шока и грибковых инфекций. Соединения настоящего изобретения, как модуляторы апоптоза, являются полезными для лечения рака (включая, но не ограничиваясь этим, вышеупомянутые типы), вирусных инфекций (включая, но не ограничиваясь этим, вирус герпеса, поксвирус, вирус Эпштейна-Барра, вирус Синдбиса и аденовирус), профилактики развития СПИДа у ВИЧ-инфицированных лиц, аутоиммунных заболеваний (включая, но не ограничиваясь этим, системную красную волчанку, аутоиммунный гломерулонефрит, ревматоидный артрит, псориаз, воспалительное заболевание кишечника и аутоиммунный сахарный диабет), нейродегенеративных заболеваний (включая, но не ограничиваясь этим, болезнь Альцгеймера, деменцию, связанную со СПИДом, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, пигментный ретинит, спинальную мышечную атрофию и мозжечковую дегенерацию), миелодиспластического синдрома, апластической анемии, ишемической травмы, связанной с инфарктом миокарда, инсульта и реперфузионного поражения, аритмии, атеросклероза, заболеваний печени, вызванных токсинами или алкоголем, гематологических заболеваний (включая, но не ограничиваясь этим, хроническую анемию и апластическую анемию), дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата (включая, но не ограничиваясь этим, остеопороз и артрит), аспириновой чувствительного риносинусита, муковисцидоза, рассеянного склероза, болезней почек и боли при раке.

Соединения настоящего изобретения могут модулировать уровень синтеза клеточной РНК и ДНК. Поэтому эти агенты являются полезными для лечения вирусных инфекций (включая, но не ограничиваясь этим, ВИЧ, вирус папилломы человека, вирус герпеса, поксвирус, вирус Эпштейна-Барра, вирус Синдбиса и аденовирус). Соединения настоящего изобретения являются полезными для химиопрофилактики рака. Химиопрофилактика определяется как замедление развития инвазивного рака путем блокирования иницирующих мутагенных событий или путем блокирования развития предраковых клеток, которые уже являются поврежденными, или ингибирование рецидива опухоли. Эти соединения являются также полезными для замедления ангиогенеза опухоли и метастаза. Один вариант воплощения настоящего изобретения является способом ингибирования ангиогенеза опухоли или метастаза у пациента, нуждающегося в этом, путем введения эффективного количества одного или более соединений настоящего изобретения.

Другой вариант воплощения настоящего изобретения является способом лечения заболеваний, связанных с иммунной системой (например, аутоиммунных заболеваний), заболеваний или расстройств, включающих воспаление (например, астмы, хронического обструктивного заболевания легких, ревматоидного артрита, воспалительного заболевания кишечника, гломерулонефрита, нейровоспалительных заболеваний, рассеянного склероза, увеита и расстройств иммунной системы), рака и других пролиферативных заболеваний, заболевания или расстройства печени, заболевания или расстройства почек. Этот способ включает введение эффективного количества одного или более соединений настоящего изобретения.

Примеры иммунных расстройств включают псориаз, ревматоидный артрит, васкулит, воспалительное заболевание кишечника, дерматит, остеоартрит, астму, воспалительные заболевания мышц, аллергический ринит, вагинит, интерстициальный цистит, склеродермию, остеопороз, экзему, отторжение алло-

генных или ксеногенных трансплантатов (органов, костного мозга, стволовых клеток и других клеток и тканей), заболевание "трансплантат против хозяина", системную красную волчанку, воспалительное заболевание, диабет I типа, легочный фиброз, дерматомиозит, синдром Шегрена, тиреоидит (например, Хашимото и аутоиммунный тиреоидит), миастению гравис, аутоиммунную гемолитическую анемию, рассеянный склероз, муковисцидоз, хронический рецидивирующий гепатит, первичный билиарный цирроз печени, аллергический конъюнктивит и атопический дерматит.

В одном варианте воплощения соединения, описанные в настоящем документе, используют в качестве иммуносупрессантов для предотвращения отторжения трансплантата, отторжения аллогенных или ксеногенных трансплантатов (органов, костного мозга, стволовых клеток и других клеток и тканей) и заболевания "трансплантат против хозяина". В других вариантах воплощения, отторжение трансплантата является результатом пересадки ткани или органа. В следующих вариантах воплощения, заболевание "трансплантат против хозяина" является результатом пересадки костного мозга или стволовых клеток. Один вариант воплощения является способом предупреждения или снижения риска отторжения трансплантата, отторжения аллогенного или ксеногенного трансплантата (органа, костного мозга, стволовых клеток, других клеток и тканей) или заболевания "трансплантат против хозяина" путем введения эффективного количества одного или более соединений настоящего изобретения.

Соединения настоящего изобретения являются также полезными в комбинации (при совместном или последовательном введении) с известными противораковыми способами лечения, такими как лучевая терапия, или с цитостатическими или цитоксическими или противораковыми средствами, такими как, например, но не ограничиваясь этим, ДНК-взаимодействующие средства, такие как цисплатин или доксорубин; ингибиторы топоизомеразы II, такие как этопозид; ингибиторы топоизомеразы I, такие как СРТ-11 или топотекан; тубулин-взаимодействующие средства, такие как паклитаксел, доцетаксел или эпотилоны (например, иксабепилон), природного или синтетического происхождения; гормональными средствами, такими как тамоксифен; ингибиторами тимидилат-синтазы, такими как 5-фторурацил; и антиметаболитами, такими как метотрексат, другими ингибиторами тирозинкиназы, такими как Iressa и OSI-774; ингибиторами ангиогенеза; ингибиторами EGF; ингибиторами VEGF; ингибиторами CDK; ингибиторами SRC; ингибиторами c-Kit; ингибиторами Her1/2 и моноклональными антителами, направленными против рецепторов фактора роста, такими как эрбитукс (EGF) и герцептин (Her3), а также другими модуляторами протеинкиназы. Соединения настоящего изобретения также полезны в комбинации (при совместном или последовательном введении) с одним или более стероидными противовоспалительными лекарствами, нестероидными противовоспалительными лекарствами (NSAID) или иммуноселективными противовоспалительными производными (ImSAID).

В настоящем изобретении дополнительно представлена фармацевтическая композиция, включающая одно или более соединений настоящего изобретения (таких как соединение, имеющее формулы (I), (IA), (IA-I), (IA-II), (IA-III), (IA-IV), (IA-V), (IA-VI), (IA-VII), (IA-VIII), (IA-Ia), (IA-IIa), (IA-IIIa), (IA-Ib) или (IA-IIb)) вместе с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтическая композиция может дополнительно включать один или более активных компонентов, указанных выше, таких как другие противораковые средства.

В одном варианте воплощения фармацевтическая композиция включает терапевтически эффективное количество одного или более соединений формул (I), (IA), (IA-I), (IA-II), (IA-III), (IA-IV), (IA-V), (IA-VI), (IA-VII), (IA-VIII), (IA-Ia), (IA-IIa), (IA-IIIa), (IA-Ib) или (IA-IIb).

Другой вариант воплощения является способом лечения лейкоза у пациента, нуждающегося в этом, путем ведения терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения. Например, соединения настоящего изобретения эффективны для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), неходжкинской лимфомы (NHL), острого миелогенного лейкоза (AML), множественной миеломы (MM), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL) и вялотекущей неходжкинской лимфомы (I-NHL).

Другой вариант воплощения является способом лечения аллергического ринита у пациента, нуждающегося в этом, путем введения терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения.

Подробное описание изобретения

В настоящем документе следует использовать следующие определения, если не указано иное. Дополнительно многие из групп, определенных в настоящем документе, могут быть необязательно замещенными. Перечень заместителей в определении является примерным, и его не следует толковать как ограничение заместителей, определенных где-либо в настоящем описании.

Термин "алкил", если не указано иное, относится к прямому или разветвленному углеводородному радикалу, состоящему только из атомов углерода и водорода, не содержащему ненасыщенности, имеющему от одного до восьми атомов углерода, и который присоединен к остальной части молекулы одинарной связью, например, метил, этил, н-пропил, 1-метилэтил (изопропил), н-бутил, н-пентил и 1,1-диметилэтил (трет-бутил). Термин "C₁₋₆алкил" относится к алкиловой группе, описанной выше, имеющей до 6 атомов углерода.

Термин "алкенил", если не указано иное, относится к алифатической углеводородной группе, со-

держашей двойную углерод-углеродную связь, и которая может быть прямой или разветвленной, имеющей от около 2 до около 10 атомов углерода, например, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил (аллил), изопропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил и 2-бутенил. Термин " C_{2-6} алкенил" относится к алкениловой группе, описанной выше, имеющей до 6 атомов углерода.

Термин "алкинил", если не указано иное, относится к прямому или разветвленному углеводородному радикалу, имеющему по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную тройную связь, и имеющему от 2 до 12 атомов углерода (предпочтительными являются радикалы, имеющие от 2 до до 10 атомов углерода), например, этинил, пропилил и бутил. Термин " C_{2-6} алкинил" относится к алкиниловой группе, описанной выше, имеющей до 6 атомов углерода.

Термин "алкокси", если не указано иное, обозначает алкиловую, циклоалкиловую или циклоалкилалкиловую группу, как описано выше, присоединенную через кислородный мостик к остальной части молекулы. Термин "замещенный алкокси" относится к алкоксигруппе, в которой алкиловая составляющая является замещенной (т.е. -O-(замещенный алкил)), причем термин "замещенный алкил" является таким же, как описано выше для "алкила". Например, "алкокси" относится к группе -O-алкил, включающей от 1 до 8 углеродных атомов, прямого, разветвленного или циклического строения и их комбинациям, присоединенным к исходной структуре через кислород. Примеры включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси, циклопропокси и циклогексилокси.

Термин "циклоалкил", если не указано иное, обозначает неароматическую моно-или полициклическую кольцевую систему, имеющую от около 3 до 12 атомов углерода, такую как циклопропил, циклобутыл, циклопентил и циклогексил. Примеры полициклических циклоалкиловых групп включают пергидронафтиловую, адамантиловую и норборниловую группы, мостиковые циклические группы и спироциклические группы, например спиро(4,4)нон-2-ил. Термин " C_{3-8} циклоалкил" относится к циклоалкиловой группе, описанной выше, имеющей до 8 атомов углерода. Термин "циклоалкилалкил", если не указано иное, относится к циклическому содержащему кольцо радикалу, содержащему от около 3 до 8 атомов углерода, напрямую присоединенных к алкиловой группе, которые затем присоединены к основной структуре у любого углерода в алкиловой группе, что приводит к образованию устойчивой структуры, такой как циклопропилметил, циклобутилэтил и циклопентилэтил. Термин "циклоалкенил", если не указано иное, относится к циклическому содержащему кольцо радикалу, содержащему от около 3 до 8 атомов углерода по меньшей мере с одной двойной углерод-углеродной связью, такому как циклопропенил, циклобутенил и циклопентенил. Термин "циклоалкенилалкил" относится к циклоалкениловой группе, напрямую присоединенной к алкиловой группе, которые затем присоединены к основной структуре у любого углерода алкиловой группы, что приводит к образованию устойчивой структуры.

Термин "арил", если не указано иное, относится к ароматическим радикалам, имеющим от 6 до 20 атомов углерода, таким как фенил, нафтил, тетрагидронафтил, инданил и бифенил.

Термин "арилалкил", если не указано иное, относится к ариловой группе, описанной выше, напрямую связанной с алкиловой группой, описанной выше, например, $-CH_2C_6H_5$ и $-C_2H_5C_6H_5$.

Термин "гетероциклическое кольцо", если не указано иное, относится к неароматическому 3-15-членному кольцевому радикалу, который состоит из атомов углерода и по меньшей мере одного гетероатома, выбранного азота, фосфора, кислорода и серы. Для целей настоящего изобретения гетероциклический кольцевой радикал может быть моно-, би-, три- или тетрациклической кольцевой системой, которая может включать конденсированные, мостиковые или спирокольцевые системы, и атомы азота, фосфора, углерода, кислорода или серы в гетероциклическом кольцевом радикале могут быть необязательно окислены до различных окисленных состояний. Кроме того, атом азота может быть необязательно кватернизован. Гетероциклический кольцевой радикал может быть присоединен к основной структуре у любого гетероатома или атома углерода, что приводит к созданию устойчивой структуры.

Термин "гетероциклил", если не указано иное, относится к гетероциклическому кольцевому радикалу, описанному выше. Гетероциклический кольцевой радикал может быть присоединен к основной структуре у любого гетероатома или атома углерода, что приводит к созданию устойчивой структуры.

Термин "гетероциклилалкил", если не указано иное, относится к гетероциклическому кольцевому радикалу, описанному выше, напрямую связанному с алкиловой группой. Гетероциклилалкиловый радикал может быть присоединен к основной структуре у атома углерода алкиловой группы, что приводит к образованию устойчивой структуры. Примеры таких гетероциклоалкиловых радикалов включают, но не ограничиваясь этим, диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопирперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксо-тиоморфолинил и 1,1-диоксо-тиоморфолинил.

Термин "гетероарил", если не указано иное, относится к необязательно замещенному 5-14-членному ароматическому кольцу, имеющему один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, в качестве кольцевых атомов. Гетероарил может быть моно-, би- или трициклической кольцевой системой. Примеры таких "гетероциклических кольцевых" или "гетероарильных" радикалов включают, но не огра-

ничиваясь этим, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пирролил, фуранил, пиридинил, пиримидинил, пирозинил, бензофуранил, индолил, бензотиазолил, бензоксазолил, карбазолил, хинолил, изохинолил, азетидинил, акридинил, бензодиоксилил, бензодиоксанил, бензофуранил, карбазолил, циннолинил, диоксолалил, индоллизинил, нафтиридинил, пергидроазепинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуридил, хиनाзолинил, хиноксалинил, тетразоил, тетрагидроизохинолил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, 2-оксоазепинил, азепинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиридазинил, оксазолинил, оксазолидинил, триазолил, инданил, изоксазолил, изоксазолидинил, морфолинил, тиазолинил, тиазолидинил, изотиазолил, хинуклидинил, изотиазолидинил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, декагидроизохинолил, бензимидазолил, тиадиазолил, бензопиранил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тиенил, бензотиенил, тиаморфолинил, тиаморфолинил сульфоксид, тиаморфолинил сульфон, диоксафосфоланил, оксадиазолил, хроманил и изохроманил. Гетероарильный кольцевой радикал может быть присоединен к основной структуре у любого гетероатома или атома углерода, что приводит к созданию устойчивой структуры. Термин "замещенный гетероарил" включает также кольцевые системы, замещенные одним или более оксидными (-O-) заместителями, такие как пиридинил N-оксиды.

Термин "гетероарилалкил", если не указано иное, относится к гетероарильному кольцевому радикалу, описанному выше, напрямую связанному с алкиловой группой. Гетероарилалкиловый радикал может быть присоединен к основной структуре у любого атома углерода алкиловой группы, что приводит к образованию устойчивой структуры. Термин "циклическое кольцо" относится к циклическому кольцу, содержащему от 3 до 10 углеродных атомов.

Термин "замещенный", если не указано иное, относится к замещению одним или любой комбинацией из следующих заместителей, которые могут быть одинаковыми или различными, и независимо выбраны из водорода, гидрокси, галогена, карбоксила, циано, нитро, оксо (=O), тио (=S), замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкенилалкила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного гетероарилалкила, замещенного или незамещенного гетероциклического кольца, замещенного гетероциклилалкилового кольца, замещенного или незамещенного гуанидина, $-COOR^x$, $-C(O)R^x$, $-C(S)R^x$, $-C(O)NR^xR^y$, $-C(O)ONR^xR^y$, $-NR^yR^z$, $-NR^xCONR^yR^z$, $-N(R^x)SOR^y$, $-N(R^x)SO_2R^y$, $-(=N-N(R^x)R^y)$, $-NR^xC(O)OR^y$, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(O)R^y$, $-NR^xC(S)R^y$, $-NR^xC(S)NR^yR^z$, $-SONR^xR^y$, $-SO_2NR^xR^y$, $-OR^x$, $-OR^xC(O)NR^yR^z$, $-OR^xC(O)OR^y$, $-OC(O)R^x$, $-OC(O)NR^xR^y$, $-R^xNR^yC(O)R^z$, $-R^xOR^y$, $-R^xC(O)OR^y$, $-R^xC(O)NR^yR^z$, $-R^xC(O)R^x$, $-R^xOC(O)R^y$, $-SR^x$, $-SOR^x$, $-SO_2R^x$ и $-ONO_2$, где R^x , R^y и R^z в каждой из представленных выше групп могут быть водородом, замещенным или незамещенным алкилом, замещенным или незамещенным алкокси, замещенным или незамещенным алкенилом, замещенным или незамещенным алкинилом, замещенным или незамещенным арилом, замещенным или незамещенным арилалкилом, замещенным или незамещенным циклоалкилом, замещенным или незамещенным циклоалкилалкилом, замещенным или незамещенным циклоалкенилом, замещенным или незамещенным амином, замещенным или незамещенным гетероарилом, замещенным или незамещенным гетероарилалкилом, замещенным или незамещенным гетероциклическим кольцом или замещенным гетероциклилалкиловым кольцом, или любые два из R^x , R^y и R^z могут быть объединены с образованием замещенного или незамещенного, насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое может необязательно включать гетероатомы, которые могут быть одинаковыми или различными, и выбраны из O, NR^x (например, R^x может быть водородом или C_{1-6} алкилом) или S. Замещение или комбинации заместителей, предполагаемых настоящим изобретением, предпочтительно являются такими, которые приводят к образованию устойчивого или химически возможного соединения. Термин "устойчивый", используемый в настоящем документе, относится к соединениям или структурам, которые существенным образом не изменяются при условиях их получения, обнаружения и предпочтительно их выделения, очистки и введения в фармацевтическую композицию. Заместители в вышеупомянутых "замещенных" группах не могут быть дополнительно замещены. Например, если заместитель у "замещенного алкила" является "замещенным арилом", то заместитель у "замещенного арила" не может быть "замещенным алкенилом".

Термин "гало", "галид" или, альтернативно, "галоген" означает фтор, хлор, бром или йод. Термины "галоалкил", "галоалкенил", "галоалкинил" и "галоалкокси" включают алкиловые, алкениловые, алкиниловые и алкокси-структуры, которые замещены одной или более галогруппами или их комбинациями. Например, термины "фторалкил" и "фторалкокси" включают галоалкиловые и галоалкоксигруппы, соответственно, в которых галогеном является фтор.

Термин "защитная группа" или "PG" относится к заместителю, который используют для блокирования или защиты определенной функциональной группы. Другие функциональные группы соединения могут остаться химически активными. Например, "аминозащитная группа" является заместителем, присоединенным к аминогруппе, который блокирует или защищает аминную функциональную группу в соединении. Применимые аминозащитные группы включают, но не ограничиваясь этим, ацетил, трифтор-

ацетил, трет-бутоксикарбонил (BOC), бензилоксикарбонил (CBz) и 9-флуоренилметиленоксикарбонил (Fmoc). Аналогично, "гидроксизащитная группа" относится к заместителю гидроксигруппы, который блокирует или защищает гидроксильную функциональную группу. Подходящие гидроксизащитные группы включают, но не ограничиваясь этим, ацетил и силлил. Термин "карбоксизащитная группа" относится к заместителю карбоксигруппы, который блокирует или защищает карбоксильную функциональную группу. Применимые карбоксизащитные группы включают, но не ограничиваясь этим, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$, цианоэтил, 2-(триметилсилил)этил, 2-(триметилсилил)этоксиметил, 2-(п-толуолсульфонил)этил, 2-(п-нитрофенилсульфенил)этил, 2-(дифенилфосфино)этил и нитроэтил. Общее описание защитных групп и их применение описано в книге T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Некоторые соединения, описанные в настоящем документе, содержат один или более асимметричных центров, и поэтому могут образовывать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые могут быть определены, в терминах абсолютной стереохимии, как (R)- или (S)-. Химические объекты, фармацевтические композиции и способы настоящего изобретения включают все такие возможные изомеры, включая рацемические смеси, оптически чистые формы и промежуточные смеси. Например, не ограничивающий пример промежуточных смесей включает смесь изомеров в соотношении 10:90, 13:87, 17:83, 20:80 или 22:78. Оптически активные (R)- и (S)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реактивов, или разделены с использованием стандартных приемов. Если описанные в настоящем документе соединения содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, то подразумевается, что эти соединения включают E и Z геометрические изомеры.

Термин "таутомеры" относится к соединениям, которые характеризуются относительно простым взаимопревращением изомерных форм в равновесии. Эти изомеры предполагаются входящими в настоящее изобретение. "Таутомеры" являются структурно различными изомерами, которые взаимопревращаются в результате таутомеризации. "Таутомеризация" является формой изомеризации и включает прототропную или протон-сдвиговую таутомеризацию, которую считают разновидностью кислотно-основной химии. "Прототропная таутомеризация" или "протон-сдвиговая таутомеризация" включает миграцию протона, сопровождающуюся изменением кратности связи, часто взаимопревращением одинарной связи и соседней двойной связи. Если таутомеризация является возможной (например, в растворе), то может быть достигнуто химическое равновесие таутомеров. Примером таутомеризации является кето-енольная таутомеризация. Конкретным примером кето-енольной таутомеризации является взаимопревращение таутомеров пентан-2,4-диона и 4-гидроксипент-3-ен-2-она. Другим примером таутомеризации является фенол-кето таутомеризация. Конкретным примером фенол-кето таутомеризации является взаимопревращение таутомеров пиридин-4-ола и пиридин-4(1H)-она.

"Уходящая группа или атом" является любой группой или атомом, которые в условиях реакции отщепляются от исходного материала, промотируя реакцию на заданном центре. Подходящими примерами таких групп, если не указано иное, являются атомы галогенов и мезилокси, п-нитробензолсульфонилокси и тозилосигруппы. Термин "пролекарство" относится к соединению, которое является некативным предшественником соединения, которое превращается в свою активную форму в организме под действием нормальных метаболических процессов. Разработка пролекарства обсуждается в основном в публикации Hardma, et al. (Eds.), Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed., pp. 11-16 (1996). Детальное рассмотрение представлено в публикациях Higuchi, et al., *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14, ASCD Symposium Series, и Roche (ed.), *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987). Для примера, пролекарства могут быть преобразованы в фармакологически активную форму путем гидролиза, например, сложноэфирной или амидной связи, с образованием или предоставлением функциональной группы у конечного продукта. Пролекарства могут быть разработаны так, чтобы реагировать с эндогенным соединением с образованием водорастворимых конъюгатов, что дополнительно усиливает фармакологические свойства этого соединения, например, увеличивает циркуляторный период полувыведения. Альтернативно, пролекарства могут быть разработаны так, чтобы подвергаться ковалентной модификации по функциональной группе, например, с глюкуроновой кислотой, сульфатом, глутатионом, аминокислотами или ацетатом. Полученный конъюгат может быть инактивирован или экскретирован с мочой, или обладать большей эффективностью по сравнению с исходным соединением. Высокомолекулярные конъюгаты также могут экскретироваться с желчью, подвергаясь ферментативному расщеплению, и выделяться обратно в кровоток, таким образом, эффективно увеличивая биологический период полувыведения исходного введенного соединения. Термин "сложный эфир" относится к соединению, которое образовано по реакции между кислотой и спиртом с отщеплением воды. Сложный эфир может быть представлен общей формулой RCOOR' .

Предполагается, что эти пролекарства и сложные эфиры также входят в рамки настоящего изобретения.

Дополнительно настоящее изобретение включает также соединения, которые отличаются только наличием одного или более изотопно обогащенных атомов, например, заменой водорода дейтерием или тритием, или заменой углерода на ^{13}C - или ^{14}C -обогащенный углерод.

Соединения настоящего изобретения могут также содержать неестественные пропорции атомных изотопов у одного или более атомов, образующих эти соединения. Например, соединения могут быть помечены радиоактивными изотопами, как, например, тритием (^3H), йодом-125 (^{125}I) или углеродом-14 (^{14}C). Все изотопные варианты соединений настоящего изобретения, радиоактивные или не радиоактивные, включены в рамки настоящего изобретения.

Фармацевтически приемлемые соли, образующие часть настоящего изобретения, включают соли, полученные из неорганических оснований, таких как Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn и Mn; соли органических оснований, таких как N,N'-диацетилэтилендиамин, глюкозамин, триэтиламин, холин, гидроксид, дидецилгексилламин, метформин, бензиламин, триалкиламин и тиамин; хиральных оснований, таких как алкилфениламин, глицинол и фенилглицинол; соли природных аминокислот, таких как глицин, аланин, валин, лейцин, изолейцин, норлейцин, тирозин, цистин, цистеин, метионин, пролин, гидроксипролин, гистидин, омитин, лизин, аргинин и серин; четвертичные аммониевые соли соединений настоящего изобретения с алкилгалогенидами или алкилсульфатами, такими как MeI and $(\text{Me})_2\text{SO}_4$; неорганических аминокислот, таких как D-изомеры или замещенные аминокислоты; гуанидина или замещенного гуанидина, где заместители выбраны из нитро, amino, алкила, алкенила, алкинила, аммония, или замещенные аммониевые соли и алюминийевые соли. Соли могут включать соли присоединения кислот, где это уместно, которые являются сульфатами, нитратами, фосфатами, перхлоратами, боратами, гидрогалогенидами, ацетатами, тартратами, малеатами, цитратами, фумаратами, сукцинатами, пальмитатами, метансульфонатами, бензоатами, салицилатами, бензолсульфонатами, аскорбатами, глицерофосфатами и кетоглутаратами. Если для физических свойств, таких как молекулярный вес, или для химических свойств, таких как химическая формула, используется диапазон, то подразумеваются включенными все комбинации и подкомбинации диапазонов и конкретных вариантов. Термин "около", при упоминании числа или числового диапазона, означает, что это число или числовой диапазон упоминается в приближении относительно экспериментальной вариативности (или в пределах статистической экспериментальной ошибки), и поэтому это число или числовой диапазон может варьироваться, например, от 1 до 15% от указанного числа или числового диапазона. Термин "включение" (и родственные термины, такие как "включают" или "включает", или "имеет", или "содержит") включает такие варианты воплощения, например, вариант воплощения любой композиции вещества, композиции, способа или процесса, или тому подобного, которые "состоят из" или "состоят в основном из" указанных характеристик.

Следующие аббревиатуры и термины имеют в настоящем документе указанные значения: PI3-K=фосфоинозитид-3-киназа; PI=фосфатидилинозитол; PDK=фосфоинозитид-зависимая киназа; ДНК-РК=протеинкиназа, зависящая от дезоксирибонуклеиновой кислоты; PTEN=гомолог фосфатазы и тензина, удаленный из десятой хромосомы; PIKK=фосфоинозитид-киназа-подобная киназа; СПИД=синдром приобретенного иммунодефицита; ВИЧ=вирус иммунодефицита человека; MeI=метилйодид; POCl_3 =оксихлорид фосфора; KCNS=изотиоцианат калия; ТСХ=тонкослойная хроматография; MeOH=метанол и CHCl_3 =хлороформ. Используемые в настоящем документе аббревиатуры имеют обычное значение в рамках химической и биологической наук.

Термин "клеточная пролиферация" относится к явлению, в котором количество клеток изменяется в результате деления. Этот термин также включает рост клеток, в результате которого изменяется морфология клеток (например, увеличение размера), в соответствии с пролиферативным сигналом.

Термины "совместное введение", "введение в комбинации с" и другие грамматические эквиваленты, используемые в настоящем документе, включают введение животному двух или более агентов, так что оба агента и/или их метаболиты присутствуют в организме животного одновременно. Совместное введение включает одновременное введение в отдельных композициях, введение в различное время в отдельных композициях или введение в композиции, в которой присутствуют оба агента. Термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относится к такому количеству соединения, описанного в настоящем документе, которое является достаточным для действия в заданном применении, включая, но не ограничиваясь этим, лечение заболевания, описанного ниже. Терапевтически эффективное количество может варьироваться в зависимости от предполагаемого применения (*in vitro* или *in vivo*), или пациента и болезненного состояния, подлежащего лечению, например, веса и возраста пациента, тяжести болезненного состояния, способа введения и т.п., что легко может определить специалист в данной области. Этот термин также относится к дозе, вызывающей конкретную реакцию в целевых клетках, например, снижение адгезии тромбоцитов и/или клеточной миграции. Конкретная доза варьируется в зависимости от конкретных выбранных соединений, применяемых режимов введения, возможности введения в комбинации с другими соединениями, времени введения, ткани, в которую осуществляется введение, и физической системы доставки, осуществляющей это введение.

При использовании в настоящем документе "лечение", "лечить" или "улучшение" используются взаимозаменяемо. Эти термины относятся к подходу для получения благотворных или заданных результатов, включая, но не ограничиваясь этим, терапевтическую пользу и/или профилактическую пользу. Под терапевтической пользой понимается уничтожение или улучшение основного заболевания, подлежащего лечению. Также терапевтическая польза достигается при уничтожении или улучшении одного или более физиологических симптомов, связанных с основным заболеванием, так что такое улучшение

наблюдается у пациента, несмотря на то, что пациент все еще болен этим заболеванием. Для профилактической пользы композиции могут быть введены пациенту, имеющему риск развития конкретного заболевания, или пациенту, у которого отмечается один или более физиологических симптомов заболевания, даже если не был поставлен диагноз этого заболевания.

Термин "терапевтический эффект", используемый в настоящем документе, включает терапевтическую пользу и/или профилактическую пользу, как описано выше. Профилактический эффект включает отсрочку или исключение возникновения заболевания или состояния, отсрочку или исключение возникновения симптомов заболевания или состояния, замедление, остановку или реверсирование развития заболевания или состояния или любую их комбинацию.

Термин "субъект" или "пациент" относится к животному, такому как млекопитающее, например, человек. Способы, описанные в настоящем документе, могут быть пригодными как для лечения людей, так и для ветеринарных целей. В некоторых вариантах воплощения пациентом является млекопитающее, а в некоторых вариантах воплощения, пациентом является человек.

"Лучевая терапия" означает воздействие на пациента, при помощи стандартных способов и композиций, известных практикующему врачу, радиационных излучателей, таких как радионуклиды, излучающие альфа-частицы (например, радионуклиды актиния и тория), радиационных излучателей с низкой линейной потерей энергии (LET) (например, бета-излучатели), излучателей конверсионных электронов (например, стронций-89 и самарий-153-ЭДФА), или излучения высокой энергии, включая, без ограничения, рентгеновские лучи, гамма-лучи и нейтроны.

"Сигнальная трансдукция" является процессом, во время которого стимулирующие или ингибирующие сигналы передаются в клетку и внутри нее для возбуждения внутриклеточной реакции. Модулятор пути сигнальной трансдукции относится к соединению, которое модулирует активность одного или более клеточных белков, соответствующих тому же особому пути сигнальной трансдукции. Модулятор может увеличивать (агонист) или подавлять (антагонист) активность сигнальной молекулы. Термин "селективное ингибирование" или "селективно ингибирует" в отношении биологически активного агента относится к способности этого агента селективно снижать целевую сигнальную активность по сравнению с нецелевой сигнальной активностью, за счет прямого или косвенного взаимодействия с мишенью.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" или "фармацевтически приемлемое формообразующее средство" включает, но не ограничиваясь этим, любой и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические средства и средства замедления абсорбции, один или более соответствующих разбавителей, наполнителей, солей, средств для улучшения распадаемости таблеток, связующих веществ, смазок, глидантов, смачивающих агентов, матриц для контролируемого высвобождения, красителей/ароматизаторов, носителей, формообразующих средств, буферов, стабилизаторов, солибулизаторов и их комбинаций. За исключением случаев, когда обычная среда или агент является не совместимым с активным ингредиентом, его применение подразумевается в терапевтических композициях настоящего изобретения. Дополнительные активные ингредиенты также могут быть введены в состав композиций. В некоторых вариантах воплощения одно или более из рассматриваемых соединений специфически связывается с киназой PI3 или протеинкиназой, выбранной из группы, состоящей из mTog, ДНК-зависимой протеинкиназы (номер доступа белка Pubmed (PPAN) AAA79184), тирозинкиназы AbI (CAA52387), Src-Abl, киназы гемопоэтических клеток (PPAN CAI19695), Src (PPAN CAA24495), рецептора васкулярного эндотелиального фактора роста 2 (PPAN AVB 82619), рецептора эпидермального фактора роста (PPAN AG43241), рецептора EPH B4 (PPAN EAL23820), рецептора фактора стволовых клеток (PPAN AAF22141), рецептора тирозин-протеин-киназы TIE-2 (PPAN Q02858), fms-связанной тирозинкиназы 3 (PPAN NP 004110), альфа-рецептора фактора роста, полученного из тромбоцитов (PPAN NP 990080), RET (PPAN CAA73131) и любых других родственных протеинкиназ, а также любых их функциональных мутантов.

В некоторых вариантах воплощения IC₅₀ описываемого соединения для pi 10α, pi 10β, pi 10γ или pi 10δ составляет менее чем около 1 мкМ, менее чем около 100 нМ, менее чем около 50 нМ, менее чем около 10 нМ, менее чем около 1 нМ или даже менее чем около 0,5 нМ. В некоторых вариантах IC₅₀ описываемого соединения для mTog составляет менее чем около 1 мкМ, менее чем около 100 нМ, менее чем около 50 нМ, менее чем около 10 нМ, менее чем около 1 нМ или даже менее чем около 0,5 нМ. В некоторых других вариантах воплощения, одно или более из описываемых соединений проявляют двойственную связывающую специфичность и способны ингибировать PI3 киназу (например, PI3 киназу класса I), а также протеинкиназу (например, mTog) со значениями IC₅₀ менее чем около 1 мкМ, менее чем около 100 нМ, менее чем около 50 нМ, менее чем около 10 нМ, менее чем около 1 нМ или даже менее чем около 0,5 нМ. В некоторых вариантах воплощения соединения настоящего изобретения обладают одной или более функциональными характеристиками, описанными в настоящем документе. Например, одно или более рассматриваемых соединений специфически связываются с PI3 киназой. В некоторых вариантах воплощения IC₅₀ рассматриваемого соединения для pi 10α, pi 10β, pi 10γ или pi 10δ составляет менее чем около 1 мкМ, менее чем около 100 нМ, менее чем около 50 нМ, менее чем около 10 нМ, менее чем около 1 нМ, менее чем около 0,5 нМ, менее чем около 100 пМ или менее чем около 50 пМ.

В некоторых вариантах воплощения одно или более из рассматриваемых соединений могут селективно ингибировать один или более членов типа I или класса I фосфатидилинозитол-3-киназ (PI3-киназ) со значением IC_{50} около 100, 50, 10, 5 нМ, 100 пМ, 10 или 1 пМ или менее, по результатам измерения в анализе киназы *in vitro*.

В некоторых вариантах воплощения одно или более из рассматриваемых соединений могут селективно ингибировать один или два члена типа I или класса I фосфатидилинозитол-3-киназ (PI3-киназ), состоящего из PI3-киназы α , PI3-киназы β , PI3-киназы γ и PI3-киназы δ . В некоторых аспектах, некоторые из рассматриваемых соединений селективно ингибируют PI3-киназу δ по сравнению со всеми остальными PI3-киназами типа I. В других аспектах, некоторые из указанных соединений селективно ингибируют PI3-киназу δ и PI3-киназу γ по сравнению со всеми остальными PI3-киназами типа I. В других аспектах, некоторые из указанных соединений селективно ингибируют PI3-киназу α и PI3-киназу β по сравнению со всеми остальными PI3-киназами типа I. В других аспектах, некоторые из указанных соединений селективно ингибируют PI3-киназу δ и PI3-киназу α по сравнению со всеми остальными PI3-киназами типа I. В некоторых других аспектах, некоторые из указанных соединений селективно ингибируют PI3-киназу δ и PI3-киназу β по сравнению со всеми остальными PI3-киназами типа I, или селективно ингибируют PI3-киназу δ и PI3-киназу α по сравнению со всеми остальными PI3-киназами типа I, или селективно ингибируют PI3-киназу α и PI3-киназу γ по сравнению со всеми остальными PI3-киназами типа I, или селективно ингибируют PI3-киназу γ и PI3-киназу β по сравнению со всеми остальными PI3-киназами типа I.

В другом аспекте ингибитор, селективно ингибирующий один или более членов PI3-киназ типа I, или ингибитор, селективно ингибирующий один или более сигнальных путей, опосредованных PI3-киназами типа I, альтернативно, может пониматься как соединение, демонстрирующее 50% ингибирующую концентрацию (IC_{50}) в отношении данной PI3-киназы типа I, которая по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 100 раз, по меньшей мере в 1000 раз или меньше, чем IC_{50} ингибитора в отношении остальных PI3-киназ типа I. При использовании в настоящем документе термин "селективный ингибитор PI3-киназы δ " в основном относится к соединению, которое ингибирует активность изозима PI3-киназы δ более эффективно, чем другие изозимы семейства PI3К. Поэтому соединение, селективно ингибирующее PI3-киназу δ , является более селективным для PI3-киназы δ , чем стандартные ингибиторы PI3К, такие как вортманнин и LY294002, которые являются "неселективными ингибиторами PI3К".

Ингибирование PI3-киназы δ может иметь терапевтическую пользу при лечении различных состояний, например, состояний, характеризующихся воспалительной реакцией, включая, но не ограничиваясь этим, аутоиммунные заболевания, аллергические заболевания и артритные заболевания. Важно, что ингибирование функции PI3-киназы δ не влияет на биологические функции, такие как выживаемость и фертильность. Термин "воспалительная реакция", используемый в настоящем документе, характеризуется покраснением, жаром, опуханием и болью (т.е. воспалением), и обычно включает повреждение или разрушение тканей. Воспалительная реакция обычно является локализованной защитной реакцией, вызванной повреждением или разрушением тканей, которая служит для разрушения, разбавления или закупорки (изоляции) повреждающего агента и поврежденной ткани. Воспалительные реакции заметно связаны с притоком лейкоцитов и/или хемотаксисом лейкоцитов (например, нейтрофилов). Воспалительные реакции могут быть результатом инфекции патогенных организмов и вирусов, неинфекционных причин, таких как травма или реперфузия после инфаркта миокарда или инсульта, иммунные реакции на чужеродные антигены и аутоиммунные заболевания. Воспалительные реакции, восприимчивые к лечению способами и соединениями по настоящему изобретению, включают состояния, связанные с реакциями специфической защитной системы, а также состояния, связанные с реакциями неспецифической защитной системы.

Терапевтические способы настоящего изобретения включают способы для улучшения состояний, связанных с активацией воспалительных клеток. "Активация воспалительных клеток" относится к возбуждению посредством стимула (включая, но не ограничиваясь этим, цитокины, антигены или аутоантигена) пролиферативной клеточной реакции, выработке растворимых медиаторов (включая, но не ограничиваясь этим, цитокины, кислородные радикалы, ферменты, простаноиды или вазоактивные амины) или экспрессии клеточной поверхностью новых или увеличенного количества медиаторов (включая, но не ограничиваясь этим, основные антигены гистосовместимости или молекулы клеточной адгезии) в воспалительных клетках (включая, но не ограничиваясь этим, моноциты, макрофаги, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, гранулоциты (полиморфоядерные лейкоциты, включая нейтрофилы, базофилы и эозинофилы), мастоциты, дендритные клетки, клетки Лангерганса и эндотелиальные клетки). Специалистам в данной области понятно, что активация одного или комбинации этих фенотипов в этих клетках может способствовать инициации, сохранению или обострению воспалительного состояния.

"Аутоиммунное заболевание", при использовании в настоящем документе, относится к любой группе расстройств, в которых поражение ткани связано с гуморальными или клеточно-опосредованными реакциями на собственные компоненты организма. "Отторжение трансплантата", при

использовании в настоящем документе, относится к любой иммунной реакции, направленной против пересаженной ткани (включая органы или клетки (например, костный мозг), характеризующейся снижением функции пересаженной и окружающих тканей, болью, опуханием, лейкоцитозом и тромбоцитопенией). "Аллергическое заболевание", при использовании в настоящем документе, относится к любым симптомам, повреждению тканей или снижению функции ткани в результате аллергии. "Артритное заболевание", при использовании в настоящем документе, относится к любому заболеванию, которое характеризуется воспалительным поражением суставов, приписываемым различным этиологиям. "Дерматит", при использовании в настоящем документе, относится к любому из обширного семейства заболеваний кожи, которое характеризуется воспалением кожи, приписываемым различным этиологиям.

Как было описано ранее, термин "селективный ингибитор Р13-киназы δ " в основном относится к соединению, которое ингибирует активность изозима Р13-киназы δ более эффективно, чем другие изозимы семейства Р13К. Относительные эффективности соединений в качестве ингибиторов активности ферментов (или другой биологической активности) могут быть установлены определением концентраций, при которых каждое соединение ингибирует активность до заранее определенного уровня, с последующим сравнением результатов. Как правило, предпочтительное определение является концентрацией, ингибирующей 50% активности в биохимическом анализе, т.е. 50% ингибирующая концентрация или "IC₅₀". Определение IC₅₀ может быть выполнено с использованием стандартных методик, известных в данной области. Как правило, IC₅₀ может быть определена путем измерения активности данного фермента в присутствии ряда концентраций исследуемого ингибитора. Экспериментально полученные значения активности фермента затем наносят на график зависимости от используемых концентраций ингибитора. Концентрацию ингибитора, демонстрирующую 50% активности фермента (по сравнению с активностью в отсутствие какого-либо ингибитора), принимают за значение IC₅₀. Аналогично, другие ингибирующие концентрации могут быть определены путем соответствующих определений активности. Например, в некоторых случаях может потребоваться определение 90% ингибирующей активности, т.е. IC₉₀, и так далее.

Соответственно, селективный ингибитор Р13-киназы δ альтернативно можно понимать как соединение, демонстрирующее 50% ингибирующую концентрацию (IC₅₀) в отношении Р13-киназы δ , которая по меньшей мере в 10 раз, в другом аспекте по меньшей мере в 20 раз, и в другом аспекте по меньшей мере в 30 раз ниже, чем значение IC₅₀ в отношении любого или всех других членов класса I семейства Р13К. В альтернативном варианте воплощения настоящего изобретения, термин "селективный ингибитор Р13-киназы δ " можно понимать как соединение, демонстрирующее IC₅₀ в отношении Р13-киназы δ , которая по меньшей мере в 50 раз, в другом аспекте по меньшей мере в 100 раз, и в дополнительном аспекте по меньшей мере в 200 раз, и в другом аспекте по меньшей мере в 500 раз ниже, чем IC₅₀ в отношении любого или всех других членов класса I семейства Р13К. Селективный ингибитор Р13-киназы δ обычно вводят в таком количестве, чтобы он селективно ингибировал активность Р13-киназы δ , как описано выше.

Способы настоящего изобретения могут быть использованы на клеточных популяциях *in vivo* или *ex vivo*. "*In vivo*" означает в пределах живого организма, как в организме животного, так и в организме человека, или в организме субъекта. В этом контексте способы настоящего изобретения могут быть использованы у индивида терапевтически или профилактически. "*Ex vivo*" или "*in vitro*" означает за пределами живого организма. Примеры клеточных популяций *ex vivo* включают клеточные культуры *in vitro* и биологические образцы, включая, но не ограничиваясь этим, образцы жидкостей или тканей, полученные от индивидов. Такие образцы могут быть получены способами, известными в данной области. Примеры образцов биологических жидкостей включают кровь, цереброспинальную жидкость, мочу и слюну. Примеры тканевых образцов включают опухоли и их биопсии. В этом контексте настоящее изобретение может быть использовано для различных целей, включая терапевтические и экспериментальные цели. Например, настоящее изобретение может быть использовано *ex vivo* или *in vitro* для определения оптимального графика и/или дозировки введения селективного ингибитора Р13-киназы δ для данного показания, клеточного типа, индивида и других параметров. Информация, полученная при таком применении, может быть использована для экспериментальных или диагностических целей, или в клинике для составления протоколов для лечения *in vivo*. Другие применения *ex vivo*, для которых может быть использовано настоящее изобретение, описаны ниже или станут очевидными специалистам в данной области.

Фармацевтические композиции.

В настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция, включающая одно или более соединений настоящего изобретения. Фармацевтическая композиция может включать один или более дополнительных активных ингредиентов, описанных в настоящем документе. Фармацевтическая композиция может быть введена для любого расстройства, описанного в настоящем документе.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения представлены фармацевтические композиции для лечения заболеваний или состояний, связанных с нежелательным, сверхактивным, вредным или разрушительным иммунным ответом у млекопитающих. Такой нежелательный иммунный ответ может быть связан или может быть результатом, например, астмы, эмфиземы, бронхита, псориаза, аллер-

гии, анафилаксии, аутоиммунных заболеваний, ревматоидного артрита, болезни "трансплантат против хозяина" и красной волчанки. Фармацевтические композиции настоящего изобретения могут быть использованы для лечения других респираторных заболеваний, включая, но не ограничиваясь этим, заболевания, поражающие доли легких, плевральную полость, бронхи, трахею, верхние дыхательные пути или дыхательные нервы и мышцы.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения представлены фармацевтические композиции для лечения расстройств, таких как гиперпролиферативное расстройство, включая, но не ограничиваясь этим, рак, такой как острый миелоидный лейкоз, рак вилочковой железы, головного мозга, легких, плоскоклеточный рак, рак кожи, глаз, ретинобластома, внутриглазную меланому, рак полости рта и ротоглотки, мочевого пузыря, желудка, поджелудочной железы, мочевого пузыря, молочной железы, шейки матки, головы, шеи, почек, печени, яичников, предстательной железы, толстой и ободочной кишки, пищевода, яичек, гинекологический рак, рак щитовидной железы, ЦНС, ПНС, связанный со СПИДом (например, лимфоме и саркому Капоши) или вирусно-индуцированный рак. В некоторых вариантах воплощения указанные фармацевтические композиции предназначены для лечения неракового гиперпролиферативного расстройства, такого как доброкачественная гиперплазия кожи (например, псориаз), ретенноз, или простаты (например, доброкачественная гипертрофия предстательной железы (ДГПЖ)).

Настоящее изобретение относится также к композиции для лечения заболевания, связанного с васкулогенезом или ангиогенезом у млекопитающих, которое может проявляться в виде опухолевого ангиогенеза, хронического воспалительного заболевания, такого как ревматоидный артрит, воспалительного заболевания кишечника, атеросклероза, кожных заболеваний, таких как псориаз, экзема и склеродермия, сахарного диабета, диабетической ретинопатии, ретинопатии недоношенных, возрастной дегенерации желтого пятна, гемангиомы, глиомы, меланомы, саркома Капоши и рака яичников, молочной железы, легких, поджелудочной железы, простаты, толстой кишки и эпидермоидного рака.

В настоящем изобретении представлены также композиции для лечения заболеваний печени (включая диабет), заболеваний поджелудочной железы или почек (включая пролиферативный гломеруло-нефрит и диабет-индуцированное заболевание почек) или боли у млекопитающих.

В настоящем изобретении дополнительно представлена композиция для предупреждения имплантации бластоцитов у млекопитающих.

Рассматриваемые фармацевтические композиции обычно изготавливают для обеспечения фармацевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения в качестве активного компонента, или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или пролекарства. При необходимости, фармацевтические композиции содержат соединение настоящего изобретения в качестве активного компонента или его фармацевтически приемлемую соль и/или координационный комплекс, и один или более фармацевтически приемлемых формообразующих средств, носителей, таких как инертные твердые разбавители и наполнители, разбавители, включая стерильные водные растворы и различные органические растворители, добавки для улучшения проникновения, солюбилизаторы и адъюванты.

Рассматриваемые фармацевтические композиции могут быть введены по отдельности или в комбинации с одним или более другими агентами, которые также обычно вводят в форме фармацевтических композиций. При необходимости, рассматриваемые соединения и другой агент(ы) могут быть смешаны в одной композиции, или оба компонента могут быть составлены в отдельные композиции для их комплексного применения по отдельности или в разное время.

Способы включают введение ингибитора самостоятельно или в комбинации, описанной в настоящем документе, и в каждом случае необязательно включая один или более соответствующих разбавителей, наполнителей, солей, средств для улучшения распадаемости таблеток, связующих веществ, смазок, глидантов, смачивающих агентов, матриц для контролируемого высвобождения, красителей/ароматизаторов, носителей, формообразующих средств, буферов, стабилизаторов, солюбилизаторов и их комбинаций. Способы получения различных фармацевтических композиций известны в данной области. См., например, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G., eds., *Handbook of Clinical Drug Data*, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., *Principles of Drug Action*, Third Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, ed., *Basic and Clinical Pharmacology*, Ninth Edition, McGraw Hill, 2003; Goodman and Gilman, eds., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, *The Extra Pharmacopoeia*, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999), все из которых включены в настоящий документ путем ссылки в полном объеме.

Соединения или фармацевтические композиции настоящего изобретения могут быть введены любым путем, обеспечивающим доставку этих соединений к центру действия, таким как пероральный способ, интрадуоденальный способ, парентеральная инъекция (включая внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутримышечное, интраваскулярное, интраперитонеальное введение или инфузию), местное введение (например, трансдермальное применение), ректальное введение, путем локальной доставки через катетер или стент, или путем ингаляции. Соединения также могут быть введены интратрахеальным или интратекальным способом.

Композиции могут быть введены в твердой, полутвердой, жидкой или газообразной форме, или могут быть в виде высушенного порошка, такого как лиофилизированная форма. Фармацевтические композиции могут быть упакованы в формы, удобные для доставки, включая, например, твердые лекарственные формы, такие как капсулы, саше, облатки, желатиновые капсулы, бумажные пакетики, таблетки, капсулы, суппозитории, гранулы, пилюли, пастилки и лепешки. Тип упаковки зависит в основном от заданного способа введения. Подразумеваются также имплантируемые композиции с непрерывным высвобождением, такие как трансдермальные композиции.

Способы введения.

В способах настоящего изобретения ингибирующие соединения могут быть введены различными путями. Например, фармацевтические композиции могут быть предназначены для инъекций, для перорального, назального, трансдермального или другого способа введения, включая, например, внутривенные, внутрикожные, внутримышечные, интрамаммарные, интраперитонеальные, интратекальные, внутриглазные, ретробульбарные, интрапульмонарные (например, аэрозольные лекарства) или подкожные инъекции (включая введение депо для продолжительного высвобождения, например, введение капсулы под селезенку, в мозг или в роговицу); сублингвальное, анальное или вагинальное введение, или хирургическую имплантацию, например, введение капсулы под селезенку, в мозг или в роговицу. Лечение может состоять из однократной дозы или множества доз за определенный период времени. В целом способы настоящего изобретения включают введение эффективных количеств модулятора настоящего изобретения вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми разбавителями, консервантами, солюбилизаторами, эмульгаторами, адъювантами и/или носителями, описанными выше.

Рассматриваемая фармацевтическая композиция может, например, быть в форме, подходящей для перорального введения, такой как таблетка, капсула, пилюля, порошок, композиции непрерывного высвобождения, раствор, суспензия, для парентеральной инъекции в виде стерильного раствора, суспензии или эмульсии, для местного применения, такой как мазь или крем, или для ректального введения в виде суппозитория. Фармацевтическая композиция может быть в разовых лекарственных формах, пригодных для однократного введения точной дозировки. Фармацевтические композиции включают стандартный фармацевтический носитель или формообразующее средство, и соединение по настоящему изобретению в качестве активного компонента. Кроме того, они могут включать другие медицинские или фармацевтические средства, носители и адъюванты. В одном аспекте настоящего изобретения представлены способы перорального введения фармацевтической композиции настоящего изобретения. Пероральные твердые лекарственные формы описаны в основном в публикации Remington Pharmaceutical Sciences, выше, в главе 89. Твердые лекарственные формы включают таблетки, капсулы, пилюли, пастилки или лепешки, и облатки или гранулы. Также для составления композиций может быть использовано липосомальное или протеиноидное инкапсулирование (как, например, протеиноидные микросферы, описанные в патенте США № 4925673). Липосомальное инкапсулирование может включать липосомы, которые являются производными различных полимеров (например, патент США № 5013556). Композиция может включать соединение настоящего изобретения и инертные компоненты, которые защищают от разрушения в желудке, и которые обеспечивают высвобождение биологически активного материала в кишечнике.

Токсичность и терапевтическая эффективность соединений, селективных в отношении PI3-киназы δ , может быть определена стандартными фармацевтическими приемами в клеточных культурах или на экспериментальных животных, например, при определении LD50 (дозы, летальной для 50% популяции) и ED50 (дозы, терапевтически эффективной для 50% популяции). Кроме того, эта информация может быть определена в клеточных культурах или на экспериментальных животных, дополнительно обработанных другими терапиями, включая, но не ограничиваясь этим, облучение, химиотерапевтические средства, фотодинамическую терапию, радиочастотное иссечение, антиангиогенные средства и их комбинации.

Количество введенного соединения зависит от млекопитающего, подлежащего лечению, тяжести расстройства или состояния, скорости введения, характера соединения и мнения предписывающего врача. Однако эффективная доза находится в диапазоне от около 0,001 до около 100 мг на кг веса тела в день, предпочтительно от около 1 до около 35 мг/кг/день, в виде однократной или отдельных доз. Для 70 кг человека это составляет от около 0,05 до 7 г/день, предпочтительно от около 0,05 до около 2,5 г/день. В некоторых случаях более правильными могут быть уровни доз, находящиеся ниже нижнего предела указанного диапазона, тогда как в других случаях могут быть использованы более высокие дозы, не вызывающие вредного побочного эффекта, например, путем разделения более высоких доз на несколько меньших доз для введения в течение дня. В некоторых вариантах воплощения соединения настоящего изобретения вводят в виде однократной дозы. Как правило, такое введение осуществляют путем инъекции, например, внутривенной инъекции, для быстрого введения агента. Однако при необходимости могут быть использованы другие способы. Однократная доза соединения настоящего изобретения может быть использована для лечения острого состояния. При практическом применении способов настоящего изобретения фармацевтические композиции обычно представлены в дозировках в диапазоне от 1 мг соединения/кг веса тела до 1000 мг/кг, от 0,1 до 100 мг/кг, от 0,1 до 50 мг/кг и от 1 до 20 мг/кг, вво-

димых в ежедневных дозах или в эквивалентных дозах за более продолжительные или более короткие интервалы, например, через день, дважды в неделю, раз в неделю или два или три раза в день. Композиции ингибитора могут быть введены в виде первоначального болюса с последующей непрерывной инфузией для поддержания терапевтических циркулирующих концентраций лекарственного вещества. Специалисты в данной области могут легко оптимизировать эффективные дозы и режимы введения, как определяется стандартной врачебной практикой и клиническим состоянием пациента, подлежащего лечению. Частота ввода доз зависит от фармакокинетических параметров агентов и способа введения. Оптимальная фармацевтическая композиция определяется специалистом в данной области в зависимости от способа введения и заданной дозы [см., например, публикацию Remington Pharmaceutical Sciences, p. 1435-1712, описание которой включено в настоящий документ путем ссылки]. Такие композиции могут влиять на физическое состояние, стабильность, скорость высвобождения *in vivo* и скорость выведения *in vivo* введенных агентов. В зависимости от способа введения, подходящая доза может быть рассчитана в соответствии с весом тела, площадью поверхности организма или размером органа. Дальнейшее уточнение расчетов, необходимое для определения соответствующей дозы для лечения, включающего каждую из вышеупомянутых композиций, выполняется специалистом в данной области стандартными способами без лишних экспериментов, особенно в свете информации о дозах и анализах, описанных в настоящем документе, а также фармакокинетических данных, наблюдаемых в клинических испытаниях на человеке. Соответствующие дозы могут быть установлены использованием общепризнанных анализов для определения уровней доз в крови в сочетании с учетом лечащим врачом соответствующих факторов, которые изменяют действие лекарств, например, специфической активности лекарства, тяжести показания и реакцией пациента, возраста, состояния, веса тела, пола и рациона пациента, времени введения и других клинических факторов. По мере выполнения исследований будет появляться дополнительная информация, касающаяся соответствующих уровней доз и продолжительности лечения различных заболеваний и состояний, которые могут лечиться способами настоящего изобретения. В некоторых вариантах воплощения соединение настоящего изобретения вводят в виде многократных доз. Дозирование может составлять один, два, три, четыре, пять, шесть или более шести раз в день. Дозирование может составлять около одного раза в месяц, одного раза в две недели, раз в неделю или через день. В другом варианте воплощения соединение настоящего изобретения и другой агент вводят вместе, от около одного раза в день до около 6 раз в день. В другом варианте воплощения введение соединения настоящего изобретения и агента продолжается менее чем в течение около 7 дней. В другом варианте воплощения введение продолжается в течение более чем около 6, 10, 14, 28 дней, два месяца, шесть месяцев или один год. В некоторых случаях непрерывное дозирование достигается и сохраняется так долго, как это необходимо. Введение агентов настоящего изобретения может продолжаться так долго, как это необходимо. В некоторых вариантах воплощения агент настоящего изобретения вводят в течение более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 или 28 дней. В некоторых вариантах воплощения агент настоящего изобретения вводят в течение менее чем 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 дня. В некоторых вариантах воплощения агент настоящего изобретения вводят постоянно в непрерывном режиме, например, для лечения хронических заболеваний. Эффективное количество соединения настоящего изобретения может быть введено однократной или многократной дозами с использованием любого общепринятого режима введения агентов, имеющих аналогичное действие, включая ректальный, буккальный, интраназальный и трансдермальный способ, введение внутривенными инъекциями, внутривенно, внутривенно, парентерально, внутримышечно, подкожно, перорально, локально или путем ингаляции.

Соединения настоящего изобретения могут быть введены дозами. В данной области техники известно, что из-за вариабельности фармакокинетики соединения у различных пациентов, для оптимальной терапии необходима индивидуализация режима дозирования. Дозирование соединения настоящего изобретения может быть установлено путем обычных экспериментов в свете настоящего описания.

При введении соединения настоящего изобретения в композиции, включающей один или более агентов, и если этот агент имеет более короткий период полувыведения, чем соединение настоящего изобретения, то может потребоваться соответствующая регулировка разовых лекарственных форм этого агента и соединения настоящего изобретения.

Ингибиторы настоящего изобретения могут быть ковалентно или нековалентно связаны с молекулой носителя, включая, но не ограничиваясь этим, линейный полимер (например, полиэтиленгликоль, полилизин, декстран и так далее) и полимер с разветвленной цепью (см. патенты США № 4289872 и 5229490; публикацию РСТ № WO 93/21259), липид, холестериную группу (такую как стероид) или углевод или олигосахарид. Конкретные примеры носителей для применения в фармацевтических композициях настоящего изобретения включают полимеры на основе углеводов, таких как трегалоза, маннит, ксилит, сахароза, лактоза, сорбит, декстраны, такие как циклодекстран, целлюлоза и производные целлюлозы. Также подразумевается применение липосом, микрокапсул или микросфер, соединений-включений или других типов носителей.

Другие носители включают одно или более присоединений водорастворимого полимера, такого как полиоксипропиленгликоль или полипропиленгликоль, как описано в патентах США № 4640835, 4496689, 4301144, 4670417, 4791192 и 4179337. Другие применимые полимерные носители, известные в данной

области, включают монометоксиполиэтиленгликоль, поли(N-винилпирролидон)полиэтиленгликоль, гомополимеры пропиленгликоля, полипропиленоксид-этиленоксидный сополимер, полиоксипропилированные полиолы (например, глицерин) и поливинилового спирта, а также смеси этих полимеров.

Получение производных с бифункциональными агентами применимо для поперечного сшивания соединения настоящего изобретения с матрицей подложки или носителем. Одним таким носителем является полиэтиленгликоль (ПЭГ). Группа ПЭГ может иметь любой подходящий молекулярный вес и может быть прямого или разветвленного строения. Средний молекулярный вес ПЭГ может составлять от около 2 до около 100 кДа, в другом аспекте от около 5 до около 50 кДа и в следующем аспекте от около 5 до около 10 кДа. Группы ПЭГ обычно присоединяются к соединениям настоящего изобретения путем ацилирования, восстановительного алкилирования, присоединения Михаэля, тиолового алкилирования или других химоселективных способов сопряжения/сшивания по химически активной группе фрагмента ПЭГ (например, альдегидной, амино-, сложнэфирной, тиоловой, а-галоацетильной, малеимидо- или гидразиногруппе) с химически активной группой заданного ингибирующего соединения (например, альдегидной, амино-, сложнэфирной, тиоловой, а-галоацетильной, малеимидо- или гидразиногруппой). Агенты поперечного связывания могут включать, например, сложные эфиры с 4-азидосалициловой кислотой, гомобифункциональные имидоэфиры, включая дисукцинимидиловые эфиры, такие как 3,3'-дителиобис(сукцинимидилпропионат), и бифункциональные малеимиды, такие как бис-N-малеимидо-1,8-октан. Агенты для получения производных, такие как метил-3-(п-азидофенил)дителиопроепоимидат, дают фотоактивируемые промежуточные соединения, способные образовывать поперечные связи в присутствии света. Альтернативно, для иммобилизации ингибитора могут быть использованы химически активные не растворимые в воде матрицы, такие как бромциан-активируемые углеводы, и химически активные субстраты, описанные в патентах США № 3969287; 3691016; 4195128; 4247642; 4229537 и 4330440.

Способы лечения.

В настоящем изобретении представлены также способы применения соединений или фармацевтических композиций настоящего изобретения для лечения болезненных состояний, включая, но не ограничиваясь этим, заболевания, связанные с дисфункцией одного или более типов Р3 киназы. Подробное описание состояний и расстройств, опосредованных активностью киназы рi 10δ, представлено далее в публикациях WO 2001/81346 и US 2005/043239, которые включены в настоящий документ путем ссылки в полном объеме для всех целей.

Способы лечения, представленные в настоящем документе, включают введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения. В одном варианте воплощения настоящего изобретения представлен способ лечения воспалительного расстройства, включая аутоиммунные заболевания, у млекопитающего. Этот способ включает введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарства, сольвата, гидрата или производного. Расстройства, заболевания или состояния, которые могут лечиться соединением, представленным в настоящем документе, включают, но не ограничиваясь этим:

воспалительные или аллергические заболевания, включая системную анафилаксию и расстройства гиперчувствительности, атопический дерматит, крапивницу, аллергии на лекарства, аллергии на укусы насекомых, пищевые аллергии (включая глютенную болезнь и т.п.), анафилаксию, сывороточную болезнь, реакции на лекарства, аллергии на яды насекомых, гиперчувствительный пневмонит, ангионевротический отек, многоформную эритему, синдром Стивенса-Джонсона, атопический кератоконъюнктивит, венерический кератоконъюнктивит, гигантский папиллярный конъюнктивит и мастоцитоз;

воспалительные заболевания кишечника, включая болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, илеит, энтерит и некротический энтероколит;

васкулит и синдром Бехчета;

псориаз и воспалительные дерматозы, включая дерматит, экзему, аллергический контактный дерматит, вирусные кожные патологии, включая производные от вируса папилломы человека, ВИЧ-инфекцию или инфекцию резусного лимфокриптовируса (RLV), бактериальные, грибковые и другие паразитарные кожные патологии и кожную красную волчанку;

астму и респираторные аллергические заболевания, включая аллергическую астму, бронхиальную астму физического напряжения, аллергический ринит, средний отит, заболевание гиперчувствительности легких, хроническое обструктивное заболевание легких и другие респираторные заболевания;

аутоиммунные заболевания и воспалительные состояния, включая, но не ограничиваясь этим, острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ), болезнь Аддисона, антифосфолипидный синдром (АФС), апластическую анемию, аутоиммунный гепатит, целиакию, болезнь Крона, сахарный диабет (типа 1), синдром Гудпасчера, болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре (СГБ), синдром Рейнауада, болезнь Хашимото, красную волчанку, системную красную волчанку (СКВ), рассеянный склероз, миастению гравис, синдром опсаклонуса-миоклонуса (ОМС), неврит зрительного нерва, тиреоидит Орда, пемфигус, полиартрит, первичный билиарный цирроз печени, псориаз, ревматоидный артрит, псориагический артрит, подагрический артрит, спондилит, реактивный артрит, хронический или острый гломерулонефрит, вол-

чаночный нефрит, синдром Рейтера, артериит Такаюсу, височный артериит (также известный как "гигантоклеточный артериит"), теплую аутоиммунную гемолитическую анемию, гранулематоз Вегенера, генерализованную алопецию, болезнь Шагаса, синдром хронической усталости, вегетативную дистонию, эндометриоз, гнойный гидраденит, интерстициальный цистит, нейромиотонию, саркоидоз, склеродермию, неспецифический язвенный колит, болезнь соединительной ткани, аутоиммунное воспаление легких, аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунное воспалительное заболевание глаз, витилиго и вульводинию.

Другие заболевания включают

резорбцию костной ткани и тромбоз;

расстройства отторжения пересаженной ткани или органа, включая, но не ограничиваясь этим, отторжение трансплантата (включая отторжение аллотрансплантата и заболевание "трансплантат против хозяина" (GVHD)), например, отторжение трансплантата кожи, отторжение трансплантата твердого органа, отторжение трансплантата костного мозга;

лихорадку;

сердечно-сосудистые заболевания, включая острую сердечную недостаточность, гипотонию, гипертонию, стенокардию, инфаркт миокарда, кардиомиопатию, застойную сердечную недостаточность, атеросклероз, ишемическую болезнь сердца, рестеноз и сосудистый стеноз;

цереброваскулярные расстройства, включая черепно-мозговую травму, инсульт, ишемическое реперфузионное повреждение и аневризм;

рак молочной железы, кожи, простаты, шейки матки, матки, яичников, яичек, мочевого пузыря, легких, печени, гортани, ротовой полости, толстой кишки и желудочно-кишечного тракта (например, пищевода, желудка, поджелудочной железы), головного мозга, щитовидной железы, крови и лимфатической системы;

фиброз, болезнь соединительной ткани и саркоидоз;

генитальные и репродуктивные состояния, включая эректильную дисфункцию;

желудочно-кишечные расстройства, включая гастрит, язву, тошноту, панкреатит и рвоту;

неврологические расстройства, включая болезнь Альцгеймера;

нарушения сна, включая бессонницу, нарколепсию, синдром апноэ во сне и синдром Пиквика;

боль, миалгию в результате инфекции;

почечные расстройства;

глазные расстройства, включая глаукому;

инфекционные заболевания, включая ВИЧ;

сепсис; септический шок; эндотоксический шок, грамотрицательный сепсис; грамположительный сепсис; синдром токсического шока, вторичный от септицемии синдром множественного поражения органов, травму или кровоизлияние;

заболевания легких или респираторные состояния, включая, но не ограничиваясь этим, астму, хронический бронхит, аллергический ринит, респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ), тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС), хронические воспалительные заболевания легких (например, хроническую обструктивную болезнь легких), силикоз, легочной саркоидоз, плеврит, альвеолит, васкулит, пневмонию, бронхоэктазию, наследственную эмфизему и легочную кислородную токсичность;

ишемическое реперфузионное повреждение, например, миокарда, головного мозга или конечностей;

фиброз, включая, но не ограничиваясь этим, муковисцидоз; келоидные образования или формирование рубцовой ткани;

воспалительные заболевания центральной или периферической нервной системы, включая, но не ограничиваясь этим, менингит (например, острый гнойный менингит), энцефалит и повреждение головного мозга или спинного мозга в результате незначительной травмы;

синдром Шегрена; заболевания, включающие диapedез лейкоцитов; алкогольный гепатит; бактериальную пневмонию; внебольничную пневмонию (ВП), пневмоцистную пневмонию (ПЦП); заболевания, опосредованные комплексом антиген-антитело; гиповолемический шок; гиперчувствительность острого и замедленного типа; болезненные состояния, связанные с лейкоцитарной дискразией и метастазами;

термическую травму; синдромы, связанные с трансфузией гранулоцитов; цитокин-индуцированную токсичность; инсульт; панкреатит; инфаркт миокарда; инфекцию респираторно-синцитиального вируса (RSV) и травму спинного мозга. В некоторых вариантах воплощения рак или раковые заболевания, которые могут лечиться способами, представленными в настоящем документе, включают, но не ограничиваясь этим;

лейкозы, включая, но не ограничиваясь этим, острый лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острые миелоцитарные лейкозы, такие как миелобластный, промиелоцитарный, миеломоноцитарный, моноцитарный, эритромиелозный лейкозы миелодиспластический синдром или их симптомы (такие как анемия, тромбоцитопения, нейтропения, бицитопения или панцитопения), рефрактерную анемию (РА), РА с кольцевыми сидеробластами (РАКС), РА с избытком бластов (РАИБ), РАИБ в трансформации (РАИБ-Т), прелейкемию и хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ);

хронические лейкозы, включая, но не ограничиваясь этим, хронический миелоцитарный (гранулоцитарный) лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз и лейкоз волосковых клеток;
истинную полицитемию;
лимфомы, включая, но не ограничиваясь этим, болезнь Ходжкина и неходжкинскую болезнь;
множественные миеломы, включая, но не ограничиваясь этим, вялотекущую множественную миелому, несекреторную миелому, остеосклеротическую миелому, лейкоз плазматических клеток, одиночную плазмоцитому и экстрамедуллярную плазмоцитому;
макроглобулинемию Вальденстрёма;
моноклональную гаммапатию неопределённого значения;
доброкачественную моноклональную гаммапатию;
заболевание тяжёлых цепей;
саркомы костной и соединительной ткани, включая, но не ограничиваясь этим, саркому костей, остеосаркому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную гигантоклеточную опухоль, фибросаркому костей, хордому, периостальную саркому, саркому мягких тканей, ангиосаркому (гемангиосаркому), фибросаркому, саркому Капоши, лейомиосаркому, липосаркому, лимфангиосаркому, метастатические типы рака, неврилеммому, рабдомиосаркому и синовиальную саркому;
опухоли головного мозга, включая, но не ограничиваясь этим, глиому, астроцитому, глиому ствола головного мозга, эпендимому, олигодендроглиому, неглиальную опухоль, акустическую неврину, краниофарингиому, медуллобластому, менингиому, пинеоцитому, пинеобластому и первичную лимфому головного мозга;
рак молочной железы, включая, но не ограничиваясь этим, аденокарциному, очаговую (мелкоклеточную) карциному, внутрипротоковую карциному, медуллярный рак молочной железы, слизеобразующий рак молочной железы, трубчатый рак молочной железы, папиллярный рак молочной железы, первичный рак, болезнь Педжета и воспалительный рак молочной железы;
рак надпочечников, включая, но не ограничиваясь этим, феохромоцитому и карциному коры надпочечников;
рак щитовидной железы, включая, но не ограничиваясь этим, папиллярный или фолликулярный рак щитовидной железы, медуллярный рак щитовидной железы и анапластический рак щитовидной железы;
рак поджелудочной железы, включая, но не ограничиваясь этим, инсулиному, гастриному, глюкагоному, випому, соматостатин-секретирующую опухоль, карциноид или опухоль островковых клеток;
рак гипофиза, включая, но не ограничиваясь этим, болезнь Кушинга, пролактин-секретирующую опухоль, акромегалию и несахарный диабет;
рак глаз, включая, но не ограничиваясь этим, глазную меланому, такую как меланома радужной оболочки, меланома хориоидеи и меланома мерцательного тела, и ретинобластому;
рак влагалища, включая, но не ограничиваясь этим, плоскоклеточный рак, аденокарциному и меланому;
рак вульвы, включая, но не ограничиваясь этим, плоскоклеточный рак, меланому, аденокарциному, базально-клеточную карциному, саркому и болезнь Педжета;
рак шейки матки, включая, но не ограничиваясь этим, плоскоклеточный рак и аденокарциному;
рак матки, включая, но не ограничиваясь этим, рак эндометрия и саркому матки;
рак яичников, включая, но не ограничиваясь этим, эпителиальную карциному яичников, пограничную опухоль, опухоль половых клеток и стромальную опухоль;
рак пищевода, включая, но не ограничиваясь этим, плоскоклеточный рак, аденокарциному, аденокистозную карциному, мукоэпидермоидную карциному, аденосквамозную карциному, саркому, меланому, плазмоцитому, бородавчатую карциному и овсяно-клеточную (мелкоклеточную) карциному;
рак желудка, включая, но не ограничиваясь этим, аденокарциному, грибовидно разрастающиеся (полипоидные) язвы, поверхностно распространяющуюся, диффузно распространяющуюся, злокачественную лимфому, липосаркому, фибросаркому и карциносаркому;
рак толстой кишки;
рак прямой кишки;
рак печени, включая, но не ограничиваясь этим, гепатоцеллюлярную карциному и гепатобластому;
рак желчного пузыря, включая, но не ограничиваясь этим, аденокарциному;
холангиокарциномы, включая, но не ограничиваясь этим, папиллярную, нодулярную и диффузную;
рак легких, включая, но не ограничиваясь этим, немелкоклеточный рак легких, плоскоклеточную карциному (эпидермоидную карциному), аденокарциному, крупноклеточную карциному и мелкоклеточный рак легких;
рак яичек, включая, но не ограничиваясь этим, терминальную опухоль, семиному, анапластическую, классическую (обычную), сперматоцитарную, несеминому, эмбриональную карциному, тератоканциному и хориокарциному (опухоль желточного мешка);
рак простаты, включая, но не ограничиваясь этим, аденокарциному, лейомиосаркому и рабдомиосаркому;
рак почек;

рак ротовой полости, включая, но не ограничиваясь этим, плоскоклеточную карциному; базальный рак;

рак слюнных желез, включая, но не ограничиваясь этим, аденокарциному, мукоэпидермоидную карциному и аденоидцистозную карциному;

рак глотки, включая, но не ограничиваясь этим, плоскоклеточный рак и веррукоз;

рак кожи, включая, но не ограничиваясь этим, базально-клеточный рак, плоскоклеточную карциному и меланому, поверхностное распространение меланомы, узловую меланому, злокачественную меланому лентиги и акральную пятнистую меланому;

рак почек, включая, но не ограничиваясь этим, почечноклеточный рак, аденокарциному; гипернефрому, фибросаркому и рак переходных клеток (почечной лоханки и/или мочеточника); опухоль Вильмса;

рак мочевого пузыря, включая, но не ограничиваясь этим, переходно-клеточную карциному, плоскоклеточный рак, аденокарциному и карциносаркому; а также другие онкологические заболевания, включая, но не ограничиваясь этим, миксосаркому, остеогенную саркому, эндотелиосаркому, лимфангио-эндотелиосаркому, мезотелиому, синовиому, гемангиобластому, эпителиальную карциному, цистаденокарциному, бронхогенную карциному, карциному потовых желез, карциному сальных желез, папиллярную карциному и папиллярные аденокарциномы.

См. публикации Fishman et al., 1985, *Medicine*, 2d Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia и Murphy et al., 1997, *Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery*, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., Соединенные Штаты Америки. Следует понимать, что способы лечения настоящего изобретения применимы в области медицины человека и ветеринарной медицины. Так, пациентом, подлежащим лечению, может быть млекопитающее, предпочтительно человек, или другие животные. Для ветеринарных целей, пациенты включают, но не ограничиваясь этим, сельскохозяйственных животных, включая коров, овец, свиней, лошадей и коз; домашних животных, таких как собаки и кошки; экзотических и/или животных зоопарка; лабораторных животных, включая мышей, крыс, кроликов, морских свинок и хомяков; и домашних птиц, таких как куры, индюки, утки и гуси.

В некоторых вариантах воплощения способ лечения воспалительных или аутоиммунных заболеваний включает введение субъекту (например, млекопитающему) терапевтически эффективного количества одного или более соединений настоящего изобретения, которые селективно ингибируют PI3K- δ и/или PI3K- γ по сравнению со всеми остальными PI3 киназами типа I. Такое селективное ингибирование PI3K- δ и/или PI3K- γ может быть преимущественным для лечения любых заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе. Например, селективное ингибирование PI3K- δ может замедлять воспалительные реакции, связанные с воспалительными заболеваниями, аутоиммунным заболеванием или болезнями, связанными с нежелательной иммунной реакцией, включая, не ограничиваясь, астму, эмфизему, аллергию, дерматит, ревматоидный артрит, псориаз, красную волчанку или болезнь "трансплантат против хозяина". Селективное ингибирование PI3K- δ может дополнительно обеспечивать снижение воспаления или нежелательной иммунной реакции без сопутствующего снижения способности ослаблять бактериальную, вирусную и/или грибковую инфекцию. Селективное ингибирование обеих PI3K- δ и PI3K- γ может быть преимущественным для ингибирования воспалительной реакции у субъекта в большей степени, чем обеспечивают ингибиторы, селективно ингибирующие PI3K- δ или PI3K- γ по отдельности. В одном аспекте настоящего изобретения, один или более рассматриваемых способов являются эффективными для снижения антиген-специфичной выработки антител *in vivo* примерно в 2, 3, 4, 5, 7,5, 10, 25, 50, 100, 250, 500, 750 или около 1000 раз или более. В другом аспекте один или более рассматриваемых способов являются эффективными для снижения антиген-специфичной выработки IgG3 и/или IgGM *in vivo* примерно в 2, 3, 4, 5, 7,5, 10, 25, 50, 100, 250, 500, 750 или около 1000 раз или более.

В одном аспекте один или более рассматриваемых способов являются эффективными для улучшения симптомов, связанных с ревматоидным артритом, включая, но не ограничиваясь этим, снижение опухания суставов, снижение антиколлагенового уровня в сыворотке крови и/или уменьшение патологии суставов, такой как резорбция костей, повреждение хрящей, паннус и/или воспаление. В другом аспекте рассматриваемые способы являются эффективными для снижения воспаления лодыжки по меньшей мере примерно на 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 50, 60% или от около 75 до 90%. В другом аспекте рассматриваемые способы являются эффективными для снижения воспаления колена по меньшей мере примерно на 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 50, 60% или от около 75 до 90% или более. В другом аспекте рассматриваемые способы являются эффективными для снижения уровня коллагена анти типа II в сыворотке крови по меньшей мере примерно на 10, 12, 15, 20, 24, 25, 30, 35, 50, 60, 75, 80, 86, 87% или около 90% или более. В другом аспекте рассматриваемые способы являются эффективными для снижения показателей гистопатологии лодыжки примерно на 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 75, 80, 90% или более. В другом аспекте рассматриваемые способы являются эффективными для снижения показателей гистопатологии колена примерно на 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 75, 80, 90% или более.

В других вариантах воплощения настоящего изобретения представлены способы применения соединений или фармацевтических композиций для лечения респираторных заболеваний, включая, но не

ограничиваясь этим, заболевания, поражающие доли легких, плевральную полость, бронхи, трахею, верхние дыхательные пути или дыхательные нервы и мышцы. Например, представлены способы для лечения обструктивного заболевания легких. Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) является зонтичным термином для группы заболеваний дыхательных путей, характеризующихся обструкцией или ограничением потока воздуха. Состояния, включенные в этот зонтичный термин: хронический бронхит, эмфизема и бронхоэктазия.

В другом варианте воплощения соединения, описанные в настоящем документе, используют для лечения астмы. Также соединения или фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут быть использованы для лечения эндотоксикоза и сепсиса. В одном варианте воплощения соединения или фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, используют для лечения ревматоидного артрита (РА). В другом варианте воплощения соединения или фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, используют для лечения контактного или атопического дерматита. Контактный дерматит включает ирритативный дерматит, фототоксический дерматит, аллергический дерматит, фотоаллергический дерматит, контактную крапивницу, системные дерматиты контактного типа и тому подобные. Ирритативный дерматит может возникать при нанесении на кожу слишком большого количества какого-либо вещества или если кожа является чувствительной к определенному веществу. Атопический дерматит, иногда называемый экземой, является видом дерматита, атопическим кожным заболеванием.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения гиперпролиферативного расстройства у млекопитающего, включающему введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарства, сольвата, гидрата или производного. В некоторых вариантах воплощения указанный способ относится к лечению рака, такого как острый миелоидный лейкоз, рак вилочковой железы, головного мозга, легких, плоскоклеточный рак, рак кожи, глаз, ретинобластома, внутриглазная меланома, рак полости рта и ротоглотки, мочевого пузыря, желудка, поджелудочной железы, мочевого пузыря, молочной железы, шейки матки, головы, шеи, почек, печени, яичников, предстательной железы, толстой и прямой кишки, пищевода, яичек, гинекологический рак, рак щитовидной железы, ЦНС, ПНС, связанный со СПИДом (например, лимфома и саркома Капоши) или вирусно-индуцированный рак. В некоторых вариантах воплощения указанный способ относится к лечению нераковых гиперпролиферативных расстройств, таких как доброкачественная гиперплазия кожи (например, псориаз), ретенноз или простаты (например, доброкачественная гипертрофия предстательной железы (ДГПЖ)).

Настоящее изобретение относится также к способу лечения заболеваний, связанных с образованием и развитием сосудов или ангиогенезом у млекопитающего, который включает введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарства, сольвата, гидрата или производного. В некоторых вариантах воплощения указанный способ предназначен для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из опухолевого ангиогенеза, хронического воспалительного заболевания, такого как ревматоидный артрит, атеросклероза, воспалительного заболевания кишечника, кожных заболеваний, таких как псориаз, экзема и склеродермия, сахарного диабета, диабетической ретинопатии, ретинопатии недоношенных, возрастной дегенерации желтого пятна, гемангиомы, глиомы, меланомы, саркомы Капоши и рака яичников, молочной железы, легких, поджелудочной железы, простаты, толстой кишки и эпидермоидного рака.

Пациенты, которые могут проходить лечение соединениями настоящего изобретения или их фармацевтически приемлемыми солями, сложными эфирами, пролекарствами, сольватами, гидратами или производными, в соответствии со способами настоящего изобретения, включают, например, пациентов с диагнозом псориаз; ретенноз; атеросклероз; ДГПЖ, рак молочной железы, такой как карцинома из эпителия протоков в железистой ткани молочной железы, медуллярные карциномы, коллоидные карциномы, трубчатые карциномы и воспалительный рак молочной железы; рак яичников, включая эпителиальную опухоль яичников, такую как аденокарцинома в яичнике, и аденокарциному, которая мигрировала из яичника в брюшную полость; рак матки; рак шейки матки, такой как аденокарцинома шейки матки в эпителии шейки матки, включая плоскоклеточную карциному и аденокарциному; рак простаты, такой как рак простаты, выбранный из следующих: аденокарцинома или аденокарцинома, которая мигрировала в кость; рак поджелудочной железы, такой как карцинома эпителия в ткани протока поджелудочной железы и аденокарцинома в протоке поджелудочной железы; рак мочевого пузыря, такой как переходноклеточная карцинома мочевого пузыря, уротелиальные карциномы (переходно-клеточные карциномы), опухоли в уротелиальных клетках, ограничивающих мочевой пузырь, плоскоклеточные карциномы, аденокарциномы и мелкоклеточные раковые заболевания; лейкоз, такой как острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, лейкоз ворсистых клеток, миелодисплазия, миелолифферативные расстройства, острый миелобластный лейкоз (ОМЛ), хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), мастоцитоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), множественная миелома (ММ) и миелодиспластический синдром (МДС); рак костей; рак легких, такой как немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), который разделяется на плоско-

клеточные карциномы, аденокарциномы и крупноклеточные недифференцированные карциномы, и мелкоклеточный рак легких; рак кожи, такой как базальноклеточная карцинома, меланома, плоскоклеточная карцинома и актинический кератоз, который является состоянием кожи, иногда перерастающим в плоскоклеточную карциному; ретинобластома глаз; кожная или внутриглазная (глазная) меланома; первичный рак печени (рак, который начинается в печени); рак почек; рак щитовидной железы, такой как папиллярный, фолликулярный, медуллярный и анапластический; лимфома, связанная со СПИДом, такая как диффузная крупноклеточная лимфома В-клеток, иммунобластная лимфома В-клеток и мелкоклеточная лимфома клеток с нерасщепленным ядром; саркома Капоши, вирусно-индуцированные раковые заболевания, включая вирус гепатита В (ВГВ), вирус гепатита С (ВГС) и гепатоцеллюлярную карциному; лимфотропный вирус человека типа 1 (ЛТВЧ-1) и возрастной Т-клеточный лейкоз/лимфома; и вирус папилломы человека (ВПЧ) и рак шейки матки; раковые заболевания центральной нервной системы (ЦНС), такие как первичная опухоль головного мозга, которая включает в глиомы (астроцитому, анапластическую астроцитому или мультиформную глиобластому), олигодендроглиому, эпендимому, менингиому, лимфому, шванному и медуллобластому; раковые заболевания периферической нервной системы (ПНС), такие как акустические невриномы и злокачественная опухоль оболочек периферических нервов (ЗО-ОПН), включая нейрофибромы и шванномы, злокачественная фиброзная цитома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, злокачественная менингиома, злокачественная мезотелиома и злокачественная смешанная опухоль Мюллера; рак полости рта и ротоглотки, такой как гипофарингеальный рак, рак гортани, рак носоглотки и рак ротоглотки; рак желудка, такой как лимфомы, стромальные опухоли желудка и карциноидные опухоли; рак яичек, такой как опухоли половых клеток (ОПК), которые включают семинозные и несеминозные, и половые стромальные опухоли, в том числе опухоль клеток Лейдига и опухоли клеток Сертоли; рак тимуса, такой как тимомы, карциномы вилочковой железы, болезнь Ходжкина, карциноиды неходжкинских лимфом или карциноидные опухоли; рак прямой кишки; и рак толстой кишки.

Настоящее изобретение относится также к способу лечения диабета у млекопитающего, включающему введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарства, сольвата, гидрата или производного. Кроме того, соединения, описанные в настоящем документе, могут быть использованы для лечения угревой болезни.

Кроме того, соединения, описанные в настоящем документе, могут быть использованы для лечения артериосклероза, включая атеросклероз. Артериосклероз является общим термином, описывающим любые затвердевания средних или крупных артерий. Атеросклероз является затвердеванием артерии исключительно из-за атеросклеротических бляшек.

Дополнительно соединения, описанные в настоящем документе, могут быть использованы для лечения гломерулонефрита. Гломерулонефрит является первичным или вторичным аутоиммунным заболеванием почек, характеризующимся воспалением клубочков. Он может быть бессимптомным или сопровождаться истинной гематурией и/или протеинурией. Существует много известных типов, которые подразделяются на острый, подострый или хронический гломерулонефрит. Причинами являются инфекции (бактериальные, вирусные или паразитические патогены), аутоиммунные или паранеопластические причины.

Кроме того, соединения, описанные в настоящем документе, могут быть использованы для лечения бурсита, волчанки, острого рассеянного энцефаломиелита (ОРЭМ), болезни Аддисона, антифосфолипидного синдрома (АФС), апластической анемии, аутоиммунного гепатита, целиакии, болезни Крона, сахарного диабета (типа 1), синдрома Гудпасчера, болезни Грейвса, синдрома Гийена-Барре (СГБ), болезни Хашимото, воспалительного заболевания кишечника, системной красной волчанки, миастении гравис, синдрома миоклонуса-опсоклонуса (ОМС), неврита зрительного нерва, тиреоидита, остеоартрита, увеоретинита, пемфигуса, полиартрита, первичного билиарного цирроза печени, синдрома Рейтера, артериита Такаясу, временного артериита, теплой аутоиммунной гемолитической анемии, гранулематоза Вегенера, генерализованной алопеции, болезни Шагаса, синдрома хронической усталости, вегетативной дистонии, эндометриоза, гнойного гидраденита, интерстициального цистита, нейромиотонии, саркоидоза, склеродермии, неспецифического язвенного колита, витилиго, вульводинии, аппендицита, артериита, артрита, блефарита, бронхоолита, бронхита, цервицита, холангита, холецистита, хориоамнионита, колита, конъюнктивита, цистита, дакриoadенита, дерматомиозита, эндокардита, эндометрита, энтерита, энтероколита, эпикондилита, эпидидимита, фасциита, фиброзита, гастрита, гастроэнтерита, гингивита, гепатита, гидраденита, илеита, ирита, ларингита, мастита, менингита, миелита, миокардита, миозита, нефрита, омфалита, оофорита, орхита, остита, отита, панкреатита, паротита, перикардита, перитонита, фарингита, плеврита, флебита, пневмонита, проктита, простатита, пиелонефрита, ринита, сальпингита, синусита, стоматита, синовита, тендинита, тонзиллита, увеита, вагинита, васкулита или вульвита.

Настоящее изобретение относится также к способу лечения сердечно-сосудистого заболевания у млекопитающего, включающему введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарства, сольвата, гидрата или производного. Примеры сердечно-сосудистых состояний

включают, но не ограничиваясь этим, атеросклероз, рестеноз, окклюзию сосудов и обструктивное заболевание сонной артерии.

В другом аспекте настоящего изобретения представлены способы нарушения функции лейкоцитов или нарушения функции остеокластов. Этот способ включает взаимодействие лейкоцитов или остеокластов с таким количеством соединения настоящего изобретения, которое нарушает их функцию.

В другом аспекте настоящего изобретения представлены способы лечения офтальмического заболевания путем введения одного или более рассматриваемых соединений или фармацевтических композиций в глаза субъекта.

В настоящем изобретении дополнительно представлены способы модулирования активности киназы путем взаимодействия киназы с таким количеством соединения настоящего изобретения, которого достаточно для модулирования активности этой киназы. Модулированием может быть ингибирование или активация активности киназы. В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения представлены способы ингибирования активности киназы путем взаимодействия киназы с таким количеством соединения настоящего изобретения, которого достаточно для ингибирования активности этой киназы. В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения представлены способы ингибирования активности киназы в растворе путем взаимодействия указанного раствора с таким количеством соединения настоящего изобретения, которого достаточно для ингибирования активности этой киназы в указанном растворе. В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения представлены способы ингибирования активности киназы в клетке путем взаимодействия указанной клетки с таким количеством соединения настоящего изобретения, которого достаточно для ингибирования активности этой киназы в указанной клетке. В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения представлены способы ингибирования активности киназы в ткани путем взаимодействия указанной ткани с таким количеством соединения настоящего изобретения, которого достаточно для ингибирования активности этой киназы в указанной ткани. В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения представлены способы ингибирования активности киназы в организме путем взаимодействия указанного организма с таким количеством соединения настоящего изобретения, которого достаточно для ингибирования активности этой киназы в указанном организме. В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения представлены способы ингибирования активности киназы в организме животного путем взаимодействия организма указанного животного с таким количеством соединения настоящего изобретения, которого достаточно для ингибирования активности этой киназы в организме указанного животного. В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения представлены способы ингибирования активности киназы в организме млекопитающего путем взаимодействия организма указанного млекопитающего с таким количеством соединения настоящего изобретения, которого достаточно для ингибирования активности этой киназы в организме указанного млекопитающего. В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения представлены способы ингибирования активности киназы в организме человека путем взаимодействия указанного организма человека с таким количеством соединения настоящего изобретения, которого достаточно для ингибирования активности этой киназы в указанном организме человека. В некоторых вариантах воплощения % активности киназы после взаимодействия киназы с соединением настоящего изобретения составляет менее чем 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95 или 99% активности киназы в отсутствие указанной стадии взаимодействия.

В некоторых вариантах воплощения киназой является липидкиназа или протеинкиназа. В некоторых вариантах воплощения киназа выбрана из группы, состоящей из PI3 киназ, включающей различные изоформы, такие как PI3 киназа α , PI3 киназа β , PI3 киназа γ , PI3 киназа δ ; ДНК-ПК; mTor; Abl, VEGFR, рецептор эфрина B4 (EphB4); рецепторная тирозинкиназа ТЕК (HE2); FMS-связанная тирозинкиназа 3 (FLT-3); рецептор фактора роста тромбоцитов (PDGFR); RET; ATM; ATR; hSmg-1; Hck; Src; рецептор эпидермального фактора роста (EGFR); KIT; инсулиновый рецептор (IR) и IGFR. В настоящем изобретении дополнительно представлены способы модулирования активности PI3 киназы путем взаимодействия PI3 киназы с таким количеством соединения настоящего изобретения, которого достаточно для модулирования активности этой PI3 киназы. Модулированием может быть ингибирование или активация активности PI3 киназы. В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения представлены способы ингибирования активности PI3 киназы путем взаимодействия PI3 киназы с таким количеством соединения настоящего изобретения, которого достаточно для ингибирования активности этой PI3 киназы. В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения представлены способы ингибирования активности PI3 киназы. Такое ингибирование может иметь место в растворе, в клетке, экспрессирующей одну или более PI3 киназ, в ткани, включающей клетки, которые экспрессируют одну или более PI3 киназ, или в организме, экспрессирующем одну или более PI3 киназ. В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения представлены способы ингибирования активности PI3 киназы в организме животного (включая млекопитающее, такое как человек) путем взаимодействия указанного организма животного с таким количеством соединения настоящего изобретения, которого достаточно для ингибирования активности этой PI3 киназы в указанном организме животного.

Способность соединений настоящего изобретения лечить артрит может быть продемонстрирована на модели коллаген-индуцированного артрита на мышах [Kakimoto, et al., Cell. Immunol., 142:326-337

(1992)], на модели коллаген-индуцированного артрита на крысах [Knoerzer, et al., *Toxicol. Pathol.*, 25:13-19-(1997)], на модели адьювантного артрита на крысах [Halloran, et al., *Arthritis Rheum.*, 39:810-819 (1996)], на модели артрита, индуцированного оболочками стрептококковых клеток, на крысах [Schimmer, et al., *J. Immunol.*, 160:1466-1477 (1998)], или на модели ревматоидного артрита человека на SCID-мышцах [Oppenheimer-Marks, et al., *J. Clin. Invest.*, 101: 1261-1272(1998)].

Способность соединений настоящего изобретения лечить артрит Лайма может быть продемонстрирована по способу, описанному в публикации Gross, et al., *Science*, 218:703-706, (1998).

Способность соединений настоящего изобретения лечить астму может быть продемонстрирована на модели аллергической астмы на мышцах по способу, описанному в публикации Wegner, et al., *Science*, 247:456-459 (1990), или на модели неаллергической астмы на мышцах по способу, описанному в публикации Bloemen, et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 153:521-529 (1996).

Способность соединений настоящего изобретения лечить воспалительное поражение легких может быть продемонстрирована на модели кислород-индуцированного поражения легких на мышцах по способу, описанному в публикации Wegner, et al., *Lung*, 170:267-279 (1992), на модели поражения легких, индуцированного иммунным комплексом, на мышцах, по способу, описанному в публикации Mulligan, et al., *J. Immunol.*, 154:1350-1363 (1995), или на модели поражения легких, индуцированного кислотой, на мышцах, по способу, описанному в публикации Nagase, et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 154:504-510(1996).

Способность соединений настоящего изобретения лечить воспалительное заболевание кишечника может быть продемонстрирована на модели колита, индуцированного химическими веществами, на мышцах, по способу, описанному в публикации Bennett, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 280:988-1000 (1997).

Способность соединений настоящего изобретения лечить аутоиммунный диабет может быть продемонстрирована на модели на мышцах NOD по способу, описанному в публикации Hasagawa, et al., *Int. Immunol.*, 6:831-838 (1994), или на модели стрептозотоцин-индуцированного диабета на мышцах, по способу, описанному в публикации Hertold, et al., *Cell Immunol.*, 157:489-500 (1994).

Способность соединений настоящего изобретения лечить воспалительное поражение печени может быть продемонстрирована на модели поражения печени на мышцах, по способу, описанному в публикации Tanaka, et al., *J. Immunol.*, 151:5088-5095 (1993).

Способность соединений настоящего изобретения лечить воспалительное гломерулярное поражение может быть продемонстрирована на модели нефротоксического сывороточного нефрита на крысах, по способу, описанному в публикации Kawasaki, et al., *J. Immunol.*, 150: 1074-1083 (1993).

Способность соединений настоящего изобретения лечить энтерит, вызванный облучением, может быть продемонстрирована на модели абдоминальной иррадиации на крысах, по способу, описанному в публикации Panes, et al., *Gastroenterology*, 108:1761-1769 (1995).

Способность селективных ингибиторов P13K дельта лечить лучевой пневмонит может быть продемонстрирована на модели легочной иррадиации на мышцах, по способу, описанному в публикации Hallahan, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci (США)*, 94:6432-6437 (1997).

Способность соединений настоящего изобретения лечить реперфузионное поражение может быть продемонстрирована на изолированном сердце, по способу, описанному в публикации Tamiya, et al., *Immunopharmacology*, 29:53-63 (1995), или на анестезированных собаках, в соответствии с моделью, описанной в публикации Hartman, et al., *Cardiovasc. Res.*, 30:47-54 (1995).

Способность соединений настоящего изобретения лечить легочное реперфузионное поражение может быть продемонстрирована на модели реперфузионного поражения легочного аллогенного трансплантата на крысах, по способу, описанному в публикации DeMeester, et al., *Transplantation*, 62:1477-1485 (1996), или на модели отека легких на кроликах, по способу, описанному в публикации Horgan, et al., *Am. J. Physiol.*, 261:H1578-H1584 (1991).

Способность соединений настоящего изобретения лечить инсульт может быть продемонстрирована на модели приступа церебральной эмболии на кроликах, по способу, описанному в публикации Bowes, et al., *Exp. Neurol.*, 119:215-219 (1993), на модели ишемической реперфузии средней мозговой артерии на крысах, по способу, описанному в публикации Chopp, et al., *Stroke*, 25:869-875 (1994), или на модели обратимой спинномозговой ишемии на кроликах, по способу, описанному в публикации Clark, et al., *Neurosurg.*, 75:623-627 (1991).

Способность соединений настоящего изобретения лечить спазм мозговых сосудов может быть продемонстрирована на модели экспериментального вазоспазма на крысах, по способу, описанному в публикации Oshiro, et al., *Stroke*, 28:2031-2038 (1997).

Способность соединений настоящего изобретения лечить окклюзию периферийной артерии может быть продемонстрирована на модели ишемии/реперфузии скелетных мышц на крысах, по способу, описанному в публикации Gute, et al., *Mol. Cell Biochem.*, 179:169-187 (1998).

Способность соединений настоящего изобретения лечить отторжение трансплантата может быть продемонстрирована на модели отторжения сердечного аллотрансплантата на мышцах, по способу, описанному в публикации Isobe, et al., *Science*, 255:1125-1127 (1992), на модели почечной капсулы щитовидной железы на мышцах, по способу, описанному в публикации Talento, et al., *Transplantation*, 55:418-422

(1993), на модели ренального аллотрансплантата яванских макаков, по способу, описанному в публикации Cosimi, et al., *J. Immunol.*, 144:4604-4612 (1990), на модели аллотрансплантата нервов на крысах, по способу, описанному в публикации Nakao, et al., *Muscle Nerve*, 18:93-102 (1995), на модели кожного аллотрансплантата на мышах, по способу, описанному в публикации Gorzynski and Wojcik, *J. Immunol.*, 152:2011-2019 (1994), на модели роговичного аллотрансплантата на мышах, по способу, описанному в публикации He, et al., *Ophthalmol. Vis. Sci.*, 35:3218-3225 (1994), или на модели ксеногенной трансплантации островковых клеток поджелудочной железы, по способу, описанному в публикации Zeng, et al., *Transplantation*, 58:681-689 (1994).

Способность соединений настоящего изобретения лечить заболевание "трансплантат против хозяина" (GVHD) может быть продемонстрирована на модели летального GVHD на мышах, по способу, описанному в публикации Haming, et al., *Transplantation*, 52:842-845 (1991).

Способность соединений настоящего изобретения лечить раковые заболевания может быть продемонстрирована на модели метастаза лимфомы человека (на мышах), по способу, описанному в публикации Aoudjit, et al., *J. Immunol.*, 161:2333-2338 (1998).

Комбинированное лечение.

В настоящем изобретении представлены также способы комбинированного лечения, в которых используется известное средство модулирования других путей или другие компоненты тех же путей, или даже перекрывающиеся наборы целевых ферментов, в комбинации с соединением настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром, пролекарством, сольватом, гидратом или его производным. В одном аспекте такая терапия включает, но не ограничиваясь этим, комбинацию рассматриваемого соединения с химиотерапевтическими средствами, терапевтическими антителами и лучевым лечением, для обеспечения синергического или аддитивного терапевтического эффекта. В одном аспекте соединения или фармацевтические композиции настоящего изобретения могут давать синергическую или аддитивную эффективность при введении в комбинации с агентами, которые ингибируют выработку или активность IgE. Такая комбинация может снижать нежелательный эффект высокого уровня IgE, связанный с использованием одного или более ингибиторов PI3K δ , если возникает такой эффект. Это может быть особенно полезно при лечении аутоиммунных и воспалительных расстройств (AIPD), таких как ревматоидный артрит. Кроме того, введение ингибиторов PI3K δ или PI3K δ/γ настоящего изобретения в комбинации с ингибиторами mTOR также может демонстрировать синергию за счет усиленного ингибирования пути PI3K. В отдельном, но родственном аспекте настоящего изобретения представлено комбинированное лечение заболевания, связанного с PI3K δ , включающее введение ингибитора PI3K δ и агента, который ингибирует выработку или активность IgE. Для такого комбинирования применимы другие типичные ингибиторы PI3K δ , и они описаны, например, в патенте США № 6800620. Такое комбинированное лечение особенно полезно для лечения аутоиммунных и воспалительных заболеваний (AIPD), включая, но не ограничиваясь этим, ревматоидный артрит.

Агенты, ингибирующие выработку IgE, известны в данной области и включают, но не ограничиваясь этим, один или более из TEI-9874, 2-(4-(6-циклогексилокси-2-нафтилокси)фенилацетамид)бензойной кислоты, рапамицина, аналогов рапамицина (т.е. рапалогов), ингибиторов TORC1/mTORC1, ингибиторов mTORC2/TORC2, и любых других соединений, которые ингибируют TORC1/mTORC1 и mTORC2/TORC2. Агенты, которые ингибируют активность IgE, включают, например, анти-IgE антитела, такие как, например, омализумаб и TNX-901.

Для лечения аутоиммунных заболеваний, рассматриваемые соединения или фармацевтические композиции могут быть использованы в комбинации с обычно прописываемыми лекарствами, включая, но не ограничиваясь этим, Энбрел®, Ремикад®, Хумира®, Авонекс® и Ребиф®. Для лечения респираторных заболеваний, рассматриваемые соединения или фармацевтические композиции могут быть введены в комбинации с обычно прописываемыми лекарствами, включая, но не ограничиваясь, Ксолар®, Адвар®, Сингуляр® и Спирива®.

Соединения настоящего изобретения могут входить в композиции или вводиться пациенту в сочетании с другими средствами, которые действуют для облегчения симптомов воспалительных состояний, таких как энцефаломиелит, астма и другие заболевания, описанные в настоящем документе. Эти средства включают нестероидные противовоспалительные лекарства (NSAID), например, ацетилсалициловую кислоту; ибупрофен; напроксен; индометацин; набуметон; толметин и т.д. Для снижения воспаления и подавления активности иммунной системы используют кортикостероиды. Наиболее часто прописываемым лекарством этого типа является преднизон. Хлорохин (арален) или гидроксихлорохин (плаквенил) могут быть очень полезными для некоторых пациентов с волчанкой. Их наиболее часто прописывают при кожных и суставных симптомах волчанки. Азатиоприн (имуран) и циклофосфамид (цитоксан) подавляют воспаление и склонны к подавлению иммунной системы. Другие агенты, например, метотрексат и циклоспорин, используют для регуляции симптомов волчанки. Антикоагулянты используют для предотвращения быстрого свертывания крови. Их ассортимент варьируется от аспирина в очень низких концентрациях, который предотвращает слипание тромбоцитов, до гепарина/кумадина.

В другом аспекте настоящее изобретение относится также к фармацевтической композиции для ин-

гибирования аномального клеточного роста у млекопитающего, которая включает определенное количество соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарства, сольвата, гидрата или его производного, в комбинации с определенным количеством противоракового средства (например, химиотерапевтического средства). В настоящее время в данной области известно много химиотерапевтических средств, которые могут быть использованы в комбинации с соединениями настоящего изобретения.

В некоторых вариантах воплощения химиотерапевтические средства выбраны из группы, состоящей из митотических ингибиторов, алкилирующих агентов, антиметаболитов, интеркалирующих антибиотиков, ингибиторов фактора роста, ингибиторов клеточного цикла, ферментов, ингибиторов топоизомеразы, модификаторов биологической реакции, антигормонов, ингибиторов ангиогенеза и антиандрогенов. Не ограничивающими примерами являются химиотерапевтические средства, цитотоксичные агенты и непептидные низкомолекулярные вещества, такие как Гливек (иматиниба мезилат), Велкад (бортезомиб), Иресса (гефитиниб), Сприцел (дазатиниб) и Адриамицин, а также носители химиотерапевтических агентов. Не ограничивающие примеры химиотерапевтических средств включают алкилирующие агенты, такие как тиотепа и циклофосфамид (Цитоксан™); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, таких как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, включая алстретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилендифосфорамид и триметилломеламин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, холофосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлоретамин, мехлоретамин-оксида гидрохлорид, мелфалан, новембихин, фенестерин, преднимустин, трифосфамид, урамустин; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин, ранимустин; антибиотики, такие как аклациномицины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, калихеамицин, карабицин, карминомицин, карзинофилин, Казодек™, хромомицины, дактиномицин, даунорубин, деторубин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубин, эпирубин, эзорубин, идарубин, марцелломицин, митомицин, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицин, пепломицин, потфиروмицин, пурумицин, квеламицин, родорубин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-ФУ); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; пуриновые аналоги, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; пиримидиновые аналоги, такие как анцитабин, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флюксуридин, андрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпителиостанол, мепитиостан, тестолактон; антиадrenalные средства, такие как аминоклутетимид, митотан, трилостан; наполнители фолиевой кислоты, такие как фролиновая кислота; ацеглатон; альдофосфамида гликозид; аминоклевулиновая кислота; амсарин; бестрабуцил; бисантрен; эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; элфомитин; эллиптиния ацетат; этоглоцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лонидамин; митогуазон; митоксантрон; мопидамол; нитракрин; пентостатин; фенамет; пирарубин; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; PSK.R™; разоксан; сизофиран; спирогерманий; тенуазонозная кислота; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид ("Ара-С"); циклофосфамид; тиотепа; таксаны, например, паклитаксел (Таксол™, Bristol-Myers Squibb Oncology, Принстон, штат Нью-Джерси) и доцетаксел (Таксотер™, Rhone-Poulenc Roger, Антоний, Франция); ретиноевая кислота; эсперамицины; капецитабин; и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из вышеперечисленных. Также в качестве применимых химиотерапевтических средств улучшения клеток включены антигормональные средства, которые действуют для регуляции или ингибирования действия гормонов на опухоли, такие как антиэстрогены, включая, например, тамоксифен (Нолвадекс™), ралоксифен, ароматаза-ингибирующие 4(5)-имидазолы, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY 117018, онапристон и торемифен (Фарестон); и антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид (Казодек), лейпролид и гозерелин (Золадекс); хлорамбуцил; гемцитабин; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; платиновые аналоги, такие как цисплатин и карбоплатин; винбластин; платина; этопозид (VP-16); ифосфамид; митомицин С; митоксантрон; винкрестин; винорелбин; навелбин; новантрон; тенипозид; дауномицин; аминоклутетин; кселода; ибандронат; кампротецин-11 (ЦПТ-11); ингибитор топоизомеразы RFS 2000; диформетилорнитин (ДФМО), 17 α -этинилэстрадиол, диэтилстильбэстрол, тестостерон, преднизон, флюоксиместерон, мегестролацетат, метилпреднизолон, метил-тестостерон, преднизолон, триамцинолон, хлортрианизен, гидроксипрогестерон, аминоклутетимид, медроксипрогестеронацетат, ингибиторы матриксной металлопротеиназы, ингибиторы EGFR, ингибиторы Pan Her, ингибиторы VEGF, включая в качестве анти-VEGF антител такие, как Авастин и низкомолекулярные соединения, такие как ZD6474 и SU6668, ваталаниб, BAY-43-9006, SU11248, CP-547632 и CEP-7055. Также могут быть использованы анти-Her2 антитела (такие как Герцептин производства Genentech). Соответствующие ингибиторы EGFR включают гефитиниб, эрлотиниб и цетуксимаб. Ингибиторы Pan Her включают канертиниб, ЕКВ-569 и GW-572016. Дополнительные пригодные противораковые средства включают, но не ограничиваясь этим, ингибиторы Src, ингибиторы киназы MEK-1, ингибиторы киназы MAPK, ингибиторы киназы PI3 и ингибиторы PDGF,

такие как иматиниб. Также включены антиангиогенные и антивазкулярные средства, которые, нарушая приток крови к солидным опухолям, приводят раковые клетки в состояние покоя, лишая их питания. Может быть также использована кастрация, которая приводит андроген-зависимые карциномы в состояние отсутствия пролиферации. Также включены ингибиторы IGF1R, ингибиторы рецепторных и рецепторных тирозинкиназ и ингибиторы интегринового сигналинга. Дополнительные противораковые средства включают средства, стабилизирующие микротрубочки, 7-О-метилтиометилпаклитаксел (описанный в патенте США № 5646176), 4-дезацетил-4-метилкарбонатпаклитаксел, 3'-трет-бутил-3'-N-трет-бутилоксикарбонил-4-дезацетил-3'-дефенил-3'-N-дебензоил-4-О-метоксикарбонил-паклитаксел (описанный в публикации США серийного № 09/712352, зарегистрированной 14 ноября 2000 г.), С-4 метилкарбонат-паклитаксел, эпотилон А, эпотилон В, эпотилон С, эпотилон D, дезоксиэпотилон А, дезоксиэпотилон В, [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7-11-дигидрокси-8,8,10,12,16-пентаметил-3-[1-метил-2-(2-метил-4-тиазолил)этиленил]-4-аза-17-оксабицикло[14.1.0]гептадекан-5,9-дион (описанный в WO 99/02514), [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(аминометил)-4-тиазолил]-1-метилэтиленил]-7,11-дигидрокси-8,8,10,12,16-пентаметил-4-17-диоксабицикло[14.1.0]гептадекан-5,9-дион (описанный в патенте США № 6262094) и их производные; а также агенты, разрушающие микротрубочки. Также применимы ингибиторы CDK, антипролиферативный ингибитор клеточного цикла, эпидофиллотоксин; антинеопластический фермент; модификаторы биологического ответа; ингибиторы роста; антигормональные терапевтические средства; лейковорин; тегафур и гематопоэтические факторы роста.

Дополнительные цитотоксические средства включают гексаметилмеламин, идатрексат, L-аспарагиназу, камптотецин, топотекан, пиридобензоиндолные производные, интерфероны и интерлейкины. При необходимости, соединения или фармацевтические композиции настоящего изобретения могут быть использованы в комбинации с обычно прописываемыми противораковыми лекарствами, такими как Герцептин®, Авастин®, Эрбитукс®, Ритуксан®, Таксол®, Аримидекс®, Таксотер® и Велкейд®.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу применения соединений или фармацевтической композиции в комбинации с лучевой терапией для замедления аномального клеточного роста или лечения гиперпролиферативного расстройства у млекопитающего. Методики применения лучевой терапии известны в данной области, и эти методики могут быть использованы в комбинированной терапии, описанной в настоящем документе. Введение соединения настоящего изобретения в этой комбинированной терапии может быть определено так, как описано в настоящем документе.

Лучевая терапия может быть использована одним из нескольких способов, или комбинацией способов, включая, без ограничения, терапию внешними лучами, терапию внутреннего облучения, излучение имплантируемых источников, стереотактическую радиохирургию, системную лучевую терапию, радиотерапию и постоянную или временную интерстициальную брахитерапию. Термин "брахитерапия", используемый в настоящем документе, относится к лучевой терапии, которая осуществляется при помощи пространственно ограниченного радиоактивного материала, внедренного в организм в месте опухоли или возле нее, или в другой участок пролиферативного заболевания ткани. Подразумевается, что этот термин включает, без ограничения, воздействие радиоактивных изотопов (например, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32 и радиоактивных изотопов Lu). Соответствующие источники радиации для использования в качестве средств, изменяющих клетку, в настоящем изобретении включают твердые вещества и жидкости. В качестве не ограничивающего примера, источником радиации может быть радионуклид, такой как I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 в качестве твердого источника, I-125 в качестве жидкого источника, или другие радионуклиды, испускающие протоны, бета-частицы, гамма-излучение или другие терапевтические лучи. Радиоактивным материалом также может быть жидкость, полученная из любых 5 растворов радионуклидаов, например, раствора I-125 или I-131, или эта радиоактивная жидкость может быть получена с использованием суспензии соответствующей жидкости, содержащей небольшие частицы твердых радионуклидов, таких как Au-198, Y-90. Более того, радионуклид(ы) может быть внедрен в гель или радиоактивные микросферы. Не ограничиваясь какой-либо теорией, соединения настоящего изобретения могут воздействовать на аномальные клетки, более чувствительные к лечению радиацией, в целях уничтожения и/или ингибирования роста таких клеток. Соответственно, настоящее изобретение дополнительно относится к способу сенсibilизации аномальных клеток в организме млекопитающего к лечению радиацией, который включает введение этому млекопитающему такого количества соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарства, сольвата, гидрата или производного, которое является эффективным для сенсibilизации аномальных клеток к лечению радиацией. Количество соединения, соли или сольвата в этом способе может быть определено в соответствии со средствами определения эффективных количеств таких соединений, описанными в настоящем документе.

Соединения или фармацевтические композиции настоящего изобретения могут быть использованы в комбинации с определенным количеством одного или более веществ, выбранных из агентов антиангиогенеза, ингибиторов сигнальной трансдукции и антипролиферативных агентов.

Агенты антиангиогенеза, такие как ингибиторы MMP-2 (матрикс-металлопротеиназы 2), ингибиторы MMP-9 (матрикс-металлопротеиназы 9) и ингибиторы COX-11 (циклооксигеназы 11) могут быть использованы в сочетании с соединением настоящего изобретения и фармацевтическими композициями,

описанными в настоящем документе. Примеры пригодных ингибиторов СОХ-11 включают Целебрекс™ (алекоксиб), валдекоксиб и рофекоксиб. Примеры пригодных ингибиторов матрикс-металлопротеиназы описаны в публикациях WO 96/33172 (опубликованной 24 октября 1996 г.), WO 96/27583 (опубликованной 7 марта 1996 г.), заявке на Европейский патент № 97304971.1 (поданной 8 июля 1997 г.), заявке на Европейский патент № 99308617.2 (поданной 29 октября 1999 г.), WO 98/07697 (опубликованной 26 февраля 1998 г.), WO 98/03516 (опубликованной 29 января 1998 г.), WO 98/34918 (опубликованной 13 августа 1998 г.), WO 98/34915 (опубликованной 13 августа 1998 г.), WO 98/33768 (опубликованной 6 августа 1998 г.), WO 98/30566 (опубликованной 16 июля 1998 г.), заявке на Европейский патент № 606046 (опубликованной 13 июля 1994 г.), публикации Европейского патента 931788 (опубликованной 28 июля 1999 г.), WO 90/05719 (опубликованной 31 мая 1990 г.), WO 99/52910 (опубликованной 21 октября 1999 г.), WO 99/52889 (опубликованной 21 октября 1999 г.), WO 99/29667 (опубликованной 17 июня 1999 г.), заявке на Международный патент PCT № PCT/IB98/01113 (поданной 21 июля 1998 г.), заявке на Европейский патент № 99302232.1 (поданной 25 марта 1999 г.), заявке на патент Великобритании № 9912961.1 (поданной 3 июня 1999 г.), предварительной заявке на патент США № 60/148464 (поданной 12 августа 1999 г.), патенте США 5863949 (выданном 26 января 1999 г.), патенте США 5861510 (выданном 19 января 1999 г.) и публикации Европейского патента 780386 (опубликованной 25 июня 1997 г.), которые включены в настоящую заявку путем ссылки в полном объеме. Предпочтительными ингибиторами MMP-2 и MMP-9 являются ингибиторы, которые слабо ингибируют или не ингибируют MMP-1. Более предпочтительными являются те, которые селективно ингибируют MMP-2 и/или MMP-9 по сравнению с другими матрикс-металлопротеиназами (т.е. MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 и MMP-13). Некоторыми конкретными примерами ингибиторов MMP, применимых в настоящем изобретении, являются AG-3340, RO 32-3555 и RS 13-0830.

Настоящее изобретение относится также к способу и к фармацевтической композиции для лечения сердечно-сосудистого заболевания у млекопитающего, который включает определенное количество соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарства, сольвата, гидрата или производного, или его производного, меченого изотопом, и определенное количество одного или более терапевтических агентов, используемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Примерами для применения при лечении сердечно-сосудистых заболеваний являются антитромбозные агенты, например, простаглицлин и салицилаты, тромболитические агенты, например, стрептокиназа, урокиназа, активатор плазминогена ткани (ТРА) и анизолированный активатор комплекса плазминогена и стрептокиназы (APSAC), антитромбоцитные агенты, например, ацетилсалициловая кислота (ASA) и клопидрогель, сосудорасширяющие средства, например, нитраты, леарства, блокирующие кальциевый канал, антипролиферативные агенты, например, колхицин и алкилирующие агенты, интеркалирующие агенты, факторы модуляции роста, такие как интерлейкины, трансформационный бета-фактор роста и родственные тромбоцитные производные факторы роста, моноклональные антитела, направленные против факторов роста, противовоспалительные средства, как стероидные, так и нестероидные, и другие средства, которые могут модулировать тонус сосудов, функцию, артериосклероз и реакцию заживления на повреждение сосуда или органа после вмешательства. Также в комбинации могут быть включены антибиотики или покрытия, включенные в настоящее изобретения. Кроме того, покрытия могут быть использованы для фокусной терапевтической доставки на стенку сосуда. При внедрении активного агента в набухающий полимер, активный агент высвобождается при набухании этого полимера.

Другие типичные терапевтические средства, пригодные для комбинированной терапии, включают, но не ограничиваясь этим, агенты, описанные выше, лучевую терапию, гормональные антагонисты, гормоны и их рилизинг-факторы, тиреоидные и антитиреоидные лекарства, эстрогены и прогестины, андрогены, адренокортикотропные гормоны; адренокортикоидные стероиды и их синтетические аналоги; ингибиторы синтеза и действия адренокортикоидных гормонов, инсулин, пероральные гипогликемические агенты, и фармакологию эндокринной поджелудочной железы, агенты, действующие на кальцификацию и ремоделирование кости: кальций, фосфат, паратиреоидный гормон, витамин D, кальцитонин, витамины, такие как водорастворимые витамины, комплекс витаминов В, аскорбиновая кислота, жирорастворимые витамины, витамины А, К и Е, факторы роста, цитокины, хемокины, агонисты и антагонисты мускариновых рецепторов; агенты антихолинэстеразы; агенты, действующие на нервно-мышечные соединения и/или вегетативные ганглии; катехоламины, симпатомиметические лекарства и агонисты или антагонисты адренерических рецепторов; и агонисты и антагонисты рецепторов 5-гидрокситриптамина (5-НТ, серотонин).

Терапевтические агенты также включают средства против боли и воспаления, такие как гистамин и антагонисты гистамина, брадикинин и антагонисты брадикинина, 5-гидрокситриптамин (серотонин), липидные вещества, полученные при биотрансформации продуктов селективного гидролиза мембранных фосфолипидов, эйкозаноиды, простагландины, тромбоксаны, лейкотриены, аспирин, нестероидные противовоспалительные средства, обезболивающие-жаропонижающие средства, агенты, ингибирующие синтез простагландинов и тромбоксанов, селективные ингибиторы индуцируемой циклооксигеназы, селективные ингибиторы индуцируемой циклооксигеназы-2, физиологически активные вещества, гормоны пара-

крина, соматостатин, гастрин, цитокины, опосредующие взаимодействия, входящие в гуморальные и клеточные иммунные реакции, липид-производные физиологически активные вещества, эйкозаноиды, β -адренергические агонисты, ипратропий, глюкокортикоиды, метилксантины, блокираторы натриевого канала, агонисты опиоидного рецептора, блокаторы кальциевого канала, стабилизаторы мембран и ингибиторы лейкотриена.

Дополнительные терапевтические средства, рассмотренные в настоящем документе, включают диуретики, вазопрессин, агенты, действующие на удержание воды в почках, реннин, ангиотензин, агенты, пригодные для лечения ишемии миокарда, антигипертензивные средства, ингибиторы ферментов, преобразующих ангиотензин, антагонисты β -адренергического рецептора, средства для лечения гиперхолестеринемии и средства для лечения дислипидемии.

Другие рассмотренные терапевтические средства включают лекарства, используемые для регуляции желудочной кислотности, агенты для лечения пептической язвы, агенты для лечения желудочно-пищеводного рефлюкса, прокинетические агенты, противорвотные средства, агенты, используемые при синдроме раздраженной толстой кишки, средства, используемые при диарее, средства, используемые при запоре, средства, используемые при воспалительной болезни кишечника, средства, используемые при желчной болезни, средства, используемые при панкреатическом заболевании. Терапевтические средства, используемые для лечения протозойных инфекций, препараты для лечения малярии, амебиаза, лямблиоза, трихомониаза, трипаносомоза, и/или лейшманиоза, и/или препараты, используемые в химиотерапии гельминтозов. Другие терапевтические агенты включают противомикробные средства, сульфонамиды, триметоприм-сульфаметоксазол-хинолоны и агенты против инфекций мочевыводящих путей, пенициллины, цефалоспорины и другие, β -лактамы антибиотики, агенты, содержащие аминогликозиды, ингибиторы синтеза белка, лекарства, используемые в химиотерапии туберкулеза, комплексного заболевания *Mycobacterium avium* и проказы, противогрибковые средства, противовирусные средства, включая неретровирусные средства и антиретровирусные агенты.

Примеры терапевтических антител, которые могут комбинироваться с соединениями настоящего изобретения, включают, но не ограничиваясь этим, антирецепторные антитела тирозин-киназы (цетуксимаб, панитумумаб, трастузумаб), анти-CD20 антитела (ритуксимаб, тозитумомаб) и другие антитела, такие как алемтузумаб, бевацизумаб и гемтузумаб.

Более того, в представленных в настоящем документе способах подразумеваются терапевтические агенты, используемые для иммуномодулирования, такие как иммуномодуляторы, иммуноподавляющие агенты, толерогены и иммуностимулирующие средства. Кроме того, терапевтические агенты, действующие на кровь и кроветворные органы, гематопоэтические средства, факторы роста, минералы и витамины, антикоагулянты, тромболитические и антитромбоцитарные лекарства. Дополнительные терапевтические средства, которые могут комбинироваться с рассматриваемым соединением, можно найти в публикации Goodman и Gilman "The Pharmacological Basis of Therapeutics", десятое издание, под редакцией Hardman, Limbird и Gilman, или в публикации Physician's Desk Reference, которые включены в настоящую заявку путем ссылки в полном объеме.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть использованы в комбинации с агентами, описанными в настоящем документе, или с другими пригодными агентами, в зависимости от состояния, подлежащего лечению. Поэтому в некоторых вариантах воплощения, соединения настоящего изобретения вводят совместно с другими агентами, описанными выше. При использовании в комбинированной терапии, соединения, описанные в настоящем документе, могут быть введены со вторым агентом совместно или по отдельности. Комбинированное введение может включать одновременное введение двух агентов в одной лекарственной форме, одновременное введение в отдельных лекарственных формах и раздельное введение. То есть соединение, описанное в настоящем документе, и любой из агентов, описанных выше, могут быть смешаны в одной лекарственной форме и вводиться одновременно. Альтернативно, соединение настоящего изобретения и любой из агентов, описанных выше, могут вводиться одновременно, при этом оба агента присутствуют в виде отдельных композиций. В другой альтернативе, соединение настоящего изобретения может быть введено непосредственно перед введением любого из агентов, описанных выше, или наоборот. В протоколе раздельного введения соединения настоящего изобретения и любой из агентов, описанных выше, могут быть введены с интервалом в несколько минут, или в несколько часов, или в несколько дней.

Способы настоящего изобретения могут включать введение селективного ингибитора Р13-киназы δ вместе с одним или более другими агентами, которые усиливают активность этого ингибитора или дополняют его активность или применение при лечении. Такие дополнительные факторы и/или агенты могут давать усиленный или даже синергетический эффект при введении с селективным ингибитором Р13-киназы δ , или минимизировать побочные эффекты.

В одном варианте воплощения способы настоящего изобретения могут включать введение композиций, включающих селективный ингибитор Р13-киназы δ настоящего изобретения, с определенным цитокином, лимфокином, другим гематопоэтическим фактором, тромболитическим или антитромботическим фактором, или противовоспалительным средством до, во время или после введения селективного

ингибитора PI3-киназы δ . Специалист в данной области может легко определить, будет ли определенный цитокин, лимфокин, гематопоэтический фактор, тромболитический или антитромботический фактор, и/или противовоспалительный агент усиливать или дополнять действие или применение селективного ингибитора PI3-киназы δ при лечении. Более конкретно, и без ограничений, способы настоящего изобретения могут включать введение селективного ингибитора PI3-киназы δ с одним или более из TNF, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IFN, G-CSF, Meg-CSF, GM-CSF, тромбопоэтина, фактора стволовых клеток и эритропоэтина. Композиции по настоящему изобретению могут также включать другие известные ангиопоэтины, такие как Ang-2, Ang4 и Ang-Y, факторы роста, такие как костный морфогенный белок-1, костный морфогенный белок-2, костный морфогенный белок-3, костный морфогенный белок-4, костный морфогенный белок-5, костный морфогенный белок-6, костный морфогенный белок-7, костный морфогенный белок-8, костный морфогенный белок-9, костный морфогенный белок-10, костный морфогенный белок-11, костный морфогенный белок-12, костный морфогенный белок-13, костный морфогенный белок-14, костный морфогенный белок-15, рецептор костного морфогенного белка IA, рецептор костного морфогенного белка IB, мозговой нейротрофический фактор, мерцательный нейтрофильный фактор, рецептор мерцательного нейтрофильного фактора α , цитокин-индуцированный нейтрофильный хемотактический фактор 1, цитокин-индуцированный нейтрофильный хемотактический фактор 2 альфа, цитокин-индуцированный нейтрофильный хемотактический фактор 2 бета, бета эндотелиальный фактор клеточного роста, эндотелин 1, эпидермальный фактор роста, эпителиальный нейтрофильный аттрактант, фибробластный фактор роста 4, фибробластный фактор роста 5, фибробластный фактор роста 6, фибробластный фактор роста 7, фибробластный фактор роста 8, фибробластный фактор роста 8b, фибробластный фактор роста 8c, фибробластный фактор роста 9, фибробластный фактор роста 10, кислотный фибробластный фактор роста, основной фибробластный фактор роста, рецептор $\alpha 1$ нейтрофильного фактора, полученный из глиальной клеточной линии, рецептор $\alpha 2$ нейтрофильного фактора, полученный из глиальной клеточной линии, белок, связанный с ростом, белок α , связанный с ростом, белок бета, связанный с ростом, белок гамма., связанный с ростом, гепарин-связанный эпидермальный фактор роста, гепатоцитарный фактор роста, рецептор гепатоцитарного фактора роста, инсулин-подобный фактор роста I, рецептор инсулин-подобного фактора роста, инсулин-подобный фактор роста II, связывающий белок инсулин-подобного фактора роста, фактор роста кератиноцитов, ингибирующий фактор лейкемии, альфа-рецептор ингибирующего фактора лейкемии, фактор роста нервов, рецептор фактора роста нервов, нейротрофин-3, нейротрофин-4, фактор роста плаценты, фактор роста плаценты 2, фактор роста эндотелиальных клеток из тромбоцитов, фактор роста из тромбоцитов, цепь фактора роста A из тромбоцитов, фактор роста AA из тромбоцитов, фактор роста AB из тромбоцитов, цепь фактора роста B из тромбоцитов, фактор роста BB из тромбоцитов, рецептор фактора роста α из тромбоцитов, рецептор фактора роста бета из тромбоцитов, стимулирующий фактор роста пре-B-клеток, фактор стволовых клеток, рецептор фактора стволовых клеток, трансформирующий фактор роста альфа, трансформирующий фактор роста бета, трансформирующий фактор роста бета 1, трансформирующий фактор роста бета 1.2, трансформирующий фактор роста бета 2, трансформирующий фактор роста бета 3, трансформирующий фактор роста бета 5, латентный трансформирующий фактор роста бета 1, связывающий белок трансформирующего фактора роста бета I, связывающий белок трансформирующего фактора роста бета II, связывающий белок трансформирующего фактора роста бета III, рецептор фактора некроза опухоли типа I, рецептор фактора некроза опухоли типа II, активирующий плазминогенный рецептор урокиназного типа и химерные белки, а также их биологически и иммунологически активные фрагменты.

В следующей общей методологии, описанной в настоящем документе, представлен способ и методика получения и использования соединения настоящего изобретения, которые являются скорее иллюстративными, чем ограничивающими. Также могут быть разработаны дополнительные модификации представленной методологии и дополнительные новые способы для достижения и осуществления целей настоящего изобретения. Соответственно, следует понимать, что могут быть и другие варианты воплощения, которые входят в общую идею и рамки настоящего изобретения, как определено в представленном здесь описании.

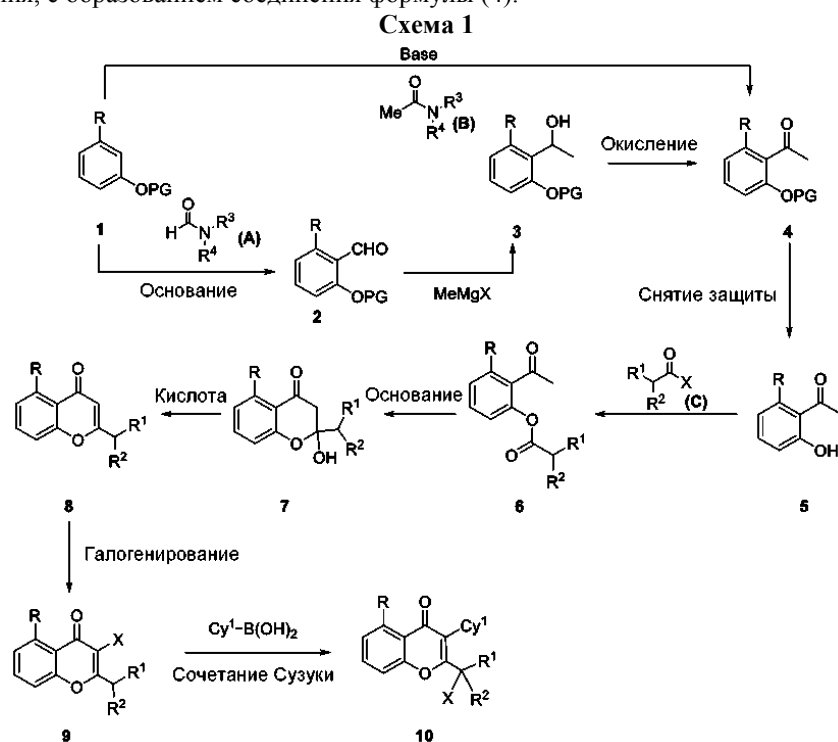
Типичные соединения настоящего изобретения включают соединения, указанные выше в табл. 1, а также их фармацевтически приемлемые соли. Настоящее изобретение не следует толковать, как ограничивающееся ими.

Общий способ получения соединений настоящего изобретения.

Соединения настоящего изобретения могут быть получены по следующим способам. Если не указано иное, то все переменные (например, R, R¹, R², Li, Cy¹ и Cy²), при использовании в представленных ниже формулах, следует понимать как представляющие те группы, которые описаны выше в отношении формулы (I). Эти способы могут быть точно также использованы для других соединений формулы, представленной выше в настоящем документе, с модификациями или без них.

Схема 1. На этой схеме представлен синтетический путь для получения соединения формулы (10), в котором все переменные являются такими, как описано выше в настоящем документе. Соединение фор-

мулы (10) затем может быть преобразовано в заданные соединения настоящего изобретения, как представлено ниже на схемах 2 и 3. Соединение формулы (1), в котором PG является защитной группой, такой как алкиловая группа, может взаимодействовать с соединением формулы (A), в котором R³ и R⁴ могут быть алкиловыми или алкоксигруппами, в присутствии соответствующего основания, такого как н-бутиллитий или диизопропиламид лития, с образованием соединения формулы (2). Соединение формулы (2) может взаимодействовать с метиловым реактивом Гриньяра, таким как метилмагния йодид, с образованием соединения формулы (3), которое может быть окислено при помощи окислителя, такого как дихромат пиридиния, с образованием соединения формулы (4).

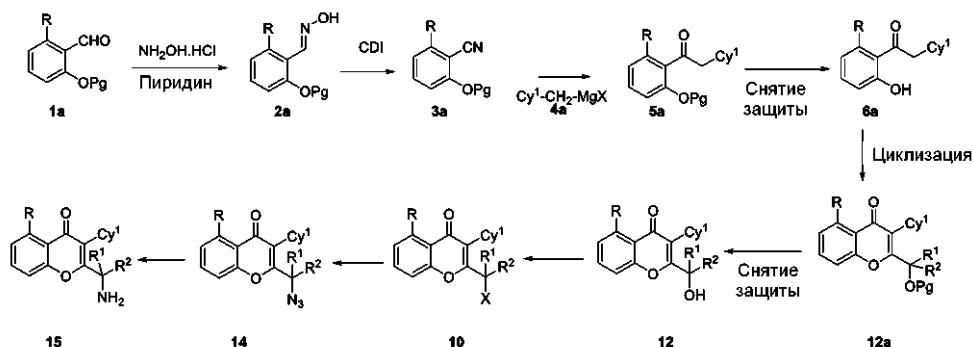


Соединение формулы (1) также может взаимодействовать с соединением формулы (B), в котором R³ и R⁴ могут быть алкиловыми или алкоксигруппами, в присутствии соответствующего основания, такого как н-бутиллитий или диизопропиламид лития, с образованием соединения формулы (4). С соединения формулы (4) может быть снята защита с образованием соединения формулы (5) с использованием соответствующего реагента, такого как трибромид бора или хлорид алюминия. Соединение формулы (5) может быть ацилировано соединением формулы (C) в присутствии соответствующего основания, такого как пиридин, с образованием соединения формулы (6). Соединение формулы (6) может быть подвергнуто перегруппировке Бейкера-Венкатарамана при обработке соответствующим основанием, таким как триалкиламин, диалкиламид лития или дисилиламид лития, например, гексаметилдисилазидом лития, с образованием соединения формулы (7). Соединение формулы (7) может взаимодействовать с кислотой, такой как хлороводородная кислота, с образованием соединения формулы (8). Соединение формулы (8) может быть галогенировано с образованием соединения формулы (9), в котором X является галогеном, путем взаимодействия с галогенирующим агентом, таким как бром или N-бромсукцинимид. Соединение формулы (9) может быть преобразовано с образованием соединения формулы (10) путем взаимодействия с бороновой кислотой формулы Cy¹-B(OH)₂, где Cy¹ является арилом или гетероарилом, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетраakis-(трифенилфосфин)палладий(0), и основания, такого как карбонат натрия.

Схема 1A. На этой схеме представлен синтетический путь для получения соединения формулы (10), (12), (14) и (15), где все переменные являются такими, как описано выше в настоящем документе, соединение формулы (10), (12), (14) и (15) затем может быть преобразовано в заданные соединения настоящего изобретения, как представлено ниже на схемах 2, 3 или 4.

На этой схеме представлен синтетический путь для получения соединения формулы (I), в котором все переменные являются такими, как описано выше в настоящем документе.

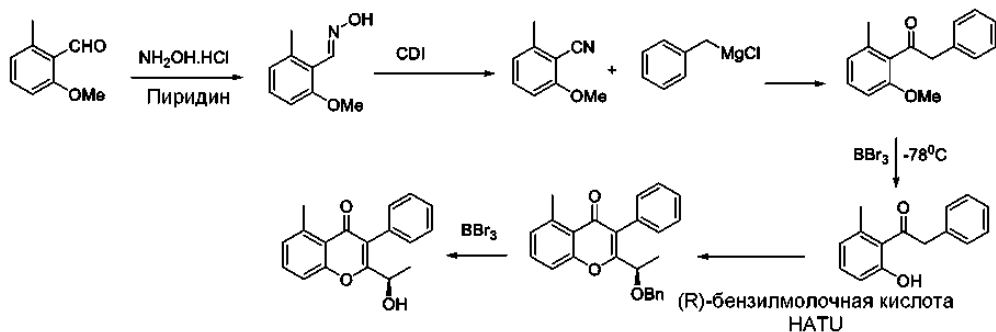
Схема 1А



Соединение формулы (1а), в котором PG является защитной группой, такой как алкиловая группа, может взаимодействовать с гидрохлоридом гидроксиламина с образованием соединения формулы (2а). Соединение формулы (2а) может взаимодействовать с N,N' -карбонилдиимидазолом с образованием соединения формулы (3а). Соединение формулы (3а) может взаимодействовать с соединением формулы (4а) с образованием соединения формулы (5а). С соединения формулы (5а) может быть снята защита до соединения формулы (6а) с использованием соответствующего реагента, такого как трибромид бора или хлорид алюминия. Соединение формулы (6а) может быть циклизовано бензилмолочной кислотой до соединения формулы (12а). С соединения формулы (12а) может быть снята защита до соединения формулы (12) с использованием соответствующего реагента, такого как трибромид бора или хлорид алюминия. Соединение формулы (12) может взаимодействовать с галогенидами фосфора с образованием соединения формулы (10). Соединение формулы (10) может взаимодействовать с азидом натрия с образованием соединения формулы (14). Соединение формулы (14) может быть преобразовано с образованием соединения формулы (15) реакцией с трифенилфосфином.

Иллюстрация схемы 1А.

Стадия 1.



Стадия 2.

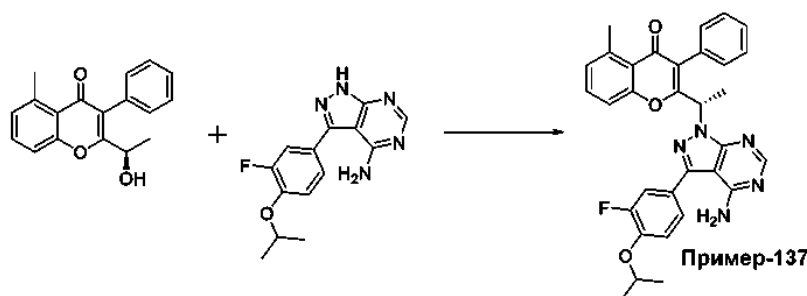
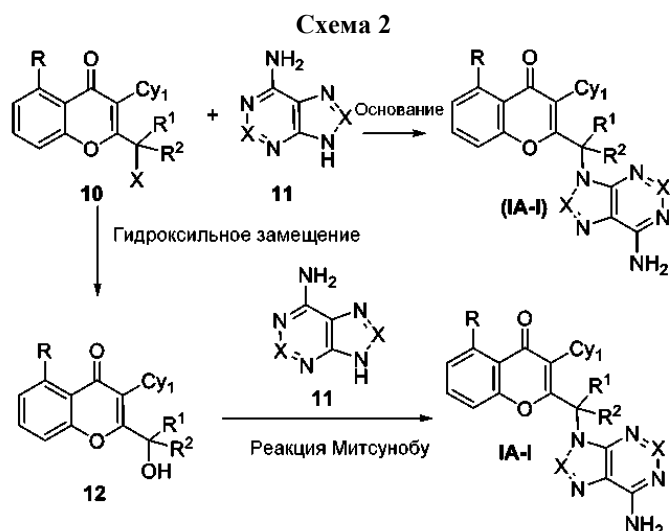


Схема 2. На этой схеме представлен синтетический путь для получения соединения формулы (IA-II) из соединения формулы (10), в котором все переменные являются такими, как описано выше в настоящем документе.



Соединение формулы (10) может взаимодействовать с соединением формулы (11) в присутствии основания, такого как карбонат металла, например, карбоната калия, с образованием соединения формулы (IA-I). Альтернативно соединение формулы (10) может быть преобразовано в соединение формулы (12) реакцией с соответствующим реагентом, таким как диметилсульфоксид. Соединение формулы (12) может подвергаться реакции Митсунобу с соединением формулы (11) в присутствии диалкилазодикарбоксилата и триарилфосфина, такого как трифенилфосфин, с образованием соединения формулы (IA-I).

Схема 3. На этой схеме представлен синтетический путь для получения соединения формулы (IA-II) из соединения формулы (10), в котором все переменные являются такими, как описано выше в настоящем документе.

Соединение формулы (10) может взаимодействовать с соединением формулы (11a) в присутствии основания, такого как карбонат металла, например, карбоната калия, с образованием соединения формулы (IA-II). Альтернативно соединение формулы (10) может быть преобразовано в соединение формулы (12) реакцией с соответствующим реагентом, таким как диметилсульфоксид. Соединение формулы (12) может подвергаться реакции Митсунобу с соединением формулы (11a) в присутствии диалкилазодикарбоксилата и триарилфосфина, такого как трифенилфосфин, с образованием соединения формулы (IA-II).

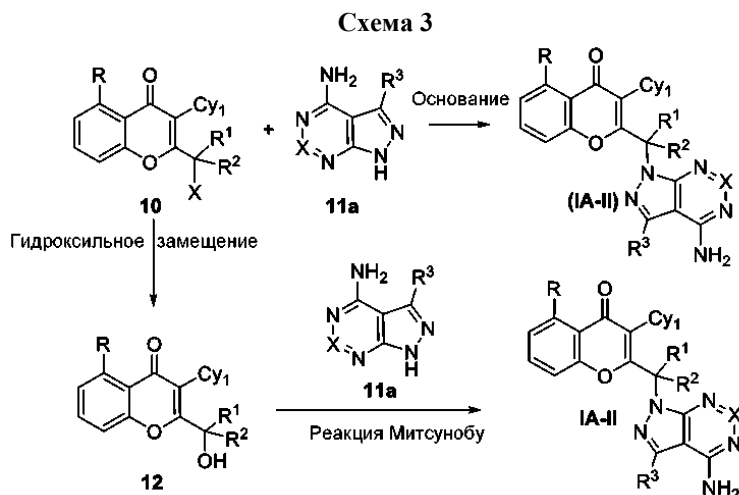
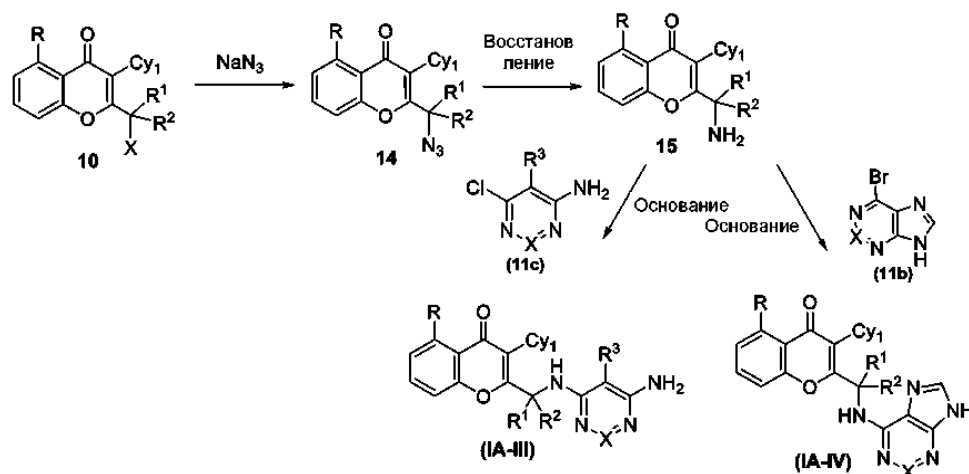


Схема 4. На этой схеме представлен синтетический путь для получения соединения формулы (IA-IV) из соединения формулы (10), в котором все переменные являются такими, как описано выше в настоящем документе.

Схема 4


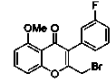
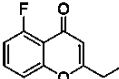
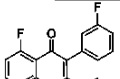
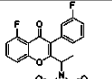

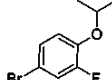
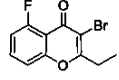
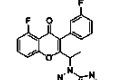
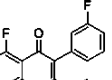

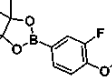
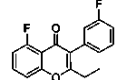
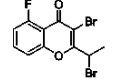
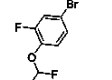

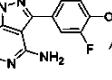
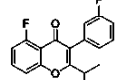
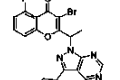
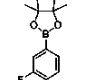

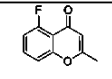
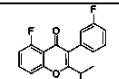
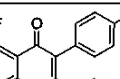
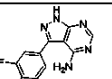

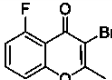
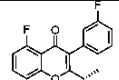
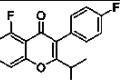
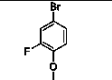



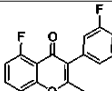
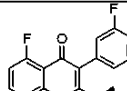
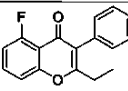
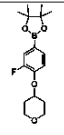
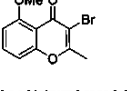
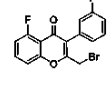
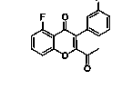
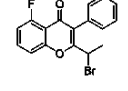

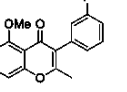
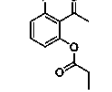
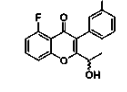
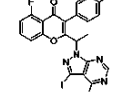

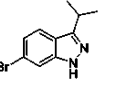
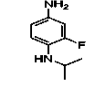
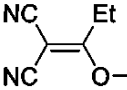
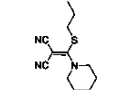

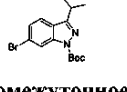
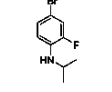
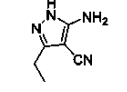
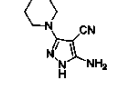

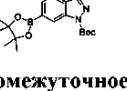
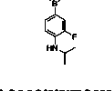
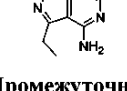
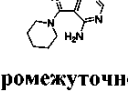

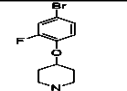
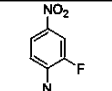
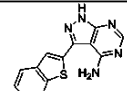
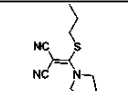

Соединение формулы (10) может взаимодействовать с азидом металла, таким как азид натрия, с образованием соединения формулы (14), которое может быть восстановлено до соединения формулы (15) с использованием способов, известных специалистам в данной области техники. Соединение формулы (15) может взаимодействовать с соединением формулы (11b) или (11c) в присутствии соответствующего основания, такого как N-этилдиизопропиламин, с образованием, соответственно, соединения формул (IA-IV) и (IA-III).

Такие же методики с определенными модификациями, известными специалистам в данной области, могут быть использованы для синтеза соединения формулы (I) и (IA), где все переменные следует понимать как представляющие те группы, которые описаны выше в отношении формулы (I) и (IA), с использованием соответствующих промежуточных соединений и реагентов. Экспериментальная часть.

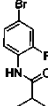
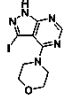
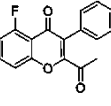
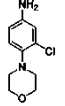
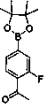
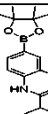
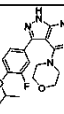
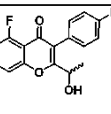
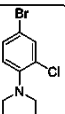
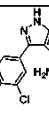
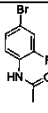
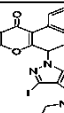
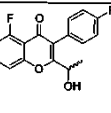
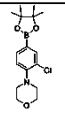
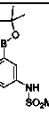
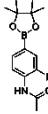
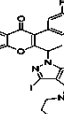
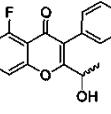
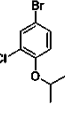
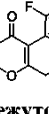
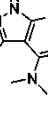
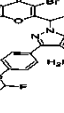
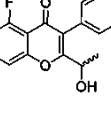
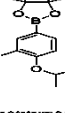
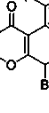
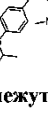
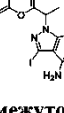
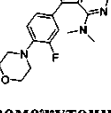

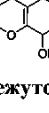
Примеры и препараты, представленные ниже, дополнительно иллюстрируют и служат примером соединений настоящего изобретения и способов получения таких соединений. Следует понимать, что рамки настоящего изобретения никоим образом не ограничиваются рамками следующих примеров и препаратов. В следующих примерах молекулы с одним хиральным центром, если не указано иное, существуют в виде рацемической смеси. Молекулы с двумя или более хиральными центрами, если не указано иное, существуют в виде рацемической смеси диастереомеров. Отдельные энантимеры/диастереомеры могут быть получены по способам, известным специалистам в данной области.

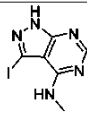
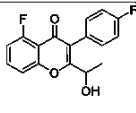
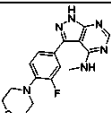
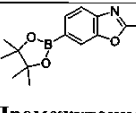
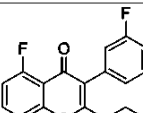
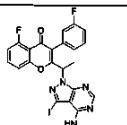
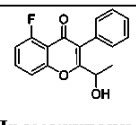
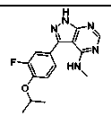
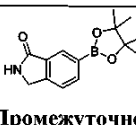
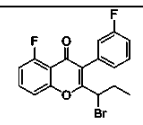
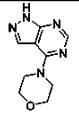
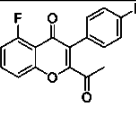
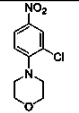
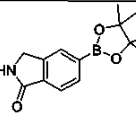
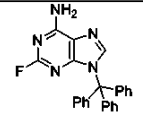
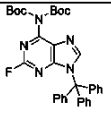
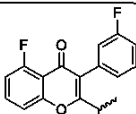
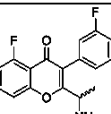
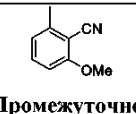
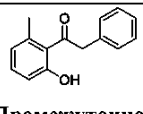
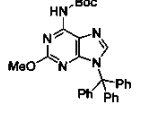
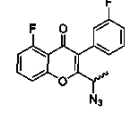
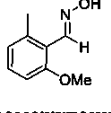
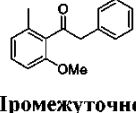
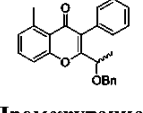
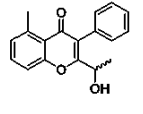
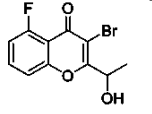
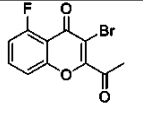
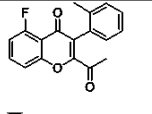
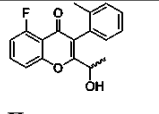
Список промежуточных соединений

 Промежуточное соединение 1	 Промежуточное соединение 10	 Промежуточное соединение 19	 Промежуточное соединение 26	 Промежуточное соединение 35
 Промежуточное соединение 2	 Промежуточное соединение 11	 Промежуточное соединение 20	 Промежуточное соединение 27	 Промежуточное соединение 36
 Промежуточное соединение 3	 Промежуточное соединение 12	 Промежуточное соединение 21	 Промежуточное соединение 28	 Промежуточное соединение 37
 Промежуточное соединение 4	 Промежуточное соединение 13	 Промежуточное соединение 22	 Промежуточное соединение 29	 Промежуточное соединение 38
 Промежуточное соединение 5	 Промежуточное соединение 14	 Промежуточное соединение 23	 Промежуточное соединение 30	 Промежуточное соединение 39
 Промежуточное соединение 6	 Промежуточное соединение 15	 Промежуточное соединение 23a	 Промежуточное соединение 31	 Промежуточное соединение 40

 Промежуточное соединение 7	 Промежуточное соединение 16	 Промежуточное соединение 23b	 Промежуточное соединение 32	 Промежуточное соединение 41
 Промежуточное соединение 8	 Промежуточное соединение 17	 Промежуточное соединение 24	 Промежуточное соединение 33	 Промежуточное соединение 42
 Промежуточное соединение 9	 Промежуточное соединение 18	 Промежуточное соединение 25	 Промежуточное соединение 34	 Промежуточное соединение 43
 Промежуточное соединение 44	 Промежуточное соединение 54	 Промежуточное соединение 64	 Промежуточное соединение 74	 Промежуточное соединение 84
 Промежуточное соединение 45	 Промежуточное соединение 55	 Промежуточное соединение 65	 Промежуточное соединение 75	 Промежуточное соединение 85
 Промежуточное соединение 46	 Промежуточное соединение 56	 Промежуточное соединение 66	 Промежуточное соединение 76	 Промежуточное соединение 86
 Промежуточное соединение 47	 Промежуточное соединение 57	 Промежуточное соединение 67	 Промежуточное соединение 77	 Промежуточное соединение 87

Промежуточное соединение 48	Промежуточное соединение 58	Промежуточное соединение 68	Промежуточное соединение 78	Промежуточное соединение 88
Промежуточное соединение 49	Промежуточное соединение 59	Промежуточное соединение 69	Промежуточное соединение 79	Промежуточное соединение 89
Промежуточное соединение 50	Промежуточное соединение 60	Промежуточное соединение 70	Промежуточное соединение 80	Промежуточное соединение 90
Промежуточное соединение 51	Промежуточное соединение 61	Промежуточное соединение 71	Промежуточное соединение 81	Промежуточное соединение 91
Промежуточное соединение 52	Промежуточное соединение 62	Промежуточное соединение 72	Промежуточное соединение 82	Промежуточное соединение 92
Промежуточное соединение 53	Промежуточное соединение 63	Промежуточное соединение 73	Промежуточное соединение 83	Промежуточное соединение 93

				
Промежуточное соединение 94	Промежуточное соединение 103	Промежуточное соединение 112	Промежуточное соединение 121	Промежуточное соединение 130
				
Промежуточное соединение 95	Промежуточное соединение 104	Промежуточное соединение 113	Промежуточное соединение 122	Промежуточное соединение 131
				
Промежуточное соединение 96	Промежуточное соединение 105	Промежуточное соединение 114	Промежуточное соединение 123	Промежуточное соединение 132
				
Промежуточное соединение 97	Промежуточное соединение 106	Промежуточное соединение 115	Промежуточное соединение 124	Промежуточное соединение 133
				
Промежуточное соединение 98	Промежуточное соединение 107	Промежуточное соединение 116	Промежуточное соединение 125	Промежуточное соединение 134
				
Промежуточное соединение 99	Промежуточное соединение 108	Промежуточное соединение 117	Промежуточное соединение 126	Промежуточное соединение 135

				
Промежуточное соединение 100	Промежуточное соединение 109	Промежуточное соединение 118	Промежуточное соединение 127	Промежуточное соединение 136
				
Промежуточное соединение 101	Промежуточное соединение 110	Промежуточное соединение 119	Промежуточное соединение 128	Промежуточное соединение 137
				
Промежуточное соединение 102	Промежуточное соединение 111	Промежуточное соединение 120	Промежуточное соединение 129	Промежуточное соединение 138
				
Промежуточное соединение 139	Промежуточное соединение 141	Промежуточное соединение 143	Промежуточное соединение 145	Промежуточное соединение 147
				
Промежуточное соединение 140	Промежуточное соединение 142	Промежуточное соединение 144	Промежуточное соединение 146	Промежуточное соединение 148
				
Промежуточное соединение 149	Промежуточное соединение 150	Промежуточное соединение 151	Промежуточное соединение 152	Промежуточное соединение 153

Промежуточное соединение 1: 2-фтор-6-метоксибензальдегид.

n-BuLi (1,6 М в гексане, 74,3 мл, 0,118 моль) по каплям добавили к раствору диизопропиламина (13,23 г, 0,130 моль) в ТГФ (50 мл) при 0°C, поддерживали температуру в течение 15 мин и охладили до -78°C. Добавили 3-фторанизол (15 г, 0,118 моль) в ТГФ (5 мл), перемешивали при -78°C в течение 1 ч и добавили *N,N*-диметилформамид (6,75 мл), перемешивали еще 1 ч. Реакционную смесь погасили 2н. раствором HCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения в виде воскообразного красного твердого вещества (17,45 г, 95%), которое использовали без очистки на следующей стадии.

Промежуточное соединение 2: 1-(2-фтор-6-метоксифенил)этанол.

К ледяному раствору метилмагния йодида, приготовленному из магния (8,8 г, 0,366 моль) и метилйодида (52,06 г, 0,366 моль) в диэтиловом эфире (150 мл), добавили промежуточное соединение 1 (18,85 г, 0,122 моль) в диэтиловом эфире (50 мл) и нагрели до комнатной температуры. Через 12 ч реакционную смесь охладили до 0°C, погасили разбавленной водной HCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения указанного в заголовке соединения в виде красного жидкого вещества (18,9 г, 99%), которое использовали без очистки на следующей стадии.

Промежуточное соединение 3: 1-(2-фтор-6-метоксифенил)этанон.

Дихромат пиридиния (44 г, 0,116 моль) добавили к раствору промежуточного соединения 2 (13,1 г, 0,077 моль) в ДМФ (130 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. К реакционной смеси добавили воду (300 мл), разбавили этилацетатом и отфильтровали через целит. Органический слой

промыли насыщенным соевым раствором и высушили над сульфатом натрия, концентрировали под пониженным давлением для получения указанного в заголовке соединения в виде жидкости коричневого цвета (9,2 г, 70%).

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 МГц): 7,73 (dd, $J=15,1$, 8,4 Гц, 1H), 6,73 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).

Промежуточное соединение 4: 1-(2-фтор-6-гидроксифенил)этанол.

К ледяному раствору промежуточного соединения 3 (9,0 г, 53,5 ммоль) в дихлорметане (70 мл) добавили хлорид алюминия (14,3 г, 0,107 моль) и нагрели до комнатной температуры. Через 12 ч реакцию смесь погасили 2н. водной HCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли водой, высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого жидкого вещества (5,48 г, 66%).

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 МГц): 12,72 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,78 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,62 (dd, $J=11,3$, 8,3 Гц, 1H), 2,69 (d, $J=7,2$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 5: 2-ацетил-3-фторфенилацетат.

Пиридин (7,8 мл) и ацетилхлорид (3,60 г, 45,93 ммоль) добавили к ледяному раствору промежуточного соединения 4 (5,9 г, 38,27 ммоль) в дихлорметане (50 мл) и нагрели до 45°C. Через 3 ч к смеси добавили воду и экстрагировали в этилацетат. Органический слой промыли водой, высушили над сульфатом натрия и выпарили растворители. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого жидкого вещества (6,2 г, 82%).

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 МГц): 7,45 (m, 1H), 7,05 (t, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,93 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 2,56 (d, $J=3,3$ Гц, 3H), 2,27 (s, 3H).

Промежуточное соединение 6: 5-гидрокси-2-метил-4Н-хромен-4-он.

К ледяному раствору промежуточного соединения 5 (3,0 г, 15,29 ммоль) в диметилсульфоксиде (15 мл) добавили гидрид натрия (0,367 мг, 15,29 ммоль) и нагрели до 100°C. Через 12 ч реакцию смесь погасили 10% водной HCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли водой, высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого жидкого вещества (1,3 г, 48%).

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 МГц): 12,54 (s, 1H), 7,50 (t, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,72 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,10 (s, 1H), 2,38 (s, 3H).

Промежуточное соединение 7: 5-метокси-2-метил-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 6 (1,12 г, 15,29 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавили карбонат калия (1,31 г, 9,53 ммоль) и метилйодид и нагрели до 50-60°C. Через 12 ч к смеси добавили воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли водой, высушили над сульфатом натрия и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,85 г, 70%).

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 МГц): 7,52 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,97 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,78 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,07 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Промежуточное соединение 8: 3-бром-5-метокси-2-метил-4Н-хромен-4-он.

N-Бромсукцинимид (0,795 г, 4,46 ммоль) добавили к раствору промежуточного соединения 7 (0,85 г, 4,46 ммоль) в ДМФ (10 мл) при комнатной температуре. Через 12 ч к смеси добавили воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли водой, высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,985 г, 82%).

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 МГц): 7,56 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,99 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).

Промежуточное соединение 9: 3-(3-фторфенил)-5-метокси-2-метил-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 8 (0,985 г, 3,66 ммоль) и 3-фторфенилбороновой кислоты (0,819 г, 5,85 ммоль) в диоксане (10 мл) добавили карбонат калия (1,51 г, 10,98 ммоль) и воду (2 мл) и дегазировали в течение 30 мин. Под азотом добавили тетраakis-(трифенилфосфин)палладий(0) (0,253 г, 0,219 ммоль) при комнатной температуре и нагревали реакцию смесь с дефлегматором в течение 12 ч. Растворитель полностью выпарили, а к остатку добавили воду и экстрагировали этилацетатом, органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток очистили колоночной хроматографией для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,875 г, 81%).

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 МГц): 7,55 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,38 (dd, $J=13,9$, 7,8 Гц, 1H), 7,06-6,99 (m, 4H), 6,79 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

Промежуточное соединение 10: 2-(бромметил)-3-(3-фторфенил)-5-метокси-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 9 (0,875 г, 3,07 ммоль) в четыреххлористом углероде (10 мл) добавили N-бромсукцинимид (0,547 г, 3,07 ммоль) и нагрели до 80°C, добавили азо-бис-изобутиронитрил (20 мг) и перемешивали при той же температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь

охладили до комнатной температуры, разбавили дихлорметаном и промыли водой. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,440 г, выход 39%), которое использовали без очистки на следующей стадии.

Промежуточное соединение 11: 4-бром-2-фтор-1-изопропоксибензол.

К раствору 4-бром-2-фторфенола (10 г, 52,35 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавили изопропиловый спирт (4,8 мл, 62,62 ммоль) и трифенилфосфин (20,6 г, 78,52 ммоль) и нагрели до 45°C, затем добавили диизопропилазодикарбоксилат (15,4 мл, 78,52 ммоль). Смесь нагревали с дефлегматором в течение 1 ч, концентрировали, а остаток очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде бесцветного жидкого вещества (13,1 г, 99%), которое использовали без очистки на следующей стадии.

Промежуточное соединение 12: 2-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан.

Ацетат калия (10,52 г, 107,2 ммоль) и бис-(пинаколато)дибор (15 г, 58,96 ммоль) добавили к раствору промежуточного соединения 11 (10,52 г, 107,2 ммоль) в диоксане (125 мл) и дегазировали раствор в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II).СН₂Cl₂ (4,4 г, 5,36 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого маслянистого вещества (13,9 г, 99%), которое использовали без очистки на следующей стадии.

Промежуточное соединение 13: 3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.

К раствору 3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (11,0 г, 42,14 ммоль) в ДМФ (110 мл), этаноле (55 мл) и воде (55 мл) добавили промежуточное соединение 12 (23,4 г, 84,28 ммоль) и карбонат натрия (13,3 г, 126,42 ммоль) и дегазировали в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили тетраakis-(трифенилфосфин)палладий(0) (2,4 г, 2,10 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт растерли с диэтиловым эфиром, отфильтровали и высушили под вакуумом для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества (3,2 г, выход 26%), которое использовали в этом виде для следующей стадии.

Промежуточное соединение 14: 5-фтор-2-метил-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 5 (5,0 г, 25,48 ммоль) в ТГФ (70 мл), охлажденному до -78°C, добавили лития бис-(триметилсилиламид) (1 М в ТГФ, 25,45 мл, 25,48 ммоль), поддерживали при той же температуре в течение 2 ч. Смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Реакцию погасили добавлением водного раствора хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли водой, высушили над сульфатом натрия и удалили растворители. Неочищенный продукт растворили в диоксане (8 мл) и добавили серную кислоту (8 мл), и нагревали с дефлегматором в течение 4 ч. К смеси добавили водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли водой, высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,91 г, 20%).

¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 7,58 (m, 1H), 7,22 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,03 (t, J=9,7 Гц, 1H), 6,11 (s, 1H), 2,34 (s, 3H).

Промежуточное соединение 15: 3-бром-5-фтор-2-метил-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 14 (0,910 г, 5,10 ммоль) в ДМФ (8 мл) добавили N-бромсукцинимид (0,908 г, 5,10 ммоль) при комнатной температуре. Через 12 ч реакционную смесь погасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли водой, высушили над сульфатом натрия, а растворитель удалили для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,410 г, 31%).

¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 7,62 (m, 1H), 7,25 (d, J=8,28 Гц, 1H), 7,09 (t, J=9,6 Гц, 1H), 2,63 (s, 3H).

Промежуточное соединение 16: 5-фтор-3-(3-фторфенил)-2-метил-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 15 (0,150 г, 0,583 ммоль) и 3-фторфенилбороновой кислоты (0,129 г, 0,933 ммоль) в диоксане (2 мл) добавили карбонат калия (0,241 г, 1,75 ммоль) и воду (0,5 мл) и дегазировали в течение 30 мин. Под азотом добавили тетраakis-(трифенилфосфин)палладий(0) (0,040 г, 0,035 ммоль) при комнатной температуре и нагревали реакционную смесь с дефлегматором в течение 12 ч. Растворитель полностью выпарили, а к остатку добавили воду и экстрагировали этилацетатом, высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт

очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,100 г, 63%).

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 МГц): 7,61 (m, 1H), 7,42 (dd, $J=14,2$, 8,0 Гц, 1H), 7,09-6,99 (m, 4H), 2,29 (s, 3H).

Промежуточное соединение 17: 2-(бромметил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 16 (0,245 г, 0,900 ммоль) в четыреххлористом углероде (5 мл) добавили N-бромсукцинимид (0,160 г, 0,900 ммоль) и нагрели до 80°C, добавили азо-бис-изобутиронитрил (10 мг) и перемешивали при той же температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь охладил до комнатной температуры, разбавили дихлорметаном и промыли водой. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения указанного в заголовке соединения в виде красного полутвердого вещества (0,326 г), которое использовали без очистки на следующей стадии.

Промежуточное соединение 18: 2-ацетил-3-фторфенилпропионат.

Пиридин (7,2 мл) и пропионилхлорид (3,85 г, 41,65 ммоль) добавили к ледяному раствору промежуточного соединения 4 (5,35 г, 37,70 ммоль) в дихлорметане (40 мл) и нагрели до 45°C. Через 3 ч к смеси добавили воду и экстрагировали в этилацетат. Органический слой промыли водой, высушили над сульфатом натрия и выпарили растворители. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого жидкого вещества (6,4 г, 81%).

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 МГц): 7,44 (dt, $J=8,2$, 6,4, 1H), 7,05 (t, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,92 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 2,59 (q, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,25 (t, $J=7,5$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 19: 2-этил-5-фтор-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 18 (5,1 г, 24,28 ммоль) в ДМСО (20 мл), охлажденному до 0°C, добавили гидрид натрия (0,582 г, 24,28 ммоль), поддерживали при той же температуре в течение 1 ч. Смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. Реакцию погасили добавлением 2н. HCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли водой, высушили над сульфатом натрия и удалили растворители. Неочищенный продукт растворили в диоксане (20 мл) и добавили серную кислоту (6 мл), и нагревали с дефлегматором в течение 12 ч. К смеси добавили водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли водой, высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого жидкого вещества (2,49 г, 51%).

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 МГц): 7,58 (dt, $J=13,9$, 5,6 Гц, 1H), 7,54 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,04 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,14 (s, 1H), 2,66 (q, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,32 (t, $J=7,5$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 20: 3-бром-2-этил-5-фтор-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 19 (2,49 г, 12,95 ммоль) в ДМФ (15 мл) добавили N-бромсукцинимид (2,30 г, 12,95 ммоль) при комнатной температуре. Через 12 ч реакционную смесь погасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли водой, высушили над сульфатом натрия, а растворитель удалили для получения указанного в заголовке соединения в виде красновато-коричневого твердого вещества (2,60 г, 74%).

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 МГц): 7,62 (dt, $J=13,8$, 5,5 Гц, 1H), 7,25 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,09 (dt, $J=9,5$, 1,1 Гц, 1H), 2,99 (q, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,37 (t, $J=7,6$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 21: 2-этил-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 20 (2,60 г, 9,59 ммоль) и 3-фторфенилбороновой кислоты (2,13 г, 15,34 ммоль) в диоксане (15 мл) добавили карбонат калия (3,97 г, 28,77 ммоль) и воду (2 мл) и дегазировали в течение 30 мин. Под азотом добавили тетраakis-(трифенилфосфин)палладий(0) (0,664 г, 0,575 ммоль) при комнатной температуре и нагревали реакционную смесь с дефлегматором в течение 12 ч. Растворитель полностью выпарили, а к остатку добавили воду и экстрагировали этилацетатом, высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением.

Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (1,20 г, 44%).

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 МГц): 7,61 (dt, $J=13,8$, 5,5 Гц, 1H), 7,41 (dd, $J=14,0$, 7,8 Гц, 1H), 7,27 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,10-6,98 (m, 4H), 2,59 (q, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,27 (t, $J=7,5$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 22: 2-(1-бромэтил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 21 (0,500 г, 1,86 ммоль) в четыреххлористом углероде (5 мл) добавили N-бромсукцинимид (0,331 г, 0,900 ммоль) и нагрели до 80°C, добавили азо-бис-изобутиронитрил (5 мг) и перемешивали при той же температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь охладил до комнатной температуры, разбавили дихлорметаном и промыли водой. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,460 г, 68%).

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 7,68 (dt, J=8,4, 5,4 Гц, 1H), 7,46 (dd, J=14,1, 8,0 Гц, 1H), 7,37 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,15-7,05 (m, 4H), 4,91 (q, J=6,9 Гц, 1H), 1,98 (d, J=6,9 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 23: 5-фтор-3-(3-фторфенил)-2-(1-гидроксиэтил)-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 22 (0,950 г, 2,60 ммоль) в ДМСО (9,5 мл) добавили н-бутанол (0,47 мл) и нагревали до 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охладил до комнатной температуры, погасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,700 г, 89%).

¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 МГц): 7,84 (dt, J=14,2, 5,7 Гц, 1H), 7,53 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 5,62 (d, J=4,8 Гц, 1H), 4,44 (m, 1H), 1,37 (d, J=6,5 Гц, 3H).

Промежуточные соединения 23a и 23b: (+)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-2-(1-гидроксиэтил)-4H-хромен-4-он и (-)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-2-(1-гидроксиэтил)-4H-хромен-4-он.

Два энантиомерно чистых изомера выделили в условиях препаративной СЖХ из промежуточного соединения 23 (0,300 г) на колонке CHIRALPAK AD-H (250×4,6 мм; 5 мкм), используя метанол: CO₂ (20:80) в качестве подвижной фазы при скорости потока 3,0 мл/мин.

Промежуточное соединение 23a: грязновато-белое твердое вещество (0,140 г), э.и. 100%. Время удерживания: 2,41 мин. [α]²⁵_D 4,17 (c=1, MeOH). Масса: 302,9 (M⁺).

Промежуточное соединение 23b: грязновато-белое твердое вещество (0,143 г), э.и. 100%. Время удерживания: 3,06 мин. [α]²⁵_D -4,17 (c=1, MeOH). Масса: 302,9 (M⁺).

Промежуточное соединение 24: 2-ацетил-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

ДМСО (0,657 мл, 9,26 ммоль) добавили к дихлорметану (8 мл), охлажденному до -78°C, затем добавили оксалилхлорид (0,40 мл, 4,63 ммоль). Через 10 мин по каплям добавили промежуточное соединение 23 (0,700 г, 2,31 ммоль) в дихлорметане (4 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Добавили триэтиламин (1,3 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь погасили водой и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,450 г, 65%).

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 7,71 (dt, J=11,2, 2,9 Гц, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,14-7,00 (m, 4H), 2,32 (s, 3H).

Промежуточное соединение 25: (R)/(S)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-2-(1-гидроксиэтил)-4H-хромен-4-он.

К промежуточному соединению 24 (0,280 г, 0,93 ммоль) добавили S-альпинборан (0,5 М в ТГФ, 10 мл) и нагревали до 70°C в течение 24 ч. Реакционную смесь погасили 2н. водным раствором HCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,200 г, 71%).

Энантиомерный избыток: 73%, обогащенный последним элюированным изомером (время удерживания: 8,72 мин), по результатам определения ВЭЖХ на колонке Chiralpak AD-H.

Промежуточное соединение 26: (R)/(S)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-2-(1-гидроксиэтил)-4H-хромен-4-он.

К промежуточному соединению 24 (0,280 г, 0,93 ммоль) добавили R-альпинборан (0,5 М в ТГФ, 2,8 мл) и нагревали до 60°C в течение 24 ч. Реакционную смесь погасили 2н. водным раствором HCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (0,110 г, 37%).

Энантиомерный избыток: 94,6%, обогащенный быстро элюированным изомером (время удерживания: 7,16), по результатам определения ВЭЖХ на колонке Chiralpak AD-H.

Промежуточное соединение 27: 2-(1-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (0,800 г, 2,88 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавили карбонат калия (0,398 г, 2,88 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 22 (0,500 г, 1,44 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,300 г, 38%).

¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 МГц): 8,02 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,84 (dt, J=8,4, 5,7 Гц, 1H), 7,47 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,09 (dt, J=8,8, 2,3 Гц, 1H), 6,87 (s, 2H), 5,88 (q, J=7,0 Гц, 1H), 1,82 (d, J=7,0 Гц,

3Н).

Промежуточное соединение 28: 3-бром-2-(1-бромэтил)-5-фтор-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (3,60 г, 94%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 22, из промежуточного соединения 20 (3,0 г, 11,06 ммоль), четыреххлористого углерода (30 мл), N-бромсукцинимид (1,96 г, 11,06 ммоль) и азо-бис-изобутиронитрила (30 мг), которое использовали в этом виде на следующей стадии.

Промежуточное соединение 29: 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-бром-5-фтор-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,800 г, 36%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 27, из промежуточного соединения 13 (1,11 г, 4,28 ммоль), карбоната цезия (1,39 г, 4,28 ммоль), ДМФ (5 мл) и промежуточного соединения 28.

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,37 (s, 1H), 7,62 (dt, J=8,4, 5,4 Гц, 1H), 7,45 (dd, J=11,5, 2,1 Гц, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,22 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,14-7,04 (m, 2H), 6,60 (q, J=7,1 Гц, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,65 (q, J=6,0 Гц, 1H), 2,08 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,41 (d, J=6,1 Гц, 6H).

Промежуточное соединение 30: 2-этил-5-фтор-3-(4-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,680 г, 54%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 21, из промежуточного соединения 20 (1,20 г, 4,42 ммоль), 4-фторфенилбороновой кислоты (0,991 г, 7,08 ммоль), диоксана (9 мл), карбоната калия (1,83 г, 13,27 ммоль), воды (1,2 мл) и тетраakis-(трифенилфосфин)палладия(0) (0,306 г, 0,265 ммоль).

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 7,60 (dt, J=8,3, 5,5 Гц, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,13 (t, J=8,7 Гц, 2H), 7,04 (t, J=9,1 Гц, 1H), 2,55 (q, J=7,6 Гц, 2H), 1,27 (t, J=7,6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 31: 2-(1-бромэтил)-5-фтор-3-(4-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,740 г, 85%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 22, из промежуточного соединения 30 (0,680 г, 2,37 ммоль), четыреххлористого углерода (10 мл), N-бромсукцинимид (0,423 г, 2,37 ммоль) и азо-бис-изобутиронитрила (30 мг).

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 7,67 (dt, J=8,4, 5,5 Гц, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,18 (t, J=8,7 Гц, 2H), 7,09 (t, J=8,5 Гц, 1H), 4,92 (q, J=6,9 Гц, 1H), 1,97 (d, J=6,9 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 32: 2-этил-5-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,600 г, 50%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 21, из промежуточного соединения 20 (1,20 г, 4,42 ммоль), фенилбороновой кислоты (0,864 г, 7,08 ммоль), диоксана (9 мл), карбоната калия (1,83 г, 13,27 ммоль), воды (1,2 мл) и тетраakis-(трифенилфосфин)палладия(0) (0,306 г, 0,265 ммоль).

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 7,61 (dt, J=8,4, 5,5 Гц, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,28 (m, 3H), 7,05 (dt, J=8,5, 1,3 Гц, 1H), 2,60 (q, J=7,6 Гц, 2H), 1,28 (t, J=7,5 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 33: 2-(1-бромэтил)-5-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,590 г, 76%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 22, из промежуточного соединения 32 (0,600 г, 2,23 ммоль), четыреххлористого углерода (9 мл), N-бромсукцинимид (0,398 г, 2,37 ммоль) и азо-бис-изобутиронитрила (30 мг).

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 7,66 (dt, J=8,4, 5,5 Гц, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,37 (m, 3H), 7,08 (t, J=9,8 Гц, 1H), 4,95 (q, J=6,8 Гц, 1H), 1,97 (d, J=6,9 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 34: 2-(1-(4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(4-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору 3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (0,800 г, 2,88 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавили карбонат калия (0,398 г, 2,88 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 22 (0,500 г, 1,44 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,300 г, 38%).

¹H-ЯМР (δ ppm, DMSO-d₆, 400 МГц): 8,02 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,84 (dt, J=8,4, 5,7 Гц, 1H), 7,47 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,09 (dt, J=8,8, 2,3 Гц, 1H), 6,87 (s, 2H), 5,88 (q, J=7,0 Гц, 1H), 1,82 (d, J=7,0 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 35: 2-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)изоиндолин-1,3-дион.

К раствору фталимида (0,420 г, 2,88 ммоль) в ДМФ (4 мл) добавили карбонат калия (0,43 г, 2,88 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К этой смеси добавили промежу-

точное соединение 22 (0,400 г, 2,88 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,350 г, 32%).

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 МГц): 7,77 (m, 4H), 7,63 (dt, $J=8,4$, 5,4 Гц, 1H), 7,34 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,97 (m, 2H), 6,86 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 5,79 (q, $J=7,2$ Гц, 1H), 1,81 (d, $J=7,2$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 36: 2-(1-аминоэтил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 35 (0,350 г, 0,847 ммоль) в метаноле (3,5 мл) добавили гидразингидрат (0,070 г, 1,27 ммоль) и нагревали с дефлегматором в течение 3 ч. Реакционную массу охладили, отфильтровали и промыли хлороформом. Фильтрат концентрировали для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,200 г, 78%).

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMCO-d_6 , 400 МГц): 7,29 (dt, $J=8,0$, 6,4 Гц, 1H), 7,19 (q, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,02 (m, 3H), 6,69 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,59 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,12 (q, $J=6,6$ Гц, 1H), 1,32 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 37: 4-бром-1-(дифторметокси)-2-фторбензол.

К раствору 4-бром-2-фторфенола (1,00 г, 5,23 ммоль) в ДМФ (17 мл) и воде (2,3 мл) добавили хлордифторацетат натрия (1,60 г, 1047 ммоль) и карбонат калия (0,866 г, 6,282 ммоль). Колбу продували азотом в течение 15 мин и нагрели до 100°C. Через 2,5 ч охладили до комнатной температуры, добавили концентрированную HCl (2,5 мл) и воду (2,5 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охладили до 0°C, погасили 1н. водным раствором гидроксида натрия, экстрагировали этилацетатом и высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде бесцветного жидкого вещества (0,545 г, 43%).

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 МГц): 7,36 (dd, $J=9,7$, 2,3 Гц, 1H), 7,28 (td, $J=8,7$, 1,5 Гц, 1H), 7,15 (t, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,71 (t, $J=73,0$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 38: 2-(4-(дифторметокси)-3-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан.

Указанное в заголовке соединение получили в виде желтого жидкого вещества (0,475 г, 76%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 12, из промежуточного соединения 35 (0,520 г, 2,15 ммоль), ацетата калия (0,423 г, 4,31 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (0,602 г, 2,37 ммоль), диоксана (10 мл) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II). CH_2Cl_2 (0,088 г, 0,107 ммоль).

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 МГц): 7,59 (m, 2H), 7,23 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,75 (t, $J=73,5$ Гц, 1H), 1,35 (s, 12H).

Промежуточное соединение 39: 3-(4-(дифторметокси)-3-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получили в виде светло-коричневого твердого вещества (0,321 г, 28%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 13, из промежуточного соединения 38 (1,70 г, 5,74 ммоль), 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (1,0 г, 3,83 ммоль), ДМФ (5 мл), этанола (2,5 мл), воды (2,5 мл), карбоната натрия (1,21 г, 11,49 ммоль) и тетраakis-(трифенилфосфин)палладия(0) (0,221 г, 0,191 ммоль).

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMCO-d_6 , 400 МГц): 13,66 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,62 (dd, $J=10,6$, 5,4 Гц, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,48 (t, $J=73,2$ Гц, 1H), 6,92 (s, 2H).

Промежуточное соединение 40: 4-(4-бром-2-фторфеноксид)тетрагидро-2H-пиран.

К раствору 4-бром-2-фторфенола (3,89 г, 20,39 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавили 4-гидрокситетрагидропиран (2,50 г, 24,47 ммоль) и трифенилфосфин (8,02 г, 30,58 ммоль) и нагревали с дефлегматором в течение 2 ч. Реакционную смесь охладили до 0°C, добавили диизопропилазодикарбоксилат (6,02 мл, 30,58 ммоль) и нагревали с дефлегматором в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали, а неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде бесцветного жидкого вещества (0,3,6 г, 83%).

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 МГц): 7,26 (dd, $J=10,4$, 2,1 Гц, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,90 (t, $J=8,7$ Гц, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,02-1,76 (m, 4H).

Промежуточное соединение 41: 2-(3-фтор-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (2,50 г, 59%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 12, из промежуточного соединения 40 (3,50 г, 16,49 ммоль), ацетата калия (3,25 г, 32,99 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (4,60 г, 18,14 ммоль), диоксана (40 мл) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II). CH_2Cl_2 (1,34 г, 1,64 ммоль).

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 МГц): 7,50 (m, 2H), 6,97 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,57

(m, 2H), 2,02-1,76 (m, 4H), 1,31 (s, 12H).

Промежуточное соединение 42: 1-(4-бром-2-фторфенил)-2-метилпропан-1-ол.

К ледяному раствору изопропилмагния бромида, приготовленному из магния (8,8 г, 0,147 моль) и 2-бромпропана (18,1 г, 0,147 моль) в диэтиловом эфире (80 мл), добавили 4-бром-2-фторбензальдегид (10,0 г, 0,049 моль) в диэтиловом эфире (20 мл) и нагрели до комнатной температуры. Через 12 ч реакционную смесь охладили до 0°C, погасили разбавленной водной HCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого жидкого вещества (12,0 г, 99%), которое использовали без очистки на следующей стадии.

Промежуточное соединение 43: 1-(4-бром-2-фторфенил)-2-метилпропан-1-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде светло-коричневого жидкого вещества (0,5,8 г, 59%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 3, из промежуточного соединения 42 (10,0 г, 40,46 ммоль), дихромата пиридиния (22,8 г, 60,70 ммоль) и ДМФ (50 мл), которое использовали без очистки на следующей стадии.

Промежуточное соединение 44: 6-бром-3-изопропил-1H-индазол.

К раствору промежуточного соединения 42 (5,80 г, 23,66 ммоль) в этиленгликоле (39 мл) добавили гидразингидрат (2,3 г, 47,32 ммоль) и нагревали до 160°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охладили и погасили этилацетатом, экстрагировали этилацетатом, высушили над сульфатом натрия и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (3,0 г, 54%).

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 9,80 (s, 1H), 7,63 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,24 (dd, J=8,5, 1,5 Гц, 1H), 3,43 (квинтет, J=7,0 Гц, 1H), 1,45 (d, J=6,9 Гц, 6H).

Промежуточное соединение 45: трет-бутил 6-бром-3-изопропил-1H-индазол-1-карбоксилат.

К раствору промежуточного соединения 44 (2,0 г, 8,36 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавили 4-диметиламинопиридин (0,102 г, 0,836 ммоль), Вос-ангидрид (1,82 г, 8,36 ммоль) при 20-25°C, затем - триэтиламин (0,846 г, 8,36 ммоль). Через 12 ч реакционную смесь концентрировали и погасили водой, экстрагировали этилацетатом, высушили этилацетатом и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде бесцветного жидкого вещества (1,70 г, 61%).

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,29 (s, 1H), 7,60 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,40 (dd, J=8,5, 1,5 Гц, 1H), 3,41 (квинтет, J=7,0 Гц, 1H), 1,71 (s, 9H), 1,46 (d, J=7,0 Гц, 6H).

Промежуточное соединение 46: трет-бутил 3-изопропил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-1-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (1,50 г, 79%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 12, из промежуточного соединения 45 (1,70 г, 5,01 ммоль), ацетата калия (0,980 г, 10,02 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (1,40 г, 5,51 ммоль), диоксана (17 мл) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,200 г, 0,250 ммоль).

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,59 (s, 1H), 7,74 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,1 Гц, 1H), 3,45 (квинтет, J=7,0 Гц, 1H), 1,73 (s, 9H), 1,48 (d, J=7,0 Гц, 6H), 1,36 (s, 12H).

Промежуточное соединение 47: трет-бутил 4-(4-бром-2-фторфенокси)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору 4-бром-2-фторфенола (1,66 г, 8,69 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавили 4-гидрокси-1-Вос-пиперидин (2,10 г, 10,43 ммоль) и трифенилфосфин (3,42 г, 13,04 ммоль) и нагрели до 45°C. Через 30 мин добавили диизопропилазодикарбоксилат (2,56 мл, 13,04 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали, а неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде бесцветного жидкого вещества (1,20 г, 38%).

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 7,25 (dd, J=8,7, 2,7 Гц, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,89 (t, J=8,7 Гц, 1H), 4,42 (септет, J=3,6 Гц, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 1,92-1,72 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

Промежуточное соединение 48: трет-бутил 4-(2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получили в виде бледно-желтого твердого вещества (1,90 г, 99%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 12, из промежуточного соединения 47 (1,10 г, 2,92 ммоль), ацетата калия (0,573 г, 5,84 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (0,816 г, 3,21 ммоль), диоксана (12 мл) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,230 г, 0,292 ммоль).

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 7,51 (m, 2H), 6,98 (t, J=7,9 Гц, 1H), 4,53 (септет, J=3,5 Гц, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 1,92-1,74 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,31 (s, 12H).

Промежуточное соединение 49: 2-(2-фтор-4-нитрофениламино)этанол.

К раствору 3,4-дифтор-нитробензола (3,50 г, 22,0 ммоль) в ацетонитриле (35 мл) добавили этаноламин (1,98 мл, 33,0 ммоль) и нагревали с дефлегматором в течение 4 ч. Реакционную массу концентриро-

вали, а остаток растерли с петролевым эфиром и отфильтровали, и высушили под вакуумом для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (3,2 г, 73%), которое использовали без очистки на следующей стадии.

Промежуточное соединение 50: 2-(4-амино-2-фторфениламино)этанол.

К раствору промежуточного соединения 49 (3,2 г, 15,98 ммоль) в метаноле добавили палладий на древесном угле (0,800 г, 5% Pd/C) и гидрогенировали в автоклаве при давлении 4 кг/см² в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную массу отфильтровали через целит, промыли метанолом и концентрировали под вакуумом для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого жидкого вещества (3,00 г, 99%), которое использовали без очистки на следующей стадии.

Промежуточное соединение 51: 2-(4-бром-2-фторфениламино)этанол.

К промежуточному соединению 50 (3,00 г, 17,62 ммоль) добавили 48% бромоводородную кислоту (36 мл) и охладили до 0°C, по каплям добавили нитрит натрия (3,64 г, 52,88 ммоль) в воде (42 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционную смесь снова охладили до 0°C и добавили бромид меди(I) (3,79 г, 26,44 ммоль), нагревали до 140°C в течение 4 ч. Реакционную массу охладили до комнатной температуры и подщелочили насыщенным раствором бикарбоната натрия, отфильтровали через целит, промыли этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом, высушили сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролевым эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого жидкого вещества (1,40 г, 34%).

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 7,14 (m, 2H), 6,61 (t, J=8,7 Гц, 1H), 4,21 (br s, 1H), 3,86 (t, J=5,1 Гц, 2H), 3,32 (t, J=5,0 Гц, 2H), 1,72 (s, 1H).

Промежуточное соединение 52: 2-(2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фениламино)этанол.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого жидкого вещества (1,40 г, 58%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 12, из промежуточного соединения 50 (1,40 г, 2,92 ммоль), ацетата калия (1,17 г, 11,95 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (1,67 г, 6,57 ммоль), диоксана (35 мл) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,240 г, 0,292 ммоль).

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 7,46 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 6,71 (t, J=8,2 Гц, 1H), 4,07 (t, J=5,2 Гц, 1H), 3,86 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,38 (t, J=5,3 Гц, 2H), 1,97 (s, 1H), 1,31 (s, 12H).

Промежуточное соединение 53: 2-фтор-N-изопропил-4-нитроанилин.

К раствору 3,4-дифтор-нитробензола (4,00 г, 25,14 ммоль) в этилацетате (40 мл) и триэтиламин (3,86 мл), охлажденному до 0°C, медленно добавили изопропиламин (2,30 мл, 27,65 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную массу погасили водой, экстрагировали этилацетатом, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролевым эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого жидкого вещества (1,80 г, 36%).

¹H-ЯМР (δ ppm, DMSO-d₆, 400 МГц): 7,94 (dd, J=9,1, 1,5 Гц, 1H), 7,89 (dd, J=12,2, 2,5 Гц, 1H), 6,84 (t, J=8,9 Гц, 1H), 6,78 (d, J=10,7 Гц, 1H), 3,83 (m, 1H), 1,20 (d, J=6,4 Гц, 6H).

Промежуточное соединение 54: 2-фтор-N1-изопропилбензол-1,4-диамин.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого жидкого вещества (1,30 г, 90%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 50, из промежуточного соединения 53 (1,70 г, 8,62 ммоль), этилацетата (20 мл) и палладия на древесном угле (0,170 г, 5% Pd/C), которое использовали без очистки на следующей стадии.

Промежуточное соединение 55: 4-бром-2-фтор-N-изопропиламин.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого жидкого вещества (2,00 г, без очистки), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 51, из промежуточного соединения 54 (1,30 г, 7,73 ммоль), 48% бромоводородной кислоты (16 мл), нитрита натрия (1,60 г, 23,21 ммоль), воды (19 мл) и бромида меди(I) (1,66 г, 22,21 ммоль), которое использовали без очистки на следующей стадии.

Промежуточное соединение 56: 2-фтор-N-изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого жидкого вещества (1,40 г, 58%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 12, из промежуточного соединения 55 (2,00 г, 8,65 ммоль), ацетата калия (2,50 г, 25,97 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (2,60 г, 10,38 ммоль), диоксана (20 мл) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,212 г, 0,259 ммоль).

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 7,45 (dd, J=8,1, 1,2 Гц, 1H), 7,37 (dd, J=12,3, 1,2 Гц, 1H), 6,67 (t, J=8,1 Гц, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 1,26 (s, 12H), 1,24 (d, J=6,3 Гц, 6H).

Промежуточное соединение 57: 2-фтор-N,N-диметил-4-нитроанилин.

Указанное в заголовке соединение получили в виде желтого жидкого вещества (2,70 г, 58%), ис-

пользуя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 53, из 3,4-дифтор-нитробензола (4,00 г, 25,14 ммоль) в этилацетате (40 мл) и триэтилаmine (7,36 мл) и диметиламина гидрохлорида (2,25 г, 27,65 ммоль).

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 7,93 (dd, J=9,1, 2,6 Гц, 1H), 7,89 (dd, J=14,1, 2,6 Гц, 1H), 6,73 (t, J=9,1 Гц, 1H), 3,09 (s, 6H).

Промежуточное соединение 58: 2-фтор-N1,N1-диметилбензол-1,4-диамин.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого жидкого вещества (2,10 г, 93%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 50, из промежуточного соединения 57 (2,70 г, 14,67 ммоль), этилацетата (20 мл) и палладия на древесном угле (0,270 г, 5% Pd/C), которое использовали без очистки на следующей стадии.

Промежуточное соединение 59: 4-бром-2-фтор-N,N-диметиланилин.

Указанное в заголовке соединение получили в виде желтого жидкого вещества (2,20 г, 74%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 51, из промежуточного соединения 58 (2,10 г, 13,63 ммоль), 48% бромоводородной кислоты (26 мл), нитрита натрия (2,30 г, 40,90 ммоль), воды (30 мл) и бромида меди(I) (2,93 г, 20,45 ммоль).

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 7,17 (m, 2H), 6,76 (t, J=8,6 Гц, 1H), 2,86 (s, 6H).

Промежуточное соединение 60: 2-фтор-N,N-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин.

Указанное в заголовке соединение получили в виде желтого жидкого вещества (0,950 г, 37%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 12, из промежуточного соединения 59 (2,10 г, 9,67 ммоль), ацетата калия (2,84 г, 29,03 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (2,94 г, 11,61 ммоль), диоксана (22 мл) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,237 г, 0,290 ммоль).

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 7,48 (dd, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,43 (dd, J=13,7, 1,4 Гц, 1H), 6,84 (t, J=8,5 Гц, 1H), 2,90 (s, 6H), 1,32 (s, 12H).

Промежуточное соединение 61: 2 4-(2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)морфолин.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (2,00 г, 91%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 12, из 4-(4-бром-2-фторфенил)морфолина (1,90 г, 7,30 ммоль; получение описано в публикации *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 176-180), ацетата калия (1,43 г, 14,60 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (2,00 г, 8,03 ммоль), диоксана (48 мл) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,290 г, 0,365 ммоль).

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 7,51 (dd, J=7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,45 (dd, J=13,5, 1,3 Гц, 1H), 6,92 (t, J=8,3 Гц, 1H), 3,87 (t, J=4,7 Гц, 4H), 3,14 (t, J=4,7 Гц, 1H), 1,32 (s, 12H).

Промежуточное соединение 62: 1-(4-бром-2-фторфенил)-4-метилпиперазин.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого жидкого вещества (1,20 г, 31%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 51, из 3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилина (3,00 г, 14,31 ммоль; получение описано в публикации *Synth. Commun.* 2010, 40, 789-798), 48% бромоводородной кислоты (35 мл), нитрита натрия (2,96 г, 42,95 ммоль), воды (40 мл) и бромида меди(I) (3,00 г, 21,47 ммоль), которое использовали в этом виде на следующей стадии.

Промежуточное соединение 63: 1-(2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-4-метилпиперазин.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого жидкого вещества (0,450 г, 24%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 12, из промежуточного соединения 62 (1,20 г, 4,38 ммоль), ацетата калия (0,86 г, 8,77 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (1,22 г, 4,82 ммоль), диоксана (30 мл) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,179 г, 0,219 ммоль).

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 7,50 (dd, J=8,0, 1,8 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=13,4, 1,3 Гц, 1H), 6,91 (t, J=8,3 Гц, 1H), 3,23 (t, J=4,7 Гц, 4H), 2,77 (t, J=4,5 Гц, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,32 (s, 12H).

Промежуточное соединение 64: 2-(1-метоксипропилиден)малонитрил.

К малонитрилу (2,24 г, 33,90 ммоль) добавили триметилортопропионат (5,0 г, 37,26 ммоль) и нагревали с дефлегматором в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали, погасили водой, экстрагировали этилацетатом, высушили над сульфатом натрия и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (4,3 г, 93%), которое использовали на следующей стадии.

Промежуточное соединение 65: 5-амино-3-этил-1H-пиразол-4-карбонитрил.

К раствору промежуточного соединения 64 (4,30 г, 31,58 ммоль) в этаноле (15 мл) добавили гидразингидрат (2,37 г, 47,37 ммоль) и нагревали с дефлегматором в течение 12 ч. Реакционную массу концентрировали под пониженным давлением, а к остатку добавили лед и отфильтровали образовавшийся осадок, и высушили под вакуумом для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-

белого твердого вещества (2,0 г, 47%).

¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 МГц): 11,61 (s, 1H), 5,85 (s, 2H), 2,52 (q, J=7,9 Гц, 2H), 1,16 (t, J=7,6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 66: 3-этил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.

К промежуточному соединению 65 (1,00 г, 7,34 ммоль) добавили формамид (8,2 мл) и нагревали до 130°C в течение 12 ч. Реакционную массу погасили водой и отфильтровали образовавшееся твердое вещество, высушили под вакуумом для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,600 г, 50%).

¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 МГц): 12,90 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,09 (s, 2H), 2,95 (q, J=7,4 Гц, 2H), 1,22 (t, J=7,5 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 67: 3-(бензо[b]тиофен-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получили в виде светло-коричневого твердого вещества (0,600 г, 30%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 13, из бензотиофен-2-бориновой кислоты (2,00 г, 11,23 ммоль), 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (1,95 г, 7,49 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (20 мл), воды (10 мл), карбоната натрия (2,30 г, 22,47 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (1,20 г, 1,49 ммоль) в микроволновой печи (мощность микроволнового излучения=100 Вт, температура=100°C) в течение 1 ч, которое использовали в этом виде на следующей стадии.

Промежуточное соединение 68: 2-(морфолино(пропилтио)метил)малонитрил.

К раствору 2-(бис-(пропилтио)метил)малонитрила (1,00 г, 4,41 ммоль; получение описано в публикации J. Med. Chem. 2003, 46, 1229-1241) в этаноле (10 мл) добавили морфолин (0,384 г, 4,41 ммоль) и нагревали с дефлегматором в течение 4 ч. Реакционную массу погасили водой, экстрагировали этилацетатом, высушили над сульфатом натрия и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого жидкого вещества (0,810 г, 77%), которое использовали в этом виде на следующей стадии.

Промежуточное соединение 69: 5-амино-3-морфолино-1H-пиразол-4-карбонитрил.

К раствору промежуточного соединения 68 (0,800 г, 3,37 ммоль) в этаноле (8 мл) добавили гидразингидрат (0,32 мл, 6,75 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную массу концентрировали и погасили водой, экстрагировали этилацетатом, высушили над сульфатом натрия и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,450 г, 69%).

¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 МГц): 11,05 (s, 1H), 6,18 (s, 2H), 3,66 (t, J=4,7 Гц, 4H), 3,11 (t, J=4,7 Гц, 4H).

Промежуточное соединение 70: 3-морфолино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.

К промежуточному соединению 69 (0,450 г, 2,32 ммоль) добавили формамид (4 мл) и нагревали до 130°C в течение 12 ч. Реакционную массу погасили водой, экстрагировали этилацетатом, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:этилацетатом для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,200 г, 39%).

¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 МГц): 12,56 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 6,86 (s, 2H), 3,79 (t, J=4,5 Гц, 4H), 3,07 (t, J=4,6 Гц, 4H).

Промежуточное соединение 71: 2-((диметиламино)(пропилтио)метил)малонитрил.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого жидкого вещества (0,830 г, 96%), используя такой же способ, как описан для получения промежуточного соединения 68, из 2-(бис-(пропилтио)метил)малонитрила (1,00 г, 4,41 ммоль) в этаноле (10 мл), гидрохлорида диметиламина (0,360 г, 4,41 ммоль) и триэтиламина (0,446 г, 4,41 ммоль), которое использовали в этом виде на следующей стадии.

Промежуточное соединение 72: 5-амино-3-(диметиламино)-1H-пиразол-4-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,510 г, 71%), используя такой же способ, как описан для получения промежуточного соединения 69, из промежуточного соединения 71 (0,930 г, 4,76 ммоль), этанола (10 мл) и гидразингидрата (0,46 мл, 9,52 ммоль), которое использовали в этом виде на следующей стадии.

Промежуточное соединение 73: N3,N3-диметил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3,4-диамин.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,280 г, 47%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 70, из промежуточного соединения 72 (0,510 г, 3,37 ммоль) и формамида (5 мл).

¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 МГц): 12,37 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 6,88 (s, 2H), 2,76 (s, 6H).

Промежуточное соединение 74: 2-(пиперидин-1-ил(пропилтио)метил)малонитрил.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого жидкого вещества (0,840 г, 60%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 68, из 2-(бис-(пропилтио)метил)малонитрила (1,00 г, 4,41 ммоль) в этаноле (10 мл), пиперидина (0,376 г, 4,41

ммоль).

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 3,79 (t, J=5,0 Гц, 4H), 3,01 (t, J=7,2 Гц, 2H), 1,74 (m, 6H), 1,72 (m, 2H), 1,06 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 75: 5-амино-3-(пиперидин-1-ил)-1H-пиразол-4-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого жидкого вещества (0,500 г, 73%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 69, из промежуточного соединения 74 (0,840 г, 3,56 ммоль), этанола (10 мл) и гидразингидрата (0,40 мл, 8,27 ммоль).

¹H-ЯМР (δ ppm, DMSO-d₆, 400 МГц): 10,92 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 3,12 (m, 4H), 1,53 (m, 6H).

Промежуточное соединение 76: 3-(пиперидин-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,600 г, 95%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 70, из промежуточного соединения 75 (0,550 г, 2,87 ммоль) и формамида (5 мл).

¹H-ЯМР (δ ppm, DMSO-d₆, 400 МГц): 12,44 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 6,69 (s, 2H), 3,05 (t, J=5,1 Гц, 4H), 1,69 (m, 4H), 1,54 (m, 2H).

Промежуточное соединение 77: 2-(пропилтио(пирролидин-1-ил)метил)малононитрил.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого жидкого вещества (0,950 г, 97%), используя такой же способ, как описан для получения промежуточного соединения 68, из 2-(бис(пропилтио)метил)малононитрила (1,00 г, 4,41 ммоль) в этаноле (10 мл), пирролидина (0,314 г, 4,41 ммоль), которое использовали в этом виде на следующей стадии.

Промежуточное соединение 78: 5-амино-3-(пирролидин-1-ил)-1H-пиразол-4-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого жидкого вещества (0,640 г, 84%), используя такой же способ, как описан для получения промежуточного соединения 69, из промежуточного соединения 77 (0,950 г, 4,29 ммоль), этанола (10 мл) и гидразингидрата (0,42 мл, 8,58 ммоль), которое использовали в этом виде на следующей стадии.

Промежуточное соединение 79: 3-(пирролидин-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,350 г, 29%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 70, из промежуточного соединения 78 (0,640 г, 3,61 ммоль) и формамида (6 мл).

¹H-ЯМР (δ ppm, DMSO-d₆, 400 МГц): 12,28 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 6,79 (s, 2H), 3,32 (t, J=6,6 Гц, 4H), 1,89 (m, 4H).

Промежуточное соединение 80: 1-бензгидрил-3-(4-бром-2-фторфенокси)азетидин.

Указанное в заголовке соединение получили в виде бесцветного жидкого вещества (0,631 г, 30%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 47, из 4-бром-2-фторфенола (1,00 г, 5,23 ммоль) в ТГФ (12 мл), 1-бензгидриазетидин-3-ола (1,25 г, 5,23 ммоль) и трис(4-метоксифенил)фосфина (2,70 г, 7,85 ммоль), и диизопропилазодикарбоксилата (1,60 мл, 7,85 ммоль).

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 7,42 (m, 4H), 7,29-7,17 (m, 7H), 7,11 (m, 1H), 6,59 (t, J=8,8 Гц, 1H), 4,80 (квинтет, J=5,8 Гц, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,72 (dd, J=6,1, 2,0 Гц, 2H), 3,17 (dd, J=5,7, 1,9 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 81: 1-бензгидрил-3-(2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)азетидин.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,850 г, 76%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 12, из промежуточного соединения 80 (1,00 г, 2,42 ммоль), ацетата калия (0,713 г, 7,27 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (0,738 г, 2,90 ммоль), диоксана (10 мл) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,059 г, 0,072 ммоль).

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 7,49 (dd, J=11,0, 1,3 Гц, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,29 (m, 5H), 7,21 (m, 2H), 6,68 (t, J=8,1 Гц, 1H), 4,86 (квинтет, J=5,9 Гц, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,74 (dd, J=6,1, 1,9 Гц, 2H), 3,19 (dd, J=5,8, 1,9 Гц, 2H), 1,31 (s, 12H).

Промежуточное соединение 82: 3-(4-бром-2-фторфенокси)оксетан.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,900 г, 54%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 47, из 4-бром-2-фторфенола (1,28 г, 6,74 ммоль) в ТГФ (6 мл), 3-гидроксиоксетана (0,500 г, 6,74 ммоль), трифенилфосфина (2,65 г, 10,12 ммоль) и диизопропилазодикарбоксилата (1,99 мл, 10,12 ммоль).

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 7,28 (dd, J=12,9, 2,4 Гц, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,52 (t, J=8,7 Гц, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,96 (dd, J=8,0, 7,0 Гц, 2H), 4,82 (dd, J=6,3, 5,3 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 83: 2-(3-фтор-4-(оксетан-3-илокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого жидкого вещества (0,800 г, 80%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 12, из промежуточного соединения 82 (0,900 г, 3,64 ммоль), ацетата калия (1,00 г, 10,92 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (1,10 г, 4,37 ммоль), диоксана (10 мл) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,090 г, 0,109 ммоль).

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 7,53 (dd, J=11,8, 1,4 Гц, 1H), 7,47 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,58 (t, J=8,0 Гц, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,98 (dd, J=7,7, 6,9 Гц, 2H), 4,83 (dd, J=7,9, 5,3 Гц, 2H), 1,32 (s, 12H).

Промежуточное соединение 84: 3-(4-изопропокси-3-метилфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получили в виде бледно-желтого твердого вещества (0,143 г, 52%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 13, из 4-изопропокси-3-метилфенилбороновой кислоты (0,241 г, 1,24 ммоль), 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (0,250 г, 0,957 ммоль), ДМФ (1,5 мл), этанола (0,6 мл), воды (0,6 мл), карбоната натрия (0,304 г, 2,87 ммоль) и тетраakis-(трифенилфосфин)палладия(0) (0,055 г, 0,047 ммоль) в микроволновой печи (мощность микроволнового излучения=100 Вт, температура=100°C) в течение 3 ч. Масса: 284,1 (M⁺+1).

Промежуточное соединение 85: 2-изопропокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого жидкого вещества (0,400 г, 65%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 12, из 5-бром-2-изопропокси-пиримидина (0,500 г, 2,30 ммоль, получение описано в публикации *Organic. Lett.* 2010, 12, 4478-4481), ацетата калия (0,678 г, 6,91 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (0,702 г, 2,76 ммоль), диоксана (5 мл) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,056 г, 0,069 ммоль).

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,77 (s, 2H), 5,35 (m, 1H), 1,39 (d, J=6,1 Гц, 6H), 1,33 (s, 12H).

Промежуточное соединение 86: 3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получили в виде бледно-желтого твердого вещества (0,095 г, 20%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 13, из промежуточного соединения 61 (0,393 г, 1,505 ммоль), 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (0,700 г, 2,25 ммоль), ДМФ (2,5 мл), этанола (1,5 мл), воды (1,0 мл), карбоната натрия (0,478 г, 4,51 ммоль) и тетраakis-(трифенилфосфин)палладия(0) (0,087 г, 0,075 ммоль) в микроволновой печи (мощность микроволнового излучения=100 Вт, температура=100°C) в течение 2 ч. Масса: 315,0 (M⁺+1).

Промежуточное соединение 87: 2-ацетил-3-фторфенилбутират.

Пиридин (7,2 мл) и пропионилхлорид (3,85 г, 41,65 ммоль) добавили к ледяному раствору промежуточного соединения 4 (5,00 г, 32,43 ммоль) в дихлорметане (750 мл), добавили масляную кислоту (2,85 г, 32,43 ммоль), дициклогексилкарбодиимид (6,67 г, 32,43 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (0,79 г, 6,48 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь отфильтровали, промыли дихлорметаном и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролевым эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого жидкого вещества (2,80 г, 39%), которое использовали в этом виде на следующей стадии.

Промежуточное соединение 88: 5-фтор-2-пропил-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 87 (2,8 г, 12,55 ммоль) в ДМСО (15 мл), охлажденному до 0°C, добавили гидрид натрия (0,301 г, 12,55 ммоль), поддерживали при той же температуре в течение 1 ч. Смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. Реакцию погасили добавлением 2н. HCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли водой, высушили над сульфатом натрия и удалили растворители. Неочищенный продукт растворили в диоксане (6 мл) и добавили серную кислоту (8 мл), и нагревали до 100°C в течение 12 ч. К смеси добавили водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли водой, высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролевым эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого жидкого вещества (1,6 г, 62%), которое использовали в этом виде на следующей стадии.

Промежуточное соединение 89: 3-бром-5-фтор-2-пропил-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 88 (1,50 г, 7,27 ммоль) в ДМФ (9 мл) добавили N-бромсукцинимид (1,29 г, 7,27 ммоль) при комнатной температуре. Через 12 ч реакционную смесь погасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли водой, высушили над сульфатом натрия, а растворитель удалили для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (1,60 г, 77%), которое использовали в этом виде на следующей стадии.

Промежуточное соединение 90: 5-фтор-3-фенил-2-пропил-4H-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (1,10 г, 69%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 21, из промежуточного соединения 89 (1,60 г, 5,61 ммоль), фенилбороновой кислоты (1,09 г, 8,97 ммоль), диоксана (18 мл), карбоната калия (2,32 г, 16,83 ммоль), воды (5 мл) и тетраakis-(трифенилфосфин)палладия(0) (0,388 г, 0,336 ммоль). Масса: 283,4 (M⁺+1).

Промежуточное соединение 91: 2-(1-бромпропил)-5-фтор-3-фенил-4H-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (1,3 г, 925%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 22, из промежуточного

соединения 90 (1,10 г, 3,89 ммоль), четыреххлористого углерода (22 мл), N-бромсукцинимид (0,69 г, 3,89 ммоль) и азо-бис-изобутиронитрила (42 мг). Масса: 362,8 (M⁺+1).

Промежуточное соединение 92: 2-(1-(5-фтор-4-оксо-3-фенил-4H-хромен-2-ил)пропил)изоиндолин-1,3-дион.

К раствору фталимида калия (0,97 г, 5,23 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавили промежуточное соединение 91 (2,0 г, 3,49 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (1,0 г, 67%). Масса: 428,1 (M⁺+1).

Промежуточное соединение 93: 2-(1-аминопропил)-5-фтор-3-фенил-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 92 (0,50 г, 1,16 ммоль) в метаноле (5 мл) добавили гидразингидрат (0,087 г, 1,75 ммоль) и нагревали с дефлегматором в течение 3 ч. Реакционную массу охладили, отфильтровали и промыли хлороформом, и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с дихлорметаном:метанолом для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,34 г, 98%). Масса: 297,1 (M⁺).

Промежуточное соединение 94: N-(4-бром-2-фторфенил)изобутирамид.

К раствору 4-бром-2-фторанилина (2,0 г, 10,51 ммоль) в дихлорметане (20 мл), охлажденному до 0°C, добавили триэтиламин (2,90 мл, 21,02), а затем изобутирилхлорид (1,20 мл, 12,61 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 8 ч реакционную смесь погасили водой, экстрагировали дихлорметаном, высушили над сульфатом натрия и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (2,60 г, 96%).

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,29 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,31 (br s, 1H), 7,27 (m, 2H), 2,59 (квинтет, J=6,9 Гц, 1H), 1,27 (d, J=6,9 Гц, 6H).

Промежуточное соединение 95: N-(2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)изобутирамид.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,900 г, 77%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 12, из промежуточного соединения 94 (1,00 г, 3,84 ммоль), ацетата калия (0,750 г, 7,68 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (1,07 г, 4,22 ммоль), диоксана (15 мл) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,62 г, 0,768 ммоль), которое использовали в этом виде на следующей стадии.

Промежуточное соединение 96: N-(4-бром-2-фторфенил)ацетамид.

К раствору 4-бром-2-фторанилина (2,0 г, 10,51 ммоль) в дихлорметане (20 мл), охлажденному до 0°C, добавили триэтиламин (2,90 мл, 21,02), а затем - ацетилхлорид (0,90 мл, 12,61 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 8 ч реакционную смесь погасили водой, экстрагировали дихлорметаном, высушили над сульфатом натрия и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (2,60 г, 99%), которое использовали в этом виде на следующей стадии.

Промежуточное соединение 97: N-(2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетамид.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,800 г, 67%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 12, из промежуточного соединения 96 (1,00 г, 4,30 ммоль), ацетата калия (0,840 г, 8,61 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (1,20 г, 4,74 ммоль), диоксана (15 мл) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,70 г, 0,861 ммоль), которое использовали в этом виде на следующей стадии.

Промежуточное соединение 98: 3-йод-N,N-диметил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.

К раствору N,N-диметил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (0,500 г, 3,06 ммоль, получение описано в публикации J. Amer. Chem. Soc. 1956, 784-790) в ДМФ (4 мл) добавили N-йодсукцинимид (1,00 г, 4,59 ммоль) и перемешивали при 80°C в течение 22 ч. Реакционную смесь погасили водой, экстрагировали этилацетатом, высушили над сульфатом натрия и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,460 г, 46%), которое использовали в этом виде на следующей стадии.

Промежуточное соединение 99: 3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-N,N-диметил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получили в виде светло-коричневого твердого вещества (0,220 г, 50%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 13, из промежуточного соединения 12 (0,581 г, 2,07 ммоль), промежуточного соединения 98 (0,400 г, 1,38 ммоль), ДМФ (3 мл), этанола (1,5 мл), воды (1,5 мл), карбоната натрия (0,440 г, 4,15 ммоль) и тетраakis-(трифенилфосфин)палладия(0) (0,080 г, 0,069 ммоль). Масса: 316,3 (M⁺+1).

Промежуточное соединение 100: 3-йод-N-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.

К раствору N-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (1,10 г, 7,37 ммоль, получение описано в публикации J. Amer. Chem. Soc. 1956, 784-790) в ДМФ (8 мл) добавили N-йодсукцинимид (2,48 г, 11,06

ммоль) и перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь погасили водой, экстрагировали этилацетатом, высушили над сульфатом натрия и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,970 г, 48%). Масса: 275,9 ($M^+ + 1$).

Промежуточное соединение 101: 5-фтор-3-(3-фторфенил)-2-(1-(3-йод-4-(метиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4H-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде светло-коричневого твердого вещества (0,230 г, 32%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 34, из промежуточного соединения 22 (0,650 г, 1,78 ммоль), промежуточного соединения 100 (0,350 г, 1,27 ммоль), ДМФ (3 мл) и карбоната калия (0,175 г, 1,27 ммоль). Масса: 560,1 ($M^+ + 1$).

Промежуточное соединение 102: 4-(1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)морфолин.

К раствору 4-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (2,00 г, 12,97 ммоль) в диоксане (20 мл) добавили морфолин (5,65 г, 64,86 ммоль) и нагревали с дефлегматором в течение 2 ч. Реакционную смесь погасили водой, отфильтровали и высушили под вакуумом для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (2,40 г, 90%).

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 МГц): 12,49 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 3,95 (t, $J=4,6$ Гц, 4H), 3,83 (t, $J=5,2$ Гц, 4H).

Промежуточное соединение 103: 4-(3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)морфолин.

К раствору промежуточного соединения 102 (1,50 г, 7,31 ммоль) в ДМФ (12 мл) добавили N-йодсукцинимид (2,46 г, 10,97 ммоль) и перемешивали при 80°C в течение 22 ч. Реакционную смесь погасили водой, отфильтровали, промыли петролейным эфиром и высушили под вакуумом для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (1,90 г, 79%).

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, $\text{DMSO-}D_6$, 400 МГц): 14,06 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 3,78 (t, $J=5,0$ Гц, 4H), 3,73 (t, $J=5,0$ Гц, 4H).

Промежуточное соединение 104: 4-(3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)морфолин.

Указанное в заголовке соединение получили в виде светло-коричневого твердого вещества (0,180 г, 33%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 13, из промежуточного соединения 12 (0,634 г, 2,26 ммоль), промежуточного соединения 103 (0,500 г, 1,51 ммоль), ДМФ (4 мл), этанола (2,0 мл), воды (2,0 мл), карбоната натрия (0,480 г, 4,53 ммоль) и тетраакис-(трифенилфосфин)палладия(0) (0,087 г, 0,075 ммоль). Масса: 357,38 ($M^+ + 1$).

Промежуточное соединение 105: 5-фтор-3-(4-фторфенил)-2-(1-(3-йод-4-морфолино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4H-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде светло-коричневого твердого вещества (0,350 г, 53%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 34, из промежуточного соединения 31 (0,734 г, 2,11 ммоль), промежуточного соединения 103 (0,350 г, 1,05 ммоль), ДМФ (4 мл) и карбоната цезия (0,343 г, 1,05 ммоль). Масса: 616,2 ($M^+ + 1$).

Промежуточное соединение 106: 5-фтор-3-(3-фторфенил)-2-(1-(3-йод-4-морфолино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4H-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,400 г, 54%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 34, из промежуточного соединения 22 (0,629 г, 1,81 ммоль), промежуточного соединения 103 (0,400 г, 1,20 ммоль), ДМФ (4 мл) и карбоната калия (0,167 г, 1,20 ммоль). Масса: 616,2 ($M^+ + 1$).

Промежуточное соединение 107: 2-(1-(4-амино-3-(4-(дифторметокси)-3-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-бром-5-фтор-4H-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,650 г, 68%), используя такой же способ, как описан для получения промежуточного соединения 27, из промежуточного соединения 39 (0,500 г, 1,69 ммоль), карбоната калия (0,46 г, 3,38 ммоль), ДМФ (10 мл) и промежуточного соединения 28 (0,82 г, 2,37 ммоль), которое использовали в этом виде на следующей стадии.

Промежуточное соединение 108: 2-(1-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-фенил-4H-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде бледно-коричневого твердого вещества (2,00 г, 64%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 34, из промежуточного соединения 33 (2,10 г, 6,01 ммоль), 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (3,13 г, 12,02 ммоль), ДМФ (8,4 мл) и карбоната цезия (3,91 г, 12,02 ммоль), которое использовали в этом виде на следующей стадии.

Промежуточное соединение 109: 5-фтор-3-(4-фторфенил)-2-(1-гидроксиэтил)-4H-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде бледно-коричневого твердого вещества (3,50 г, 78%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 23, из промежуточного соединения 31 (5,50 г, 15,01 ммоль), ДМСО (55 мл) и n-бутанола (2,75 мл). Масса: 303,1 ($M^+ + 1$).

Промежуточное соединение 110: 5-фтор-2-(1-гидроксиэтил)-3-фенил-4H-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде бледно-коричневого твердого вещества (2,60 г,

60%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 23, из промежуточного соединения 33 (5,30 г, 15,26 ммоль), ДМСО (40 мл) и н-бутанола (2,20 мл). Масса: 284,8 (M⁺).

Промежуточное соединение 111: 2-ацетил-5-фтор-3-(4-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде бледно-желтого твердого вещества (2,20 г, 64%), используя такой же способ, как описан для получения промежуточного соединения 24, из промежуточного соединения 109 (3,50 г, 11,54 ммоль), ДМСО (3,27 мл, 46,16 ммоль), дихлорметана (50 мл), оксалилхлорида (1,99 мл, 23,08 ммоль) и триэтиламина (7 мл), которое использовали в этом виде на следующей стадии.

Промежуточное соединение 112: 2-ацетил-5-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде бледно-желтого твердого вещества (1,80 г, 63%), используя такой же способ, как описан для получения промежуточного соединения 24, из промежуточного соединения 110 (2,50 г, 8,76 ммоль), ДМСО (2,48 мл, 35,05 ммоль), дихлорметана (42 мл), оксалилхлорида (1,51 мл, 17,52 ммоль) и триэтиламина (5,5 мл), которое использовали в этом виде на следующей стадии.

Промежуточное соединение 113: (R)/(S)-5-фтор-3-(4-фторфенил)-2-(1-гидроксиэтил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 111 (0,568 г, 1,89 ммоль) в ДМФ (4 мл), при продувании азотом, добавили азеотроп муравьиной кислоты: триэтиламина, 5:2 (1 мл), а затем - [(S,S)tethTsDpenRuCl] (3 мг). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1,5 ч при непрерывном продувании азотом. Реакционную смесь погасили водой, экстрагировали этилацетатом, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом: петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,420 г, 74%).

Энантиомерный избыток: 74%, обогащенный последним элюированным изомером (время удерживания: 9,24 мин), по результатам определения ВЭЖХ на колонке Chiralpak AD-H.

Промежуточное соединение 114: (R)/(S)-5-фтор-3-(4-фторфенил)-2-(1-гидроксиэтил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 111 (0,568 г, 1,89 ммоль) в ДМФ (4 мл), при продувании азотом, добавили азеотроп муравьиной кислоты: триэтиламина, 5:2 (1 мл), а затем - [(R,R)tethTsDpenRuCl] (3 мг). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1,5 ч при непрерывном продувании азотом. Реакционную смесь погасили водой, экстрагировали этилацетатом, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом: петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,430 г, 75%).

Энантиомерный избыток: 74%, обогащенный быстро элюированным изомером (время удерживания: 7,75 мин), по результатам определения ВЭЖХ на колонке Chiralpak AD-H.

Промежуточное соединение 115: (R)/(S)-5-фтор-2-(1-гидроксиэтил)-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 112 (0,568 г, 1,89 ммоль) в ДМФ (4 мл), при продувании азотом, добавили азеотроп муравьиной кислоты: триэтиламина, 5:2 (1 мл), а затем - [(S,S)tethTsDpenRuCl] (3 мг). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1,5 ч при непрерывном продувании азотом. Реакционную смесь погасили водой, экстрагировали этилацетатом, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом: петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,380 г, 66%).

Энантиомерный избыток: 64%, обогащенный последним элюированным изомером (время удерживания: 8,85 мин), по результатам определения ВЭЖХ на колонке Chiralpak AD-H.

Промежуточное соединение 116: (R)/(S)-5-фтор-2-(1-гидроксиэтил)-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 112 (0,568 г, 1,89 ммоль) в ДМФ (4 мл), при продувании азотом, добавили азеотроп муравьиной кислоты: триэтиламина, 5:2 (1 мл), а затем - [(R,R)tethTsDpenRuCl] (3 мг). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1,5 ч при непрерывном продувании азотом. Реакционную смесь погасили водой, экстрагировали этилацетатом, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом: петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,410 г, 72%).

Энантиомерный избыток: 64%, обогащенный быстро элюированным изомером (время удерживания: 7,43 мин), по результатам определения ВЭЖХ на колонке Chiralpak AD-H.

Промежуточное соединение 117: 3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-N,N-диметил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получили в виде бледно-коричневого твердого вещества (0,340 г, 36%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 13, из промежуточного соединения 61 (1,27 г, 4,15 ммоль), промежуточного соединения 98 (0,800 г, 2,76 ммоль), ДМФ (6 мл), этанола (3 мл), воды (3 мл), карбоната натрия (0,880 г, 8,30 ммоль) и тетраакс-

(трифенилфосфин)палладия(0) (0,160 г, 0,138 ммоль) в микроволновой печи (мощность микроволнового излучения=100 Вт, температура=100°C) в течение 2 ч. Масса: 343,1 (M^+1).

Промежуточное соединение 118: 3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-N-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,350 г, 29%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 13, из промежуточного соединения 61 (1,67 г, 5,45 ммоль), промежуточного соединения 100 (1,00 г, 3,63 ммоль), ДМФ (7 мл), этанола (3,5 мл), воды (3,5 мл), карбоната натрия (1,15 г, 10,89 ммоль) и тетраakis-(трифенилфосфин)палладия(0) (0,209 г, 0,181 ммоль) в микроволновой печи (мощность микроволнового излучения=100 Вт, температура=100°C) в течение 2 ч. Масса: 329,2 (M^+1).

Промежуточное соединение 119: 3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-N-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,205 г, 19%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 13, из промежуточного соединения 12 (1,52 г, 5,45 ммоль), промежуточного соединения 100 (1,00 г, 3,63 ммоль), ДМФ (7 мл), этанола (3,5 мл), воды (3,5 мл), карбоната натрия (1,15 г, 10,89 ммоль) и тетраakis-(трифенилфосфин)палладия(0) (0,209 г, 0,181 ммоль) в микроволновой печи (мощность микроволнового излучения=100 Вт, температура=100°C) в течение 2 ч. Масса: 301,9 (M^+).

Промежуточное соединение 120: 4-(2-хлор-4-нитрофенил)морфолин.

Указанное в заголовке соединение получили в виде желтого жидкого вещества (6,70 г, 53%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 53, из 3,4-дихлор-нитробензола (10,00 г, 52,08 ммоль) в этилацетате (83 мл) и триэтиламине (7,99 мл) и морфолина (4,99 г, 57,29 ммоль).

^1H -ЯМР (δ ppm, CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,25 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,12 (dd, $J=8,5, 2,6$ Гц, 1H), 7,05 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 3,90 (t, $J=4,5$ Гц, 1H), 3,22 (t, $J=4,6$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 121: 3-хлор-4-морфолиноанилин.

К раствору промежуточного соединения 120 (6,00 г, 24,72 ммоль) в этаноле (60 мл) и воде (30 мл) добавили железо (6,89 г, 123,60 ммоль) и хлорид аммония (2,64 г, 49,44 ммоль) и нагревали с дефлегматором в течение 3 ч. Реакционную смесь отфильтровали через целит, промыли этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (5,50 г), которое использовали без очистки на следующей стадии.

Промежуточное соединение 122: 4-(4-бром-2-хлорфенил)морфолин.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого жидкого вещества (5,20 г, 72%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 51, из промежуточного соединения 121 (5,50 г, 25,85 ммоль), 48% бромоводородной кислоты (64 мл), нитрита натрия (5,35 г, 77,57 ммоль), воды (73 мл) и бромида меди(I) (5,56 г, 38,78 ммоль), которое использовали без очистки на следующей стадии.

Промежуточное соединение 123: 4-(2-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)морфолин.

Указанное в заголовке соединение получили в виде бесцветного жидкого вещества (2,00 г, 89%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 12, из промежуточного соединения 122 (2,00 г, 7,23 ммоль), ацетата калия (1,41 г, 14,46 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (2,01 г, 7,95 ммоль), диоксана (15 мл) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II). CH_2Cl_2 (0,290 г, 0,360 ммоль).

^1H -ЯМР (δ ppm, CDCl_3 , 400 МГц): 7,80 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,66 (dd, $J=8,0, 1,4$ Гц, 1H), 7,04 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,89 (t, $J=4,4$ Гц, 4H), 3,12 (t, $J=4,5$ Гц, 4H), 1,33 (s, 12H).

Промежуточное соединение 124: 4-бром-2-хлор-1-изопропоксibenзол.

Указанное в заголовке соединение получили в виде бесцветного жидкого вещества (5,60 г, 93%), используя такой же способ, как описан для получения промежуточного соединения 47, из 4-бром-2-хлорфенола (5,00 г, 24,10 ммоль) в ТГФ (50 мл), изопропанола (1,85 мл, 24,10 ммоль), трифенилфосфина (9,48 г, 36,51 ммоль) и диизопропилазодикарбоксилата (7,10 мл, 36,51 ммоль), которое использовали в этом виде на следующей стадии.

Промежуточное соединение 125: 2-(3-хлор-4-изопропоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан.

Указанное в заголовке соединение получили в виде желтого жидкого вещества (6,50 г, 99%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 12, из промежуточного соединения 124 (6,00 г, 24,04 ммоль), ацетата калия (4,71 г, 48,08 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (6,71 г, 26,44 ммоль), диоксана (95 мл) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II). CH_2Cl_2 (0,980 г, 12,02 ммоль).

^1H -ЯМР (δ ppm, CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,79 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,63 (dd, $J=8,2, 1,4$ Гц, 1H), 6,92 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,64 (квинтет, $J=6,1$ Гц, 1H), 1,38 (d, $J=6,1$ Гц, 6H), 1,25 (s, 12H).

Промежуточное соединение 126: 6-бром-2-метилбензо[d]оксазол.

К 2-амино-5-бромфенолу (1,00 г, 5,32 ммоль) добавили уксусную кислоту (0,006 мл) и триэтилортоацетат (1,75 мл, 9,58 ммоль) и нагревали с дефлегматором в течение 30 мин. Реакционную смесь погасили водой, экстрагировали этилацетатом, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт обработали колоночной хроматографией с этилацетатом:петролевым эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества (0,756 г, 65%).

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): δ 7,64 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,51 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,43 (dd, J=8,4, 1,7 Гц, 1H), 2,67 (s, 3H).

Промежуточное соединение 127: 2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]оксазол.

Указанное в заголовке соединение получили в виде оранжевого твердого вещества (0,965 г, 88%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 12, из промежуточного соединения 126 (0,900 г, 4,24 ммоль), ацетата калия (0,833 г, 8,48 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (1,18 г, 4,66 ммоль), диоксана (10 мл) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,173 г, 0,212 ммоль).

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): δ 7,90 (s, 1H), 7,76 (dd, J=7,8, 0,5 Гц, 1H), 7,64 (d, J=7,9 Гц, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,36 (s, 12H).

Промежуточное соединение 128: 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-1-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,850 г, 39%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 12, из 6-бромизоиндолин-1-она (1,00 г, 4,71 ммоль, получение описано в публикации J. Pharm. Science & Technol. 2010, 2, 380-390), ацетата калия (1,60 г, 16,50 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (1,30 г, 5,18 ммоль), диоксана (18 мл) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,190 г, 0,235 ммоль).

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): δ 8,36 (s, 1H), 8,00 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,47 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 1,35 (s, 12H).

Промежуточное соединение 129: 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-1-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,410 г, 84%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 12, из 5-бромизоиндолин-1-она (0,400 г, 1,88 ммоль), ацетата калия (0,645 г, 6,58 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (0,520 г, 2,07 ммоль), диоксана (7 мл) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,076 г, 0,094 ммоль).

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): δ 7,93 (m, 2H), 7,87 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 1H), 4,45 (s, 2H), 1,36 (s, 12H).

Промежуточное соединение 130: 1-(2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этанон.

Указанное в заголовке соединение получили в виде бесцветного жидкого вещества (1,50 г, 82%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 12, из 1-(4-бром-2-фторфенил)этанона (1,50 г, 6,91 ммоль), ацетата калия (1,35 г, 13,82 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (1,92 г, 7,60 ммоль), диоксана (30 мл) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,282 г, 0,345 ммоль).

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 7,84 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,62 (dd, J=7,6, 0,6 Гц, 1H), 7,55 (d, J=11,0 Гц, 1H), 2,62 (d, J=4,8 Гц, 3H), 1,35 (s, 12H).

Промежуточное соединение 131: 3-(3-хлор-4-морфолинофенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получили в виде бледно-коричневого твердого вещества (0,250 г, 20%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 13, из промежуточного соединения 123 (1,87 г, 5,74 ммоль), 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (1,00 г, 3,83 ммоль), ДМФ (6,4 мл), этанола (2,1 мл), воды (1,4 мл), карбоната натрия (1,21 г, 11,49 ммоль) и тетраakis-(трифенилфосфин)палладия(0) (0,220 г, 0,190 ммоль) в микроволновой печи (мощность микроволнового излучения=100 Вт, температура=100°C) в течение 1 ч.

¹H-ЯМР (δ ppm, DMSO-D₆, 400 МГц): 13,57 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,66 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,79 (s, 2H), 3,77 (t, J=4,3 Гц, 4H), 3,05 (t, J=4,3 Гц, 4H).

Промежуточное соединение 132: N-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метансульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (1,00 г, 84%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 12, из N-(3-бромфенил)метансульфонамида (1,00 г, 3,99 ммоль), ацетата калия (0,78 г, 7,98 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (1,11 г, 4,39 ммоль), диоксана (10 мл) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,162 г, 0,199 ммоль).

¹H-ЯМР (δ ppm, DMSO-D₆, 400 МГц): 9,66 (s, 1H), 7,51 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,41 (dd, J=5,2, 0,9 Гц, 1H), 7,35 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 1,28 (s, 12H).

Промежуточное соединение 133: 2-этил-5-фтор-3-(2-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,500 г, 47%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 21, из промежуточного соединения 20 (1,00 г, 3,68 ммоль), 2-фторфенилбороновой кислоты (0,820 г, 5,90 ммоль), диоксана (6 мл), карбоната калия (1,50 г, 11,04 ммоль), воды (1,0 мл) и тетраakis-(трифенилфосфин)палладия(0) (0,255 г, 0,220 ммоль). Масса: 287,3 (M⁺+1).

Промежуточное соединение 134: 2-(1-бромэтил)-5-фтор-3-(2-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,510 г, 78%), используя такой же способ, как описан для получения промежуточного соединения 22, из промежуточного соединения 133 (0,500 г, 1,74 ммоль), четыреххлористого углерода (13 мл), N-бромсукцинимида (0,309 г, 1,74 ммоль) и азо-бис-изобутиронитрила (30 мг), которое использовали в этом виде на следующей стадии.

Промежуточное соединение 135: 5-фтор-3-(2-фторфенил)-2-(1-гидроксиэтил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде бледно-коричневого твердого вещества (0,210 г, 50%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 23, из промежуточного соединения 134 (0,500 г, 1,36 ммоль), ДМСО (5 мл) и н-бутанола (1 мл). Масса: 302,8 (M⁺).

Промежуточное соединение 136: 5-фтор-3-(3-фторфенил)-2-пропил-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде бледно-желтого твердого вещества (2,60 г, 69%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 21, из промежуточного соединения 89 (2,80 г, 9,89 ммоль), 3-фторфенилбороновой кислоты (2,20 г, 15,82 ммоль), диоксана (18 мл), карбоната калия (4,10 г, 29,67 ммоль), воды (2,6 мл) и тетраakis-(трифенилфосфин)палладия(0) (0,685 г, 0,593 ммоль), которое использовали в этом виде на следующей стадии.

Промежуточное соединение 137: 2-(1-бромпропил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (2,95 г, 89%), используя такой же способ, как описан для получения промежуточного соединения 22, из промежуточного соединения 136 (2,60 г, 9,21 ммоль), четыреххлористого углерода (25 мл), N-бромсукцинимида (1,64 г, 9,21 ммоль) и азо-бис-изобутиронитрила (0,247 г), которое использовали в этом виде на следующей стадии.

Промежуточное соединение 138: 2-фтор-9-третил-9Н-пурин-6-амин.

К раствору 2-фтор-9Н-пурин-6-амин (0,50 г, 3,26 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавили пиридин (0,5 мл), затем - третилхлорид (1,00 г, 3,91 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 12 ч реакционную массу погасили водой, образовавшийся осадок отфильтровали, промыли водой и высушили под вакуумом для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (1,20 г, 93%), которое использовали в этом виде на следующей стадии.

Промежуточное соединение 139: N,N-диВос-2-фтор-9-третил-9Н-пурин-6-амин.

К раствору промежуточного соединения 138 (1,10 г, 2,78 ммоль) в ТГФ (11 мл), охлажденному до 0°C, добавили Вос-ангидрид (1,40 мл, 6,12 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (0,034 г, 0,278 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакционную массу погасили водой, экстрагировали этилацетатом, высушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (1,60 г, 97%), которое использовали в этом виде на следующей стадии.

Промежуточное соединение 140: трет-бутил 2-метокси-9-третил-9Н-пурин-6-илкарбамат.

К раствору промежуточного соединения 139 (1,50 г, 2,51 ммоль) в метаноле (6 мл) добавили карбонат калия (0,34 г, 2,51 ммоль) и нагревали до 90°C в течение 2 ч. Реакционную массу концентрировали, погасили водой, экстрагировали этилацетатом, высушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт обработали колоночной хроматографией с этилацетатом:петролевым эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,255 г, 20%).

¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 МГц): 10,00 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,89 (m, 9H), 7,19 (m, 6H), 3,33 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

Промежуточное соединение 141: (S)/(R)-1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этилметансульфонат.

К охлажденному раствору промежуточного соединения 23а (0,800 г, 2,63 ммоль) в дихлорметане (16 мл) и триэтиламин (1,10 мл, 7,91 ммоль) добавили метансульфонилхлорид (0,400 мл, 5,27 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную массу погасили водой, экстрагировали дихлорметаном, высушили над сульфатом натрия и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (1,00 г, 100%), которое использовали в этом виде на следующей стадии.

Промежуточное соединение 142: (S)/(R)-2-(1-азидоэтил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 141 (0,900 г, 2,36 ммоль) в ДМФ (18 мл) добавили азид натрия (0,306 г, 4,72 ммоль), нагрели до 60°C. Через 2 ч реакционную массу погасили водой, экстрагировали дихлорметаном, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт обрабо-

тали колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого жидкого вещества (0,650 г, 84%), которое использовали в этом виде на следующей стадии.

Промежуточное соединение 143: (S)/(R)-2-(1-аминоэтил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 142 (0,600 г, 1,82 ммоль) в ТГФ (2,4 мл) и воде (1,2 мл) добавили трифенилфосфин (0,455 г, 1,73 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакционную массу погасили водой, экстрагировали этилацетатом, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт обработали колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого жидкого вещества (0,300 г, 55%), которое использовали в этом виде на следующей стадии.

Промежуточное соединение 144: 2-метокси-6-метилбензальдегид оксим.

К 2-метокси-6-метилбензальдегиду (11,0 г, 73,25 ммоль) в триэтиламин (132 мл) добавили гидроксиламина гидрохлорид (6,10 г, 69,49 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 3 ч реакционную массу концентрировали, погасили водой, экстрагировали этилацетатом, высушили над сульфатом натрия и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (7,50 г, 62%).

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,54 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,24 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,84 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,78 (d, J=8,2 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

Промежуточное соединение 145: 2-метокси-6-метилбензонитрил.

К промежуточному соединению 144 (7,50 г, 45,41 ммоль) в дихлорметане (55 мл) добавили N,N'-дикарбонилдиимидазол (8,09 г, 49,95 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакционную массу погасили водой, экстрагировали дихлорметаном, высушили над сульфатом натрия и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (5,0 г, 75%).

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 7,41 (t, J=8,1 Гц, 1H), 6,87 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,78 (d, J=8,5 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

Промежуточное соединение 146: 1-(2-метокси-6-метилфенил)-2-фенилэтанон.

К промежуточному соединению 145 (5,0 г, 34,03 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавили бензилмагния хлорид (34 мл, 2 М в ТГФ, 68,02 ммоль) при 0°C за 30 мин и нагревали с дефлегматором в течение 15 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, добавили 2н. HCl (200 мл) и снова нагревали с дефлегматором в течение 4 ч. Реакционную смесь охладили и экстрагировали этилацетатом, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт обработали колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого жидкого вещества (3,7 г, 45%).

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 7,30-7,18 (m, 6H), 6,76 (m, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

Промежуточное соединение 147: 1-(2-гидрокси-6-метилфенил)-2-фенилэтанон.

К промежуточному соединению 146 (2,0 г, 8,31 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при -78°C медленно добавили трибромид бора (2,84 мл, 1 М в дихлорметане, 16,64 ммоль) и поддерживали при этой температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь погасили при -78°C, используя 2н. раствор HCl (50 мл), экстрагировали этилацетатом, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт обработали колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (1,20 г, 64%). ¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 11,18 (s, 1H), 7,37-7,27 (m, 4H), 7,19 (m, 2H), 6,84 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,75 (d, J=7,5 Гц, 1H), 4,27 (s, 2H), 2,62 (s, 3H).

Промежуточное соединение 148: 2-(1-(бензилокси)этил)-5-метил-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

К промежуточному соединению 147 (0,400 г, 1,76 ммоль) в дихлорметане (4 мл) добавили R(+)-бензилоксипропионовую кислоту (0,382 г, 2,12 ммоль) и NATU (2,01 г, 5,30 ммоль), затем триэтиламин (2,6 мл, 19,08 ммоль). Через 20 ч при комнатной температуре реакционную смесь погасили водой, экстрагировали этилацетатом, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт обработали колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,080 г, 12%).

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 7,55 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,43-7,13 (m, 12H), 4,47 (m, 2H), 4,30 (d, J=11,8 Гц, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,15 (d, J=6,5 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 149: 2-(1-гидроксиэтил)-5-метил-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

К промежуточному соединению 148 (0,140 г, 0,377 ммоль) в дихлорметане (2,0 мл) при -78°C медленно добавили трибромид бора (0,12 мл, 1 М в дихлорметане, 0,755 ммоль) и поддерживали при этой температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь погасили при -78°C, используя 2н. раствор HCl (50 мл), экстрагировали этилацетатом, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт обработали колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого жидкого вещества (0,100 г, 95%), которое исполь-

зовали в этом виде на следующей стадии.

Промежуточное соединение 150: 3-бром-5-фтор-2-(1-гидроксиэтил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде бледно-коричневого твердого вещества (1,90 г, 61%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 23, из промежуточного соединения 28 (3,90 г, 11,14 ммоль), ДМСО (40 мл) и н-бутанола (3,0 мл), которое использовали в этом виде на следующей стадии.

Промежуточное соединение 151: 2-ацетил-3-бром-5-фтор-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде бледно-желтого твердого вещества (0,80 г, 80%), используя такой же способ, как описан для получения промежуточного соединения 24, из промежуточного соединения 150 (1,00 г, 3,48 ммоль), ДМСО (0,98 мл, 13,92 ммоль), дихлорметана (104 мл), оксалилхлорида (0,59 мл, 6,96 ммоль) и триэтиламина (2 мл).

¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 7,73 (dt, J=8,4, 5,4 Гц, 1Н), 7,36 (td, J=8,6, 0,9 Гц, 1Н), 7,18 (m, 1Н), 2,70 (s, 3Н).

Промежуточное соединение 152: 2-ацетил-5-фтор-3-о-толил-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде бледно-коричневого твердого вещества (0,165 г, 32%), используя такой же способ, как описан для промежуточного соединения 21, из промежуточного соединения 151 (0,500 г, 1,75 ммоль), 2-метилфенилбороновой кислоты (0,382 г, 2,80 ммоль), диоксана (11 мл), ацетата калия (0,573 г, 3,33 ммоль) и тетраakis-(трифенилфосфин)палладия(0) (0,162 г, 0,140 ммоль), которое использовали в этом виде на следующей стадии.

Промежуточное соединение 153: (R)/(S)-5-фтор-2-(1-гидроксиэтил)-3-о-толил-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 152 (0,155 г, 0,523 ммоль) в ДМФ (2 мл), при продувании азотом, добавили азеотроп муравьиной кислоты: триэтиламина, 5:2 (0,5 мл), а затем - [(S,S)tethTsDpenRuCl] (1 мг). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1,5 ч при непрерывном продувании азотом. Реакционную смесь погасили водой, экстрагировали этилацетатом, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролевым эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,090 г, 66%), которое использовали в этом виде на следующей стадии.

Примеры

Пример 1.

2-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)метил-3-(3-фторфенил)-5-метокси-4Н-хромен-4-он.

К раствору аденина (0,030 г, 0,222 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавили карбонат калия (0,061 г, 0,444 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 10 (0,120 г, 0,333 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,028 г, 30%).

¹Н-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 МГц): 8,09 (s, 1Н), 8,07 (s, 1Н), 7,64 (t, J=8,4 Гц, 1Н), 7,46 (dd, J=15,0, 6,7 Гц, 1Н), 7,22-7,20 (m, 5Н), 6,98 (d, J=8,3 Гц, 1Н), 6,91 (d, J=8,5 Гц, 1Н), 5,26 (s, 2Н), 3,81 (s, 3Н).

Пример 2.

2-((4-Амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(3-фторфенил)-5-метокси-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 13 (0,060 г, 0,220 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавили карбонат калия (0,060 г, 0,440 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 9 (0,120 г, 0,330 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (0,035 г, 28%). Т.пл.: 145-148°C.

¹Н-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 МГц): 8,37 (s, 1Н), 7,51 (t, J=8,3 Гц, 1Н), 7,42-7,29 (m, 3Н), 7,18-7,09 (m, 3Н), 7,00 (t, J=6,8 Гц, 1Н), 6,84 (d, J=8,3 Гц, 1Н), 6,78 (d, J=8,3 Гц, 1Н), 5,53 (s, 2Н), 5,47 (s, 2Н), 4,66 (квинтет, J=6,0 Гц, 1Н), 3,98 (s, 3Н), 1,41 (d, J=5,9 Гц, 6Н).

Пример 3.

2-((4-Амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 13 (0,100 г, 0,367 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавили карбонат калия (0,101 г, 0,734 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 17 (0,173 г, 0,550 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения

в виде бледно-коричневого твердого вещества (0,011 г, 5%). Т.пл.: 156-159°C.

¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 МГц): 8,20 (s, 1H), 8,79 (dd, J=13,9, 8,2 Гц, 1H), 7,63-7,53 (m, 4H), 7,40-7,22 (m, 5H), 7,15 (m, 2H), 5,47 (s, 2H), 4,71 (квintет, J=5,9 Гц, 1H), 1,32 (d, J=5,9 Гц, 6H).

Пример 4.

2-((4-Амино-3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору 3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,150 г, 0,578 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавили карбонат калия (0,159 г, 1,15 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 17 (0,564 г, 1,78 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде бледно-коричневого твердого вещества (0,200 г, 65%), которое использовали в этом виде на следующей стадии.

Пример 5.

2-((4-Амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору примера 4 (0,200 г, 0,377 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 0°C добавили трибромид бора (1 М в дихлорметане, 2 мл) и нагревали до комнатной температуры, и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь погасили добавлением водного раствора HCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения указанного в заголовке соединения в виде бледно-коричневого твердого вещества (0,030 г, 15%). Т.пл.: 136-138°C.

¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 МГц): 10,17 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,78 (dt, J=14,2, 8,3 Гц, 1H), 7,63 (dd, J=12,0, 7,3 Гц, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,38-7,23 (m, 3H), 7,14-7,07 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 6,82 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,65 (d, J=10,8 Гц, 1H), 5,50 (s, 2H).

Пример 6.

2-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору соединения 13 (0,120 г, 0,440 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавили карбонат калия (0,121 г, 0,881 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 22 (0,217 г, 0,661 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,120 г, 48%). Т.пл.: 228-230°C.

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,23 (s, 1H), 7,62 (dt, J=8,4, 5,9 Гц, 1H), 7,44 (d, J=11,5, 1,8 Гц, 1H), 7,37 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,14 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,06 (m, 3H), 6,92 (d, J=9,5 Гц, 1H), 6,07 (q, J=7,1 Гц, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,65 (квintет, J=6,1 Гц, 1H), 1,99 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,42 (d, J=6,1 Гц, 6H).

Примеры 7 и 8.

(+)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он и (-)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Два энантиомерно чистых изомера выделили в условиях препаративной СЖХ из примера 6 (0,300 г) на колонке CHIRALPAK AS-H (250×4,6 мм; 5 мкм), используя метанол:CO₂ (30:70) в качестве подвижной фазы при скорости потока 3,0 мл/мин.

Пример 7: грязновато-белое твердое вещество (0,145 г), э.и. 98,16%. Время удерживания: 2,06 мин. $[\alpha]_D^{25}$ 177,47 (c=1, CHCl₃). Т.пл.: 217-220°C. Масса: 571,2 (M⁺).

Пример 8: грязновато-белое твердое вещество (0,136 г), э.и. 100%. Время удерживания: 2,73 мин. $[\alpha]_D^{25}$ -173,56 (c=1, CHCl₃). Т.пл.: 218-221°C. Масса: 571,8 (M⁺).

Пример 9.

2-(1-(4-Амино-3-(3-метил-1H-индазол-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 27 (0,100 г, 0,183 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (2 мл) и воде (1 мл) добавили 3-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол (0,099 г, 0,275 ммоль) и карбонат натрия (0,058 г, 0,549 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Добавили бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II).CH₂Cl₂ (0,030 г, 0,036 ммоль) под атмосферой азота и дегазировали в течение 30 мин, и выдерживали под микроволновым излучением (мощность микроволнового излучения=100 Вт, температура=100°C) в течение 1 ч. Реакционную смесь отфильтровали через целит, промыли этилацетатом, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток растворили в дихлорметане (2 мл) и добавили трифторуксусную кислоту (2 мл), и перемешивали в течение 1 ч. Реак-

ционную смесь нейтрализовали водным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,033 г, выход 33%). Т.пл.: 156-159°C.

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,21 (s, 1H), 7,86 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,60 (dt, J=8,4, 5,5 Гц, 1H), 7,45 (dd, J=8,2, 1,1 Гц, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,06-6,98 (m, 4H), 6,10 (q, J=7,2 Гц, 1H), 5,89 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,96 (d, J=7,2 Гц, 3H).

Примеры 9a и 9b.

(+)-2-(1-(4-Амино-3-(3-метил-1H-индазол-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он и (-)-2-(1-(4-амино-3-(3-метил-1H-индазол-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Два энантимерно чистых изомера выделили в условиях препаративной СЖХ из примера 9 (0,300 г) на колонке CHIRALPAK AD-H (250×4,6 мм; 5 мкм), используя метанол:СО₂ (30:70) в качестве подвижной фазы при скорости потока 3,0 мл/мин.

Пример 9a: коричневое твердое вещество (0,097 г). Э.и. 98,12%. Время удерживания: 4,54 мин. $[\alpha]_D^{25}$ 161,30 (c=1, CHCl₃). Т.пл.: 190-192°C. Масса: 549,8 (M⁺).

Пример 9b: коричневое твердое вещество (0,098 г). Э.и. 96,1%. Время удерживания: 5,92 мин. $[\alpha]_D^{25}$ -209,90 (c=1, CHCl₃). Т.пл.: 193-195°C. Масса: 549,2 (M⁺).

Пример 10.

2-(1-(4-Амино-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,016 г, 18%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,100 г, 0,183 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (2 мл), воды (1 мл), 1-Вос-пиразол-4-бороновой кислоты (0,058 г, 0,275 ммоль), карбоната натрия (0,058 г, 0,549 ммоль) и бис-[(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).СН₂Сl₂ (0,030 г, 0,036 ммоль). Т.пл.: 165-168°C.

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,24 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,04-6,87 (m, 4H), 6,04 (q, J=7,0 Гц, 1H), 5,49 (s, 2H), 1,99 (d, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 11.

2-(1-(6-Амино-9H-пурин-9-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде бледно-зеленого твердого вещества (0,047 г, 26%), используя такой же способ, как описан для примера 6, из аденина (0,116 г, 0,864 ммоль), ДМФ (5 мл), карбоната калия (0,140 г, 1,08 ммоль) и промежуточного соединения 22 (0,150 г, 0,432 ммоль). Т.пл.: 222-224°C.

¹H-ЯМР (δ ppm, DMSO-d₆, 400 МГц): 8,44 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,82 (dt, J=8,4, 5,7 Гц, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,27-7,16 (m, 6H), 5,64 (q, J=7,0 Гц, 1H), 1,88 (d, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 12.

2-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(4-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде бледно-коричневого твердого вещества (0,085 г, 38%), используя такой же способ, как описан для примера 6, из промежуточного соединения 13 (0,150 г, 0,522 ммоль), ДМФ (2 мл), карбоната калия (0,152 г, 1,10 ммоль) и промежуточного соединения 31 (0,272 г, 0,0744 ммоль). Т.пл.: 218-221°C.

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,24 (s, 1H), 7,61 (dt, J=8,5, 5,5 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=11,5, 2,0 Гц, 1H), 7,35 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,23 (m, 3H), 7,15 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,08 (m, 3H), 6,06 (q, J=7,1 Гц, 1H), 5,79 (s, 2H), 4,67 (квинтет, J=6,1 Гц, 1H), 1,99 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,42 (d, J=7,1 Гц, 6H).

Пример 13.

2-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-фенил-4H-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,060 г, 25%), используя такой же способ, как описан для примера 6, из промежуточного соединения 13 (0,150 г, 0,522 ммоль), ДМФ (2 мл), карбоната калия (0,152 г, 1,10 ммоль) и промежуточного соединения 33 (0,291 г, 0,838 ммоль). Т.пл.: 226-229°C.

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,22 (s, 1H), 7,60 (dt, J=8,5, 5,5 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=11,5, 2,0 Гц, 1H), 7,36 (m, 4H), 7,23 (m, 3H), 7,14 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,04 (t, J=9,7 Гц, 1H), 6,06 (q, J=7,2 Гц, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,64 (квинтет, J=6,1 Гц, 1H), 1,98 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,42 (d, J=6,0 Гц, 6H).

Пример 14.

2-(1-(4-Амино-3-(бензофуран-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,026 г,

26%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,100 г, 0,183 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (2 мл), воды (1 мл), бензофуран-2-бороновой кислоты (0,045 г, 0,275 ммоль), карбоната натрия (0,058 г, 0,549 ммоль) и бис-[(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,062 г, 0,073 ммоль). Т.пл.: 238-241°C.

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,27 (s, 1H), 7,70 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,62-7,57 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,28 (m, 1H), 7,07-6,99 (m, 4H), 6,07 (q, J=8,1 Гц, 1H), 2,05 (d, J=8,3 Гц, 3H).

Пример 15.

2-(1-(9H-пурин-6-иламино)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 36 (0,20 г, 0,663 ммоль) добавили трет-бутанол (1,5 мл), N,N-диизопропилэтиламин (0,23 мл, 1,32 ммоль) и 6-хлорпурин (0,102 г, 0,663 ммоль) и нагревали с дефлегматором в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали, погасили водой, экстрагировали этилацетатом, высушили сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:этилацетатом для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,080 г, выход 30%). Т.пл.: 195-198°C.

¹H-ЯМР (δ ppm, DMSO-d₆, 400 МГц): 12,96 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,21-6,94 (m, 5H), 6,71 (m, 2H), 5,64 (m, 1H), 1,52 (br s, 3H).

Пример 16.

2-(1-(4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,030 г, 25%), используя такой же способ, как описан для примера 6, из 1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,077 г, 0,576 ммоль), ДМФ (1 мл), карбоната калия (0,099 г, 0,720 ммоль) и промежуточного соединения 22 (0,100 г, 0,288 ммоль). Т.пл.: 267-269°C.

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,25 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,61 (dt, J=8,4, 5,4 Гц, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,06 (m, 3H), 6,92 (d, J=9,7 Гц, 1H), 6,02 (q, J=7,1 Гц, 1H), 5,41 (s, 2H), 1,96 (d, J=7,1 Гц, 3H).

Примеры 16a и 16b.

(+)-22-(1-(4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он и (-)-2-(1-(4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Два энантимерно чистых изомера выделили в условиях препаративной СЖХ из примера 16 (0,300 г) на колонке CHIRALPAK AD-H (250×4,6 мм; 5 мкм), используя метанол:CO₂ (30:70) в качестве подвижной фазы при скорости потока 3,0 мл/мин.

Пример 16a: грязновато-белое твердое вещество (0,145 г), э.и. 98,07%. Время удерживания: 2,49 мин. [α]_D²⁵ 90,52 (c=1, CHCl₃). Т.пл.: 197-200°C. Масса: 419,8 (M⁺).

Пример 16b: грязновато-белое твердое вещество (0,150 г), э.и. 98,8%. Время удерживания: 3,56 мин. [α]_D²⁵ -73,03 (c=1, CHCl₃). Т.пл.: 198-201°C. Масса: 419,8 (M⁺).

Пример 17.

2-(1-(4-Амино-3-(4-(дифторметокси)-3-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде бледно-коричневого твердого вещества (0,042 г, 27%), используя такой же способ, как описан для примера 6, из промежуточного соединения 39 (0,081 г, 0,273 ммоль), ДМФ (2 мл), карбоната калия (0,075 г, 0,546 ммоль) и промежуточного соединения 22 (0,100 г, 0,273 ммоль). Т.пл.: 230-233°C.

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,26 (s, 1H), 7,62 (dt, J=8,4, 5,4 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=10,3, 1,3 Гц, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,32 (d, J=6,5 Гц, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,06 (m, 3H), 6,91 (d, J=9,1 Гц, 1H), 6,81 (t, J=72,9 Гц, 1H), 6,63 (s, 2H), 6,07 (q, J=7,2 Гц, 1H), 1,99 (d, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 18.

2-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(1H-пиразол-4-ил)-4H-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,020 г, 20%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 29 (0,100 г, 0,188 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (2 мл), воды (1 мл), 1-Вос-пиразол-4-бороновой кислоты (0,098 г, 0,282 ммоль), карбоната натрия (0,059 г, 0,565 ммоль) и бис-[(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,030 г, 0,037 ммоль). Т.пл.: 181-184°C.

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,34 (s, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,57 (dt, J=8,4, 5,5 Гц, 1H), 7,47 (dd, J=11,5, 2,0 Гц, 1H), 7,40 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,15 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,04 (dd, J=10,2, 8,9 Гц, 1H), 6,36 (q, J=7,1 Гц, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,65 (q, J=6,0 Гц, 1H), 2,03 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,42 (d, J=6,0 Гц, 6H).

Пример 19.

2-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,022 г, 22%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,100 г, 0,183

ммоль), 1,2-диметоксиэтана (2 мл), воды (1 мл), промежуточного соединения 41 (0,070 г, 0,276 ммоль), карбоната натрия (0,038 г, 0,366 ммоль) и бис-[(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,030 г, 0,036 ммоль). Т.пл.: 234-237°C.

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,24 (s, 1H), 7,62 (dt, J=8,4, 5,5 Гц, 1H), 7,46 (dd, J=11,4, 1,9 Гц, 1H), 7,37 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,17 (t, J=8,3 Гц, 1H), 7,06-6,96 (m, 3H), 6,90 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,08 (q, J=7,0 Гц, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,58 (квинтет, J=3,9 Гц, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,99 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,91 (m, 2H).

Пример 20.

2-(1-(4-Амино-3-(3-изопропил-1H-индазол-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,026 г, 13%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,100 г, 0,183 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (2 мл), воды (1 мл), промежуточного соединения 46 (0,140 г, 0,276 ммоль), карбоната натрия (0,038 г, 0,366 ммоль) и бис-[(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,030 г, 0,036 ммоль). Т.пл.: 249-252°C.

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,25 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,61 (dt, J=8,4, 5,4 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=8,2, 1,2 Гц, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,06-6,95 (m, 3H), 6,92 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,10 (q, J=7,1 Гц, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,48 (q, J=7,1 Гц, 1H), 2,02 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,50 (d, J=7,1 Гц, 6H).

Пример 21.

2-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-4-(пиперидин-4-илокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,030 г, 13%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,100 г, 0,183 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (2 мл), воды (1 мл), промежуточного соединения 48 (0,150 г, 0,276 ммоль), карбоната натрия (0,038 г, 0,366 ммоль) и бис-[(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,030 г, 0,036 ммоль). Т.пл.: 280-283°C.

¹H-ЯМР (δ ppm, DMSO-d₆, 400 МГц): 8,06 (s, 1H), 7,83 (dt, J=8,4, 5,7 Гц, 1H), 7,49 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,41 (dd, J=12,6, 1,5 Гц, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,07 (dt, J=8,9, 2,6 Гц, 1H), 6,92 (m, 2H), 5,96 (q, J=7,0 Гц, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,87 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,54 (m, 2H).

Пример 22.

2-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-4-(2-гидроксиэтиламино)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,018 г, 9%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,150 г, 0,274 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (3 мл), воды (1,5 мл), промежуточного соединения 52 (0,167 г, 0,411 ммоль), карбоната натрия (0,058 г, 0,549 ммоль) и бис-[(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,045 г, 0,054 ммоль). Т.пл.: 154-157°C.

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,20 (s, 1H), 7,61 (dt, J=8,4, 5,4 Гц, 1H), 7,34-7,28 (m, 4H), 7,06-6,96 (m, 3H), 6,91 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,87 (t, J=8,3 Гц, 1H), 6,06 (q, J=7,1 Гц, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,51 (s, 1H), 3,92 (t, J=5,1 Гц, 2H), 3,42 (t, J=5,2 Гц, 2H), 2,09 (s, 1H), 1,98 (d, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 23.

2-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-4-(изопропиламино)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,065 г, 25%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,250 г, 0,457 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (4 мл), воды (1 мл), промежуточного соединения 56 (0,192 г, 0,686 ммоль), карбоната натрия (0,097 г, 0,915 ммоль) и бис-[(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,074 г, 0,091 ммоль). Т.пл.: 224-226°C.

¹H-ЯМР (δ ppm, DMSO-d₆, 400 МГц): 8,04 (s, 1H), 7,83 (dt, J=8,4, 5,6 Гц, 1H), 7,49 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,28-7,21 (m, 4H), 7,06 (dt, J=8,4, 1,8 Гц, 1H), 6,91-6,82 (m, 3H), 5,95 (q, J=6,7 Гц, 1H), 5,37 (d, J=6,6 Гц, 1H), 3,72 (m, 1H), 1,86 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,19 (d, J=6,2 Гц, 6H).

Пример 24.

2-(1-(4-Амино-3-(4-(диметиламино)-3-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,070 г, 28%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,250 г, 0,457 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (4 мл), воды (1 мл), промежуточного соединения 60 (0,182 г, 0,686 ммоль), карбоната натрия (0,097 г, 0,915 ммоль) и бис-[(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,074 г, 0,091 ммоль). Т.пл.: 252-254°C.

¹H-ЯМР (δ ppm, DMSO-d₆, 400 МГц): 8,06 (s, 1H), 7,83 (dt, J=8,5, 5,7 Гц, 1H), 7,49 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,32-7,24 (m, 4H), 7,09 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 5,95 (q, J=7,0 Гц, 1H), 2,85 (s, 6H), 1,87 (d, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 25.

2-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде бледно-коричневого твердого вещества (0,055 г, 33%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,150 г, 0,274 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (3 мл), воды (1,5 мл), промежуточного соединения 61 (0,127 г, 0,411 ммоль), карбоната натрия (0,058 г, 0,549 ммоль) и бис-[(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,045 г, 0,054 ммоль). Т.пл.: 270-272°C.

¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,24 (s, 1H), 7,59 (dt, J=8,4, 5,4 Гц, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,09-6,86 (m, 5H), 6,06 (q, J=7,1 Гц, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,91 (t, J=4,6 Гц, 4H), 3,48 (t, J=4,7 Гц, 4H), 1,99 (d, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 26.

2-(1-(4-Амино-3-(2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде бледно-коричневого твердого вещества (0,032 г, 13%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,250 г, 0,457 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (4 мл), воды (1 мл), трет-бутил 2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (0,246 г, 0,686 ммоль), карбоната натрия (0,097 г, 0,915 ммоль) и бис-[(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,074 г, 0,091 ммоль). Т.пл.: 236-238°C.

¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,25 (s, 1H), 7,81 (br s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,62 (dt, J=8,4, 5,4 Гц, 1H), 7,52 (dd, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,06-6,95 (m, 3H), 6,92 (d, J=9,3 Гц, 1H), 6,10 (q, J=6,9 Гц, 1H), 5,71 (s, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,01 (d, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 27.

2-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде бледно-коричневого твердого вещества (0,080 г, 20%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,300 г, 0,549 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (5 мл), воды (2,5 мл), промежуточного соединения 63 (0,260 г, 0,604 ммоль), карбоната натрия (0,116 г, 1,09 ммоль) и тетракистрифенилфосфинпалладия(0) (0,032 г, 0,027 ммоль). Т.пл.: 246-249°C.

¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,23 (s, 1H), 7,61 (dt, J=8,4, 5,4 Гц, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,08-6,96 (m, 4H), 6,91 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,07 (q, J=7,2 Гц, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,22 (t, J=4,6 Гц, 4H), 2,67 (t, J=4,6 Гц, 4H), 2,37 (s, 3H), 1,98 (d, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 28.

2-(1-(4-(Диметиламино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде бледно-коричневого твердого вещества (0,040 г, 18%), используя такой же способ, как описан для примера 6, из N,N-диметил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (0,080 г, 0,49 ммоль, получение описано в публикации J. Amer. Chem. Soc. 1956, 784-790), ДМФ (10 мл), карбоната цезия (0,319 г, 0,546 ммоль) и промежуточного соединения 22 (0,179 г, 0,0490 ммоль). Т.пл.: 200-202°C.

¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,20 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,60 (dt, J=8,4, 5,5 Гц, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,05 (m, 3H), 6,86 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,02 (q, J=7,1 Гц, 1H), 3,36 (s, 6H), 1,93 (d, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 29.

2-(1-(4-Амино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде бледно-зеленого твердого вещества (0,030 г, 25%), используя такой же способ, как описан для примера 6, из 1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (0,061 г, 0,455 ммоль), ДМФ (1 мл), карбоната цезия (0,148 г, 0,455 ммоль) и промежуточного соединения 33 (0,100 г, 0,0303 ммоль). Т.пл.: 223-226°C.

¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,23 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,57 (dt, J=8,4, 5,4 Гц, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,04 (dt, J=8,2, 0,9 Гц, 1H), 6,01 (q, J=7,1 Гц, 1H), 5,40 (s, 2H), 1,95 (d, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 30.

2-(1-(4-Амино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(4-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде бледно-зеленого твердого вещества (0,040 г, 34%), используя такой же способ, как описан для примера 6, из 1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (0,058 г, 0,432 ммоль), ДМФ (1 мл), карбоната цезия (0,140 г, 0,432 ммоль) и промежуточного соединения 31 (0,100 г, 0,0288 ммоль). Т.пл.: 242-245°C.

¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,26 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,60 (dt, J=8,4, 5,4 Гц, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,07-7,00 (m, 3H), 6,01 (q, J=7,2 Гц, 1H), 5,45 (s, 2H), 1,96 (d, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 31.

2-(1-(4-Амино-3-(4-(дифторметокси)-3-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(4-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,053 г, 33%), используя такой же способ, как описан для примера 6, из промежуточного соединения 39 (0,081 г, 0,273 ммоль), ДМФ (2 мл), карбоната калия (0,075 г, 0,546 ммоль) и промежуточного соединения 31 (0,100 г, 0,0,273 ммоль). Т.пл.: 233-235°C.

¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,28 (s, 1H), 7,61-7,55 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,08 (m, 3H), 6,82 (t, J=72,9 Гц, 1H), 6,01 (q, J=7,1 Гц, 1H), 5,42 (s, 2H), 1,99 (d, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 32.

2-(1-(4-Амино-3-(4-(дифторметокси)-3-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,021 г, 33%), используя такой же способ, как описан для примера 6, из промежуточного соединения 39 (0,090 г, 0,303 ммоль), ДМФ (2 мл), карбоната калия (0,084 г, 0,607 ммоль) и промежуточного соединения 33 (0,100 г, 0,0,303 ммоль). Т.пл.: 247-250°C.

¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,22 (s, 1H), 7,69-7,20 (m, 10H), 7,05 (dd, J=9,5, 8,5 Гц, 1H), 6,81 (t, J=72,9 Гц, 1H), 6,08 (q, J=7,1 Гц, 1H), 5,43 (s, 2H), 1,99 (d, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 33.

2-(1-(4-Амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,025 г, 21%), используя такой же способ, как описан для примера 6, из 3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (0,043 г, 0,288 ммоль, получение описано в публикации J. Org. Chem. 1956, 21, 1240-1256), ДМФ (2 мл), карбоната калия (0,079 г, 0,576 ммоль) и промежуточного соединения 22 (0,100 г, 0,0,288 ммоль). Т.пл.: 240-242°C.

¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): δ 8,16 (s, 1H), 7,59 (dt, J=8,4, 3,4 Гц, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,06-6,84 (m, 4H), 5,94 (q, J=7,1 Гц, 1H), 5,42 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,92 (d, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 34.

2-(1-(4-Амино-3-этил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,038 г, 30%), используя такой же способ, как описан для примера 6, из промежуточного соединения 66 (0,048 г, 0,288 ммоль), ДМФ (2 мл), карбоната калия (0,079 г, 0,576 ммоль) и промежуточного соединения 22 (0,100 г, 0,0,288 ммоль). Т.пл.: 196-198°C.

¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,18 (s, 1H), 7,60 (dt, J=8,4, 3,0 Гц, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,05-6,78 (m, 4H), 5,94 (q, J=7,2 Гц, 1H), 5,31 (s, 2H), 2,95 (q, J=6,6 Гц, 2H), 1,93 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,40 (d, J=7,6 Гц, 3H).

Пример 35.

2-(1-(4-Амино-3-изопропил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,035 г, 18%), используя такой же способ, как описан для примера 6, из 3-изопропил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (0,079 г, 0,432 ммоль, получение описано в публикации J. Amer. Chem. Soc. 2002, 124, 12118), ДМФ (3 мл), карбоната калия (0,119 г, 0,864 ммоль) и промежуточного соединения 22 (0,150 г, 0,0,432 ммоль). Т.пл.: 212-214°C.

¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): δ 8,19 (s, 1H), 7,59 (dt, J=8,5, 5,4 Гц, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,03-6,92 (m, 4H), 5,93 (q, J=7,5 Гц, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,20 (m, 1H), 1,93 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,43 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,42 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 36.

2-(1-(4-Амино-3-(бензо[b]тиофен-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,070 г, 15%), используя такой же способ, как описан для примера 6, из промежуточного соединения 67 (0,294 г, 1,10 ммоль), ДМФ (3 мл), карбоната цезия (0,358 г, 1,10 ммоль) и промежуточного соединения 22 (0,300 г, 0,0,864 ммоль). Т.пл.: 248-250°C.

¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,28 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,60 (dt, J=8,0, 3,0 Гц, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,06 (m, 4H), 6,08 (q, J=7,1 Гц, 1H), 5,73 (s, 2H), 2,02 (d, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 37.

2-(1-(4-Амино-3-морфолино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде желтого твердого вещества (0,040 г, 18%), ис-

пользуя такой же способ, как описан для примера 6, из промежуточного соединения 70 (0,114 г, 0,518 ммоль), ДМФ (2 мл), карбоната калия (0,119 г, 0,864 ммоль) и промежуточного соединения 22 (0,150 г, 0,0432 ммоль). Т.пл.: 171-173°C.

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,15 (s, 1H), 7,62 (dt, J=8,4, 5,6 Гц, 1H), 7,29-7,23 (m, 2H), 7,06-6,99 (m, 3H), 6,90 (d, J=9,4 Гц, 1H), 5,89 (d, J=7,2 Гц, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,88 (t, J=4,6 Гц, 4H), 3,32 (t, J=4,6 Гц, 4H), 1,91 (d, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 38.

2-(1-(4-Амино-3-(диметиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,032 г, 14%), используя такой же способ, как описан для примера 6, из промежуточного соединения 73 (0,092 г, 0,518 ммоль), ДМФ (2 мл), карбоната цезия (0,119 г, 0,432 ммоль) и промежуточного соединения 22 (0,150 г, 0,0432 ммоль). Т.пл.: 169-171°C.

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,14 (s, 1H), 7,61 (dt, J=8,4, 5,4 Гц, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,05 (m, 3H), 6,89 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,87 (q, J=7,0 Гц, 1H), 5,46 (s, 2H), 2,86 (s, 6H), 1,01 (d, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 39.

2-(1-(4-Амино-3-(пиперидин-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,014 г, 10%), используя такой же способ, как описан для примера 6, из промежуточного соединения 76 (0,063 г, 0,288 ммоль), ДМФ (1 мл), гидроксида цезия (0,048 г, 0,288 ммоль) и промежуточного соединения 22 (0,100 г, 0,0288 ммоль). Т.пл.: 160-162°C.

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,14 (s, 1H), 7,55 (dt, J=8,4, 5,5 Гц, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,05 (m, 3H), 6,89 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,85 (q, J=7,1 Гц, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,48 (t, J=7,1 Гц, 4H), 1,90 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,73-1,61 (m, 6H).

Пример 40.

2-(1-(4-Амино-3-(6-изопропоксипиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде бледно-коричневого твердого вещества (0,028 г, 28%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,100 г, 0,183 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (2 мл), воды (1 мл), 2-изопропоксид-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (0,072 г, 0,274 ммоль), карбоната натрия (0,038 г, 0,366 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,029 г, 0,036 ммоль). Т.пл.: 196-199°C.

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,45 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,87 (dd, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,62 (dt, J=8,4, 5,5 Гц, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,06 (m, 3H), 6,92 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,85 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,06 (q, J=7,1 Гц, 1H), 5,40 (квинтет, J=6,3 Гц, 1H), 5,37 (s, 2H), 1,99 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,40 (d, J=6,2 Гц, 6H).

Пример 41.

2-(1-(4-Амино-3-(метилтио)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,030 г, 22%), используя такой же способ, как описан для примера 6, из 3-(метилтио)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (0,078 г, 0,432 ммоль), получение описано в публикации J. Het. Chem. 1990, 27, 775-783), ДМФ (2 мл), карбоната цезия (0,140 г, 0,432 ммоль) и промежуточного соединения 22 (0,100 г, 0,228 ммоль). Т.пл.: 102-105°C.

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,19 (s, 1H), 7,61 (dt, J=8,4, 5,4 Гц, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,06 (m, 3H), 6,95 (d, J=9,5 Гц, 1H), 5,95 (q, J=7,1 Гц, 1H), 5,82 (s, 2H), 2,63 (s, 6H), 1,95 (d, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 42.

2-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она 4-метилбензолсульфонат.

К примеру 6 (0,100 г, 0,174 ммоль) в изопропанол (4 мл) добавили п-толуолсульфоновую кислоту (0,037 г, 0,192 ммоль) и нагревали с дефлегматором в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, дистиллировали совместной перегонкой с петролейным эфиром и высушили. К остатку добавили воду (3 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Твердое вещество отфильтровали, промыли петролейным эфиром и высушили под вакуумом для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,102 г, 78%). Т.пл.: 153-156°C.

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,15 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,64 (dt, J=8,4, 5,4 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=11,2, 2,0 Гц, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,22 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,15 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,08-6,99 (m, 3H), 6,87 (m, 1H), 6,07 (q, J=7,1 Гц, 1H), 4,67 (квинтет, J=6,1 Гц, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,01 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,43 (d, J=6,1 Гц, 6H).

Пример 43.

2-(1-(4-Амино-3-(3-метил-1H-индазол-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-

фторфенил)-4Н-хромен-4-она 4-метилбензолсульфонат.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,120 г, 84%), используя такой же способ, как описан для примера 43, из примера 9 (0,10 г, 0,200 ммоль), изопропанола (4 мл) и п-толуолсульфоновой кислоты (0,042 г, 0,220 ммоль). Т.пл.: 172-175°C.

¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 10,15 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,78 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,73 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,61 (dt, J=8,2, 3,0 Гц, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,27 (m, 1H), 7,11 -6,88 (m, 7H), 6,08 (q, J=6,9 Гц, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,04 (d, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 44.

2-(1-(4-Амино-3-(4-(1-бензгидрилизетидин-3-илокси)-3-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,035 г, 13%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,200 г, 0,366 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (3 мл), воды (1,5 мл), промежуточного соединения 81 (0,252 г, 0,550 ммоль), карбоната натрия (0,116 г, 1,10 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,060 г, 0,073 ммоль). Т.пл.: 211-214°C.

¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,23 (s, 1H), 7,59 (dt, J=8,4, 5,4 Гц, 1H), 7,44 (m, 5H), 7,29-7,18 (m, 9H), 7,05 (m, 3H), 6,90 (m, 1H), 6,86 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,04 (q, J=7,2 Гц, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,91 (квинтет, J=4,7 Гц, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 1,97 (d, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 45.

2-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,043 г, 19%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,200 г, 0,366 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (3 мл), воды (1,5 мл), 3-фтор-4-(трифторметокси)фенилбороновой кислоты (0,122 г, 0,550 ммоль, получение описано в публикации J. Med. Chem. 2010, 53, 8421-8439), карбоната натрия (0,116 г, 1,10 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,060 г, 0,073 ммоль). Т.пл.: 247-249°C. Масса: 598,0 (M⁺)

Пример 46.

2-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-4-(оксетан-3-илокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде бледно-коричневого твердого вещества (0,040 г, 18%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,200 г, 0,366 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (3 мл), воды (1,5 мл), промежуточного соединения 83 (0,162 г, 0,550 ммоль), карбоната натрия (0,116 г, 1,10 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,060 г, 0,073 ммоль). Т.пл.: 235-237°C. Масса: 586,2,0 (M⁺+1).

Пример 47.

2-(1-(4-Амино-3-(пирролидин-1-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде желтого твердого вещества (0,040 г, 10%), используя такой же способ, как описан для примера 6, из промежуточного соединения 79 (0,211 г, 1,03 ммоль), ДМФ (4 мл), карбоната цезия (0,281 г, 0,864 ммоль) и промежуточного соединения 22 (0,300 г, 0,864 ммоль). Т.пл.: 203-205°C. Масса: 489,1 (M⁺+1).

Пример 48.

N-(4-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил)изобутирамид.

Указанное в заголовке соединение получили в виде бледно-коричневого твердого вещества (0,047 г, 22%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,200 г, 0,366 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (3 мл), воды (1,0 мл), 4-изобутирамидофенилбороновой кислоты (0,114 г, 0,550 ммоль), карбоната натрия (0,116 г, 1,10 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,060 г, 0,073 ммоль). Т.пл.: 154-157°C. Масса: 581,1 (M⁺+1).

Пример 49.

2-(1-(4-Амино-3-(4-изобутилфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,061 г, 30%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,200 г, 0,366 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (3 мл), воды (1,0 мл), 4-изобутилфенилбороновой кислоты (0,098 г, 0,550 ммоль), карбоната натрия (0,116 г, 1,10 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,060 г, 0,073 ммоль). Т.пл.: 221-223°C. Масса: 552,3 (M⁺+1).

Пример 50.

2-(1-(4-Амино-3-(4-изопропокси-3-метилфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-

3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде бледно-коричневого твердого вещества (0,038 г, 31%), используя такой же способ, как описан для примера 6, из промежуточного соединения 84 (0,060 г, 0,211 ммоль), ДМФ (2 мл), карбоната натрия (0,059 г, 0,423 ммоль) и промежуточного соединения 22 (0,116 г, 0,317 ммоль). Т.пл.: 185-188°C. Масса: 568,0 (M⁺+1).

Пример 51.

2-(1-(4-Амино-3-(4-(5,6-дигидро-4Н-1,3-оксазин-2-ил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,035 г, 17%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,200 г, 0,366 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (3 мл), воды (1,0 мл), 4-(5,6-дигидро-4Н-1,3-оксазин-2-ил)фенилбороновой кислоты (0,113 г, 0,550 ммоль), карбоната натрия (0,116 г, 1,10 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,060 г, 0,073 ммоль). Т.пл.: 228-230°C. Масса: 579,1 (M⁺+1).

Пример 52.

4-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-N-метилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,060 г, 28%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,200 г, 0,366 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (3,5 мл), воды (1,5 мл), 4-(N-метилсульфамоил)фенилбороновой кислоты (0,118 г, 0,550 ммоль), карбоната натрия (0,077 г, 0,732 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,060 г, 0,073 ммоль). Т.пл.: 175-178°C. Масса: 589,1 (M⁺+1).

Пример 53.

4-(4-Амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-фтор-N-изопропилбензамид.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,063 г, 29%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,200 г, 0,366 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (3,5 мл), воды (1,5 мл), 3-фтор-4-(изопропилкарбамоил)фенилбороновой кислоты (0,123 г, 0,550 ммоль), карбоната натрия (0,077 г, 0,732 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,060 г, 0,073 ммоль). Т.пл.: 254-257°C. Масса: 599,1 (M⁺+1).

Пример 54.

2-(1-(4-Амино-3-(4-(5-(метиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,068 г, 41%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,150 г, 0,274 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (3,0 мл), воды (1,5 мл), 4-(5-(метиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенилбороновой кислоты (0,097 г, 0,411 ммоль), карбоната натрия (0,058 г, 0,55 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,045 г, 0,055 ммоль). Т.пл.: 199-20°C. Масса: 609,0 (M⁺).

Пример 55.

N-(4-(4-Амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)бензил)метансульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,055 г, 33%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,150 г, 0,274 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (3,0 мл), воды (1,5 мл), 4-(метилсульфонамидометил)фенилбороновой кислоты (0,094 г, 0,411 ммоль), карбоната натрия (0,058 г, 0,55 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,045 г, 0,055 ммоль). Т.пл.: 252-255°C. Масса: 603,0 (M⁺+1).

Пример 56.

4-(4-Амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-N-изопропилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,075 г, 44%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,150 г, 0,274 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (3,0 мл), воды (1,5 мл), 4-(N-изопропилсульфамоил)фенилбороновой кислоты (0,100 г, 0,411 ммоль), карбоната натрия (0,058 г, 0,55 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,045 г, 0,055 ммоль). Т.пл.: 211-214°C. Масса: 616,9 (M⁺).

Пример 57.

4-(4-Амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-N-циклопропилбензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,043 г, 26%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,150 г, 0,274 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (3,0 мл), воды (1,5 мл), 4-(N-циклопропилсульфамоил)фенилбороновой кислоты (0,099 г, 0,411 ммоль), карбоната натрия (0,058 г, 0,55 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,045 г, 0,055 ммоль). Т.пл.: 225-228°C. Масса: 614,8 (M⁺).

Пример 58.

2-(1-(4-Амино-3-(2-изопропоксиимидазин-5-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]имидазин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,025 г, 12%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,200 г, 0,366 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (3,0 мл), воды (1,5 мл), промежуточного соединения 85 (0,146 г, 0,550 ммоль), карбоната натрия (0,116 г, 1,10 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,060 г, 0,073 ммоль). Т.пл.: 230-232°C. Масса: 556,0 (M⁺+1).

Пример 59.

(R)/(S)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]имидазин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,015 г, 10%), используя такой же способ, как описан для примера 7, из промежуточного соединения 86 (0,080 г, 0,254 ммоль), промежуточного соединения 23b (0,077 г, 0,254 ммоль), трис(4-метоксифенил)фосфина (0,134 г, 0,381 ммоль), ТГФ (2 мл) и диизопропилазодикарбоксилата (0,07 мл, 0,381 ммоль). Т.пл.: 242-245°C. Энантиомерный избыток: 96,21%. Масса: 599,1 (M⁺+1).

Пример 60.

4-(4-Амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]имидазин-3-ил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,060 г, 38%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,150 г, 0,274 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (3,0 мл), воды (1,5 мл), 4-сульфамоилфенилбороновой кислоты (0,083 г, 0,411 ммоль), карбоната натрия (0,058 г, 0,55 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,045 г, 0,055 ммоль). Т.пл.: 232-235°C. Масса: 575,3 (M⁺+1).

Пример 61.

Метил 4-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]имидазин-3-ил)тиофен-2-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,070 г, 46%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,150 г, 0,274 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (3,0 мл), воды (1,5 мл), 5-(метоксикарбонил)тиофен-3-илбороновой кислоты (0,076 г, 0,411 ммоль), карбоната натрия (0,058 г, 0,55 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,045 г, 0,055 ммоль). Т.пл.: 227-230°C. Масса: 560,2 (M⁺+1).

Пример 62.

2-(1-(4-Амино-3-(5-метилтиофен-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]имидазин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,045 г, 32%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,150 г, 0,274 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (3,0 мл), воды (1,5 мл), 5-метилтиофен-2-илбороновой кислоты (0,092 г, 0,411 ммоль), карбоната натрия (0,058 г, 0,55 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,045 г, 0,055 ммоль). Т.пл.: 223-226°C. Масса: 516,1 (M⁺+1).

Пример 63.

2-(1-(4-Амино-3-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]имидазин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,030 г, 20%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,150 г, 0,274 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (3,0 мл), воды (1,5 мл), 1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илбороновой кислоты (0,100 г, 0,411 ммоль), карбоната натрия (0,058 г, 0,55 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,045 г, 0,055 ммоль). Т.пл.: 303-306°C. Масса: 536,4 (M⁺+1).

Пример 64.

Метил 4-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]имидазин-3-ил)-3-фторбензоат.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,017 г, 8%),

используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,200 г, 0,366 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (3,0 мл), воды (1,0 мл), 2-фтор-4-(метоксикарбонил)фенилбороновой кислоты (0,109 г, 0,550 ммоль), карбоната натрия (0,116 г, 1,10 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,060 г, 0,073 ммоль). Т.пл.: 258-260°C. Масса: 572,4 (M⁺+1).

Пример 65.

2-(1-(9Н-Пурино-6-иламино)пропил)-5-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 93 (0,190 г, 0,639 ммоль) добавили трет-бутанол (2 мл), N,N-диизопропилэтиламин (0,23 мл, 1,32 ммоль) и 6-хлорпурин (0,079 г, 0,511 ммоль) и нагревали с дефлегматором в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали, погасили водой, экстрагировали этилацетатом, высушили сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:этилацетатом для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,030 г, выход 140%). Т.пл.: 210-212°C.

¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 12,83 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,20-7,14 (m, 6H), 6,69 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,59 (t, J=8,7 Гц, 1H), 5,57 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 0,78 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 66.

2-(1-(4-Амино-3-(3-гидроксипроп-1-инил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 27 (0,200 г, 0,364 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавили пропаргильный спирт (0,025 мл, 0,437 ммоль) и дегазировали азотом в течение 10 мин. Добавили йодид меди (I) (7 мг, 0,036 ммоль), тетраактрифенилфосфин-палладий (0) (0,042 г, 0,036 ммоль) и диизопропиламин (0,23 мл, 1,82 ммоль), снова дегазировали в течение 10 мин и нагревали с дефлегматором. Через 4 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, промыли этилацетатом, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,050 г, выход 29%). Т.пл.: 220-222°C. Масса: 474,3 (M⁺+1).

Пример 67.

(S)/(R)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он 4-метилбензолсульфонат.

К примеру 7 (0,100 г, 0,174 ммоль) в изопропанол (4 мл) добавили п-толуолсульфоновую кислоту (0,037 г, 0,192 ммоль) и нагревали с дефлегматором в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, дистиллировали совместной перегонкой с петролейным эфиром и высушили. К остатку добавили воду (3 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Твердое вещество отфильтровали, промыли петролейным эфиром и высушили под вакуумом для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,110 г, 82%). Т.пл.: 152-155°C.

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,15 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,64 (dt, J=8,4, 5,4 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=11,3, 2,0 Гц, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,22 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,16 (t, J=8,6 Гц, 1H), 7,08-6,97 (m, 3H), 6,88 (m, 1H), 6,08 (q, J=7,1 Гц, 1H), 4,687 (квинтет, J=6,0 Гц, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,02 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,43 (d, J=6,1 Гц, 6H).

Пример 68.

(+)-2-(1-(9Н-пурино-6-иламино)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,090 г, 43%), используя такой же способ, как описан для примера 7, из трет-бутил 9-тримил-9Н-пурино-6-илкарбамата (0,235 г, 0,494 ммоль), промежуточного соединения 23b (0,150 г, 0,494 ммоль), трифенилфосфина (0,194 г, 0,741 ммоль), ТГФ (8 мл) и диизопропилазодикарбоксилата (0,15 мл, 0,749 ммоль), с последующим расщеплением промежуточного соединения трифторуксусной кислотой (1,8 мл) и дихлорметаном (5 мл). Т.пл.: 194-197°C. Энантиомерный избыток: 99,62%. [α]_D²⁵ 142,00 (c=1, CHCl₃). Масса: 420,1 (M⁺+1).

Пример 69.

2-(1-(9Н-пурино-6-иламино)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,081 г, 39%), используя такой же способ, как описан для примера 7, из трет-бутил 9-тримил-9Н-пурино-6-илкарбамата (0,235 г, 0,494 ммоль), промежуточного соединения 23 (0,150 г, 0,494 ммоль), трифенилфосфина (0,194 г, 0,741 ммоль), ТГФ (8 мл) и диизопропилазодикарбоксилата (0,15 мл, 0,749 ммоль), с последующим расщеплением промежуточного соединения трифторуксусной кислотой (1,3 мл) и дихлорметаном (8 мл). Т.пл.: 247-249°C. Масса: 420,1 (M⁺+1).

Пример 70.

(R)/(S)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,022 г, 11%), используя такой же способ, как описан для примера 7, из промежуточного соединения 86 (0,100 г,

0,329 ммоль), промежуточного соединения 23а (0,100 г, 0,329 ммоль), трис(4-метоксифенил)фосфина (0,174 г, 0,494 ммоль), ТГФ (2 мл) и диизопропилазодикарбоксилата (0,1 мл, 0,494 ммоль). Т.пл.: 243-246°C. Энантиомерный избыток: 85,4%. Масса: 599,4 (M⁺+1).

Пример 71.

2-(1-(4-Амино-3-(4-метокси-3,5-диметилфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,070 г, 46%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,150 г, 0,274 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (3,0 мл), воды (1,5 мл), 4-метокси-3,5-диметилфенилбороновой кислоты (0,074 г, 0,411 ммоль), карбоната натрия (0,058 г, 0,55 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,045 г, 0,055 ммоль). Т.пл.: 232-235°C. Масса: 554,0 (M⁺+1).

Пример 72.

2-(1-(4-Амино-3-(4-(метоксиметил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,062 г, 42%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,150 г, 0,274 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (3,0 мл), воды (1,5 мл), 4-(метоксиметил)фенилбороновой кислоты (0,068 г, 0,411 ммоль), карбоната натрия (0,058 г, 0,55 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,045 г, 0,055 ммоль). Т.пл.: 204-207°C. Масса: 540,3 (M⁺+1).

Пример 73.

2-(1-(4-Амино-3-(имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,052 г, 36%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,150 г, 0,274 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (3,0 мл), воды (1,5 мл), имидазо[1,2-a]пиридин-6-илбороновой кислоты (0,066 г, 0,411 ммоль), карбоната натрия (0,058 г, 0,55 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,045 г, 0,055 ммоль). Т.пл.: 317-320°C. Масса: 536,3 (M⁺+1).

Пример 74.

трет-Бутил (5-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фуран-2-ил)метилкарбамат.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,100 г, 63%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,150 г, 0,274 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (3,0 мл), воды (1,5 мл), 5-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фуран-2-илбороновой кислоты (0,099 г, 0,411 ммоль), карбоната натрия (0,058 г, 0,55 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,045 г, 0,055 ммоль). Т.пл.: 163-166°C. Масса: 615,7 (M⁺+1).

Пример 75.

2-(1-(4-Амино-3-(2,4-диметилтиазол-5-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,050 г, 39%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,150 г, 0,274 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (3,0 мл), воды (1,5 мл), 2,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазола (0,098 г, 0,411 ммоль), карбоната натрия (0,058 г, 0,55 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,045 г, 0,055 ммоль). Т.пл.: 252-255°C. Масса: 531,3 (M⁺+1).

Пример 76.

2-(1-(4-Амино-3-(5-(морфолинометил)тиофен-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,047 г, 29%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,150 г, 0,274 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (3,0 мл), воды (1,5 мл), 4-((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-ил)метил)морфолина (0,127 г, 0,411 ммоль), карбоната натрия (0,058 г, 0,55 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,045 г, 0,055 ммоль). Т.пл.: 193-196°C. Масса: 601,6 (M⁺+1).

Пример 77.

2-(1-(4-Амино-3-(4-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,071 г, 44%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,150 г, 0,274

ммоль), 1,2-диметоксиэтана (3,0 мл), воды (1,5 мл), 4-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенилбороновой кислоты (0,091 г, 0,411 ммоль), карбоната натрия (0,058 г, 0,55 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,045 г, 0,055 ммоль). Т.пл.: 202-205°C. Масса: 595,6 (M⁺¹).

Пример 78.

(-)-2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,075 г, 36%), используя такой же способ, как описан для примера 7, из трет-бутил 9-тримил-9Н-пурин-6-илкарбамата (0,235 г, 0,494 ммоль), промежуточного соединения 23а (0,150 г, 0,494 ммоль), трифенилфосфина (0,194 г, 0,741 ммоль), ТГФ (8 мл) и диизопропилазодикарбоксилата (0,15 мл, 0,749 ммоль), с последующим расщеплением промежуточного соединения трифторуксусной кислотой (0,50 мл) и дихлорметаном (6 мл). Т.пл.: 205-208°C. Энантиомерный избыток: 100%. [α]_D²⁵ -180,47 (с=1, CHCl₃). Масса: 420,5 (M⁺¹).

Пример 79.

2-(1-(4-Амино-3-(1,3-диметил-1Н-индазол-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,039 г, 26%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,150 г, 0,274 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (3,0 мл), воды (1,5 мл), 1,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазола (0,112 г, 0,411 ммоль), карбоната натрия (0,058 г, 0,55 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,045 г, 0,055 ммоль). Т.пл.: 220-224°C. Масса: 564,0 (M⁺¹).

Пример 80.

2-(1-(4-Амино-3-(2,3-диметил-2Н-индазол-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,060 г, 40%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,150 г, 0,274 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (3,0 мл), воды (1,5 мл), 2,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазола (0,112 г, 0,411 ммоль), карбоната натрия (0,058 г, 0,55 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,045 г, 0,055 ммоль). Т.пл.: 232-235°C. Масса: 563,8 (M⁺).

Пример 81.

N-(4-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-фторфенил)изобутирамид.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,061 г, 37%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,150 г, 0,274 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (3,0 мл), воды (1,5 мл), промежуточного соединения 95 (0,125 г, 0,411 ммоль), карбоната натрия (0,058 г, 0,55 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,045 г, 0,055 ммоль). Т.пл.: 249-252°C. Масса: 598,8 (M⁺).

Пример 82.

N-(4-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-фторфенил)ацетамид.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,030 г, 19%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,150 г, 0,274 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (3,0 мл), воды (1,5 мл), промежуточного соединения 97 (0,114 г, 0,411 ммоль), карбоната натрия (0,058 г, 0,55 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,045 г, 0,055 ммоль). Т.пл.: 220-223°C. Масса: 571,198,8 (M⁺¹).

Пример 83.

2-(1-(4-(Диметиламино)-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде бледно-желтого твердого вещества (0,050 г, 13%), используя такой же способ, как описан для примера 7, из промежуточного соединения 99 (0,200 г, 0,630 ммоль), промежуточного соединения 23 (0,229 г, 0,756 ммоль), трис-4-метокситрифенилфосфина (0,288 г, 0,819 ммоль), ТГФ (3 мл) и диизопропилазодикарбоксилата (0,18 мл, 0,945 ммоль). Т.пл.: 122-124°C. Масса: 600,2 (M⁺¹).

Пример 84.

5-Фтор-2-(1-(3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-4-(метиламино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,038 г, 25%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 101 (0,150 г, 0,267 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (3,0 мл), воды (1,5 мл), промежуточного соединения 12 (0,110 г, 0,401 ммоль), карбоната натрия (0,057 г, 0,535 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлор-

палладия(II).CH₂Cl₂ (0,044 г, 0,053 ммоль). Т.пл.: 193-196°C. Масса: 586,3 (M⁺+1).

Пример 85.

5-Фтор-2-(1-(3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-4-морфолино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,120 г, 46%), используя такой же способ, как описан для примера 7, из промежуточного соединения 104 (0,150 г, 0,402 ммоль), промежуточного соединения 23 (0,146 г, 0,483 ммоль), трис-4-метокситрифенилфосфина (0,184 г, 0,523 ммоль), ТГФ (3 мл) и диизопропилазодикарбоксилата (0,12 мл, 0,604 ммоль). Т.пл.: 116-119°C. Масса: 641,8 (M⁺+1).

Пример 86.

N-(2-Фтор-4-(1-(1-(5-фтор-3-(4-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-4-морфолино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил)изобутирамид.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,030 г, 18%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 105 (0,150 г, 0,243 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (3,0 мл), воды (1,5 мл), промежуточного соединения 95 (0,111 г, 0,365 ммоль), карбоната натрия (0,051 г, 0,487 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,040 г, 0,048 ммоль). Т.пл.: 165-167°C. Масса: 669,2 (M⁺+1).

Пример 87.

N-(2-Фтор-4-(1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-4-морфолино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил)изобутирамид.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,050 г, 31%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 106 (0,150 г, 0,243 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (3,0 мл), воды (1,5 мл), промежуточного соединения 95 (0,111 г, 0,365 ммоль), карбоната натрия (0,051 г, 0,487 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,040 г, 0,048 ммоль). Т.пл.: 168-170°C. Масса: 669,2 (M⁺+1).

Пример 88.

(S)/(R)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он сульфат.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,120 г, 68%), используя такой же способ, как описан для примера 67, из примера 6а (0,150 г, 0,262 ммоль), изопропанола (6 мл), серной кислоты (0,028 г, 0,288 ммоль). Т.пл.: 205-207°C.

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): δ 8,12 (s, 1H), 7,64 (dt, J=8,4, 5,4 Гц, 1H), 7,41 (dd, J=11,2, 2,0 Гц, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,15 (t, J=8,3 Гц, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,97 (d, J=6,9 Гц, 1H), 6,89 (d, J=7,1 Гц, 1H), 6,07 (q, J=6,9 Гц, 1H), 4,68 (квинтет, J=6,1 Гц, 1H), 2,01 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,42 (d, J=6,1 Гц, 6H).

Пример 89.

(S)/(R)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он бензолсульфонат.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,120 г, 62%), используя такой же способ, как описан для примера 67, из примера 6а (0,150 г, 0,262 ммоль), изопропанола (6 мл), бензолсульфоновой кислоты (0,045 г, 0,288 ммоль). Т.пл.: 172-174°C.

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): δ 8,14 (s, 1H), 7,92 (dd, J=6,8, 1,7 Гц, 2H), 7,64 (dt, J=8,4, 5,4 Гц, 1H), 7,42-7,28 (m, 7H), 7,16 (t, J=8,3 Гц, 1H), 7,11 (m, 3H), 6,87 (d, J=7,1 Гц, 1H), 6,08 (q, J=7,0 Гц, 1H), 4,68 (квинтет, J=6,1 Гц, 1H), 2,02 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,43 (d, J=6,0 Гц, 6H).

Пример 90.

(S)/(R)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он камфорсульфонат.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,120 г, 57%), используя такой же способ, как описан для примера 67, из примера 6а (0,150 г, 0,262 ммоль), изопропанола (6 мл), камфорсульфоновой кислоты (0,066 г, 0,288 ммоль). Т.пл.: 190-193°C.

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): δ 8,23 (s, 1H), 7,64 (dt, J=8,4, 5,4 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=11,2, 2,1 Гц, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,16 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,08 (m, 3H), 6,92 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,08 (q, J=7,1 Гц, 1H), 4,68 (квинтет, J=6,1 Гц, 1H), 3,36 (d, J=4,4 Гц, 1H), 2,95 (d, J=4,6 Гц, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 2,02 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,93-1,83 (m, 3H), 1,43 (d, J=6,1 Гц, 6H), 1,07 (s, 3H), 0,84 (s, 3H).

Пример 91.

2-(1-(4-Амино-3-(4-(дифторметокси)-3-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(1Н-пиразол-4-ил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,120 г, 30%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 107 (0,400 г, 0,708 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (3,0 мл), воды (1,5 мл), 1-Вос-пиразол-4-бороновой кислоты (0,220 г, 1,06 ммоль), карбоната натрия (0,220 г, 2,12 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,115 г, 0,141 ммоль). Т.пл.: 135-138°C. Масса: 552,0 (M⁺+1).

Пример 92.

2-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,045 г, 27%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 108 (0,150 г, 0,285 ммоль), 1,2-диметоксигтана (3,0 мл), воды (1,5 мл), промежуточного соединения 61 (0,130 г, 0,427 ммоль), карбоната натрия (0,060 г, 0,570 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,046 г, 0,057 ммоль). Т.пл.: 256-258°C.

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): δ 8,23 (s, 1H), 7,60 (dt, J=8,4, 5,5 Гц, 1H), 7,40-7,32 (m, 2H), 7,23 (m, 6H), 7,09 (m, 2H), 6,09 (q, J=7,1 Гц, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,91 (t, J=4,5 Гц, 4H), 3,18 (t, J=4,7 Гц, 4H), 1,98 (d, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 93.

2-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(4-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,040 г, 24%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 34 (0,150 г, 0,275 ммоль), 1,2-диметоксигтана (3,0 мл), воды (1,5 мл), промежуточного соединения 61 (0,127 г, 0,412 ммоль), карбоната натрия (0,058 г, 0,550 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,045 г, 0,055 ммоль). Т.пл.: 240-242°C.

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): δ 8,26 (s, 1H), 7,60 (dt, J=8,3, 5,5 Гц, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,28 (m, 3H), 7,09-6,99 (m, 4H), 6,06 (q, J=7,2 Гц, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,91 (t, J=4,5 Гц, 4H), 3,18 (t, J=4,6 Гц, 4H), 1,99 (d, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 94.

(S)/(R)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(4-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,033 г, 10%), используя такой же способ, как описан для примера 7, из промежуточного соединения 13 (0,199 г, 0,692 ммоль), промежуточного соединения 113 (0,175 г, 0,577 ммоль), трис-4-метокситрифенилфосфина (0,305 г, 0,865 ммоль), ТГФ (3 мл) и диизопропилазодикарбоксилата (0,17 мл, 0,865 ммоль). Т.пл.: 192-194°C.

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): δ 8,22 (s, 1H), 7,58 (dt, J=8,4, 5,4 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=11,5, 2,0 Гц, 1H), 7,37 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,15 (t, J=8,3 Гц, 1H), 7,07 (m, 3H), 6,04 (q, J=7,1 Гц, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,65 (квинтет, J=6,2 Гц, 1H), 1,99 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,42 (d, J=6,1 Гц, 6H).

Энантиомерный избыток: 68,2%, по результатам измерения ВЭЖХ на колонке Chiralpak AD-H, обогащенный быстро элюированным изомером (время удерживания=10,43 мин).

Пример 95.

(S)/(R)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(4-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,071 г, 18%), используя такой же способ, как описан для примера 7, из промежуточного соединения 13 (0,277 г, 0,791 ммоль), промежуточного соединения 114 (0,200 г, 0,659 ммоль), трис-4-метокситрифенилфосфина (0,348 г, 0,989 ммоль), ТГФ (4 мл) и диизопропилазодикарбоксилата (0,19 мл, 0,989 ммоль). Т.пл.: 209-212°C.

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): δ 8,26 (s, 1H), 7,61 (dt, J=8,4, 5,4 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=11,4, 2,0 Гц, 1H), 7,37 (dd, J=8,3, 1,0 Гц, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,15 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,07 (m, 3H), 6,06 (q, J=7,1 Гц, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,66 (квинтет, J=6,1 Гц, 1H), 1,99 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,42 (d, J=6,0 Гц, 6H).

Энантиомерный избыток: 66%, по результатам измерения ВЭЖХ на колонке Chiralpak AD-H, обогащенный последним элюированным изомером (время удерживания=15,96 мин).

Пример 96.

(S)/(R)-2-(1-(4-амино-3-(4-(дифторметокси)-3-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(4-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде бледно-желтого твердого вещества (0,018 г, 5%), используя такой же способ, как описан для примера 7, из промежуточного соединения 39 (0,204 г, 0,692 ммоль), промежуточного соединения 113 (0,175 г, 0,577 ммоль), трис-4-метокситрифенилфосфина (0,305 г, 0,865 ммоль), ТГФ (3 мл) и диизопропилазодикарбоксилата (0,17 мл, 0,865 ммоль). Т.пл.: 246-248°C.

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): δ 8,28 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,22 (m, 3H), 7,08 (m, 3H), 6,82 (t, J=7,3 Гц, 1H), 6,08 (q, J=7,1 Гц, 1H), 5,43 (s, 2H), 1,99 (d, J=7,1 Гц, 3H).

Энантиомерный избыток: 38,4%, по результатам измерения ВЭЖХ на колонке Chiralpak AD-H, обогащенный быстро элюированным изомером (время удерживания=10,34 мин).

Пример 97.

(S)/(R)-2-(1-(4-амино-3-(4-(дифторметокси)-3-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(4-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде бледно-желтого твердого вещества (0,045 г, 12%), используя такой же способ, как описан для примера 7, из промежуточного соединения 39 (0,233 г, 0,791 ммоль), промежуточного соединения 114 (0,200 г, 0,659 ммоль), трис-4-метокситрифенилфосфина (0,348 г, 0,989 ммоль), ТГФ (4 мл) и диизопропилазодикарбоксилата (0,19 мл, 0,989 ммоль). Т.пл.: 242-244°C.

¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): δ 8,29 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,08 (m, 3H), 6,82 (t, J=7,3 Гц, 1H), 6,06 (q, J=7,1 Гц, 1H), 5,39 (s, 2H), 1,99 (d, J=7,1 Гц, 3H).

Энантиомерный избыток: 46,8%, по результатам измерения ВЭЖХ на колонке Chiralpak AD-H, обогащенный последним элюированным изомером (время удерживания=18,36 мин).

Пример 98.

2-(1-(4-(Диметиламино)-3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,085 г, 31%), используя такой же способ, как описан для примера 6, из промежуточного соединения 117 (0,150 г, 0,438 ммоль), ДМФ (2 мл), карбоната калия (0,073 г, 0,525 ммоль) и промежуточного соединения 22 (0,224 г, 0,613 ммоль). Т.пл.: 208-210°C.

¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,23 (s, 1H), 7,62 (dt, J=8,4, 5,5 Гц, 1H), 7,34 -7,28 (m, 4H), 7,06-6,92 (m, 4H), 6,83 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,10 (q, J=7,1 Гц, 1H), 3,91 (t, J=4,5 Гц, 4H), 3,16 (t, J=4,6 Гц, 4H), 2,92 (s, 6H), 1,96 (d, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 99.

5-Фтор-2-(1-(3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-4-(метиламино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,075 г, 27%), используя такой же способ, как описан для примера 6, из промежуточного соединения 118 (0,150 г, 0,456 ммоль), ДМФ (2 мл), карбоната калия (0,075 г, 0,540 ммоль) и промежуточного соединения 22 (0,237 г, 0,630 ммоль). Т.пл.: 238-240°C.

¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,30 (s, 1H), 7,62 (dt, J=8,4, 5,5 Гц, 1H), 7,36 -7,27 (m, 4H), 7,06-6,98 (m, 4H), 6,89 (d, J=10,6 Гц, 1H), 6,04 (q, J=7,2 Гц, 1H), 5,32 (q, J=4,8 Гц, 1H), 3,92 (t, J=4,5 Гц, 4H), 3,19 (t, J=4,6 Гц, 4H), 3,09 (d, J=4,9 Гц, 3H), 1,97 (d, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 100.

(S)/(R)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,050 г, 14%), используя такой же способ, как описан для примера 7, из промежуточного соединения 13 (0,212 г, 0,738 ммоль), промежуточного соединения 115 (0,175 г, 0,615 ммоль), трис-4-метокситрифенилфосфина (0,325 г, 0,923 ммоль), ТГФ (3 мл) и диизопропилазодикарбоксилата (0,18 мл, 0,923 ммоль). Т.пл.: 205-208°C.

¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): δ 8,23 (s, 1H), 7,60 (dt, J=8,4, 5,4 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=11,5, 2,0 Гц, 1H), 7,37-7,29 (m, 4H), 7,23 (m, 3H), 7,14 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,04 (t, J=10,1 Гц, 1H), 6,08 (q, J=7,1 Гц, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,65 (квинтет, J=6,1 Гц, 1H), 1,98 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,42 (d, J=6,1 Гц, 6H).

Энантиомерный избыток: 81%, по результатам измерения ВЭЖХ на колонке Chiralpak AD-H, обогащенный быстро элюированным изомером (время удерживания=10,12 мин).

Пример 101.

(S)/(R)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,067 г, 19%), используя такой же способ, как описан для примера 7, из промежуточного соединения 13 (0,212 г, 0,738 ммоль), промежуточного соединения 116 (0,175 г, 0,615 ммоль), трис-4-метокситрифенилфосфина (0,325 г, 0,923 ммоль), ТГФ (3 мл) и диизопропилазодикарбоксилата (0,18 мл, 0,923 ммоль). Т.пл.: 185-188°C.

¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): δ 8,23 (s, 1H), 7,60 (dt, J=8,4, 5,5 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=11,5, 2,0 Гц, 1H), 7,37-7,29 (m, 4H), 7,23 (m, 3H), 7,14 (t, J=8,3 Гц, 1H), 7,04 (t, J=9,9 Гц, 1H), 6,08 (q, J=7,1 Гц, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,64 (квинтет, J=6,0 Гц, 1H), 1,98 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,42 (d, J=6,0 Гц, 6H).

Энантиомерный избыток: 73,5%, по результатам измерения ВЭЖХ на колонке Chiralpak AD-H, обогащенный последним элюированным изомером (время удерживания=13,20 мин).

Пример 102.

(S)/(R)-2-(1-(4-амино-3-(4-(дифторметокси)-3-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде бледно-желтого твердого вещества (0,069 г, 20%), используя такой же способ, как описан для примера 7, из промежуточного соединения 39 (0,218 г, 0,738 ммоль), промежуточного соединения 115 (0,175 г, 0,615 ммоль), трис-4-метокситрифенилфосфина (0,325 г, 0,923 ммоль), ТГФ (3 мл) и диизопропилазодикарбоксилата (0,18 мл, 0,923 ммоль). Т.пл.: 247-250°C.

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): δ 8,26 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,24 (m, 3H), 7,05 (t, J=10,1 Гц, 1H), 6,81 (t, J=7,3 Гц, 1H), 6,10 (q, J=7,1 Гц, 1H), 5,39 (s, 2H), 1,99 (d, J=7,1 Гц, 3H).

Энантиомерный избыток: 64,7%, по результатам измерения ВЭЖХ на колонке Chiralpak AD-H, обогащенный быстро элюированным изомером (время удерживания=9,78 мин).

Пример 103.

(S)/(R)-2-(1-(4-амино-3-(4-(диформетокси)-3-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-фенил-4H-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде бледно-желтого твердого вещества (0,033 г, 6%), используя такой же способ, как описан для примера 7, из промежуточного соединения 39 (0,218 г, 0,738 ммоль), промежуточного соединения 116 (0,175 г, 0,615 ммоль), трис-4-метокситрифенилфосфина (0,325 г, 0,923 ммоль), ТГФ (3 мл) и диизопропилазодикарбоксилата (0,18 мл, 0,923 ммоль). Т.пл.: 217-220°C.

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): δ 8,26 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,26 (m, 3H), 7,05 (t, J=9,7 Гц, 1H), 6,81 (t, J=7,3 Гц, 1H), 6,08 (q, J=7,2 Гц, 1H), 5,38 (s, 2H), 1,99 (d, J=7,2 Гц, 3H).

Энантиомерный избыток: 47,4%, по результатам измерения ВЭЖХ на колонке Chiralpak AD-H, обогащенный последним элюированным изомером (время удерживания=14,01 мин).

Пример 104.

(+)-5-фтор-2-(1-(3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-4-(метиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,212 г, 54%), используя такой же способ, как описан для примера 7, из промежуточного соединения 119 (0,218 г, 0,725 ммоль), промежуточного соединения 23b (0,200 г, 0,659 ммоль), трис-4-метокситрифенилфосфина (0,348 г, 0,980 ммоль), ТГФ (4 мл) и диизопропилазодикарбоксилата (0,19 мл, 0,989 ммоль). Т.пл.: 199-202°C.

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): δ 8,30 (s, 1H), 7,61 (dt, J=8,4, 5,4 Гц, 1H), 7,39 (dd, J=11,5, 2,1 Гц, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,15 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,06 (m, 3H), 6,90 (t, J=9,9 Гц, 1H), 6,04 (q, J=7,1 Гц, 1H), 5,31 (q, J=4,9 Гц, 1H), 4,66 (квинтет, J=6,1 Гц, 1H), 3,09 (d, J=4,9 Гц, 3H), 1,97 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,43 (d, J=6,1 Гц, 6H).

Энантиомерный избыток: 96,5%, по результатам измерения ВЭЖХ на колонке Chiralpak AD-H, обогащенный быстро элюированным изомером (время удерживания=8,91 мин), $[\alpha]_D^{25}$ 181,67 (с=1, CHCl₃).

Пример 105.

(-)-5-Фтор-2-(1-(3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-4-(метиламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,201 г, 52%), используя такой же способ, как описан для примера 7, из промежуточного соединения 119 (0,218 г, 0,725 ммоль), промежуточного соединения 23a (0,200 г, 0,659 ммоль), трис-4-метокситрифенилфосфина (0,348 г, 0,980 ммоль), ТГФ (4 мл) и диизопропилазодикарбоксилата (0,19 мл, 0,989 ммоль). Т.пл.: 216-218°C.

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): δ 8,30 (s, 1H), 7,61 (dt, J=8,4, 5,4 Гц, 1H), 7,39 (dd, J=11,5, 2,1 Гц, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,15 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,90 (t, J=9,8 Гц, 1H), 6,06 (q, J=7,1 Гц, 1H), 5,30 (q, J=4,7 Гц, 1H), 4,99 (квинтет, J=6,2 Гц, 1H), 3,09 (d, J=4,9 Гц, 3H), 1,97 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,43 (d, J=6,0 Гц, 6H).

Энантиомерный избыток: 88,4%, по результатам измерения ВЭЖХ на колонке Chiralpak AD-H, обогащенный последним элюированным изомером (время удерживания=1,22 мин), $[\alpha]_D^{25}$ 172,64 (с=1, CHCl₃).

Пример 106.

2-(1-(6-Амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,180 г, 63%), используя такой же способ, как описан для примера 6, из 2-фтор-9H-пурин-6-амин (0,100 г, 0,653 ммоль), ДМФ (2 мл), карбоната калия (0,108 г, 0,783 ммоль) и промежуточного соединения 22 (0,330 г, 0,914 ммоль). Т.пл.: 255-258°C.

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,42 (s, 1H), 7,83 (m, 3H), 7,53 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,28-7,13 (m, 4H), 5,52 (q, J=7,1 Гц, 1H), 1,87 (d, J=7,2 Гц, 3H). Масса: 437,7 (M⁺).

Пример 107.

2-(1-(6-Амино-2-фтор-9H-пурин-9-ил)этил)-5-фтор-3-(4-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,120 г,

42%), используя такой же способ, как описан для примера 6, из 2-фтор-9Н-пурин-6-амин (0,100 г, 0,653 ммоль), ДМФ (2 мл), карбоната калия (0,108 г, 0,783 ммоль) и промежуточного соединения 31 (0,330 г, 0,914 ммоль). Т.пл.: 272-275°C.

¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,41 (s, 1H), 7,83 (m, 3H), 7,52 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,35-7,22 (m, 5H), 5,49 (q, J=7,2 Гц, 1H), 1,87 (d, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 108.

5-Фтор-3-(4-фторфенил)-2-(1-(6-морфолино-9Н-пурин-9-ил)этил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,090 г, 47%), используя такой же способ, как описан для примера 6, из 4-(9Н-пурин-6-ил)морфолина (0,080 г, 0,389 ммоль), получение описано в публикации Tetrahedron, 2007, 63, 5323-5328), ДМФ (1,5 мл), карбоната калия (0,064 г, 0,467 ммоль) и промежуточного соединения 31 (0,185 г, 0,506 ммоль). Т.пл.: 186-189°C.

¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,26 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,60 (dt, J=8,4, 5,4 Гц, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,04 (t, J=9,4 Гц, 1H), 5,89 (q, J=7,3 Гц, 1H), 4,29 br s, 4H), 3,84 (t, J=4,9 Гц, 4H), 1,90 (d, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 109.

5-Фтор-3-(4-фторфенил)-2-(1-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-9Н-пурин-9-ил)этил)-4Н-хромен-4-он.

Указание в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,012 г, 8%), используя такой же способ, как описан для примера 6, из 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-9Н-пурина (0,060 г, 0,274 ммоль), ДМФ (1,5 мл), карбоната калия (0,046 г, 0,329 ммоль) и промежуточного соединения 31 (0,130 г, 0,357 ммоль). Т.пл.: 157-160°C.

¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,25 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,62 (dt, J=8,4, 5,4 Гц, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,07 (dt, J=9, 0,7 Гц, 1H), 5,90 (q, J=7,2 Гц, 1H), 4,31 (br s, 4H), 2,54 (br s, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,89 (d, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 110.

2-(1-(6-(Диметиламино)-9Н-пурин-9-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,045 г, 20%), используя такой же способ, как описан для примера 6, из N,N-диметил-9Н-пурин-6-амин (0,080 г, 0,490 ммоль), получение описано в публикации J.Het. Chem. 1983, 20, 295-199), ДМФ (2 мл), карбоната калия (0,081 г, 0,588 ммоль) и промежуточного соединения 22 (0,250 г, 0,686 ммоль). Т.пл.: 166-169°C.

¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,26 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,61 (dt, J=8,5, 5,5 Гц, 1H), 7,48 (dd, J=7,9, 5,9 Гц, 1H), 7,22 (m, 4H), 7,07 (dt, J=8,3, 0,8 Гц, 1H), 5,87 (q, J=7,2 Гц, 1H), 3,52 (s, 6H), 1,90 (d, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 111.

2-(1-(6-(Диметиламино)-9Н-пурин-9-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он 5-фтор-3-(3-фторфенил)-2-(1-(6-(метиламино)-9Н-пурин-9-ил)этил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,020 г, 9%), используя такой же способ, как описан для примера 6, из N-метил-9Н-пурин-6-амин (0,080 г, 0,534 ммоль), получение описано в публикации Bull.Soc. Jpn. 1986, 62, 3155-3160), ДМФ (2 мл), карбоната калия (0,087 г, 0,641 ммоль) и промежуточного соединения 22 (0,273 г, 0,748 ммоль). Т.пл.: 207-209°C. Масса: 433,9 (M⁺).

Пример 112.

5-Фтор-3-(3-фторфенил)-2-(1-(3-(3-метил-1Н-индазол-6-ил)-4-морфолино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,050 г, 25%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 106 (0,200 г, 0,325 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (3 мл), воды (1,5 мл), трет-бутил 3-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-1-карбоксилата (0,174 г, 0,487 ммоль), карбоната натрия (0,103 г, 0,975 ммоль) и бис-[(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,053 г, 0,065 ммоль). Т.пл.: 183-186°C. Масса: 619,8 (M⁺+1).

Пример 113.

2-(1-(4-Амино-3-(3-хлор-4-морфолинофенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,018 г, 10%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,150 г, 0,275 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (3 мл), воды (1,5 мл), промежуточного соединения 123 (0,134 г, 0,412 ммоль), карбоната натрия (0,058 г, 0,550 ммоль) и бис-[(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,044 г, 0,055 ммоль). Т.пл.: 250-253°C.

¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,25 (s, 1H), 7,71 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,19 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,05-6,99 (m, 4H), 6,06 (q, J=7,1 Гц, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,92 (t, J=4,5 Гц, 4H), 3,14 (t, J=4,6 Гц, 4H), 1,99 (d, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 114.

(+)-2-(1-(4-амино-3-(4-изопропокси-3-метилфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,083 г, 30%), используя такой же способ, как описан для примера 7, из промежуточного соединения 84 (0,150 г, 0,529 ммоль), промежуточного соединения 23b (0,145 г, 0,481 ммоль), трис-4-метокситрифенилфосфина (0,254 г, 0,721 ммоль), ТГФ (3 мл) и диизопропилазодикарбоксилата (0,14 мл, 0,721 ммоль). Т.пл.: 217-220°C.

¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): δ 8,22 (s, 1H), 7,61 (dt, J=8,4, 5,4 Гц, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,05-6,97 (m, 4H), 6,92 (d, J=9,4 Гц, 1H), 6,07 (q, J=7,1 Гц, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,63 (квintет, J=6,0 Гц, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,97 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,39 (d, J=6,0 Гц, 6H).

Энантиомерный избыток: 100%, по результатам измерения ВЭЖХ на колонке Chiralpak AD-H, обогащенный быстро элюированным изомером (время удерживания=9,36 мин), [α]_D²⁵ 176,04 (c=1, CHCl₃).

Пример 115.

(-)-2-(1-(4-амино-3-(4-изопропокси-3-метилфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,066 г, 28%), используя такой же способ, как описан для примера 7, из промежуточного соединения 84 (0,128 г, 0,453 ммоль), промежуточного соединения 23a (0,125 г, 0,412 ммоль), трис-4-метокситрифенилфосфина (0,217 г, 0,618 ммоль), ТГФ (3 мл) и диизопропилазодикарбоксилата (0,12 мл, 0,618 ммоль). Т.пл.: 221-224°C.

¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): δ 8,22 (s, 1H), 7,61 (dt, J=8,4, 5,5 Гц, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,05-6,95 (m, 4H), 6,92 (d, J=9,5 Гц, 1H), 6,05 (q, J=7,1 Гц, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,62 (квintет, J=6,0 Гц, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,99 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,39 (d, J=6,0 Гц, 6H).

Энантиомерный избыток: 99,6%, по результатам измерения ВЭЖХ на колонке Chiralpak AD-H, обогащенный последним элюированным изомером (время удерживания=11,43 мин), [α]_D²⁵ -183,59 (c=1, CHCl₃).

Пример 116.

(S)/(R)-5-фтор-2-(1-(3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-4-морфолино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде бледно-желтого твердого вещества (0,044 г, 12%), используя такой же способ, как описан для примера 7, из промежуточного соединения 104 (0,243 г, 0,652 ммоль), промежуточного соединения 23a (0,180 г, 0,593 ммоль), трис-4-метокситрифенилфосфина (0,272 г, 0,771 ммоль), ТГФ (3 мл) и диизопропилазодикарбоксилата (0,17 мл, 0,890 ммоль). Т.пл.: 136-138°C. Масса: 642,0 (M⁺).

Энантиомерный избыток: 91,6%, по результатам измерения ВЭЖХ на колонке Chiralpak AD-H, обогащенный быстро элюированным изомером (время удерживания=10,27 мин).

Пример 117.

2-(1-(4-Амино-3-(3-хлор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,039 г, 24%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,150 г, 0,275 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (3 мл), воды (1,5 мл), промежуточного соединения 125 (0,107 г, 0,412 ммоль), карбоната натрия (0,088 г, 0,825 ммоль) и бис-[(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,044 г, 0,055 ммоль). Т.пл.: 207-210°C.

¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,24 (s, 1H), 7,70 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,62 (dt, J=8,3, 5,3 Гц, 1H), 7,51 (dd, J=8,4, 2,2 Гц, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,10 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,06 (m, 3H), 6,92 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,06 (q, J=7,2 Гц, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,66 (квintет, J=6,1 Гц, 1H), 1,99 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,44 (d, J=6,0 Гц, 6H).

Пример 118.

2-(1-(4-Амино-3-(2-метилбензо)оксазол-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,017 г, 11%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,150 г, 0,275 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (3 мл), воды (1,5 мл), промежуточного соединения 127 (0,107 г, 0,412 ммоль), карбоната натрия (0,088 г, 0,825 ммоль) и бис-[(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,044 г, 0,055 ммоль). Т.пл.: 215-217°C.

¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,26 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,06 (m, 3H), 6,94 (d, J=9,3 Гц, 1H), 6,10 (q, J=7,1 Гц, 1H), 5,48 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,01 (d, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 119.

5-Фтор-3-(3-фторфенил)-2-(1-(6-морфолино-9Н-пурин-9-ил)этил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде желтого твердого вещества (0,060 г, 31%), ис-

пользуя такой же способ, как описан для примера 6, из 4-(9Н-пурин-6-ил)морфолина (0,080 г, 0,389 ммоль), получение описано в публикации J. Med. Chem. 2010, 53, 8421-8439), ДМФ (1,5 мл), карбоната калия (0,064 г, 0,467 ммоль) и промежуточного соединения 22 (0,185 г, 0,506 ммоль). Т.пл.: 239-241°C. Масса: 490,1 (M⁺+1).

Пример 120.

2-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-5-морфолино-4Н-хромен-4-он.

К раствору примера 6 (0,100 г, 0,174 ммоль) в диоксане (1 мл) добавили морфолин (0,015 г, 0,174 ммоль) и нагревали с дефлегматором в течение 3 ч. Реакционную смесь погасили водой, осажденный продукт отфильтровали, промыли водой, петролейным эфиром и высушили под вакуумом для получения указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (0,090 г, 80%). Т.пл.: 227-229°C.

¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,23 (s, 1H), 7,54 (t, J=8,3 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=11,5, 2,0 Гц, 1H), 7,37 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,14 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,05 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 5,98 (q, J=7,2 Гц, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,64 (квинтет, J=6,1 Гц, 1H), 3,90 (t, J=4,2 Гц, 4H), 3,07 (t, J=4,2 Гц, 4H), 1,96 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,42 (d, J=6,0 Гц, 6H). Масса: 638,8 (M⁺).

Пример 121.

2-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-морфолино-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

К раствору примера 13 (0,040 г, 0,072 ммоль) в диоксане (1 мл) добавили морфолин (0,007 г, 0,072 ммоль) и нагревали с дефлегматором в течение 3 ч. Реакционную смесь погасили водой, осажденный продукт отфильтровали, промыли водой, петролейным эфиром и высушили под вакуумом для получения указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (0,030 г, 67%). Т.пл.: 211-214°C. Масса: 621,2 (M⁺+1).

Пример 122.

6-(4-Амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)изоиндолин-1-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,045 г, 30%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,150 г, 0,275 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (3 мл), воды (1,5 мл), промежуточного соединения 128 (0,106 г, 0,412 ммоль), карбоната натрия (0,058 г, 0,550 ммоль) и бис-[(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,044 г, 0,055 ммоль). Т.пл.: 242-245°C. Масса: 551,0 (M⁺+1).

Пример 123.

5-(4-Амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)изоиндолин-1-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,052 г, 35%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,150 г, 0,275 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (3 мл), воды (1,5 мл), промежуточного соединения 129 (0,106 г, 0,412 ммоль), карбоната натрия (0,058 г, 0,550 ммоль) и бис-[(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,044 г, 0,055 ммоль). Т.пл.: 293-296°C. Масса: 550,7 (M⁺).

Пример 124.

2-(1-(3-(4-Ацетил-3-фторфенил)-4-амино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,045 г, 29%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,150 г, 0,275 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (3 мл), воды (1,5 мл), промежуточного соединения 130 (0,106 г, 0,412 ммоль), карбоната натрия (0,087 г, 0,825 ммоль) и бис-[(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,044 г, 0,055 ммоль). Т.пл.: 237-239°C.

¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,29 (s, 1H), 8,08 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,32 (m, 2H), 7,07 (m, 3H), 6,92 (d, J=9,1 Гц, 1H), 6,09 (q, J=7,1 Гц, 1H), 5,39 (s, 2H), 2,71 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,01 (d, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 125.

5-Фтор-3-(3-фторфенил)-2-(1-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-9Н-пурин-9-ил)этил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,052 г, 9%), используя такой же способ, как описан для примера 6, из 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-9Н-пурина (0,240 г, 1,09 ммоль), получение описано в публикации Tetrahedron, 2007, 63, 5323-5328), ДМФ (4,8 мл), карбоната калия (0,182 г, 1,31 ммоль) и промежуточного соединения 22 (0,522 г, 1,429 ммоль). Т.пл.: 199-201°C. Масса: 502,8 (M⁺).

Пример 126.

(S)/(R)-2-(1-(4-амино-3-(3-хлор-4-морфолинофенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,036 г, 12%), используя такой же способ, как описан для примера 7, из промежуточного соединения 131 (0,196 г, 0,592 ммоль), промежуточного соединения 23b (0,150 г, 0,494 ммоль), трис-4-метокситрифенилфосфина (0,261 г, 0,741 ммоль), ТГФ (4 мл) и диизопропилазодикарбоксилата (0,13 мл, 0,741 ммоль). Т.пл.: 256-258°C.

¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): δ 8,24 (s, 1H), 7,71 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,62 (dt, J=8,4, 5,4 Гц, 1H), 7,55 (dd, J=8,2, 2,0 Гц, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,19 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,06 (m, 3H), 6,91 (d, J=9,7 Гц, 1H), 6,08 (q, J=7,1 Гц, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,92 (t, J=4,4 Гц, 4H), 3,14 (d, J=4,5 Гц, 4H), 1,99 (d, J=7,2 Гц, 3H).

Энантиомерный избыток: 98,8%, по результатам измерения ВЭЖХ на колонке Chiralpak AD-H, обогащенный быстро элюированным изомером (время удерживания=15,07 мин).

Пример 127.

(S)/(R)-2-(1-(4-амино-3-(3-хлор-4-морфолинофенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,085 г, 28%), используя такой же способ, как описан для примера 7, из промежуточного соединения 131 (0,196 г, 0,592 ммоль), промежуточного соединения 23a (0,150 г, 0,494 ммоль), трис-4-метокситрифенилфосфина (0,261 г, 0,741 ммоль), ТГФ (4 мл) и диизопропилазодикарбоксилата (0,13 мл, 0,741 ммоль). Т.пл.: 260-262°C. Масса: 616,9 (M⁺+1).

Энантиомерный избыток: 96%, по результатам измерения ВЭЖХ на колонке Chiralpak AD-H, обогащенный последним элюированным изомером (время удерживания=22,42 мин).

Пример 128.

N-(3-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил)метансульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,050 г, 23%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,200 г, 0,366 ммоль), 1,2-диметокситана (3 мл), воды (1,5 мл), промежуточного соединения 132 (0,163 г, 0,549 ммоль), карбоната натрия (0,116 г, 1,10 ммоль) и бис-[(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II). CH₂Cl₂ (0,059 г, 0,073 ммоль). Т.пл.: 259-261°C.

¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 9,90 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,83 (dt, J=6,6, 1,0 Гц, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,36-7,24 (m, 4H), 7,07 (dt, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,93 (m, 2H), 5,99 (q, J=7,1 Гц, 1H), 3,04 (s, 3H), 1,88 (d, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 129.

(S)/(R)-2-(1-(6-(диметиламино)-9Н-пурин-9-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,020 г, 9%), используя такой же способ, как описан для примера 7, из N,N-диметил-9Н-пурин-6-амин (0,088 г, 0,543 ммоль), промежуточного соединения 23b (0,150 г, 0,494 ммоль), трис-4-метокситрифенилфосфина (0,261 г, 0,741 ммоль), ТГФ (4 мл) и диизопропилазодикарбоксилата (0,14 мл, 0,741 ммоль). Т.пл.: 187-189°C. Масса: 448,0 (M⁺+1).

Энантиомерный избыток: 100%, по результатам измерения ВЭЖХ на колонке Chiralpak AD-H, обогащенный быстро элюированным изомером (время удерживания=11,76 мин).

Пример 130.

(S)/(R)-2-(1-(6-(диметиламино)-9Н-пурин-9-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,016 г, 7%), используя такой же способ, как описан для примера 7, из N,N-диметил-9Н-пурин-6-амин (0,088 г, 0,543 ммоль), промежуточного соединения 23a (0,150 г, 0,494 ммоль), трис-4-метокситрифенилфосфина (0,261 г, 0,741 ммоль), ТГФ (4 мл) и диизопропилазодикарбоксилата (0,14 мл, 0,741 ммоль). Т.пл.: 198-200°C. Масса: 447,7 (M⁺).

Энантиомерный избыток: 94,8%, по результатам измерения ВЭЖХ на колонке Chiralpak AD-H, обогащенный последним элюированным изомером (время удерживания=19,68 мин).

Пример 131.

2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-5-фтор-3-(2-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде бледно-желтого твердого вещества (0,095 г, 33%), используя такой же способ, как описан для примера 7, из трет-бутил 9-тримил-9Н-пурин-6-илкарбамата (0,396 г, 0,831 ммоль), промежуточного соединения 135 (0,210 г, 0,692 ммоль), трифенилфосфина (0,272 г, 1,03 ммоль), ТГФ (6 мл) и диизопропилазодикарбоксилата (0,20 мл, 1,038 ммоль), с последующим расщеплением промежуточного соединения трифторуксусной кислотой (0,6 мл) и дихлорметаном (3 мл). Т.пл.: 203-205°C. Масса: 419,7 (M⁺).

Пример 132.

2-(1-(4-Амино-3-(4-этокси-3-(трифторметил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде коричневого твердого вещества (0,026 г, 12%), используя такой же способ, как описан для примера 9, из промежуточного соединения 27 (0,200 г, 0,366 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (3 мл), воды (1,5 мл), 4-этокси-3-(трифторметил)фенилбороновой кислоты (0,128 г, 0,550 ммоль), карбоната натрия (0,116 г, 1,10 ммоль) и бис-[(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II).CH₂Cl₂ (0,059 г, 0,073 ммоль). Т.пл.: 225-227°C. Масса: 608,1 (M⁺¹).

Пример 133.

2-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пропил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,062 г, 36%), используя такой же способ, как описан для примера 6, из промежуточного соединения 13 (0,080 г, 0,293 ммоль), ДМФ (2 мл), карбоната калия (0,081 г, 0,587 ммоль) и промежуточного соединения 137 (0,130 г, 0,440 ммоль). Т.пл.: 241-243°C.

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,25 (s, 1H), 7,63 (dt, J=8,4, 5,4 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=11,5, 2,0 Гц, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,14 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,06 (m, 3H), 6,92 (d, J=7,5 Гц, 1H), 5,85 (dd, J=9,0, 6,6 Гц, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,66 (квинтет, J=6,2 Гц, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 1,42 (d, J=6,0 Гц, 6H), 0,91 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 134.

(S)/(R)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-2-(1-(2-метокси-9Н-пурин-6-иламино)этил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде бледно-коричневого твердого вещества (0,055 г, 25%), используя такой же способ, как описан для примера 7, из промежуточного соединения 140 (0,245 г, 0,494 ммоль), промежуточного соединения 23b (0,150 г, 0,494 ммоль), трифенилфосфина (0,194 г, 0,741 ммоль), ТГФ (7 мл) и диизопропилазодикарбоксилата (0,16 мл, 0,741 ммоль), с последующим расщеплением промежуточного соединения трифторуксусной кислотой (0,6 мл) и дихлорметаном (8 мл). Т.пл.: 186-189°C. Масса: 449,8 (M⁺).

Пример 135.

(S)/(R)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-2-(1-(2-метокси-9Н-пурин-6-иламино)этил)-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде бледно-коричневого твердого вещества (0,056 г, 34%), используя такой же способ, как описан для примера 7, из промежуточного соединения 140 (0,179 г, 0,362 ммоль), промежуточного соединения 23a (0,110 г, 0,494 ммоль), трифенилфосфина (0,142 г, 0,544 ммоль), ТГФ (7 мл) и диизопропилазодикарбоксилата (0,11 мл, 0,544 ммоль), с последующим расщеплением промежуточного соединения трифторуксусной кислотой (0,6 мл) и дихлорметаном (7 мл). Т.пл.: 219-222°C. Масса: 449,8 (M⁺).

Пример 136.

(S)/(R)-5-фтор-2-(1-(2-фтор-9Н-пурин-6-иламино)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 143 (0,22 г, 0,730 ммоль) добавили трет-бутанол (1,5 мл), N,N-диизопропилэтиламин (0,25 мл, 1,46 ммоль) и 6-хлор-2-фтор-9Н-пурин (0,102 г, 0,663 ммоль) и нагревали с дефлегматором в течение 248 ч. Реакционную смесь концентрировали, погасили водой, экстрагировали этилацетатом, высушили сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом: этил ацетатом для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,042 г, выход 13%). Т.пл.: 183-186°C. Масса: 437,9 (M⁺).

Энантиомерный избыток: 33%, по результатам измерения ВЭЖХ на колонке Chiralpak AD-H, обогащенный быстро элюированным изомером (время удерживания=7,21 мин).

Пример 137.

(S)/(R)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-метил-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,030 г, 15%), используя такой же способ, как описан для примера 7, из промежуточного соединения 13 (0,122 г, 0,425 ммоль), промежуточного соединения 149 (0,100 г, 0,354 ммоль), трифенилфосфина (0,140 г, 0,531 ммоль), ТГФ (1 мл) и диизопропилазодикарбоксилата (0,10 мл, 0,531 ммоль). Т.пл.: 208-210°C. Масса: 549,7 (M⁺).

¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): 8,20 (s, 1H), 7,48 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,43 (dd, J=11,4, 2,0 Гц, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,20-7,10 (m, 4H), 6,09 (q, J=7,1 Гц, 1H), 4,67 (квинтет, J=6,1 Гц, 1H), 2,80 (s, 3H), 1,99 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,42 (d, J=6,0 Гц, 6H).

Энантиомерный избыток: 99,34%, по результатам измерения ВЭЖХ на колонке Chiralpak AD-H, обогащенный быстро элюированным изомером (время удерживания=8,77 мин).

Пример 138.

2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-5-фтор-3-о-толил-4Н-хромен-4-он.

Указанное в заголовке соединение получили в виде грязновато-белого твердого вещества (0,025 г, 20%), используя такой же способ, как описан для примера 7, из трет-бутил 9-третил-9Н-пурин-6-илкарбамата (0,173 г, 0,362 ммоль), промежуточного соединения 153 (0,090 г, 0,301 ммоль), трифенилфосфина (0,119 г, 0,451 ммоль), ТГФ (2,3 мл) и диизопропилазодикарбоксилата (0,10 мл, 0,451 ммоль), с последующим расщеплением промежуточного соединения трифторуксусной кислотой (0,4 мл) и дихлорметаном (2 мл). Т.пл.: 275-277°C. Масса: 416,0 (M⁺).

Биологический анализ.

Фармакологические свойства соединений настоящего изобретения могут быть подтверждены рядом фармакологических анализов. Фармакологические анализы, которые могут быть выполнены с соединениями настоящего изобретения и/или их фармацевтически приемлемыми солями, представлены на примерах ниже.

Анализ 1. Флуоресцентное определение ферментной киназной активности PI3 киназы.

Фосфоинозитид-3 киназы (PI3K) принадлежат к классу липидкиназ, которые играют критическую роль в регуляции некоторых ключевых клеточных процессов. PI3K способны фосфорилировать 3-гидрокси положение фосфоинозитолов, генерируя таким образом вторичные мессенджеры, участвующие в нисходящих сигнальных событиях. Анализ гомогенной флуоресценцией с временным разрешением (HTRF) позволяет обнаружить 3,4,5-трифосфат (PIP₃), образованный в результате фосфорилирования фосфотидилинозитол 4,5-бифосфата (PIP₂) изоформами PI3K, такими как α , β , γ или δ . Активность изоформ PI3K для α , β , γ или δ была определена с использованием аналитического набора HTRF™ PI3K человека (Millipore, Биллерика, штат Массачусетс) с модификациями. Инкубирование во всех случаях выполняли при комнатной температуре. Вкратце, 0,5 мкл 40X ингибитора (в 100% ДМСО) или 100% ДМСО добавили в каждую лунку 384-луночного черного планшета (Greiner Bio-One, Монро, штат Северная Каролина), содержащую смесь 14,5 мкл 1X реакционного буфера/PIP₂ (10 mM MgCl₂, 5 mM DTT, 1,38 мкМ PIP₂) с ферментом или без него, и инкубировали в течение 10 мин. После первоначальной инкубации добавили 5 мкл/лунку 400 мкМ АТФ и инкубировали еще 30 мин. Реакцию остановили добавлением 5 мкл/лунку раствора для остановки реакции (Millipore, Биллерика, штат Массачусетс). Затем в каждую лунку добавили пять микролитров смеси для обнаружения (Millipore, Биллерика, штат Массачусетс) и инкубировали в течение 6-18 ч в темноте. Отношение HRTF измерили на микропланшет-ридере (BMG Labtech, Германия) при длине волны возбуждения 337 нм и длине волны испускания 665 и 620 нм со временем интегрирования 400 мкс.

Таблица 2

Пример	% ингибирование (PI3kα)		% ингибирование (PI3kβ)		% ингибирование (PI3kγ)		% ингибирование (PI3kδ)	
	I мкМ	IC50 (нМ)	I мкМ	IC50 (нМ)	300 нМ	IC50 (нМ)	300 нМ	IC50 (нМ)
	1.	C	-	C	-	-	-	B
2.	D	-	D	-	-	-	B	-
3.	C	-	D	-	B	+++	B	++++
4.	-	-	-	-	-	-	-	-
5.	C	>10000	D	++	-	-	B	-
6.	D	>10000	C	-	A	++++	A	+++++
7.	C	-	B	-	-	+++++	-	+++++
8.	D	-	B	++	-	+++++	-	+++++
9.	C	-	C	-	A	++++	A	+++++
9a	D	-	C	-	-	+++++	-	+++++
9b	D	-	C	-	-	++	-	++
10.	C	-	D	-	A	+++	C	-
11.	B	-	B	-	C	-	B	-
12.	D	-	C	-	A	+++	C	-
13.	D	-	D	-	B	-	A	+++++
14.	C	-	D	-	A	++++	A	++++
15.	-	-	-	-	D	-	D	-
16.	C	-	D	-	D	-	A	++++
17.	D	-	C	-	C	-	A	-
18.	D	-	D	-	B	-	A	++++
19.	C	-	C	-	A	-	B	-
20.	D	-	C	-	D	-	A	++++
21.	-	-	-	-	D	-	C	-
22.	C	-	D	-	C	-	A	-
23.	D	-	C	-	A	+++++	A	++++
24.	D	-	B	-	C	-	-	-
25.	D	-	C	-	A	+++++	-	-

26.	D	-	C	-	A	++++	-	-
27.	D	-	C	-	B		C	-
28.	D	-	C	-	B		B	-
29.	D	-	C	-	B		C	-
30.	C	-	D	-	D		C	-
31.	C	-	C	-	B		B	-
32.	D	-	B	-	B		D	-
33.	D	-	C	-	B		B	-
34.	D	-	C	-	B		B	-
35.	-	-	-	-	C		D	
36.	D	-	B	-	A		C	-
37.	D	-	C	-	B		D	-
38.	C	-	C	-	D		B	-
39.	C	-	B	-	D		C	--
40.	C	-	B	-	D		B	-
41.	C	-	C	-	B		B	
42.	-	-	-	-	-			-
43.	-	-	-	-	-			--
44.	D	-	D	-	C		C	----
45.	-	-	-	-	C		B	
46.	D	-	B	-	B		C	-
47.	-	-	-	-	D		D	-
48.	-	-	C	-	A	+++++	B	-
49.	B	-	B	-	B		B	--
50.	D	-	C	-	B		A	
51.	-	-	-	-	B	-	C	-
52.	C	-	B	-	B	-	B	-
53.	-	-	-	-	B	-	D	
54.	C	-	C	-	B	-	B	-
55.	-	-	-	-	B	-	C	
56.	D	-	B	-	B	-	D	-
57.	-	-	-	-	B	-	D	-
58.	D	-	B	-	C	-	B	-
59.	-	>10000	C	+	-	+++++	-	+++

60.	D	-	C	-	C	-	C	-
61.	C	-	C		B	-	C	-
62.	D	--	B	-	C	-	B	-
63.	C	-	D	-	C	-	C	-
64.	-	-	C		C	-	B	-
65.	C	-	C	-	B	-	D	-
66.	C	-	C	-	C	-	C	-
67.	-	-	-		-	-	-	-
68.	C	-	B	-	B	-	C	-
69.	-	-	C	-	A	-	B	-
70.	D	-	C	-	C	-	C	-
71.	-	-	-	-	C	-	D	
72.	-	-	-	--	C	-	D	--
73.	-	-	-	-	C	-	C	-
74.	D		C		C		B	
75.					D		C	
76.	D		C		C		C	
77.	C		B		C		B	++++
78.	D		C		-		B	++++
79.	C		C		C		D	
80.	B		C		C		B	
81.	C		C		C		B	
82.	C		C		C		C	
83.					A	+++++	A	+++++
84.					C	+	B	+++++
85.	D		C		C		C	
86.	D		-		C	+	B	
87.	C		B		D		B	+++
88.								
89.								
90.								
91.					C		C	
92.					D		D	
93.					D		C	
94.	C		C		C		C	
95.					D		C	
96.					D		D	
97.	C		C		C		C	
98.								
99.					C		C	
100.	B		B		B	++++	C	+++
101.	B		C		B	+++	D	
102.	C		B		C		D	
103.					C		D	
104.					C		D	
105.					C		D	

106.					C		D	
107.	D		C		C		D	
108.	C		D		C		C	
109.					D		C	
110.	D		C		B	++++	A	+++++
111.	-		D		C		C	
112.	B		D		B		B	
113.	C		D		B	++++	B	+++++
114.	D		-		B		B	
115.	C		D		C		C	
116.					D		D	
117.	B		-		C		C	
118.	C		D		C		C	
119.					C		D	
120.					D		D	
121.	C		C		B		D	
122.					D		C	
123.	D		C		D		B	
124.	C		D		D		C	
125.	D		-		-		C	
126.	D		C		D		B	
127.	D		B		D		B	
128.	C		B		C	++++	B	++++
129.	D		C		C		D	
130.			C		C		C	
131.	C		D		C		C	
132.					C		B	
133.			B		B		C	
134.					D		C	
135.					C		C	
136.					C		C	
137.	D		B		D		C	

Данные анализировали с использованием Graphpad Prism (Graphpad software; Сан-Диего, штат Калифорния) для определения IC_{50} . Примеры 1-59 испытывали при 1 мкМ для $Pi3k\alpha$ и $Pi3k\beta$ и при 0,3 мкМ для γ и δ . Примеры 60-137 испытывали при 1 мкМ для $Pi3k\alpha$ и $Pi3k\beta$ и при 0,1 мкМ для γ и δ . Процентное ингибирование рассчитали на основании значений для пустых контрольных образцов и контрольных образцов с ферментом. Результаты представлены в табл. 2 (где D=от 0 до 25%; C=от >25 до 50%; B=от >50 до 75%; A=от >75 до 100%; +++++= \leq 50 нМ; ++++=от >50 до \leq 100 нМ; +++=от >100 до \leq 300 нМ; ++=от >300 до \leq 500 нМ; +=>500 нМ).

Анализ 2. Анализ клеточной пролиферации *in vitro* в лейкоцитарной клеточной линии.

Анализ ингибирования роста выполнили с использованием среды, дополненной 10% FBS. Клетки высевали в концентрации 5000-20000 клеток/лунку в 96-луночный планшет. Исследуемые соединения в диапазоне концентраций от 0,01 до 10000 нМ добавили через 24 ч. Рост оценили с использованием теста восстановления красителя 3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолий бромида (МТТ) в 0 ч (до добавления исследуемого соединения) и через 48 ч после добавления исследуемого соединения. Поглощение считывали на приборе Fluostar Optima (BMG Labtech, Германия) при длине волны 450 нм. Данные проанализировали с использованием Graphpad Prism, и соответственно рассчитали % ингибирование исследуемого соединения по сравнению с контрольным образцом. Иллюстративные соединения настоящего изобретения, исследуемые при 1 мкМ в клеточных линиях THP-1; DLBCL; HL-60; MOLT-4, RPMI8226 и TOLEDO, продемонстрировали от 20 до 80% ингибирование.

Анализ 3. Ингибирование фосфорилирования АКТ в лейкоцитарных клеточных линиях:

Ингибирование фосфорилирования АКТ в лейкоцитарных клеточных линиях: клетки THP-1, HL-60, MOLT-4, RPMI-8226 или DLBCL инкубировали с заданными концентрациями соединения в течение 48

ч. Клетки лизировали и определили pAKT вестерн-блоттингом. Полосы количественно определили при помощи ImageJ и нормализовали к актину. Иллюстративные соединения настоящего изобретения, испытанные при 1 мкМ, продемонстрировали от 50 до 90% ингибирование.

Анализ 4. Ингибирование сигналинга PI3Kδ в базофилах цельной крови человека.

Сигналинг PI3Kδ в базофилах, проявленных изменением экспрессии CD63, индуцированной анти-FcεR1, является подходящим фармакодинамическим маркером, определенным с использованием набора Flow2CAST® (Buhlmann Laboratories, Швейцария). Вкратце, он включает следующие стадии:

перемешивание антикоагулированного образца крови переворачиванием пробирки для венопункции несколько раз;

подготовка чистых и апиrogenных 3,5 мл полипропиленовых или полистирольных пробирок, пригодных для измерений проточной цитометрии;

добавление 49 мкл цельной крови пациента в каждую пробирку;

добавление 1 мкл 10% ДМСО (фон) или соединения (10% ДМСО) во вспомогательные пробирки и осторожное перемешивание. Инкубирование при комнатной температуре в течение 15 мин;

отбор пипеткой 50 мкл стимулирующего буфера (фон) или анти-FcεR1 Ab в каждую пробирку;

добавление 100 мкл стимулирующего буфера в каждую пробирку;

осторожное перемешивание. Добавление 20 мкл окрашивающего реагента (смесь 1:1 FITC-CD63 и PE-CCR3) в каждую пробирку;

осторожное перемешивание, закрывание пробирок и инкубация в течение 15 мин при 37°C на водяной бане, (использование инкубатора увеличит время инкубации примерно на 10 мин из-за менее эффективной теплопередачи);

добавление 2 мл предварительно нагретого (18-28°C) лизирующего реагента в каждую пробирку, осторожное перемешивание;

инкубирование в течение 5-10 мин при 18-28°C;

центрифугирование пробирок в течение 5 мин при 500×g;

декантация надосадочной жидкости с использованием блоттинг-бумаги;

повторное суспендирование клеточного осадка после центрифугирования в 300-800 мкл промывочного буфера;

осторожное перемешивание на вортексе и сбор данных на проточном цитометре в течение того же дня.

Процент положительных клеток CD3 в ограниченной популяции базофилов определяют в различных группах обработки и нормализуют к контрольному образцу с носителем.

Анализ 5. Ингибирование апоптоза в лейкоэмических клеточных линиях.

Апоптоз в лейкоэмических клетках определили с использованием набора Caspase 3 (Millipore, США) *in situ*, как показано ниже:

высевание лейкоэмических клеток при плотности 1×10^6 клеток на лунку в 6-луночный планшет;

добавление исследуемого соединения/ДМСО в заданных концентрациях - инкубирование планшета в течение 24 ч при 37°C в инкубаторе с 5% CO₂;

сбор клетки в 2 мл пробирку для центрифугирования;

добавление 1,6 мкл свежеприготовленного 5X реагента FLICA и смешивание клеток легким постукиванием по пробирке;

инкубирование пробирки в течение 1 ч при 37°C под 5% CO₂;

добавление 2 мл 1X промывочного буфера в каждую пробирку и перемешивание;

центрифугирование клеток при <400×g в течение 5 мин при комнатной температуре;

осторожное удаление и отбрасывание надосадочной жидкости, и осторожное перемешивание на вортексе клеточного осадка после центрифугирования для разрушения возможных агрегатов клеток с клетками;

повторное суспендирование клеточного осадка после центрифугирования в 300 мкл 1X промывочного буфера;

помещение 100 мкл каждой клеточной суспензии в каждую из двух лунок черного микротитровального планшета. Следует избегать образования пузырьков. - Считывание абсорбции каждой микролунки, используя длину волны возбуждения 490 нм и длину волну испускания 520 нм;

расчет процентного увеличения активности каспазы-3, обнаруженного по увеличению флуоресценции по сравнению с пустым контрольным образцом.

Анализ 6. Легочная нейтрофилия, вызванная липополисахаридом, в модели на самцах крыс Sprague-Dawley.

Чрезмерный рекрутинг и последующая активация нейтрофилов, вероятно, является важной для развития и протекания некоторых воспалительных заболеваний в дыхательных путях и легких, таких как тяжелая астма, хроническая обструктивная болезнь легких, муковисцидоз и синдром острой дыхательной недостаточности.

Механизмы, по которым нейтрофилы способствуют этим заболеваниям, могут затрагивать высво-

бождение протеолитических ферментов, таких как нейтрофил-эластаза, и свободных кислородных радикалов. При высвобождении эти соединения могут вызывать бронхоконстрикцию, бронхиальную гиперреактивность, гиперсекрецию, эпителиальное повреждение и ремоделирование ткани в дыхательных путях.

После периода карантина голодных животных рандомизируют и разделяют на различные группы в зависимости от веса их тела. Исследуемое соединение готовят в виде суспензии в жидком носителе, состоящей из 0,5% метилцеллюлозы, в которой в качестве суспендирующего средства используют Tween 80. Соединение или жидкий носитель подлежит введению через ротовой зонд в объеме 10 мл/кг. Животных анестезируют кетаминем и интратрахеально вводят раствор липополисахарида (LPS) через один час после введения соединения в дозе 1 мг/кг. Через 6 ч после инстилляций LPS животных обескровливают под анестезией, а затем вводят в трахею канюлю и орошают легкие 5 мл аликвотами гепаринизированного фосфатно-солевого буферного раствора (PBS) (1 ед./мл) четыре раза через трахеальную канюлю (общий объем 20 мл). Бронхоальвеолярную жидкость следует хранить при 2-8°C до анализа общего количества клеток и дифференциального подсчета лейкоцитов. Бронхоальвеолярную жидкость центрифугируют (500×г в течение 10 мин) и полученный в результате клеточный осадок повторно суспендируют в 0,5 мл гепаринизированного солевого раствора. Общее количество белых кровяных телец определяют в бронхоальвеолярной жидкости или в крови, используя счетчик кровяных клеток, и доводят до 1×10^6 клеток/мл. Дифференциальное количество клеток рассчитывают вручную. Сто микролитров клеточной суспензии центрифугируют, используя цитоцентрифугу 3, для приготовления клеточного мазка. Клеточный мазок окрашивают кровавым окрашивающим раствором для дифференциации и под микроскопом рассматривают предметное стекло для идентификации эозинофилов согласно их морфологическим характеристикам. Определяют количество клеток каждого типа среди 300 белых кровяных телец в клеточном мазке и выражают в процентах. Рассчитывают количество эозинофилов в каждой бронхоальвеолярной жидкости или крови.

Анализ 7. Опосредованная липополисахаридом модель воспаления "воздушный мешок" на крысах.

Рекрутинг лейкоцитов и образование провоспалительных медиаторов, включая различные цитокины, являются признаком воспалительной реакции. Модель "воздушный мешок" была изначально разработана в качестве точной модели синовиальной оболочки для изучения воспалительных процессов, происходящих при ревматоидном артрите. Эта модель позволяет выполнить дифференциальную количественную оценку частиц лейкоцитов, которые накапливаются в стенке (ткани) "воздушного мешка", а также тех, которые мигрируют в полость (лаваж) "воздушного мешка", и она позволяет характеризовать хемокины и адгезионные молекулы, отвечающие за диапедез, вызванный различными воспалительными раздражителями.

Самцов крыс Wistar (175-200 г) акклиматизируют в течение семи дней до начала эксперимента. Затем животных случайным образом разделяют на различные группы по весу их тела. Животных анестезируют эфиром и формируют подкожные воздушные мешки, вводя под кожу инъекцию 20 мл стерильного воздуха в межлопаточной области (0 день) и закрепляют второй 10 мл инъекцией стерилизованного фильтрацией воздуха на 4 день. На 6 день выполняют пероральную обработку за 1 ч до инициации воспаления подкожной инъекцией раствора липополисахарида (LPS) на 6 день. Объем 5 мл раствора LPS, растворенного в стерильном солевом растворе (100 мкг/кг) вводят инъекцией в каждый мешок. Образцы жидкости в мешке берут через 6 ч после введения LPS путем промывания мешка 5 мл стерильного солевого раствора и выводом 4 мл жидкости. Количество лейкоцитов, присутствующих в жидкости мешка, определяют микроскопически, используя гемоцитометр. Дифференциальное содержание клеток определяют исследованием под микроскопом мазков жидкости, окрашенных Diff-Quik.

Анализ 8. Индуцированная липополисахаридом выработка TNF- α .

Голодных самок крыс Wistar рандомизируют на различные группы в зависимости от веса их тела. Исследуемое соединение готовят в виде суспензии в жидком носителе, состоящей из 0,5% метилцеллюлозы. Соединение или жидкий носитель вводят через ротовой зонд в объеме 10 мл/кг. Раствор липополисахарида (LPS) вводят внутривентрально через один час после введения соединения в дозе 0,3 мг/кг. Кровь собирают в пробирки для отделения сыворотки путем сердечной пункции через 90 мин после инъекции LPS. Сыворотку сепарируют и хранят при -20°C, и анализируют на TNF α твердофазным иммуноферментным анализом (ELISA).

Анализ 9. Вызванная овалбумином легочная эозинофилия у самцов морских свинок.

Воспаление дыхательных путей и гипервосприимчивость (AHR) являются признаками и отличительными чертами бронхиальной астмы. Провокация предварительно сенсибилизированных мышей тем же аллергеном вызывает воспаление дыхательных путей с преимущественной эозинофильной инфильтрацией и, как следствие, AHR. Повторное моделирование эозинофилии легких и дыхательных путей в сочетании с измененной нервной регуляцией тонуса дыхательных путей и эпителиальной десквамацией дыхательных путей способствуют AHR при астме. После периода карантина у каждого отдельного животного собирают 0,3 мл образцы крови из глазничной вены способом из ретроорбитального сплетения и анализируют на клеточном анализаторе (ADVIA 2120, Siemens). На основании общего количества кле-

ток, морских свинок рандомизируют и делят на различные группы. Для идентификации несмываемым маркером маркируют ушную раковину. В 0 день записывают вес, а затем животных сенсibilизируют при помощи 50 мкг овальбумина и 10 мг раствора квасцов (1 мл) внутривнутрибрюшинно. На 7 день и на 14 день повторяют представленную выше методику сенсibilизации. На 18 день животных обрабатывают исследуемым соединением пероральным/интраназальным путем. На 19 и 20 дни животных обрабатывают исследуемым соединением пероральным/интраназальным введением и подвергают воздействию 0,5% вес/объем овальбумина в течение 10 мин, используя ультразвуковой распылитель со скоростью потока 0,2 мл/мин. На 21 день животных натошак обрабатывают исследуемым соединением пероральным/интраназальным введением и через 15 мин после введения дозы животных обрабатывают распыленным 1% вес/объем раствором овальбумина в течение 10 мин. Контрольную группу животных обрабатывают 0,5% вес/объем метилцеллюлозы (носитель). Контрольные группы с плацебо сенсibilизируют при помощи 10 мг квасцов в 0, 7 и 14 день и подвергают обработке солевым раствором при той же скорости распыления на 19, 20 и 21 день. Через 24 ч после испытания OVA собирают образцы крови и бронхоальвеолярной жидкости. Образцы анализируют на общее количество клеток, используя анализатор крови (ADVIA 2120, Siemens), а дифференциальное количество лейкоцитов определяют вручную.

Анализ 10. Коллаген-индуцированный артрит у крыс Wistar.

Самок крыс Wistar акклиматизируют в течение семи дней до начала эксперимента и случайным образом разделяют на различные группы по весу их тела. В 0 день животных обрабатывают внутривнутрикожной инъекцией 500 мкг бычьего коллагена типа II, эмульгированного с полным адьювантом Фрейнда (IFA), содержащим МТВ (4 мг/мл), доставку осуществляют в основание хвоста. На 7 день после первичной иммунизации животных обрабатывают бустер-инъекцией 300 мкг СИ в неполном адьюванте Фрейнда путем внутривнутрикожной инъекции в основание хвоста. Возникновение артрита в суставах голени обычно становится визуально заметным между 12 и 14 днями. Животных обрабатывают исследуемым соединением или носителем (вводят перорально), начиная с дня после возникновения артрита и до окончания эксперимента (28 день) в качестве терапевтической группы. Оценки артрита осуществляют регулярным визуальным осмотром признаков воспаления сустава в течение периода испытания. Вес тела и объем лап, толщину лап измеряют на 0, 3, 7, 10, 12, 14, 17, 21, 24 и 28 день. На 28 день, в конце испытания, при аутопсии отбирают кровь и перерабатывают на сыворотку или плазму, и собирают все суставы, а передние конечности и задние конечности фиксируют в 10% формалине для анализа гистопатологии после отбора небольших частей ткани из каждого сустава и хранят при -80°C для анализа на цитокины в тканевом гомогенате. Критерии клинической оценки для передних и задних лап: 0=нормальные; 1=1 поврежденный сустав передней или задней лапы или минимальная диффузная эритема и опухание; 2=2 поврежденных сустава передних или задних лап или слабая диффузная эритема и опухание; 3=3 поврежденных сустава передних или задних лап или умеренная диффузная эритема и опухание; 4=4=заметная диффузная эритема и опухание или =4 поврежденных сустава (пальцев); 5=тяжелая диффузная эритема и сильное опухание всей лапы, невозможность сгибать пальцы).

Анализ 11. Острая CSE-индуцированная клеточная инфильтрация у самцов мышей Balb/c.

Животных акклиматизируют в течение семи дней перед началом эксперимента. Животных случайным образом разделяют на различные группы по весу их тела. На 1 день мышам пероральным/интраназальным путем вводят исследуемое соединение или носитель и через 1 ч после введения исследуемого соединения животных анестезируют эфиром и интраназальным путем вводят экстракт сигаретного дыма (CSE) в объеме 50 мкл/мышь, и повторяют воздействие CSE на животных ежедневно после введения исследуемого соединения в течение четырех дней (с 1 дня по 4 день). На 5 день, через 24 ч после последнего воздействия CSE, животных обескровливают под анестезией и вводят в трахею канюлю, и орошают легкие 0,5 мл аликвотами гепаринизированного PBS (1 ед./мл) четыре раза через трахеальную канюлю (общий объем 2 мл). Бронхоальвеолярную жидкость хранят при 2-8°C до анализа общего количества клеток и дифференциального подсчета лейкоцитов. Бронхоальвеолярную жидкость центрифугируют (500×г в течение 10 мин) и полученный в результате клеточный осадок повторно суспендируют в 0,5 мл гепаринизированного солевого раствора. Общее количество белых кровяных телец определяют в бронхоальвеолярной жидкости и в крови, используя счетчик кровяных клеток, и доводят до 1×10^6 клеток/мл. Дифференциальное количество клеток рассчитывают вручную. Сорок микролитров клеточной суспензии центрифугируют, используя цитоцентрифугу 3, для приготовления клеточного мазка. Клеточный мазок окрашивают кровяным окрашивающим раствором для дифференциации и под микроскопом рассматривают для идентификации эозинофилов согласно их морфологическим характеристикам. Определяют количество клеток каждого типа среди 300 белых кровяных телец в клеточном мазке и выражают в процентах, и рассчитывают количество нейтрофилов и макрофагов в каждой бронхоальвеолярной жидкости.

Анализ 12. Субхроническая CSE-индуцированная клеточная инфильтрация у самцов мышей Balb/c.

Животных акклиматизируют в течение семи дней перед началом эксперимента. Животных случайным образом разделяют на различные группы по весу их тела. На 1 день животных анестезируют эфиром и интраназальным путем вводят экстракт сигаретного дыма (CSE) в объеме 50 мкл/мышь, и повторяют

воздействие CSE на животных ежедневно в течение восьми дней (с 1 дня по 8 день). На 9 день мышам пероральным/интраназальным путем вводят исследуемое соединение или носитель и через 1 ч после введения исследуемого соединения животных анестезируют эфиром и интраназальным путем вводят экстракт сигаретного дыма в объеме 50 мкл/мышь, и ежедневно воздействуют на животных CSE после введения исследуемого соединения в течение следующих трех дней (с 9 дня по 11 день), на 12 день, через 24 ч после последнего воздействия CSE, животных обескровливают под анестезией и вводят в трахею канюлю, и орошают легкие 0,5 мл аликвотами гепаринизированного PBS (1 ед./мл) четыре раза через трахеальную канюлю (общий объем 2 мл). Бронхоальвеолярную жидкость хранят при 2-8°C до анализа общего количества клеток и дифференциального подсчета лейкоцитов. Бронхоальвеолярную жидкость центрифугируют (500×г в течение 10 мин) и полученный в результате клеточный осадок повторно суспендируют в 0,5 мл гепаринизированного солевого раствора. Общее количество белых кровяных телец определяют в бронхоальвеолярной жидкости и в крови, используя счетчик кровяных клеток, и доводят до 1×10^6 клеток/мл. Дифференциальное количество клеток рассчитывают вручную. Сорок микролитров клеточной суспензии центрифугируют, используя цитоцентрифугу 3, для приготовления клеточного мазка. Клеточный мазок окрашивают кровяным окрашивающим раствором для дифференциации и под микроскопом рассматривают для идентификации эозинофилов согласно их морфологическим характеристикам. Определяют количество клеток каждого типа среди 300 белых кровяных телец в клеточном мазке и выражают в процентах, и рассчитывают количество нейтрофилов и макрофагов в каждой бронхоальвеолярной жидкости.

Анализ 13. Устранение кортикостероидной невосприимчивости в модели воспаления легких, вызванного экстрактом сигаретного дыма (COPD).

Самок мышей Balb/c акклиматизируют в течение семи дней перед началом эксперимента. Затем животных случайным образом разделяют на различные группы по весу их тела. На 1 день животных анестезируют эфиром и интраназальным путем вводят экстракт сигаретного дыма (CSE) в объеме 50 мкл/мышь и воздействуют CSE на животных ежедневно в течение следующих пяти дней (с 1 дня по 6 день). На 7 день мышам через ротовой зонд вводят дексаметазон в дозе 10 мг/кг, а через 60 мин мышам интраназальным путем вводят CSE и повторяют это в течение следующих четырех дней (с 7 дня по 11 день). С 9 дня по 11 день животным пероральным/интраназальным путем вводят исследуемое соединение или носитель и через 30 мин после введения дексаметазона, и через 30 мин животных анестезируют эфиром и интраназальным путем вводят экстракт сигаретного дыма в объеме 50 мкл/мышь, и ежедневно воздействуют на животных CSE после введения исследуемого соединения в течение следующих двух дней (т.е. с 9 дня по 11 день), на 12 день, через 24 ч после последнего воздействия CSE, животных обескровливают под анестезией и вводят в трахею канюлю, и орошают легкие 0,5 мл аликвотами гепаринизированного PBS (1 ед./мл) четыре раза через трахеальную канюлю (общий объем 2 мл). Бронхоальвеолярную жидкость следует хранить при 2-8°C до анализа общего количества клеток и дифференциального подсчета лейкоцитов. Бронхоальвеолярную жидкость центрифугируют (500×г в течение 10 мин) и полученный в результате клеточный осадок повторно суспендируют в 0,5 мл гепаринизированного солевого раствора. Общее количество белых кровяных телец определяют в бронхоальвеолярной жидкости и в крови, используя счетчик кровяных клеток, и доводят до 1×10^6 клеток/мл. Дифференциальное количество клеток рассчитывают вручную. Сорок микролитров клеточной суспензии центрифугируют, используя цитоцентрифугу 3, для приготовления клеточного мазка. Клеточный мазок окрашивают кровяным окрашивающим раствором для дифференциации и под микроскопом рассматривают для идентификации эозинофилов согласно их морфологическим характеристикам. Определяют количество клеток каждого типа среди 300 белых кровяных телец в клеточном мазке и выражают в процентах, и рассчитывают количество нейтрофилов и макрофагов в каждой бронхоальвеолярной жидкости.

Анализ 14. Острая клеточная инфильтрация, вызванная сигаретным дымом, у самцов мышей Balb/c.

Животных акклиматизируют в течение семи дней перед началом эксперимента. Затем животных случайным образом разделяют на различные группы по весу их тела. На 1 день мышам пероральным/интраназальным путем вводят исследуемое соединение или носитель, а через 1 ч после введения исследуемого соединения животных помещают в камеру для полного воздействия на организм. На 1 день и на 2 день на мышей воздействуют потоком дыма от 6 сигарет и от 8 сигарет - на 3 день, и от 10 сигарет - на 4 день. Воздействие дыма от каждой сигареты продолжается в течение 10 мин (сигареты должны полностью сгореть в первые две минуты, затем поток воздуха нагнетают вентилятором для животных и в следующие 20 мин выполняют воздействие чистым комнатным воздухом. После каждой второй сигареты выполняют дополнительную паузу в 20 мин, воздействуя чистым комнатным воздухом. На контрольных животных в клетке воздействуют комнатным воздухом. С 1 дня по 4 день животным вводят исследуемое соединение пероральным или интраназальным путем. На 5 день, через 24 ч после последнего воздействия сигаретного дыма (CS), животных обескровливают под анестезией и вводят в трахею канюлю, и орошают легкие 0,5 мл аликвотами гепаринизированного PBS (1 ед./мл) четыре раза через трахеальную канюлю (общий объем 2 мл). Собранную бронхоальвеолярную жидкость (BAL) следует хранить при 2-8°C до анализа общего количества клеток и дифференциального подсчета лейкоцитов. Бронхоальвеоляр-

ную жидкость центрифугируют (500×г в течение 10 мин) и полученный в результате клеточный осадок повторно суспендируют в 0,5 мл гепаринизированного солевого раствора. Общее количество белых кровяных телец определяют в бронхоальвеолярной жидкости и в крови, используя счетчик кровяных клеток, и доводят до 1×10^6 клеток/мл. Дифференциальное количество клеток рассчитывают вручную. Сорок микролитров клеточной суспензии центрифугируют, используя цитоцентрифугу 3, для приготовления клеточного мазка. Клеточный мазок окрашивают кровяным окрашивающим раствором для дифференциации и под микроскопом рассматривают для идентификации эозинофилов согласно их морфологическим характеристикам. Определяют количество клеток каждого типа среди 300 белых кровяных телец в клеточном мазке и выражают в процентах, и рассчитывают количество нейтрофилов и макрофагов в каждой бронхоальвеолярной жидкости.

Анализ 15. Овальбумин-индуцированное накопление назальных эозинофилов и нейтрофилов у мышей.

Животных акклиматизируют в течение семи дней перед началом эксперимента. Затем животных случайным образом разделяют на различные группы по весу их тела. Животных иммунизируют OVA (40 мкг/кг, внутривнутрибрюшинно) на 1 и 5 день. Чтобы вызвать локальную воспалительную реакцию в носу, мышей повторно обрабатывают OVA интраназально (10 мкл/носовое отверстие) на 12-19 дни (3% OVA в солевом растворе). На 19 день негодным мышам вводят интраназальную дозу (10 мкл/носовое отверстие) носителя или исследуемого соединения, за 2 ч до начала последней обработки OVA. Через два часа каждому животному вводят последнюю интраназальную дозу OVA (3%). Еще через 8 ч каждое животное анестезируют и собирают назальный лаваж путем инстилляций 1 мл PBS в задние отверстия полости носа через рostrально вживленную трахеальную канюлю, расширенную до состояния, которое примерно на 1 мм ближе задних отверстий полости носа. Этот прием повторяют для получения примерно 2 мл промывной жидкости. Общее количество клеток в образцах назальной промывной жидкости измеряют при помощи гемоцитометра. Цитоспиновые мазки образцов назальной промывной жидкости готовят центрифугированием при 1200 об/мин, в течение 2 мин при комнатной температуре и окрашивают, используя окрашивающую систему Diff-Quik (Dade Behring) для дифференциального клеточного подсчета. Клетки считают, используя масляно-иммерсионную микроскопию.

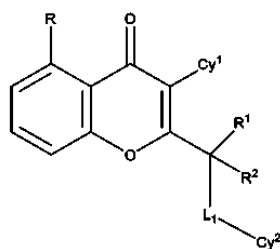
Анализ 16. Поли-1.

С-индуцированное накопление клеток у мышей: Видовых непатогенных мышей A/J (самцов возрастом 5 недель) акклиматизируют в течение семи дней до начала эксперимента. Затем животных случайным образом разделяют на различные группы по весу их тела. Животным интраназально вводят поли (1:С)-LMW (poly-1С; 1 мг/мл, 40 мкл) дважды в день в течение 3 дней под анестезией с 3% изофлурана. Животных интраназально обрабатывают исследуемым соединением (35 мкл раствора в 50% ДМСО/PBS) за 2 ч до каждой обработки поли-1:С. Через 24 ч после последней обработки поли-1:С животных анестезируют, в трахею вводят канюлю и собирают бронхоальвеолярную жидкость. Концентрации альвеолярных макрофагов и нейтрофилов в бронхоальвеолярной жидкости определяют при помощи счетчика кровяных клеток и доводят до 1×10^6 клеток/мл. Дифференциальное количество клеток рассчитывают вручную. Сорок микролитров клеточной суспензии центрифугируют, используя цитоцентрифугу 3, для приготовления клеточного мазка. Клеточный мазок окрашивают кровяным окрашивающим раствором для дифференциации и под микроскопом рассматривают для идентификации эозинофилов согласно их морфологическим характеристикам. Определяют количество клеток каждого типа среди 300 белых кровяных телец в клеточном мазке и выражают в процентах, и рассчитывают количество нейтрофилов и макрофагов в каждой бронхоальвеолярной жидкости. Несмотря на то, что настоящее изобретение было описано со ссылкой на конкретные варианты, следует понимать, что эти варианты только иллюстрируют принципы и применение настоящего изобретения. Поэтому следует понимать, что могут быть сделаны многочисленные модификации иллюстративных вариантов, и что могут быть разработаны другие схемы без отклонения от общей идеи и в рамках настоящего изобретения, описанного выше. Подразумевается, что приложенная формула изобретения определяет границы настоящего изобретения, и таким образом охватываются способы и структуры в этой формуле, а также их эквиваленты.

Все публикации, патенты и/или заявки на патенты, цитируемые в этом описании, являются включенными в настоящее изобретение путем ссылки в том же объеме, как если бы каждая отдельная публикация или заявка на патент были бы указаны конкретно и отдельно для включения путем ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы



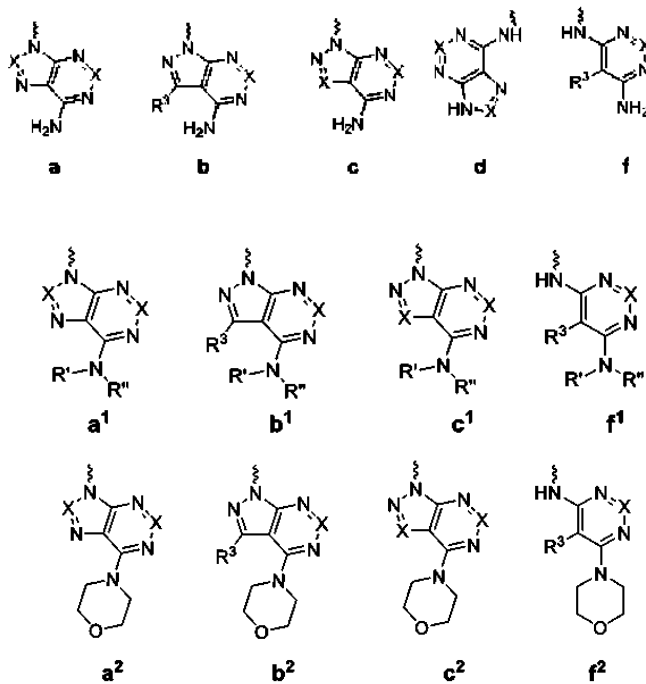
(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где в каждом случае R независимо выбран из галогена, C₁₋₈алкила или 3-15-членного гетероциклического кольца, содержащего один или два гетероатома, выбранных из O, N и S;

R¹ и R² могут быть одинаковыми или различными и независимо выбраны из водорода и C₁₋₆алкила;

Cy¹ выбран из C₆₋₂₀арила и 5-14-членного гетероарила, содержащего один, два, три или четыре гетероатома, выбранных из O, N и S, каждый из которых факультативно замещен галогеном, гидроксильной группой, C₁₋₆алкилом, C₁₋₆алкокси или любой их комбинацией;

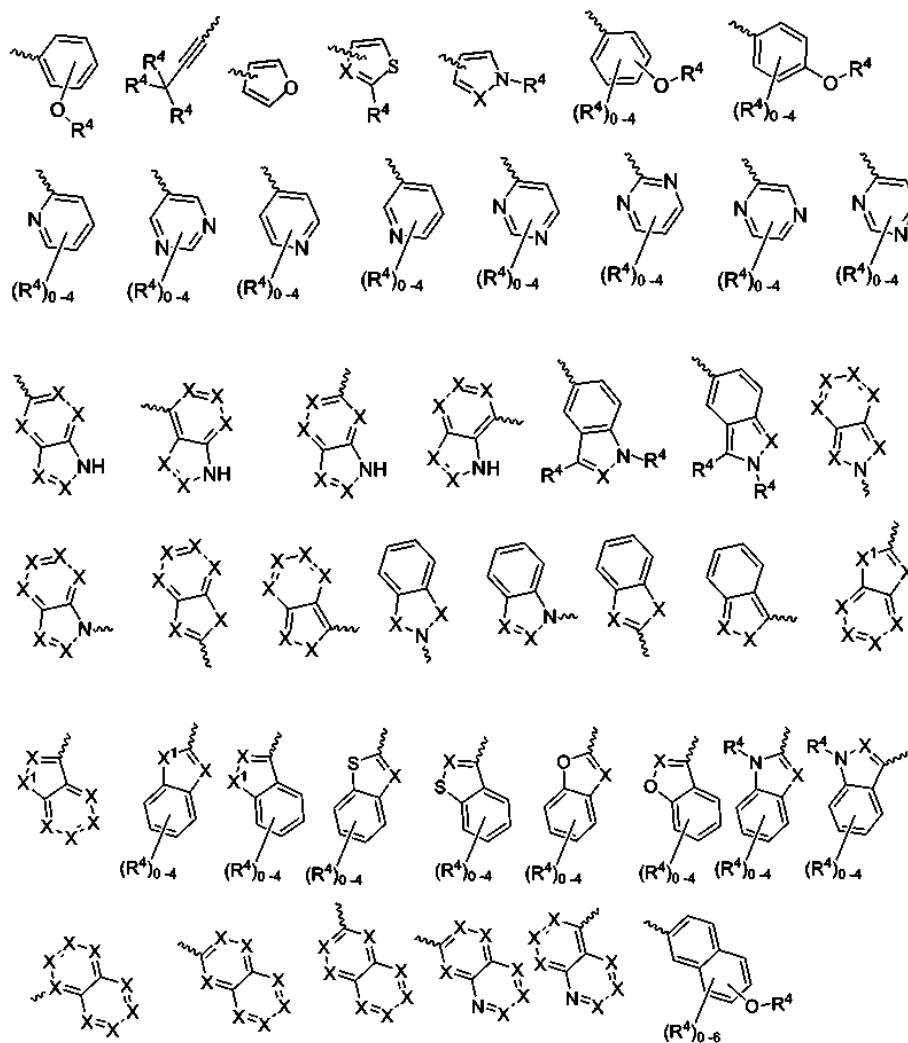
L₁-Cy² выбран из



где X представляет собой CR^m и R^m в каждом случае независимо выбран из водорода, гидроксильной группы, галогена и -NH₂;

R¹ и R² в каждом случае независимо выбраны из водорода и C₁₋₈алкила;

R³ выбран из водорода и



где X в каждом случае независимо выбран из CR^4 или N;

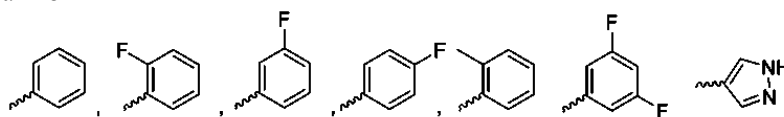
X^1 представляет собой O, S или NR^4 ;

R^4 в каждом случае независимо выбран из водорода, гидрокси, галогена, карбоксила и C_{1-8} алкила, $COOR^x$, $-C(O)R^x$, $-C(S)R^x$, $-C(O)ONR^xR^y$, $-NR^xCONR^yR^z$, $-N(R^x)SOR^y$, $-N(R^x)SO_2R^y$, $-(=N-N(R^x)R^y)$, $-NR^xC(O)OR^y$, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(O)R^y$, $-R^xC(S)R^y$, $-NR^xC(S)NR^yR^z$, $-SONR^xR^y$, $-SO_2NR^xR^y$, $-OR^x$, $-OR^xC(O)NR^yR^z$, $-OR^xC(O)OR^y$, $-OC(O)R^x$, $-OC(O)NR^xR^y$, $-R^xNR^yC(O)R^z$, $-R^xOR^y$, $-R^xC(O)OR^y$, $-R^xC(O)NR^yR^z$, $-R^xC(O)R^x$, $-R^xOC(O)R^y$, $-SR^x$, $-SOR^x$, $-SO_2R^x$, где R^x и R^y в каждом случае независимо выбраны из водорода или C_{1-6} алкила;

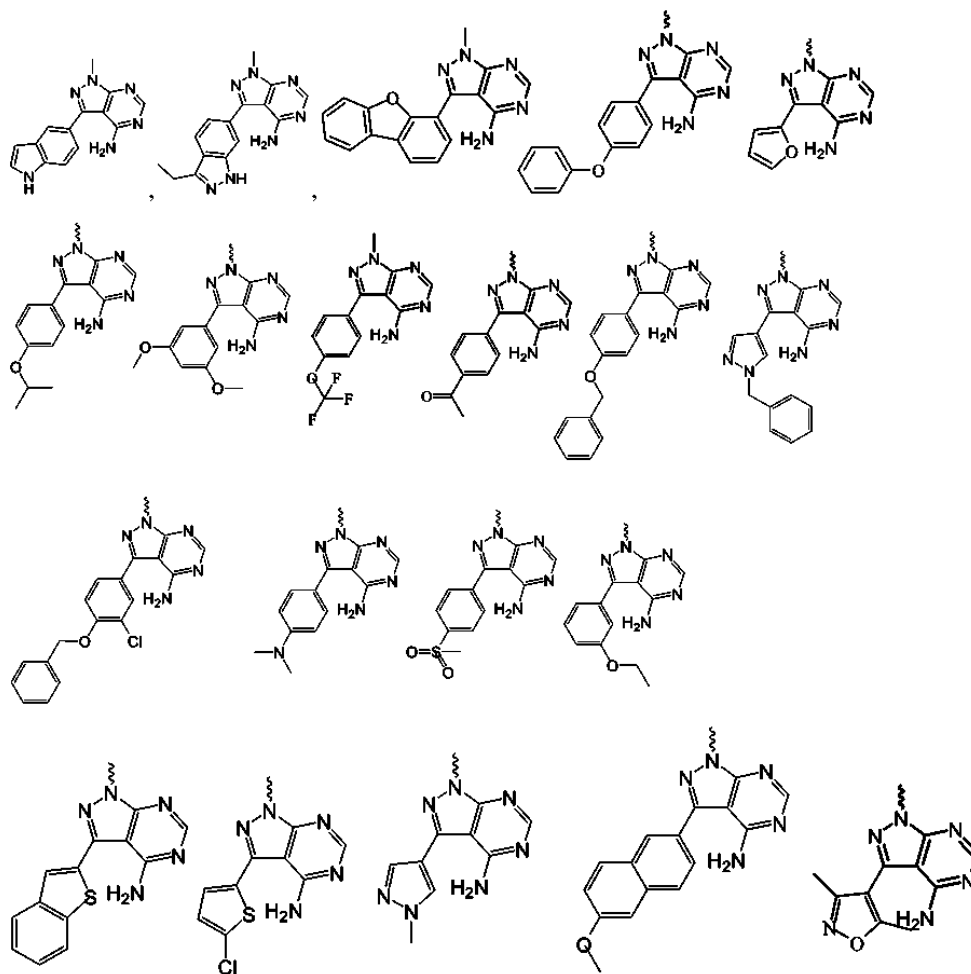
заместители в указанных выше "замещенных" группах не могут быть дополнительно замещены.

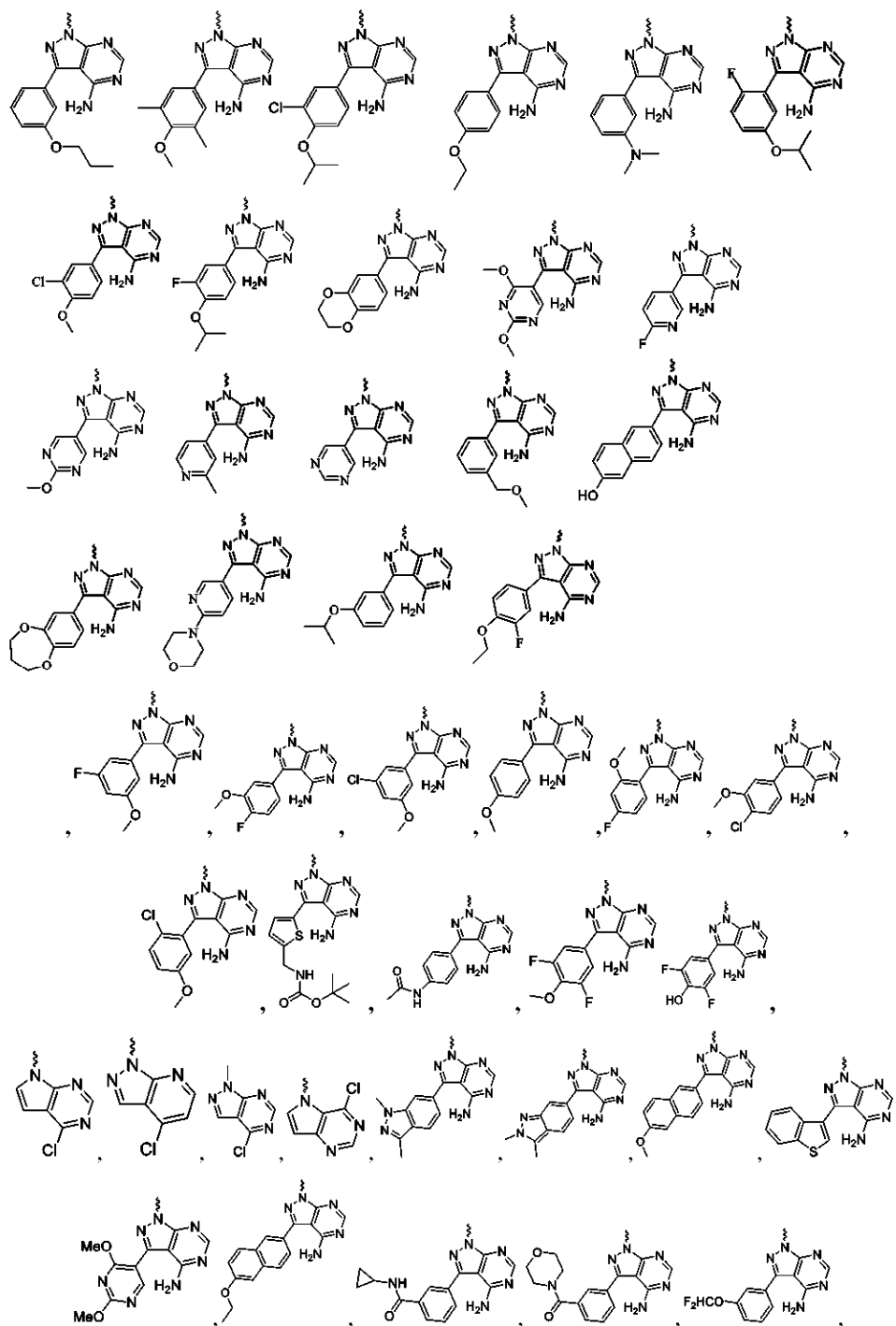
2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R^1 представляет собой водород и R^2 представляет собой C_{1-6} алкил.

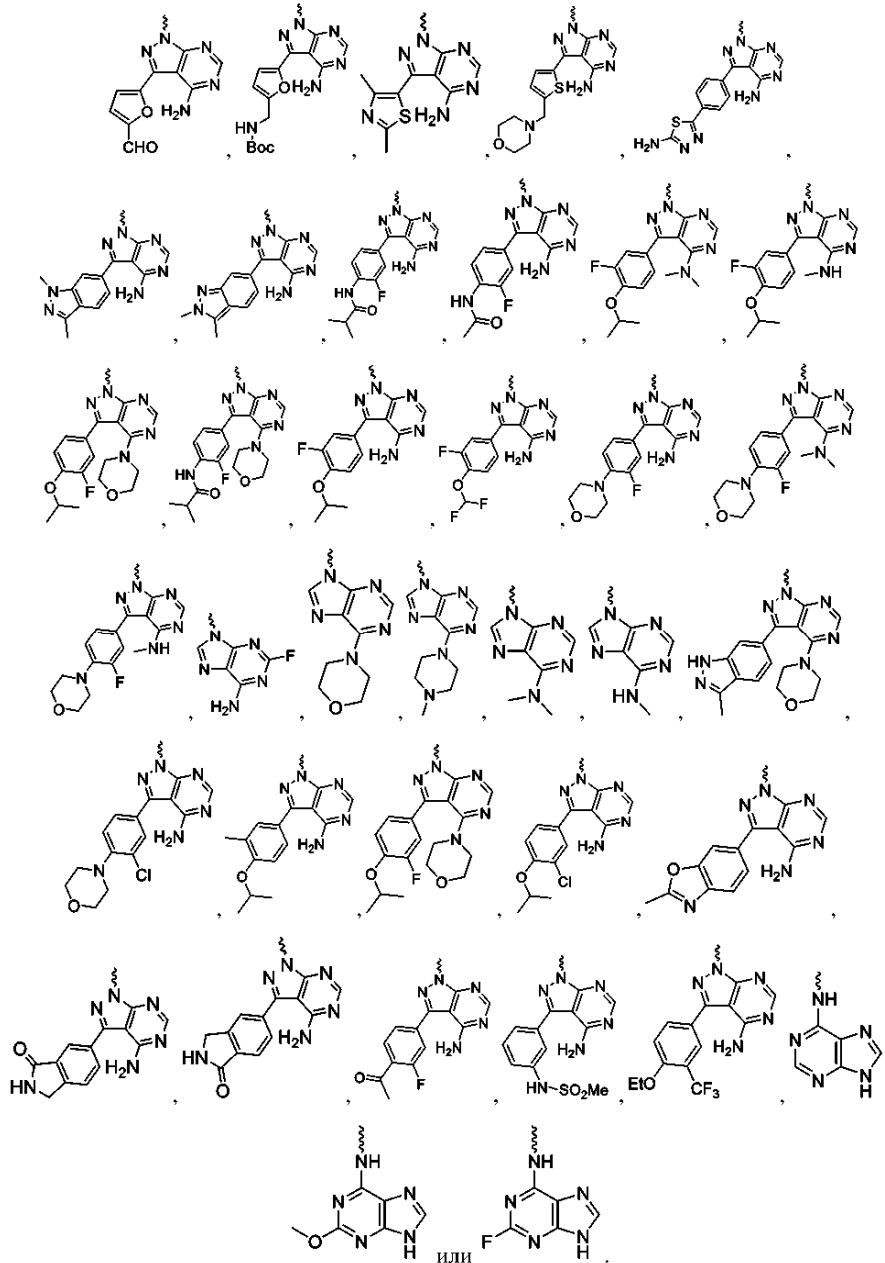
3. Соединение по п.2, отличающееся тем, что R представляет собой фтор, метил, метокси или морфолин и Su^1 выбран из



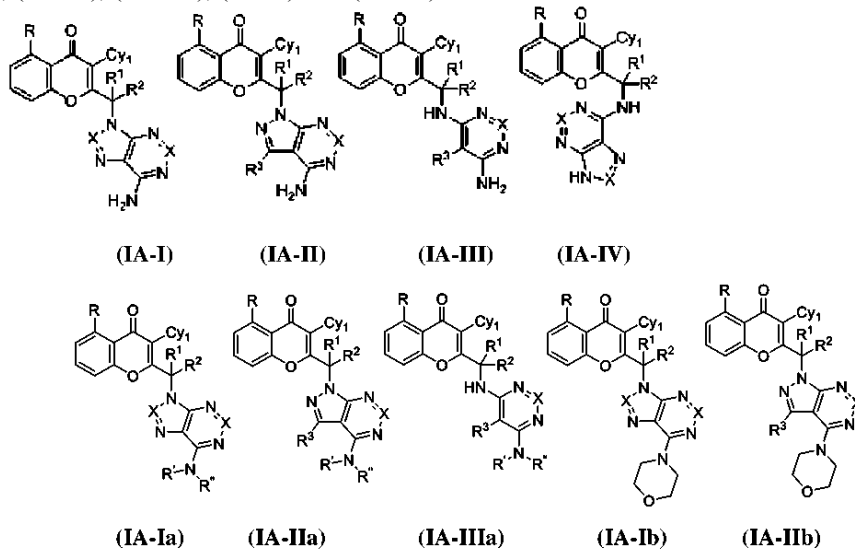
4. Соединение по любому из пп.1-3, отличающееся тем, что Li-Cu² выбран из





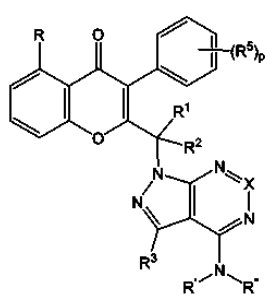


5. Соединение по п.1, отличающееся тем, что соединение имеет формулы (IA-I), (IA-II), (IA-III), (IA-IV), (IA-Ia), (IA-IIa), (IA-IIIa), (IA-Ib) или (IA-IIb)

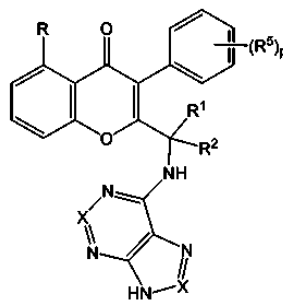


где R , R^1 , R^2 , R^3 , Cy^1 , X , R' и R'' такие, как определено в любом из пп.1-3, или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п.1, отличающееся тем, что соединение имеет формулу (IA-VI) или (IA-VIII)



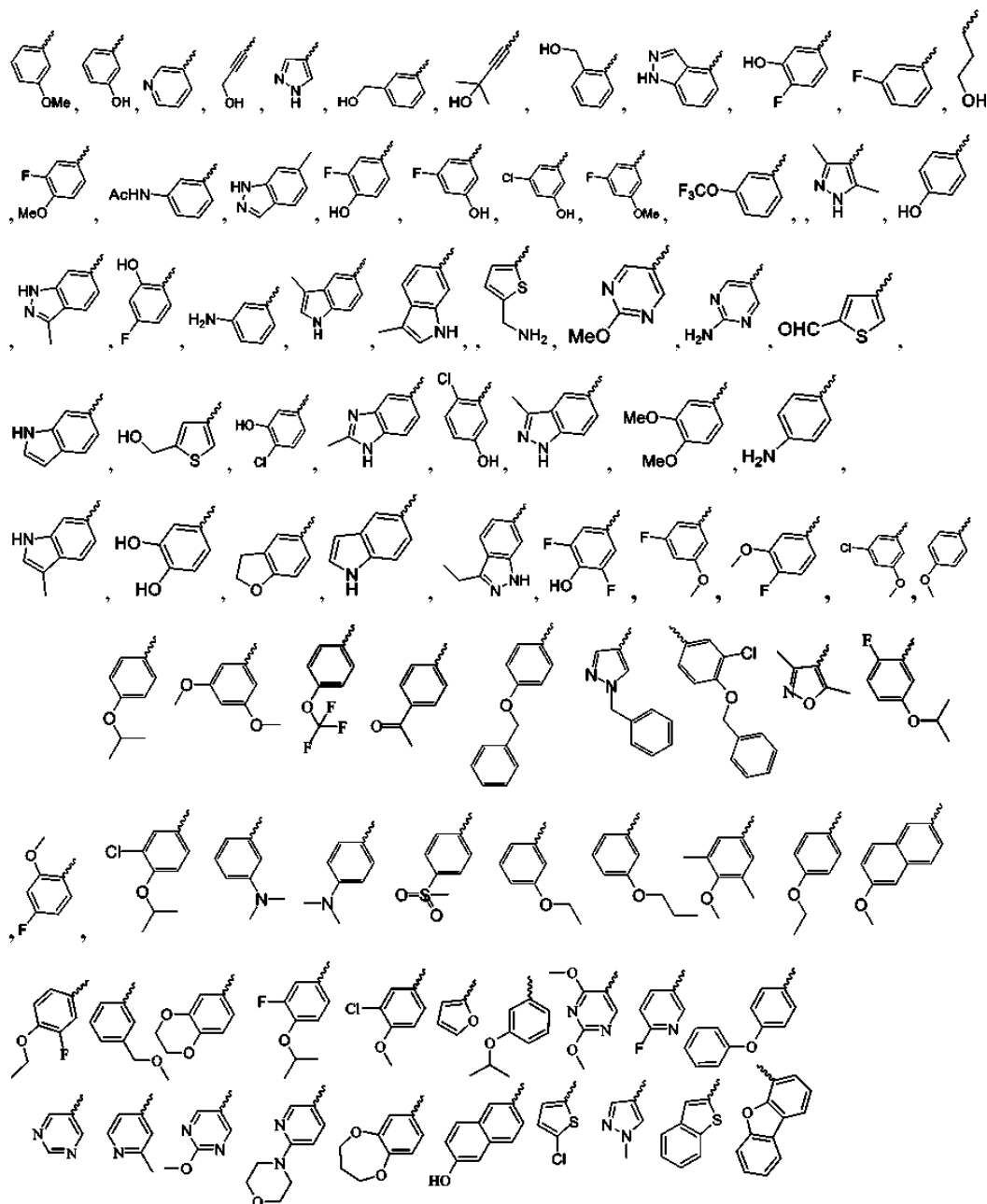
(IA-VI)



(IA-VIII)

где R , R^1 , R^2 , R^3 , R' , R'' и X такие, как определено в любом из пп.1-5; в каждом случае R^5 представляет собой водород, C_{1-6} алкил или галоген; p равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5, или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R^3 выбран из водорода и



2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;

2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-(оксетан-3-илокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;

2-(1-(4-амино-3-(пирролидин-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;

N-(4-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4H-хромен-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил)изобутирамида;

2-(1-(4-амино-3-(4-изобутилфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;

2-(1-(4-амино-3-(4-изопропоксипиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;

2-(1-(4-амино-3-(4-(5,6-дигидро-4H-1,3-оксазин-2-ил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;

4-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4H-хромен-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-N-метилбензолсульфонамида;

4-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4H-хромен-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-фтор-N-изопропилбензамида;

2-(1-(4-амино-3-(4-(5-(метиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;

N-(4-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4H-хромен-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)бензил)метансульфонамида;

4-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4H-хромен-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-N-изопропилбензолсульфонамида;

4-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4H-хромен-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-N-циклопропилбензолсульфонамида;

2-(1-(4-амино-3-(2-изопропоксипиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;

(R)/(S)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;

4-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4H-хромен-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)бензолсульфонамида;

метил-4-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4H-хромен-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)тиофен-2-карбоксилата;

2-(1-(4-амино-3-(5-метилтиофен-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;

2-(1-(4-амино-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;

метил-4-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4H-хромен-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-фторбензоата;

2-(1-(9H-пурин-6-иламино)пропил)-5-фтор-3-фенил-4H-хромен-4-она;

2-(1-(4-амино-3-(3-гидроксипроп-1-инил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;

(S)/(R)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она 4-метилбензолсульфоната;

(+)-2-(1-(9H-пурин-6-иламино)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;

2-(1-(9H-пурин-6-иламино)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;

(R)/(S)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-морфолинофенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;

2-(1-(4-амино-3-(4-метокси-3,5-диметилфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;

2-(1-(4-амино-3-(4-(метоксиметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;

2-(1-(4-амино-3-(имидазо[1,2-a]пиримидин-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;

трет-бутил-(5-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4H-хромен-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фуран-2-ил)метилкарбамата;

2-(1-(4-амино-3-(2,4-диметилтиазол-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;

2-(1-(4-амино-3-(5-(морфолинометил)тиофен-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-она;

2-(1-(4-амино-3-(4-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-

d]пиримидин-1-ил)этил)-4Н-хромен-4-она;
 2-(1-(4-амино-3-(3-хлор-4-морфолинофенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 (+)-2-(1-(4-амино-3-(4-изопропокси-3-метилфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 (-)-2-(1-(4-амино-3-(4-изопропокси-3-метилфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 (S)/(R)-5-фтор-2-(1-(3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-4-морфолино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 2-(1-(4-амино-3-(3-хлор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 2-(1-(4-амино-3-(2-метилбензо[d]оксазол-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 5-фтор-3-(3-фторфенил)-2-(1-(6-морфолино-9Н-пурин-9-ил)этил)-4Н-хромен-4-она;
 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-5-морфолино-4Н-хромен-4-она;
 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-морфолино-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
 6-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)изоиндолин-1-она;
 5-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)изоиндолин-1-она;
 2-(1-(3-(4-ацетил-3-фторфенил)-4-амино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 5-фтор-3-(3-фторфенил)-2-(1-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-9Н-пурин-9-ил)этил)-4Н-хромен-4-она;
 (S)-2-(1-(4-амино-3-(3-хлор-4-морфолинофенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 (R)-2-(1-(4-амино-3-(3-хлор-4-морфолинофенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 N-(3-(4-амино-1-(1-(5-фтор-3-(3-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил)метансульфонамида;
 (S)-2-(1-(6-(диметиламино)-9Н-пурин-9-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 (R)-2-(1-(6-(диметиламино)-9Н-пурин-9-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-5-фтор-3-(2-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 2-(1-(4-амино-3-(4-этокси-3-(трифторметил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пропил)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 (S)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-2-(1-(2-метокси-9Н-пурин-6-иламино)этил)-4Н-хромен-4-она;
 (R)-5-фтор-3-(3-фторфенил)-2-(1-(2-метокси-9Н-пурин-6-иламино)этил)-4Н-хромен-4-она;
 (S)/(R)-5-фтор-2-(1-(2-фтор-9Н-пурин-6-иламино)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 (S)/(R)-2-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-метил-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
 2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-5-фтор-3-о-толил-4Н-хромен-4-она,
 и его фармацевтически приемлемые соли.

9. Фармацевтическая композиция для лечения связанных с РІЗК заболеваний, нарушений и состояний, содержащая соединение по любому из пп.1-8 и фармацевтически приемлемый носитель.

10. Фармацевтическая композиция по п.9, дополнительно содержащая один или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из противораковых агентов, противовоспалительных агентов, иммуноподавляющих агентов, стероидов, нестероидных противовоспалительных агентов, антигистаминов, обезболивающих и их смесей.

11. Применение соединения по любому из пп.1-8 для получения лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, связанного с РІЗК.

12. Применение по п.11, отличающееся тем, что указанное лекарственное средство дополнительно включает по меньшей мере один другой противораковый агент, противовоспалительный агент, иммуноподавляющий агент, стероид, нестероидный противовоспалительный агент, антигистамин, обезболивающее или их смеси.

13. Применение по п.11 или 12, отличающееся тем, что заболевание, нарушение или состояние, связанное с РІЗК, представляет собой заболевание, связанное с иммунной системой, заболевание или нарушение, включающее воспаление, раковое или другое пролиферативное заболевание, заболевание или нарушение печени или заболевание или нарушение почек.

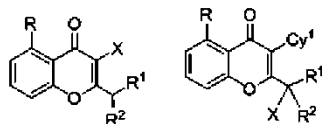
14. Применение по п.11 или 12, отличающееся тем, что заболевание, нарушение или состояние, свя-

занное с РІЗК, выбрано из воспаления, гломерулонефрита, увеита, заболеваний или нарушений печени, заболеваний или нарушений почек, хронической обструктивной болезни легких, ревматоидного артрита, воспалительного заболевания кишечника, васкулита, дерматита, остеоартроза, воспалительного заболевания мышц, аллергического ринита, вагинита, интерстициального цистита, склеродермии, остеопороза, экземы, аллогенной или ксеногенной трансплантации, отторжения трансплантата, болезни "трансплантат против хозяина", системной красной волчанки, легочного фиброза, дерматомиозита, тиреоидита, тяжелой миастении, аутоиммунной гемолитической анемии, кистозного фиброза, хронического рецидивирующего гепатита, первичного билиарного цирроза печени, аллергического конъюнктивита, гепатита, атопического дерматита, астмы, синдрома Шегрена, отторжения трансплантата органа, рассеянного склероза, синдрома Гийена-Барре, аутоиммунного увеита, аутоиммунной гемолитической анемии, злокачественной анемии, аутоиммунной тромбоцитопении, височного артериита, антифосфолипидного синдрома, васкулитов, таких как гранулематоз Вегенера, болезни Бехчета, псориаза, герпетического дерматита, пузырчатки обыкновенной, витилиго, болезни Крона, колита, язвенного колита, первичного билиарного цирроза, аутоиммунного гепатита, сахарного диабета 1 типа или связанного с иммунной системой, болезни Грейвса, тиреоидита Хашимото, аутоиммунного оофорита и орхита, аутоиммунного заболевания надпочечников, системной красной волчанки, полимиозита, дерматомиозита, анкилозирующего спондиллита, отторжения трансплантата, отторжения кожного трансплантата, артрита, заболевания костей, связанного с повышенной резорбцией костной ткани, илеита, синдрома Барретта, дыхательного дистресс-синдрома взрослых, хронического обструктивного заболевания дыхательных путей, дистрофии роговицы, трахомы, онхоцеркоза, симпатического офтальмита, эндофтальмита, гингивита, пародонтита, туберкулеза, проказы, уремических осложнений, нефроза, склеродермии, псориаза, хронического демиелинизирующего заболевания нервной системы, нейродегенерации, связанной со СПИДом, болезни Альцгеймера, инфекционного менингита, энцефаломиелимита, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, амиотрофического латерального вирусного склероза или аутоиммунного энцефалита, аутоиммунных заболеваний, васкулита иммунного комплекса, системной красной волчанки и эритематоза, системной эритематозной волчанки (SLE); кардиомиопатии, ишемической болезни сердца, гиперхолестеринемии, атеросклероза, преэклампсии, хронической недостаточности печени, травмы головного и спинного мозга, рака, гемопозитических опухолей лимфоидной линии, лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, В-клеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, лимфомы волосковых клеток и лимфомы Буркетта; гемопозитических опухолей миелоидной линии, острого миелоидного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, миелодиспластического синдрома, промиелоцитарного лейкоза; рака мочевого пузыря, рака молочной железы, карциномы толстой кишки, карциномы почек, карциномы печени, карциномы легких, мелкоклеточного рака легких, рака пищевода, рака желчного пузыря, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака желудка, рака шейки матки, рака щитовидной железы, рака простаты, рака кожи, плоскоклеточного рака, опухоли мезенхимального происхождения, фибросаркомы, рабдомиосаркомы, опухоли центральной и периферической нервной системы, астроцитомы, нейробластомы, глиомы, шванномы, меланомы, семиномы, тератокарциномы, остеосаркомы, пигментной ксенодеромы, кератоктантомы, фолликулярного рака щитовидной железы и саркомы Капоши.

15. Применение по п.14, отличающееся тем, что заболевание, нарушение или состояние, связанное с РІЗК, выбрано из хронической обструктивной болезни легких, астмы, ревматоидного артрита, хронического бронхита, воспалительной болезни кишечника, аллергического ринита, красной волчанки и неспецифического язвенного колита, гемопозитических опухолей лимфоидной линии, лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, В-клеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, хронической лимфоцитарной лейкемии, лимфомы волосковых клеток и лимфомы Буркетта; гемопозитических опухолей миелоидной линии, острого миелоидного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, миелодиспластического синдрома, промиелоцитарного лейкоза или множественных миелом, которые включают индолентную множественную миелому, несекреторную миелому, остеосклеротическую миелому, лейкоз плазматических клеток, одиночную плазмоцитому и экстрамедуллярную плазмоцитому.

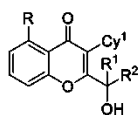
16. Применение по п.14 или 15, отличающееся тем, что заболевание, нарушение или состояние, связанное с РІЗК, выбрано из хронической обструктивной болезни легких, астмы, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), неходжкинской лимфомы (NHL), острого миелоидного лейкоза (AML), множественной миеломы (MM), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL) и индолентной неходжкинской лимфомы (I-NHL).

17. Соединение, выбранное из формул (9), (10), (12), (14) и (15)

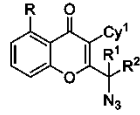


(9)

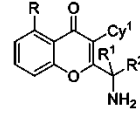
(10)



(12)



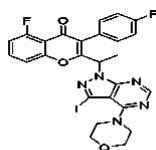
(14)



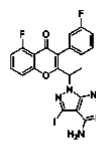
(15)

где R, R¹, R² и Cy¹ такие, как определено в пп.1-8;
X представляет собой галоген.

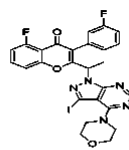
18. Соединение, выбранное из



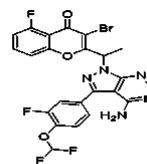
**Промежуточное
соединение 105**



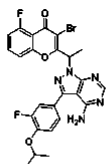
**Промежуточное
соединение 27**



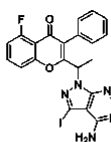
**Промежуточное
соединение 106**



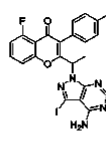
**Промежуточное
соединение 107**



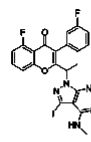
**Промежуточное
соединение 29**



**Промежуточное
соединение 108**

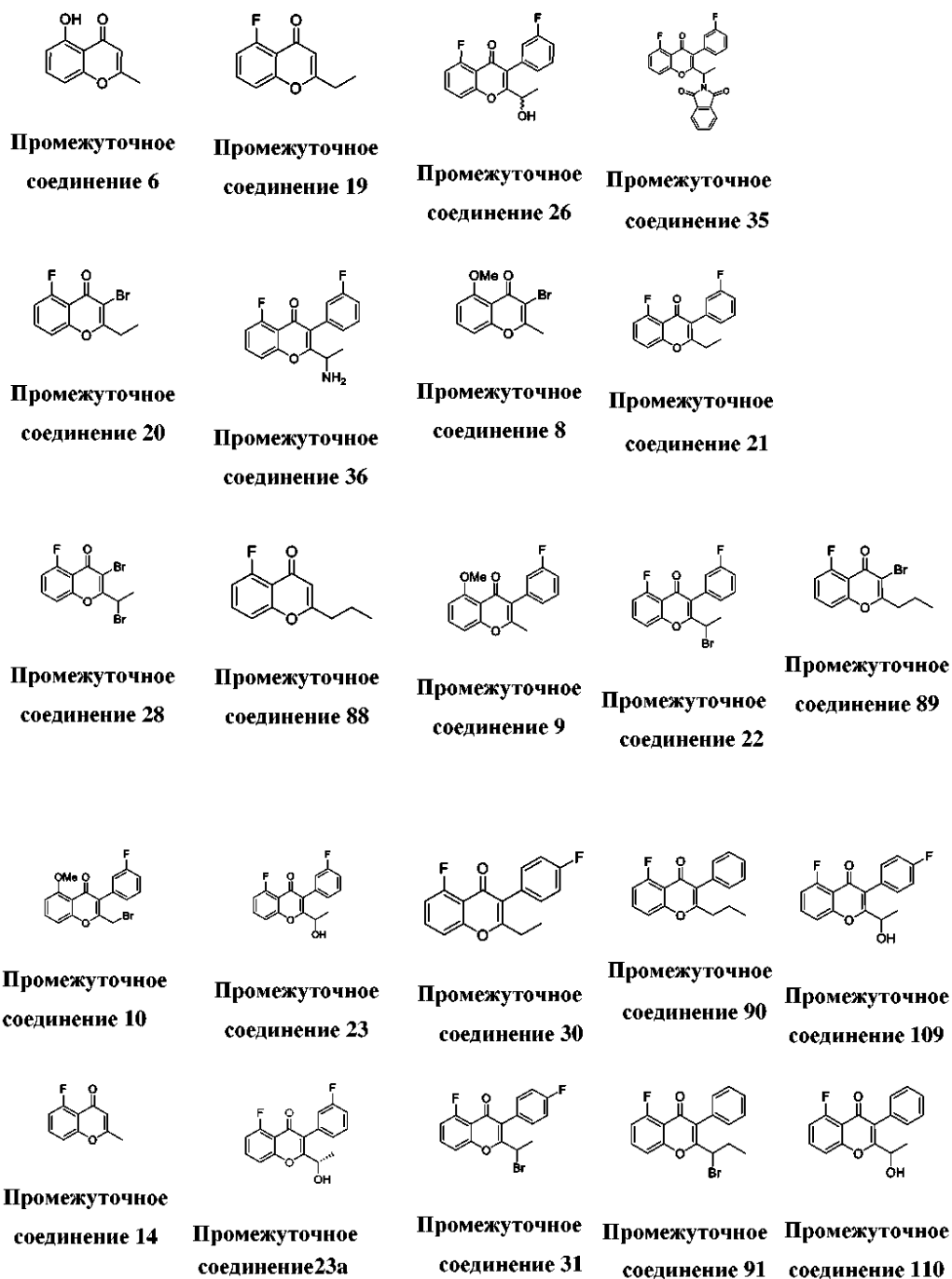


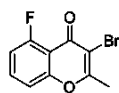
**Промежуточное
соединение 34**



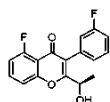
**Промежуточное
соединение 101**

19. Соединение, выбранное из

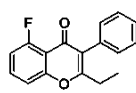




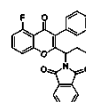
Промежуточное
соединение 15



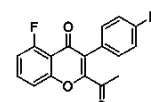
Промежуточное
соединение 23b



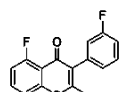
Промежуточное
соединение 32



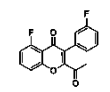
Промежуточное
соединение 92



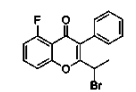
Промежуточное
соединение 111



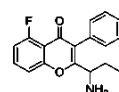
Промежуточное
соединение 16



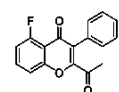
Промежуточное
соединение 24



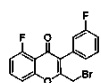
Промежуточное
соединение 33



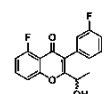
Промежуточное
соединение 93



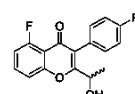
Промежуточное
соединение
112



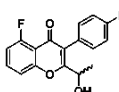
Промежуточное
соединение 17



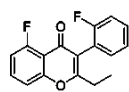
Промежуточное
соединение 25



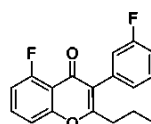
Промежуточное
соединение
113



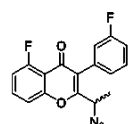
Промежуточное
соединение 114



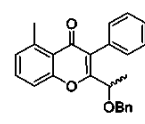
Промежуточное
соединение 133



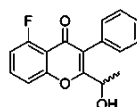
Промежуточное
соединение
136



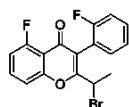
Промежуточное
соединение
142



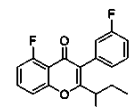
Промежуточное
соединение 148



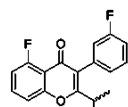
Промежуточное
соединение 115



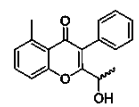
Промежуточное
соединение 134



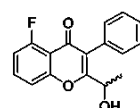
Промежуточное
соединение 137



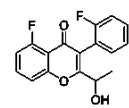
Промежуточное
соединение 143



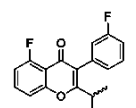
Промежуточное
соединение 149



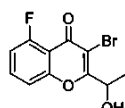
Промежуточное
соединение 116



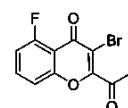
Промежуточное
соединение 135



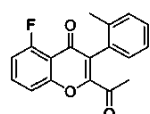
Промежуточное
соединение
141



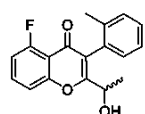
Промежуточное
соединение
150



Промежуточное
соединение
151

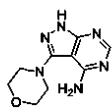


Промежуточное
соединение 152

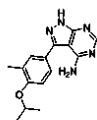


Промежуточное
соединение 153

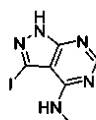
20. Соединение, выбранное из



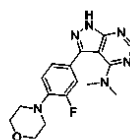
Промежуточное
соединение 70



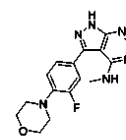
Промежуточное
соединение 84



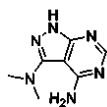
Промежуточное
соединение 100



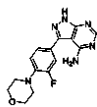
Промежуточное
соединение 117



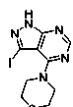
Промежуточное
соединение 118



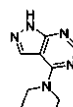
Промежуточное
соединение 73



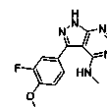
Промежуточное
соединение 86



Промежуточное
соединение 103



Промежуточное
соединение 102



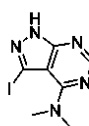
Промежуточное
соединение 119



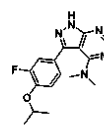
Промежуточное
соединение 76



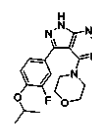
Промежуточное
соединение 79



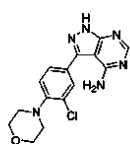
Промежуточное
соединение 98



Промежуточное
соединение 99



Промежуточное
соединение 104



Промежуточное
соединение 131

