



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.05.12

(21) Номер заявки
201691032

(22) Дата подачи заявки
2014.12.17

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
C07D 473/34 (2006.01)
C07D 473/38 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХРОМЕНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ
ФОСФОИНОЗИТИД-3-КИНАЗ

(31) 13197986.6

(32) 2013.12.18

(33) EP

(43) 2016.11.30

(86) PCT/EP2014/078288

(87) WO 2015/091685 2015.06.25

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
КБЭЗИ ФАРМАЧЕУТИЧИ С.П.А. (IT)

(72) Изобретатель:
Бьяджетти Маттео, Капелли Анна
Мария, Аччетта Алессандро,
Карцанига Лаура (IT)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В. (RU)

(56) EP-A2-0585913
DATABASE CA [Online], CHEMICAL
ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; WU,
MING-JUNG ET AL.: "Synthesis and biological activities of
aryl propargyl sulfone", XP002737290, retrieved from STN,
Database accession no. 1999:21034, abstract

& WU, MING-JUNG ET AL.: "Synthesis and
biological activities of aryl propargyl sulfone", JOURNAL
OF THE CHINESE CHEMICAL SOCIETY (TAIPEI),
45(6), 783-788, CODEN: JCCTAC; ISSN: 0009-4536, 1998

DATABASE CA [Online], CHEMICAL
ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; HON,
YUNG-SON ET AL.: "Intramolecular Heck reaction of aryl
halide tethered with dienes as acceptors: studies of their
6-endo-trig versus 6-exo-trig selectivities", XP002737291,
retrieved from STN, Database accession no. 2007:325291,
abstract & HON, YUNG-SON ET AL.: "Intramolecular
Heck reaction of aryl halide tethered with dienes as
acceptors: studies of their 6-endo-trig versus 6-exo-trig
selectivities", JOURNAL OF THE CHINESE CHEMICAL
SOCIETY (TAIPEI, TAIWAN), 53(6), 1447-1462, CODEN:
JCCTAC; ISSN: 0009-4536, 2006

DATABASE CA [Online], CHEMICAL
ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; JIN,
HONG-XIA ET AL.: "Synthesis of benzene-fused 1,7,8-
trioxaspiro[5.6]dodecanes", XP002737292, retrieved from
STN, Database accession no. 2005:958759, abstract
& JIN, HONG-XIA ET AL.: "Synthesis of benzene-
fused 1,7,8-trioxaspiro[5.6]dodecanes", TETRAHEDRON

LETTERS, 46(40), 6801-6803, CODEN: TELEAY; ISSN:
0040-4039, 2005, DOI: 10.1016/J.TETLET.2005.08.031,
10.1016/J.TETLET.2005.08.031

DATABASE CA [Online], CHEMICAL
ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;
QUACH, RACHELLE ET AL.: "Synthesis of
benzannulated spiroacetals using chiral gold-phosphine
complexes and chiral anions", XP002737293, retrieved
from STN, Database accession no. 2013:1474108,
abstract & QUACH, RACHELLE ET AL.: "Synthesis
of benzannulated spiroacetals using chiral gold-
phosphine complexes and chiral anions", TETRAHEDRON
LETTERS, 54(44), 5865-5868, CODEN: TELEAY; ISSN:
0040-4039, 2013, DOI: 10.1016/J.TETLET.2013.08.077,
10.1016/J.TETLET.2013.08.077

DATABASE CA [Online], CHEMICAL
ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;
SCHNEKENBURGER, JOERG ET AL.: "Synthesis of
2-(oxoalkyl)benzyl bromides", XP002737294, retrieved
from STN, Database accession no. 1970:520452,
abstract & SCHNEKENBURGER, JOERG ET AL.:
"Synthesis of 2-(oxoalkyl)benzyl bromides", ARCHIV
DER PHARMAZIE UND BERICHTE DER DEUTSCHEN
PHARMAZEUTISCHEN GESELLSCHAFT, 303(9),
760-6, CODEN: APBDAJ; ISSN: 0376-0367, 1970

JP-A-2002161091
ARUMUGHAM NAPOLEON A. ET AL.:
"Pharmacological evaluation of isochromen-1-ones and ...",
RESEARCH ON CHEMICAL INTERMEDIATES, vol.
39, no. 3, 11 July 2012 (2012-07-11), pages 1343-1351,
XP002739235, ISSN: 0922-6168, abstract; compounds 2, 5
MANIVEL P. ET AL.: "Synthesis and
antiproliferative activity of some 1H-Isochromen-1-ones
and their thio analogues", PHOSPHORUS, SULFUR, AND
SILICON, vol. 185, 2010, pages 387-393, XP002739236,
ISSN: 1042-6507, abstract; compound 1f

EP-A1-1557414
YUQUAN XU ET AL.: "Thioesterase domains...",
JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY,
vol. 135, 3 July 2013 (2013-07-03), pages 10783-10791,
XP002739237, USAMERICAN CHEMICAL SOCIETY,
WASHINGTON, DC., ISSN: 0002-7863, compound 14

AAMER SAËED ET AL.: "synthesis and crystal
structure of 3-[(Naphthalen-2-yl)methyl] Isocoumarin", J.
CHEM. CRYSTALLOGR., vol. 38, 28 November 2007
(2007-11-28), pages 285-288, XP002739238, Scheme 1

SCHNEKENBURGER J. ET AL.: "4-(3'-
Isocoumarinyl)-isocoumarine", ARCHIV DER PHARMAZIE,
vol. 304, 1971, pages 195-200, XP002739239, DEVCH
VERLAGSGESELLSCHAFT MBH, WEINHEIM, ISSN:
0365-6233, compound 6

SCHNEKENBURGER J. ET AL.: "Zur Darstellung von 2-(Oxoalkyl)-benzylbromiden", ARCHIV DER PHARMAZIE, vol. 303, 1970, pages 760-766, XP002739240, DEVCH VERLAGSGESELLSCHAFT MBH, WEINHEIM, ISSN: 0365-6233, compound 6d

KNABE J. ET AL.: "Über einmsetzungen 3-substituierter Isocumarinderivate", ARCHIV DER PHARMAZIE, vol. 301, 1968, pages 457-464, XP002739241, DEVCH VERLAGSGESELLSCHAFT MBH, WEINHEIM, ISSN: 0365-6233, compound VIII

SOFIA BARLUENGA ET AL.: "Solution- and solid-phase synthesis of Radicol...", CHEM. EUR. J., vol. 11, 2005, pages 4935-4952, XP002739242, Scheme 2; compound 30

JONG HYUB PARK ET AL.: "NHC-catalyzed oxidative cyclization reactions...", ORGANIC LETTERS,

vol. 13, no. 9, 2011, pages 2228-2231, XP002739243, USAMERICAN CHEMICAL SOCIETY, ISSN: 1523-7060, Table 1; compound 23

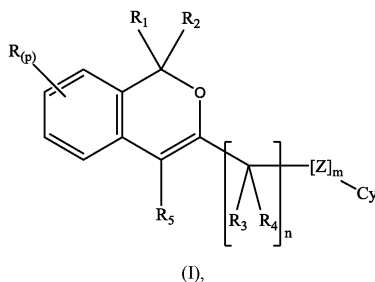
TAPOBRATA MITRA ET AL.: "Synthesis and RNase A inhibition study...", TETRAHEDRON LETTERS., vol. 51, 2010, pages 2828-2831, XP002739244, NLELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, ISSN: 0040-4039, compound 10

VATIN RUKACHAISIRIKUL ET AL.: "Phthalide and Isocoumarin derivatives...", JOURNAL OF NATURAL PRODUCTS., vol. 75, 23 April 2012 (2012-04-23), pages 853-858, XP002739245, XXXX, ISSN: 0163-3864, compound 9

WO-A1-2013012918

WO-A1-2012151525

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I)



(I),

где R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, Z, Cy, m, n и p являются такими, как определено в формуле изобретения, которые ингибируют фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), к содержащим их фармацевтическим композициям и их терапевтическому применению в лечении расстройств, связанных с ферментами PI3K.

035173 B1

035173 B1

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям, ингибирующим фосфоинозитид-3-киназы (далее PI3K); в частности, изобретение относится к соединениям, которые являются производными изохромена, способам получения таких соединений, фармацевтическим композициям, содержащим их, и их терапевтическому применению.

Более конкретно, соединения по изобретению являются ингибиторами активности или функции PI3K класса I, и более конкретно, они являются ингибиторами активности или функции изоформ PI3K α , PI3K β , PI3K δ и/или PI3K γ PI3K класса I.

Поэтому соединения по изобретению могут быть полезны в лечении многих расстройств, связанных с механизмами действия ферментов PI3K, таких как респираторные заболевания, включая астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) и кашель; аллергические заболевания, включая аллергический ринит и атопический дерматит; аутоиммунные заболевания, включая ревматоидный артрит и рассеянный склероз; воспалительные заболевания, включая воспалительное заболевание кишечника; сердечно-сосудистые заболевания, включая тромбоз и атеросклероз; гемобластозы; кистозный фиброз; нейродегенеративные заболевания, панкреатит; полиорганную недостаточность; заболевания почек; агрегацию тромбоцитов; рак; подвижность сперматозоидов; трансплантацию органов и, в частности, отторжение при трансплантации; повреждение легких и боль, включая боль, связанную с ревматоидным артритом или остеоартритом, боль в спине, общую воспалительную боль, постгерпетическую невралгию, диабетическую нейропатию, воспалительную нейропатическую боль, невралгию тройничного нерва и центральную боль.

Предшествующий уровень техники

В биохимии киназа представляет собой тип фермента, который переносит фосфатные группы от высокоэнергетических донорных молекул, таких как АТФ, на специфические субстраты, при этом процесс называется фосфорилированием. Конкретно, ферменты PI3K представляют собой липидные киназы, которые могут фосфорилировать фосфоинозитиды (PIs) по 3'-гидроксильной группе инозитольного кольца (Panayotou et al., Trends Cell Biol 2:358-60 (1992)). Хорошо известно, что PIs, локализованные в плазматических мембранах, могут действовать в качестве вторичных мессенджеров в сигнальных каскадах посредством докинга белков, содержащих плекстрин-гомологичные (PH), FYVE, PX и другие фосфолипид-связывающие домены (Vanhaesebroeck B. et al., Annu. Rev. Biochem 70, 535-602, 2001; Katso R. et al., Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 17, 615-675, 2001).

Поэтому PIs могут действовать в качестве вторичных мессенджеров во многих клеточных процессах, включая сигнальную трансдукцию, регуляцию переноса и транспорта через мембрану, построение цитоскелета, клеточное выживание и гибель, и многие другие функции.

PIs могут быть присоединены к липидному бислою клеточной мембраны посредством двух жирных кислот, которые присоединены к цитозольному инозитольному кольцу через глицерин-фосфатный линкер. Инозитольное кольцо PIs может быть фосфорилировано с помощью ферментов PI3K, что приводит к регуляции клеточного роста, выживания и пролиферации. По этой причине фосфорилирование PIs ферментами PI3K является одним из наиболее важных событий сигнальной трансдукции, связанным с активацией поверхностных рецепторов клеток млекопитающих (Cantley L.C., Science 296, 1655-7, 2002; Vanhaesebroeck B. et al., Annu. Rev. Biochem 70, 535-602, 2001).

Ферменты PI3K разделены на три класса: PI3K класса I, PI3K класса II и PI3K класса III, на основании гомологии последовательностей, структуры, партнеров связывания, способа активации и субстратного предпочтения (Vanhaesebroeck B. et al., Exp. Cell Res. 253(1), 239-54, 1999 и Leslie N.R. et al., Chem. Rev. 101(8), 2365-80, 2001).

PI3K класса I превращает фосфоинозитид-(4,5)-дифосфат (PI(4,5)P₂) в фосфоинозитид-(3,4,5)-трифосфат (PI(3,4,5)P₃), который выполняет функции вторичного мессенджера. Сигнальный каскад, активируемый посредством повышения внутриклеточных уровней PI(3,4,5)P₃, подвергается отрицательной регуляции посредством действия 5'-специфичных и 3'-специфичных фосфатаз (Vanhaesebroeck B. et al., Trends Biochem. Sci. 22(7), 267-72, 1997; Katso R. et al., Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 17, 615-75, 2001 и Toker A., Cell. Mol. Life Sci. 59(5), 761-79, 2002).

Ферменты PI3K класса II являются идентифицированным совсем недавно классом PI3K, и их точная функция пока еще не ясна.

Ферменты PI3K класса III состоят из одного члена семейства, который является структурно родственными ферментам PI3K класса I и, как оказалось, играет важную роль в эндоцитозе и везикулярном переносе. Однако существуют некоторые данные, показывающие, что PI3K класса III могут иметь отношение к процессам в иммунных клетках, таким как фагоцитоз и сигнальные пути толл-подобных рецепторов (TLR).

Ферменты PI3K класса I могут быть дополнительно разделены на класс IA и класс III на основании механизмов их активации.

Подробнее, ферменты PI3K класса IA содержат три близкородственных изоформы: PI3K α , PI3K β и PI3K δ , тогда как класс III включает только изоформу PI3K γ . Эти ферменты являются гетеродимерами,

состоящими из каталитической субъединицы, известной как p110 с четырьмя типами: альфа (α), бета (β), дельта (δ) и гамма (γ) изоформ, конститутивно связанной с регуляторной субъединицей. Первые две p110 изоформы (α и β) экспрессируются повсеместно и участвуют в клеточной дифференциации и пролиферации. Поэтому ферменты P13K α и P13K β тщательно изучают в качестве мишеней при разработке новых химиотерапевтических агентов.

В свою очередь, изоформы p110 δ и p110 γ главным образом экспрессируются в лейкоцитах и важны при активации иммунного ответа, например миграции лейкоцитов, активации В- и Т-клеток и дегрануляции тучных клеток. Поэтому изоформы P13K δ и P13K γ крайне важны при воспалительных респираторных заболеваниях.

На сегодняшний день производные ингибиторов ферментов P13K, известные в данной области техники, в большинстве случаев могут ингибировать указанные изоформы (альфа α -, бета β -, дельта δ - и гамма γ -изоформы) и они могут воздействовать на отдельные функции, осуществляемые указанными конкретными изоформами при различных заболеваниях.

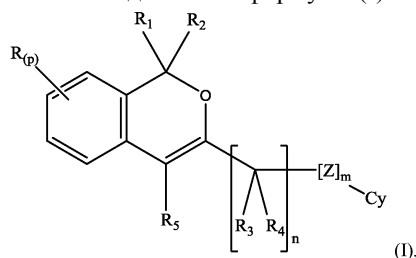
Поэтому интенсивно разрабатываются анализы специфической активности ингибиторов класса IA в отношении одной конкретной изоформы P13K α , P13K β , P13K δ и P13K γ по сравнению с другой, чтобы установить подходящий профиль лечения расстройств, связанных с механизмами действия ферментов P13K. Такие расстройства могут, например, включать респираторные заболевания, выбранные из идиопатического хронического кашля, кашлевой астмы, кашля, вызванного опухолью органов грудной клетки или раком легких, вирусного или поствирусного кашля, кашлевого синдрома верхних дыхательных путей (UACS) или кашля, вызванного синдромом постназального затекания, или кашля, вызванного гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью как кислотной, так и некислотной, астмы, хронического бронхита, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), интерстициального заболевания легких, идиопатического легочного фиброза (ИЛФ), застойной сердечной недостаточности, саркоидоза, инфекций (таких как коклюш), вирусных инфекций, включая вирусные инфекции дыхательных путей и обострение вирусных респираторных заболеваний; респираторных инфекций невирусной этиологии, включая аспергиллез и лейшманиоз; аллергических заболеваний, включая аллергический ринит и атопический дерматит; аутоиммунных заболеваний, включая ревматоидный артрит и рассеянный склероз; воспалительных заболеваний, включая воспалительное заболевание кишечника; сердечно-сосудистых заболеваний, включая тромбоз и атеросклероз; гемобластозов; нейродегенеративных заболеваний; панкреатита; полиорганной недостаточности; заболеваний почек; агрегации тромбоцитов; рака; подвижности сперматозоидов; отторжения при трансплантации; отторжения трансплантата; повреждений легких; и боли, включая боль, связанную с ревматоидным артритом или остеоартритом, боль в спине, общую воспалительную боль, постгерпетическую невралгию, диабетическую нейропатию, воспалительную нейропатическую боль (травма), невралгию тройничного нерва и центральную боль.

Принимая во внимание большое количество патологических ответов, которые опосредованы ферментами P13K, существует постоянная необходимость в ингибиторах ферментов P13K, которые могли бы быть полезными в лечении многих расстройств. Таким образом, настоящее изобретение относится к новым соединениям, являющимся ингибиторами P13K α , P13K β , P13K δ и P13K γ изоформ ферментов P13K класса I, которые по вышеуказанным причинам могут иметь желаемые терапевтические характеристики.

В частности, соединения по изобретению могут обладать гораздо большей селективностью в отношении δ -изоформы или в отношении как γ -, так и δ -изоформ фермента P13K, чем в отношении других изоформ того же фермента.

Краткое изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



где каждый R, когда он присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из галогена;

метила;

(C₁-C₆)галогеналкила и

(C₃-C₇)циклоалкила;

R₁ и R₂ оба представляют собой H или объединены с образованием оксогруппы (=O);

R₃ и R₄, одинаковые или разные, в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из H и (C₁-C₆)алкила;

R_5 выбран из группы, состоящей из
 (C_1-C_6) алкила;
 (C_1-C_6) аминоалкила, где (C_1-C_6) аминоалкил представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одной или более чем одной группой $-NR_{10}R_{11}$, и указанные R_{10} и R_{11} образуют 5-6-членный гетероциклический радикал;
 фенил (C_1-C_3) алкила;
 (C_3-C_7) циклоалкила;
 (C_5-C_7) циклоалкенила;
 (C_5-C_7) циклоалкенила, замещенного одной аминогруппой;
 (C_2-C_6) алкенила;
 (C_2-C_6) алкинила;
 (C_2-C_6) аминоалкинила, где (C_2-C_6) аминоалкинил представляет собой (C_2-C_6) алкинильную группу, где один атом водорода заменен одной аминогруппой и где аминогруппа может быть дополнительно возможно замещена одной или более чем одной (C_1-C_6) алкильной группой;
 8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-ила, замещенного одним (C_1-C_6) алкилом;
 незамещенного (C_3-C_6) гетероциклоалкила, который представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую группу, в которой один кольцевой атом углерода заменен одним гетероатомом или гетерогруппой, выбранными из NH или O, которая выбрана из 1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила, 1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ила и 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ила; или
 вышеуказанная (C_3-C_6) гетероциклоалкильная группа замещена одной или более чем одной группой, выбранной из
 (C_1-C_6) алкила;
 $-C(O)NR_{10}R_{11}$, который выбран из азетидин-3-карбонила, 1-метилазетидин-3-карбонила, 1-метилпиперидин-4-карбонила;
 $COOR_{14}$;
 (C_1-C_6) алканоила, который выбран из ацетила, 1-(2-(диметиламино)ацетил) и 1-(4-диметиламино)бутаноила, незамещенного (C_3-C_6) гетероциклоалкила, который представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую группу, в которой один кольцевой атом углерода заменен одним гетероатомом или гетерогруппой, выбранными из NH, S или O, либо замещенного (C_3-C_6) гетероциклоалкила, выбранного из 1-(циклопропилметил)азетидин-3-ила, 1-изопропилпиперидин-4-ила или 1-метилпиперидин-4-ила;
 фенил (C_1-C_6) алкила;
 пиридинил (C_1-C_6) алкила и
 (C_3-C_7) циклоалкил (C_1-C_6) алкила;
 незамещенного фенила;
 незамещенного гетероарила и
 замещенного арила или замещенного гетероарила, которые представляют собой фенил, 2-, 3- или 4-пиридинил, 5-тиазолил, 2-, 3-, 4- или 5-тиенил, 1H-пирозол-4-ил, 2-, 4-, 5- или 6-пиримидинил, которые замещены одной группой, выбранной из
 галогена;
 (C_1-C_6) алкила;
 OR_7 ;
 $-S(O)_q-R_9$;
 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ или 4-метилпиперазин-1-карбонила;
 $COOR_{14}$;
 (C_1-C_6) гидроксиалкила;
 (C_1-C_6) аминоалкила, который представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одной группой $-NR_{10}R_{11}$;
 (C_1-C_6) алкила, замещенного одним 4-метилпиперазином;
 (C_1-C_6) алкила, замещенного одним 4-(2-гидроксиэтилом);
 (C_3-C_7) циклоалкил (C_1-C_6) алкила и
 $-NR_{10}R_{11}$;
 R_7 выбран из группы, состоящей из H, (C_1-C_6) алкила и (C_1-C_6) аминоалкила, который представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одной группой $-NR_{10}R_{11}$;
 R_9 представляет собой (C_1-C_6) алкил или $-NR_{12}R_{13}$;
 R_{10} , R_{11} , R_{12} и R_{13} , одинаковые или разные, в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из H, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) гидроксиалкила и (C_1-C_6) аминоалкила, который представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный группой NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ алкил или $N(C_1-C_6)$ алкил₂, или взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены либо R_{10} и R_{11} , либо R_{12} и R_{13} могут образовывать 5-6-членный гетероциклический радикал, где один кольцевой атом углерода в указанном гетероциклическом радикале может быть заменен одним гетероатомом или гетерогруппой, выбранными из NH, S или O, или может нести замещающую группу -оксо(=O);

R_{14} выбран из группы, состоящей из H, (C_1-C_6) алкила и фенил (C_1-C_6) алкила;
Z, когда он присутствует, представляет собой атом или группу, каждый раз независимо выбранную из O, NH, NHC(O) и S;

m равен нулю или 1;

n равен 1 или 2;

p равен нулю или целому числу в диапазоне от 1 до 3;

q равен 1 или 2;

S_u выбран из группы, состоящей из незамещенного гетероарила;

1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ила, замещенного одной или более чем одной группой, независимо выбранной из галогена, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеноалкила, CN, $-NR_{10}R_{11}$, фенила и гетероарила, где указанный фенил и гетероарил, в свою очередь, дополнительно возможно и независимо замещены одной или более чем одной группой, выбранной из OR₇, галогена, $-NR_{12}R_{13}$, $-C(O)NR_{12}R_{13}$, $-NR_7C(O)R_9$, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеноалкила и (C_1-C_6) гидроксиалкила; 6- или 5-(метилсульфонил)пиримидин-3-ила, 5-цианопиримидин-3-ила, 5-гидрокси-3-(пентафторсульфанил)фенила, 3-гидрокси-5-(трифторметокси)фенила и 3-(4-фторфенилсульфонамино)пиримидин-5-ила, 7H-пурин-7-ила, 9H-пурин-9-ила, 9H-пурин-6-ила, 1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ила, 2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ила, 2-, 4-, 5- или 6-пиримидинила, 2-пиразинила, пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ила, пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ила и пиридо[2,3-d]пиримидин-8-ил-5-она, которые замещены одной или более чем одной группой, выбранной из галогена, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеноалкила, CN, $-NR_{10}R_{11}$ и 3-фтор-5-гидроксифенила;

где гетероарил представляет собой моно-, би- или трициклическую кольцевую систему, имеющую от 5 до 15 кольцевых атомов, в которой по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и в которой по меньшей мере один кольцевой атом является гетероатомом или гетерогруппой, выбранной из N, NH, S или O;

или их фармацевтически приемлемым солям.

Предпочтительными соединениями формулы (I) являются соединения, где S_u представляет собой незамещенный гетероарил, выбранный из пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ила, тиено[3,2-d]пиримидин-4-ила и тиено[2,3-d]пиримидин-4-ила.

Предпочтительными соединениями формулы (I) и их фармацевтически приемлемыми солями также являются соединения, где R_4 представляет собой H и R_5 выбран из фенил (C_1-C_3) алкила, (C_5-C_7) циклоалкила, (C_2-C_6) алкинила, (C_2-C_6) аминоалкинила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6) гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного фенила и замещенного или незамещенного гетероарила.

Предпочтительными соединениями формулы (I) и их фармацевтически приемлемыми солями также являются соединения, где p равен 0 или 1; R отсутствует или выбран из группы, состоящей из галогена и метила; R_3 выбран из H, метила, этила и пропила; R_4 представляет собой H и R_5 выбран из фенила, фенилметила, 2-, 3- или 4-пиридинила, 5-тиазолила, 2-, 3-, 4- или 5-тиенила, 1H-пиразол-4-ила, 2-, 4-, 5- или 6-пиримидинила, циклогексена, проп-1-инила, 1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-ила, 1,2,5,6-тетрагидропиримидин-3-ила, 8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-ила и 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ила, где фенил, 2-, 3- или 4-пиридинил, 5-тиазолил, 2-, 3-, 4- или 5-тиенил, 1H-пиразол-4-ил, 2-, 4-, 5- или 6-пиримидинил возможно замещены одной группой, выбранной из галогена, (C_1-C_6) алкила, OR₇, $-S(O)_q-R_9$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, COOR₁₄, (C_1-C_6) гидроксиалкила, (C_1-C_6) аминоалкила, (C_3-C_7) циклоалкил (C_1-C_6) алкила и $-NR_{10}R_{11}$; 1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-ил, 1,2,5,6-тетрагидропиримидин-3-ил и 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил возможно замещены одной или более чем одной группой, выбранной из (C_1-C_6) алкила, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, COOR₁₄, (C_1-C_6) алканоила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6) гетероциклоалкила, фенил (C_1-C_6) алкила, пиридинил (C_1-C_6) алкила и (C_3-C_7) циклоалкил (C_1-C_6) алкила; и 8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-ил замещен одним (C_1-C_6) алкилом.

Предпочтительными соединениями формулы (I) и их фармацевтически приемлемыми солями также являются соединения, где p равен 0; R отсутствует; R_3 выбран из H, метила, этила и пропила; R_4 представляет собой H; и R_5 выбран из фенила, фенилметила, 2-, 3- или 4-пиридинила, 5-тиазолила, 2-, 3-, 4- или 5-тиенила, 1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-ила и 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ила, где фенил, 2-, 3- или 4-пиридинил, 5-тиазолил и 2-, 3-, 4- или 5-тиенил возможно замещены одной группой, выбранной из фтора, брома, метила, метокси, амино, диметиламино, 4-морфолиносulфонила, 4-(2-морфолиноэтокси), 4-морфолинометила, 4-пиперазинметила, пиперидин-1-илметила, 4-метилпиперазин-1-карбонила, фенилметоксикарбонила, пирролидин-1-илметила, бис-(2-гидроксиэтил)аминометила, гидроксиметила, диметиламинометила, (диметиламино)пропила, 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил-метила, пиперазин-2-он-1-илметила, циклопропилметила и гидроксикарбонила; и где 1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-ил и 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил возможно замещены одной или более чем одной группой, выбранной из метила, фенилметила, фенилметоксикарбонила, циклопропилметила и пиримидин-4-илметила.

Предпочтительными соединениями формулы (I) и их фармацевтически приемлемыми солями также являются соединения, где R_3 выбран из H, метила, этила и пропила; R_4 представляет собой H; R_5 выбран из фенил (C_1-C_3) алкила; замещенного или незамещенного (C_3-C_6) гетероциклоалкила; замещенного или

незамещенного фенила и замещенного или незамещенного гетероарила; и Су выбран из группы, состоящей из 7Н-пурин-7-ила, 9Н-пурин-9-ила, 9Н-пурин-6-ила, 1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ила, 2Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ила, 2-, 4-, 5- или 6-пиримидинила, 2-пиразинила, пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ила, пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ила или пиридо[2,3-d]пиримидин-8-ил-5-она, которые все возможно замещены одной или более чем одной группой, выбранной из галогена, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеноалкила, CN, -NR₁₀R₁₁ и 3-фтор-5-гидроксифенила, или Су представляет собой 1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил, который возможно замещен одной или более чем одной группой, выбранной из галогена, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеноалкила, CN, -NR₁₀R₁₁, возможно замещенного фенила и возможно замещенного гетероарила, выбранного из 1Н-индазол-4-ила, 1Н-индазол-5-ила, 1Н-индазол-6-ила, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-пиридинила, пиразол-3-ила, пиразол-4-ила, пиразол-5-ила, пиразин-2-ила, пиримидин-5-ила, пиридазин-4-ила и 2-, 4-, 5-тиазолила.

Предпочтительными соединениями формулы (I) и их фармацевтически приемлемыми солями также являются соединения, где R₃ выбран из H, метила или этила; R₄ представляет собой H; R₅ выбран из фенила, фенилметила, 2-, 3- или 4-пиридинила, 5-тиазолила, 2-, 3-, 4- или 5-тиенила, 1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила, 3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ила и 4-циклогексенила, где фенил, 2-, 3- или 4-пиридинил, 5-тиазолил и 2-, 3-, 4- или 5-тиенил возможно замещены одной группой, выбранной из фтора, брома, метила, метокси, диметиламино, морфолиносурьфонила, морфолиноэтокси, морфолинометила, пиперазинометила, 4-метилпиперазин-1-карбонила, 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил-метила и пиперазин-2-он-1-ил-метила; и где 1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил и 3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил возможно замещены одной или более чем одной группой, выбранной из метила и пиридин-4-илметила; и Су представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из 7Н-пурин-7-ила, 9Н-пурин-9-ила, 9Н-пурин-6-ила, 1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ила, 1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ила, 2Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ила, 2-, 4-, 5- или 6-пиримидинила и 2-пиразинила, где 7Н-пурин-7-ил, 9Н-пурин-9-ил, 9Н-пурин-6-ил, 1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил, 2Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил, 2-, 4-, 5- или 6-пиримидинил и 2-пиразинил все возможно замещены одной или более чем одной группой, выбранной из Cl, Br, F, I, метила, трифторметила, CN, NH₂, NH-CH₃, N(CH₃)₂ и 3-фтор-5-гидроксифенила; и 1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил возможно замещен одной или более чем одной группой, выбранной из Cl, Br, F, I, метила, трифторметила, CN, NH₂, NH-CH₃, N(CH₃)₂, 3-метил-1Н-индазол-5-ила, 1Н-индазол-4-ила, 6-, 5-, 4-гидроксипиридин-3-ила, 6-, 5-метоксипиридин-3-ила, 5-аминопиридин-3-ила, 5-фторпиридин-3-ила, 5-фтор-6-гидроксипиридин-3-ила, 6-(метилсульфонил)пиридин-3-ила, 5-гидрокси-6-метилпиридин-3-ила, 6-, 5-(гидроксиметил)пиридин-3-ила, 2-аминотиазол-5-ила, группы 2-(ацетиламино)-(тиазол-5-ил), 2-аминопиримидин-5-ила, 2-метоксипиримидин-5-ила, 2-гидроксипиримидин-5-ила, пиразин-2-ила и 6-гидроксипиразин-2-ила.

Предпочтительными соединениями формулы (I) и их фармацевтически приемлемыми солями также являются соединения, выбранные из

- 3-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;
- 3-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-4-(3-фторфенил)-1Н-изохромен-1-она;
- 3-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-4-(2-фторфенил)-1Н-изохромен-1-она;
- 3-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-4-*мета*-толил-1Н-изохромен-1-она;
- 3-(1-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;
- 3-(1-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)этил)-4-*мета*-толил-1Н-изохромен-1-она;
- 3-(1-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)этил)-4-(3-фторфенил)-1Н-изохромен-1-она;
- 3-(1-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)этил)-4-(3-(диметиламино)фенил)-1Н-изохромен-1-она;
- 3-(1-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)этил)-4-(3-(морфолиносурьфонил)фенил)-1Н-изохромен-1-она;
- 3-((9Н-пурин-6-илтио)метил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;
- 3-((9Н-пурин-6-илтио)метил)-4-(2-фторфенил)-1Н-изохромен-1-она;
- 3-((9Н-пурин-6-илтио)метил)-4-*мета*-толил-1Н-изохромен-1-она;
- 3-(1-(9Н-пурин-6-илтио)этил)-4-*мета*-толил-1Н-изохромен-1-она;
- 3-(1-(9Н-пурин-6-илтио)этил)-4-(3-фторфенил)-1Н-изохромен-1-она;
- 3-(1-(4-амино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1Н-изохромен-1-она;
- 3-(1-(4-амино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(3-

(морфолиносультфонил)фенил)-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(тиазол-5-ил)-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-бензил-1Н-изохромен-1-она;
 3-((9Н-пурин-6-иламино)метил)-4-(3-фторфенил)-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-4-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(9Н-пурин-6-иламино)пропил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-4-(4-(2-морфолиноэтокси)фенил)-1Н-изохромен-1-она;
 4-амино-8-(1-(1-оксо-4-фенил-1Н-изохромен-3-ил)этил)пиридо[2,3-d]пиримидин-5(8Н)-она;
 3-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-4-(5-(морфолинометил)тиофен-2-ил)-1Н-изохромен-1-она;
 3-((9Н-пурин-6-иламино)метил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;
 3-((9Н-пурин-6-иламино)метил)-4-(2-фторфенил)-1Н-изохромен-1-она;
 3-((9Н-пурин-6-иламино)метил)-4-*мета*-толил-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-4-(3-фторфенил)-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-4-*мета*-толил-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-4-(3-(диметиламино)фенил)-1Н-изохромен-1-она;
 3-((4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;
 3-((4-амино-3-(1Н-индазол-5-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-4-

фенил-1Н-изохромен-1-она;

3-((4-амино-3-(3-метил-1Н-индазол-5-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;

3-((4-амино-3-(1Н-индазол-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;

3-((4-амино-3-(3-фтор-4-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-*мета*-толил-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-*мета*-толил-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)этил)-4-(6-метоксипиридин-3-ил)-1Н-изохромен-1-она;

3-((4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-*мета*-толил-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-иламино)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;

4-амино-6-(1-(1-оксо-4-фенил-1Н-изохромен-3-ил)этиламино)пиримидин-5-карбонитрила;

3-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-4-(4-(морфолинometил)фенил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-

ил)этил)-4-(4-(морфолинометил)фенил)-1H-изохромен-1-она;
3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-(морфолинометил)тиофен-2-ил)-1H-изохромен-1-она;
3-(1-(9H-пурин-6-иламино)этил)-4-циклогексенил-1H-изохромен-1-она;
3-(1-(4-амино-3-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она;
3-(1-(4-амино-3-(пиазин-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она;
3-(1-(4-амино-3-(пиридазин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она;
3-(1-(4-амино-3-(пиридин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она;
3-(1-(4-амино-3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она;
3-(1-(4-амино-3-(2-гидроксипиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она;
3-(1-(4-амино-3-(5-метоксипиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она;
3-(1-(4-амино-3-(пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она;
3-(1-(4-амино-3-(2-аминогиазол-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она;
3-(1-(4-амино-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она;
3-(1-(4-амино-3-(6-гидроксипиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она;
N-(5-(4-амино-1-(1-(1-оксо-4-фенил-1H-изохромен-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)гиазол-2-ил)ацетамида;
3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1H-изохромен-1-она;
3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(пиридин-4-илметил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(циклопропилметил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(3-((диметиламино)метил)фенил)-1Н-изохромен-1-она;

энантиомера 1 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(3-((диметиламино)метил)фенил)-1Н-изохромен-1-она;

энантиомера 2 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(3-((диметиламино)метил)фенил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-(пиперидин-1-илметил)тиофен-2-ил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1Н-изохромен-4-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)бензамида;

4-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-3-(1-(4-амино-3-(5-гидрокси-3-пиридин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1Н-изохромен-1-она;

4-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-(пирролидин-1-илметил)тиофен-2-ил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-((бис(2-гидроксиэтил)амино)метил)тиофен-2-ил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-(гидроксиметил)тиофен-2-ил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-((4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)метил)тиофен-2-ил)-1Н-изохромен-1-она;

4-((5-(3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-

1-ил)этил)-1-оксо-1H-изохромен-4-ил)тиофен-2-ил)метил)пиперазин-2-она;

5-(3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1H-изохромен-4-ил)тиофен-2-карбоновой кислоты;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-бензил-1H-изохромен-1-она;

4-(1H-пиразол-4-ил)-3-(1-(гисно[3,2-d]пиримидин-4-иламино)этил)-1H-изохромен-1-она;

4-(5-(морфолинометил)тиофен-2-ил)-3-(1-(тиено[3,2-d]пиримидин-4-иламино)этил)-1H-изохромен-1-она;

4-амино-6-((1-(4-(5-(морфолинометил)тиофен-2-ил)-1-оксо-1H-изохромен-3-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила;

4-фенил-3-(1-(пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-иламино)этил)-1H-изохромен-1-она;

4-фенил-3-(1-(пиридо[3,2-d]пиримидин-4-иламино)этил)-1H-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(5-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она;

N-(5-(4-амино-1-(1-(1-оксо-4-фенил-1H-изохромен-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)пиридин-3-ил)-4-фторбензолсульфонамида;

3-(1-(4-амино-3-(5-аминопиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(2-аминопиримидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(6-гидроксипиперазин-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(5-гидроксипиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она;

гидрохлорида 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-ил)-1H-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-

ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-3-(5-фторпиридин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-3-(3-хлор-5-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-3-(5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-3-(6-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-3-(5-фтор-6-гидроксипиридин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-3-(5-гидрокси-6-метилпиридин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-3-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-3-(5-гидрокси-3-пентафторсульфанил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;
 5-(4-амино-1-(1-(1-оксо-4-фенил-1Н-изохромен-3-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)никотинонитрила;
 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(4-аминоциклогекс-1-ен-1-ил)-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-3-(трифторметил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(2,6-диамино-9Н-пурин-9-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;
 4-фенил-3-(1-(тиено[2,3-d]пиримидин-4-иламино)этил)-1Н-изохромен-1-она;
 4-фенил-3-(1-(тиено[3,2-d]пиримидин-4-иламино)этил)-1Н-изохромен-1-она;
 2-амино-N-(1-(1-оксо-4-фенил-1Н-изохромен-3-ил)этил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид;

3-(1-(4-амино-3-(1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(1H-индазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-амино-1H-индазол-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-гидрокси-5-(трифторметокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она;

3-(1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)этил)-4-(5-(морфолинометил)тиофен-2-ил)-1H-изохромен-1-она;

3-(1-(9H-пурин-6-иламино)этил)-4-(6-метоксипиридин-3-ил)-1H-изохромен-1-она;

3-(1-(9H-пурин-6-иламино)этил)-4-(тиазол-5-ил)-1H-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(3-(диметиламино)фенил)-1H-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(тиазол-5-ил)-1H-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(2-аминотиазол-5-ил)-1H-изохромен-1-она;

3-(1-(9H-пурин-6-иламино)этил)-4-(1H-пиразол-4-ил)-1H-изохромен-1-она;

4-амино-6-((1-(1-оксо-4-(1H-пиразол-4-ил)-1H-изохромен-3-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила;

3-(1-(9H-пурин-6-иламино)этил)-4-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(4-(пиперазин-1-илметил)фенил)-1H-изохромен-1-она;

3-(1-(9H-пурин-6-иламино)этил)-4-(4-(пиперазин-1-илметил)фенил)-1H-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(4-(пиперазин-1-илметил)фенил)-1H-изохромен-1-она;

3-(4-амино-1-((4-фенил-1Н-изохромен-3-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-5-фторфенола;

5-(4-амино-1-((4-фенил-1Н-изохромен-3-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)пиридин-3-ола;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(морфолинометил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-бензил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(5-гидроксипиридин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-бензил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-она;

бензил-4-(3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1Н-изохромен-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-(пиперазин-1-илметил)тиофен-2-ил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)тиофен-2-ил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-(3-(диметиламино)пропил)тиофен-2-ил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(3-(диметиламино)пропил)фенил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(4-(3-(диметиламино)пропил)фенил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(4-(пирролидин-1-илметил)фенил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(4-(пиперидин-1-илметил)фенил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-

ил)этил)-4-(3-(пиперидин-1-илметил)фенил)-1H-изохромен-1-она;
3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она;
3-(1-(4-амино-3-(5-гидроксипиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она;
3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(4-(диметиламино)бутаноил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она;
3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(2-(диметиламино)ацетил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она;
3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она;
3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она;
3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(азетидин-3-карбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она;
3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(1-метилазетидин-3-карбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она;
3-(1-(4-амино-3-(3-хлор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она;
3-(1-(4-амино-3-(3-гидрокси-5-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она;
3-(1-(4-амино-3-(3-хлор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она;
3-(1-(4-амино-3-(3-гидрокси-5-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(азетидин-3-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(1-(циклопропилметил)азетидин-3-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(3-(диметиламино)проп-1-ин-1-ил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(5-гидрокси-4-метилпиридин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(5-гидрокси-2-метилпиридин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(5-гидрокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-7-метил-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-7-хлор-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-хлор-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-фтор-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-бензил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(пиридин-2-ил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(азетидин-3-ил)-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-изопропил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(5-гидроксипиридин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-она;

и их фармацевтически приемлемых солей.

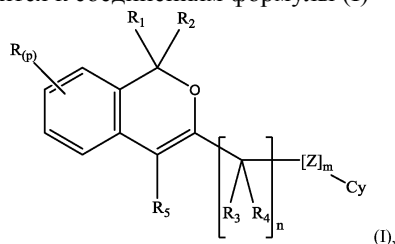
Настоящее изобретение также относится к применению соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения расстройства, где требуется ингибирование фермента фосфоинозитид-3-киназы (PI3K). Предпочтительно настоящее изобретение относится к применению соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения расстройства, представляющего собой астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) или идиопатический легочный фиброз (ИЛФ).

Подробное описание изобретения

Изобретение относится к классу соединений, действующих в качестве ингибиторов фосфоинозитид-3-киназ (PI3K).

Указанный класс соединений ингибирует активность или функцию PI3K класса I, и более конкретно, они являются производными ингибиторов активности или функции PI3K α , PI3K β , PI3K γ и/или PI3K δ изоформ PI3K класса I.

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



где каждый R, когда он присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из галогена;

метила;

(C₁-C₆)галогеналкила и

(C₃-C₇)циклоалкила;

R₁ и R₂ оба представляют собой H или объединены с образованием оксогруппы (=O);

R₃ и R₄, одинаковые или разные, в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из H и (C₁-C₆)алкила; R₅ выбран из группы, состоящей из

(C₁-C₆)алкила;

(C₁-C₆)аминоалкила, где (C₁-C₆)аминоалкил представляет собой (C₁-C₆)алкил, замещенный одной или более чем одной группой -NR₁₀R₁₁, и указанные R₁₀ и R₁₁ образуют 5-6-членный гетероциклический радикал;

фенил(C₁-C₃)алкила;

(C₃-C₇)циклоалкила;

(C₅-C₇)циклоалкенила;

(C₅-C₇)циклоалкенила, замещенного одной аминогруппой;

(C₂-C₆)алкенила;

(C₂-C₆)алкинила;

(C₂-C₆)аминоалкинила, где (C₂-C₆)аминоалкинил представляет собой (C₂-C₆)алкинильную группу, где один атом водорода заменен одной аминогруппой и где аминогруппа может быть дополнительно возможно замещена одной или более чем одной (C₁-C₆)алкильной группой;

8-азабисцикло[3.2.1]окт-2-ен-3-ила, замещенного одним (C₁-C₆)алкилом;

незамещенного (C₃-C₆)гетероциклоалкила, который представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую группу, в которой один кольцевой атом углерода заменен одним гетероатомом или гетерогруппой, выбранными из NH или O, которая выбрана из 1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила, 1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ила и 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ила; или

вышеуказанная (C₃-C₆)гетероциклоалкильная группа замещена одной или более чем одной группой, выбранной из

(C₁-C₆)алкила;

-C(O)NR₁₀R₁₁, который выбран из азетидин-3-карбонила, 1-метилазетидин-3-карбонила, 1-метилпиперидин-4-карбонила;

COOR₁₄;

(C₁-C₆)алканоила, который выбран из ацетила, 1-(2-(диметиламино)ацетил) и 1-(4-диметиламино)бутаноила;

незамещенного (C₃-C₆)гетероциклоалкила, который представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую группу, в которой один кольцевой атом углерода заменен одним гетероатомом или гетерогруппой, выбранными из NH, S или O, либо замещенного (C₃-C₆)гетероциклоалкила, выбранного из 1-(циклопропилметил)азетидин-3-ила, 1-изопропилпиперидин-4-ила или 1-метилпиперидин-4-ила, фенил(C₁-C₆)алкила, пиридинил(C₁-C₆)алкила и (C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₆)алкила;

незамещенного фенила;

незамещенного гетероарила и

замещенного арила или замещенного гетероарила, которые представляют собой фенил, 2-, 3- или 4-пиридинил, 5-тиазолил, 2-, 3-, 4- или 5-тиенил, 1H-пиразол-4-ил, 2-, 4-, 5- или 6-пиримидинил, которые замещены одной группой, выбранной из

галогена;

(C₁-C₆)алкила;

OR₇;

-S(O)_q-R₉;

-C(O)NR₁₀R₁₁ или 4-метилпиперазин-1-карбонила;

COOR₁₄;

(C₁-C₆)гидроксиалкила;

(C₁-C₆)аминоалкила, который представляет собой (C₁-C₆)алкил, замещенный одной группой -NR₁₀R₁₁;

(C₁-C₆)алкила, замещенного одним 4-метилпиперазинилом;
 (C₁-C₆)алкила, замещенного одним 4-(2-гидроксиэтил)пиперазинилом;
 (C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₆)алкила и
 -NR₁₀R₁₁;

R₇ выбран из группы, состоящей из H, (C₁-C₆)алкила и (C₁-C₆)аминоалкила;
 который представляет собой (C₁-C₆)алкил, замещенный одной группой -NR₁₀R₁₁;

R₉ представляет собой (C₁-C₆)алкил или -NR₁₂R₁₃;

R₁₀, R₁₁, R₁₂ и R₁₃, одинаковые или разные, в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из H, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)гидроксиалкила и (C₁-C₆)аминоалкила, который представляет собой (C₁-C₆)алкил, замещенный группой NH₂, NH(C₁-C₆)алкил или N(C₁-C₆)алкил₂, или взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены либо R₁₀ и R₁₁, либо R₁₂ и R₁₁ могут образовывать 5-6-членный гетероциклический радикал, где один кольцевой атом углерода в указанном гетероциклическом радикале может быть заменен одним гетероатомом или гетерогруппой, выбранными из NH, S или O, или может нести замещающую группу -оксо(=O);

R₁₄ выбран из группы, состоящей из H, (C₁-C₆)алкила и фенил(C₁-C₆)алкила;

Z, когда он присутствует, представляет собой атом или группу, каждый раз независимо выбранную из O, NH, NHC(O) и S;

m равен нулю или 1;

n равен 1 или 2;

p равен нулю или целому числу в диапазоне от 1 до 3;

q равен 1 или 2;

Su выбран из группы, состоящей из незамещенного гетероарила;

1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ила, замещенного одной или более чем одной группой, независимо выбранной из галогена, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеноалкила, CN, -NR₁₀R₁₁, фенила и гетероарила, где указанный фенил и гетероарил, в свою очередь, дополнительно возможно и независимо замещены одной или более чем одной группой, выбранной из OR₇, галогена, -NR₁₂R₁₃, -C(O)NR₁₂R₁₃, -NR₇C(O)R₉, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеноалкила и (C₁-C₆)гидроксиалкила; 6- или 5-(метилсульфонил)пиридин-3-ила, 5-цианопиридин-3-ила, 5-гидрокси-3-(пентафторсульфанил)фенила, 3-гидрокси-5-(трифторметокси)фенила и 3-(4-фторфенилсульфонамино)пиридин-5-ила, 7H-пурин-7-ила, 9H-пурин-9-ила, 9H-пурин-6-ила, 1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ила, 2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ила, 2-, 4-, 5- или 6-пиримидинила, 2-пиразинила, пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ила, пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ила и пиродо[2,3-d]пиримидин-8-ил-5-она, которые замещены одной или более чем одной группой, выбранной из галогена, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеноалкила, CN, -NR₁₀R₁₁ и 3-фтор-5-гидроксифенила;

где гетероарил представляет собой моно-, би- или трициклическую кольцевую систему, имеющую от 5 до 15 кольцевых атомов, в которой по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и в которой по меньшей мере один кольцевой атом является гетероатомом или гетерогруппой, выбранной из N, NH, S или O;

или их фармацевтически приемлемым солям.

Использованный здесь термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным соединений формулы (I), где исходное соединение соответствующим образом модифицировано посредством превращения любой свободной кислотной группы или основной группы при их присутствии в соответствующую соль присоединения каких-либо основания или кислоты, традиционно предназначенную для использования в качестве фармацевтически приемлемой.

Подходящие примеры указанных солей могут, таким образом, включать соли присоединения минеральных или органических кислот с основными остатками, такими как аминокислоты, а также соли присоединения минеральных или органических оснований с кислотными остатками, такими как карбоксильные группы.

Катионы неорганических оснований, которые могут быть подходящим образом использованы для получения солей по изобретению, включают ионы щелочных или щелочно-земельных металлов, таких как калий, натрий, кальций или магний.

Соли, полученные путем взаимодействия основного соединения, действующего в качестве основания с неорганической или органической кислотой с образованием соли, включают, например, соли соляной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, метансульфоновой кислоты, камфорсульфоновой кислоты, уксусной кислоты, щавелевой кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, янтарной кислоты и лимонной кислоты.

Определения

Использованный здесь термин "атомы галогена" включает фтор, хлор, бром и йод, предпочтительно хлор или фтор.

Термин "(C₁-C_x)алкил", где x равен целому числу больше 1, относится к алкильным группам с прямой или разветвленной цепью, где количество входящих в состав атомов углерода находится в диапазоне от 1 до x. Особенно предпочтительными алкильными группами являются метил, этил, n-пропил, изопро-

пил и трет-бутил.

Выражения "(C₁-C_x)галогеналкил" относятся к определенным выше группам "(C₁-C_x)алкил", где один или более чем один атом водорода заменен одним или более атомами галогена, которые могут быть одинаковыми или разными.

Примеры указанных (C₁-C_x)галогеналкильных групп могут, таким образом, включать галогенированные, полигалогенированные и полностью галогенированные алкильные группы, например трифторметильные или дифторметильные группы.

Аналогично, термины "(C₁-C_x)гидроксиалкил" или "(C₁-C_x)аминоалкил" относятся к определенным выше группам "(C₁-C_x)алкил", где один или более чем один атом водорода заменен одной или более чем одной группой гидроксидной (ОН) или амино соответственно.

В настоящем описании, если не оговорено особо, определение аминокислоты включает алкильные группы, замещенные одним или более чем одним (NR₁₀R₁₁).

В отношении заместителя R₁₀, R₁₁, R₁₂ и R₁₃, как определено выше, здесь дополнительно объясняется, что когда либо R₁₀ и R₁₁, либо R₁₂ и R₁₃ взяты вместе с атомом азота, они соединены с образованием 5-6-членного гетероциклического радикала, причем один дополнительный кольцевой атом углерода в указанном гетероциклическом радикале может быть заменен одним гетероатомом или гетерогруппой NH, S или O или может нести замещающую группу -оксо(=O). Таким образом, примерами указанных гетероциклических радикалов являются 1-пирролидинил, 1-пиперидинил, 1-пиперазинил, 4-морфолинил, пиперазин-4-ил-2-он.

Термин "(C₃-C_y)циклоалкил", где y равен целому числу больше 3, относится к насыщенным циклическим углеводородным группам, содержащим от 3 до y кольцевых атомов углерода. Неограничивающие примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил.

Термин "арил(C₁-C_x)алкил" относится к арильному кольцу, связанному с прямыми или разветвленными алкильными группами, где количество входящих в состав атомов углерода находится в диапазоне от 1 до x, например фенилметилу, фенилэтилу или фенилпропилу.

Производное выражение "(C₃-C_z)гетероциклоалкил" относится к насыщенным или частично ненасыщенным моноциклическим (C₃-C_z)циклоалкильным группам, где z равен целому числу больше 3, в которых по меньшей мере один кольцевой атом углерода заменен по меньшей мере одним гетероатомом или гетерогруппой (например, N, NH, S или O). Неограничивающие примеры (C₃-C_z)гетероциклоалкила представляют собой пирролидинильные, имидазолидинильные, тиазолидинильные, пиперазинильные, пиперидинильные, морфолининильные, тиоморфолининильные, дигидро- или тетрагидропиперидинильные, тетрагидропиранильные, пиранильные, 2Н- или 4Н-пиранильные, дигидро- или тетрагидрофуранильные, 1,3-диоксолан-2-ильные радикалы и им подобные. (C₃-C_z)Гетероциклоалкильные группы, как определено выше, могут быть возможно дополнительно замещены по доступным положениям в кольце, а именно по атому углерода, или по гетероатому, или по гетерогруппе, доступной для замещения. Например, тетрагидропиперидинильные группы, когда они дополнительно замещены, могут быть замещены по -NH группе, например как в следующих примерах: 1-бензил-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил, 1-(циклопропилметил)-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил, 1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил, 1-(пиперидин-4-илметил)-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил.

Термин "(C₂-C_x)алкенил" относится к прямым или разветвленным, сопряженным или несопряженным углеродным цепям с одной или более чем одной двойной связью, в цис- или транс-конфигурации, где количество атомов находится в диапазоне от 2 до x.

Аналогично, термины "(C₅-C_y)циклоалкенил", где y равен целому числу больше 5, относятся к циклическим углеводородным группам, содержащим от 5 до y кольцевых атомов углерода и одну или две двойные связи, где циклоалкенил может быть дополнительно возможно замещен одной аминокислотой.

Термин "(C₂-C_x)алкинил" относится к прямым или разветвленным углеродным цепям с одной или более чем одной тройной связью, где количество атомов находится в диапазоне от 2 до x.

Аналогично, термин "(C₂-C_x)аминоалкинил" относится к определенным выше группам "(C₂-C_x)алкинил", где один или более чем один атом водорода заменен одной или более чем одной аминокислотой, и где аминокислота может быть дополнительно возможно замещена одной или более чем одной (C₁-C₆)алкильной группой.

Выражение "арил" относится к моно-, би- или трициклическим кольцевым системам, которые имеют от 5 до 20, предпочтительно от 5 до 15 кольцевых атомов, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим.

Выражение "гетероарил" относится к моно-, би- или трициклическим кольцевым системам, имеющим от 5 до 15 кольцевых атомов, в которых по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и в которых по меньшей мере один кольцевой атом является гетероатомом или гетерогруппой N, NH, S или O.

Примеры подходящих арильных или гетероарильных моноциклических кольцевых систем включают, например, фенильные, тиенильные (здесь также называемые тиофен-ильными или тиофенильными), пирролильные, пиразолильные, имидазолильные, изоксазолильные, оксазолильные, изотиазолильные, тиазолильные, пиперидинильные, пиримидинильные, пиразинильные, фуранильные радикалы и им подоб-

ные.

Примеры подходящих арильных или гетероарильных бициклических кольцевых систем включают нафталиновые, бифенильные, пуриновые, птеридиновые, пиразолопиримидиновые, бензотриазолильные, хинолиновые, изохинолиновые, индолильные, изоиндолильные, бензотиофенильные, бензодиксиниловые, дигидробензодиксиниловые, инденильные, дигидроинденильные, дигидробензодиксепиниловые, бензоказиниловые радикалы и им подобные.

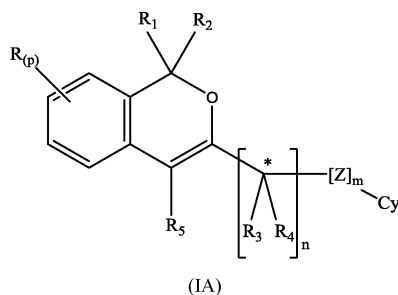
Примеры подходящих арильных или гетероарильных трициклических кольцевых систем включают флуоренильные радикалы, а также бензоконденсированные производные вышеупомянутых гетероарильных бициклических кольцевых систем.

Термин "(C₁-C_x)алканоил" относится к алкилкарбонильным группам (например, (C₁-C_x)алкил(CO)), где x равен целому числу больше 1), где группа "алкил" имеет определенное выше значение. Неограничивающие примеры включают ацетил, пропаноил, бутаноил.

Выражение "(C₃-C_y)циклоалкил(C₁-C_x)алкил" относится к группе "(C₁-C_x)алкил", замещенной одной или более чем одной (C₃-C_y)циклоалкильной группой, как определено выше. Примеры (C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₆)алкила включают циклопропилметил.

Использованное здесь выражение "кольцевая система" относится к моно- или бициклическим кольцевым системам, которые могут быть насыщенными, частично ненасыщенными или ненасыщенными, таким как арил, (C₃-C₇)циклоалкил, (C₃-C₆)гетероциклоалкил или гетероарил.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что соединения формулы (I) могут содержать по меньшей мере один стереогенный центр, когда R₃ и R₄ являются разными, а именно представленный в формуле (IA) углеродным атомом со звездочкой (*), и поэтому могут существовать в виде оптических стереоизомеров.



В тех случаях, когда соединения по изобретению имеют по меньшей мере один такой стереогенный центр, они могут соответственно существовать в виде энантиомеров. В тех случаях, когда соединения по изобретению имеют два и более стереогенных центров, они могут дополнительно существовать в виде диастереоизомеров. Следует понимать, что все такие индивидуальные энантиомеры, диастереоизомеры и их смеси в любом соотношении входят в объем настоящего изобретения. Абсолютную конфигурацию (R) или (S) атома углерода (*), когда он является стереогенным центром, определяют согласно номенклатуре Кана-Ингольда-Прелого, правилам на основании старшинства групп.

Атропоизомеры представляют собой стереоизомеры, полученные в результате затрудненного вращения вокруг одинарных связей, где барьер стерического напряжения для вращения слишком высок, чтобы сделать возможным выделение конформеров (Bringmann G. et al., *Angew. Chemie Int. Ed.* 44 (34), 5384-5427, 2005. doi:10.1002/anie.200462661).

Оки определил атропоизомеры как конформеры, которые превращаются друг в друга с периодом полупревращения более 1000 с при заданной температуре (Oki M., *Topics in Stereochemistry* 14, 1-82, 1983).

Атропоизомеры отличаются от других хиральных соединений тем, что во многих случаях они могут быть приведены в состояние равновесия термическим путем, тогда как при других формах хиральности обычно возможна только изомеризация химическим путем.

Разделение атропоизомеров возможно с помощью способов хирального разделения, таких как селективная кристаллизация. В атропо-энантиоселективном или атропоселективном синтезе один атропоизомер образуется за счет другого. Атропоселективный синтез может быть проведен с использованием хиральных вспомогательных реагентов типа катализатора Кори-Бакши-Шибата (CBS), асимметрического катализатора на основе пролина, или методиками, основанными на термодинамическом равновесии, когда реакция изомеризации приводит к предпочтительному образованию одного атропоизомера по сравнению с другим.

Рацемические формы соединений формулы (I), а также индивидуальные атропоизомеры (по существу, свободные от своего соответствующего энантиомера) и смеси атропоизомеров, обогащенные стереоизомером, включены в объем настоящего изобретения.

В предпочтительном воплощении настоящее изобретение относится к соединениям формулы (IA), как определено выше, где n равен 1, R₃ имеет такое же значение, как указано выше, за исключением H, R₄ представляет собой H и абсолютной конфигурацией хирального атома углерода (*) является (R).

В другом воплощении предпочтительной конфигурацией атома углерода (*) является (S).

В предпочтительном воплощении соединения формулы (I), описанные в настоящем изобретении, находятся в виде смесей диастереоизомеров.

Первой предпочтительной группой соединений является группа соединений формулы (I),

где R₁ и R₂ оба представляют собой H или объединены с образованием оксогруппы (=O);

R₃ выбран из H и (C₁-C₆)алкила;

R₄ представляет собой H;

R₅ выбран из фенил(C₁-C₃)алкила, (C₅-C₇)циклоалкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₂-C₆)аминоалкинила, замещенного или незамещенного (C₃-C₆)гетероциклоалкила; замещенного или незамещенного фенила и замещенного или незамещенного гетероарила;

R, m, n, p, Z и Су являются такими, как определено выше.

Более предпочтительной группой соединений является группа соединений формулы (I),

где p равен 0 или 1;

R отсутствует или выбран из группы, состоящей из галогена и метила;

R₁ и R₂ оба представляют собой H или объединены с образованием оксогруппы (=O);

R₃ выбран из H, метила, этила и пропила;

R₄ представляет собой H;

R₅ выбран из фенила, фенилметила, 2-, 3- или 4-пиридинила, 5-тиазолила, 2-, 3-, 4- или 5-тиенила, 1H-пиразол-4-ила, 2-, 4-, 5- или 6-пиримидинила, циклогексенила, проп-1-инила, 1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила, 1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ила, 8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-ила и 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ила, где фенил, 2-, 3- или 4-пиридинил, 5-тиазолил, 2-, 3-, 4- или 5-тиенил, 1H-пиразол-4-ил, 2-, 4-, 5- или 6-пиримидинил возможно замещены одной группой, выбранной из галогена, (C₁-C₆)алкила, OR₇, -S(O)_q-R₉, -C(O)NR₁₀R₁₁, COOR₁₄, (C₁-C₆)гидроксиалкила, (C₁-C₆)аминоалкила, (C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₆)алкила и -NR₁₀R₁₁; 1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил, 1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил и 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил возможно замещены одной или более чем одной группой, выбранной из (C₁-C₆)алкила, -C(O)NR₁₀R₁₁, COOR₁₄, (C₁-C₆)алканоила, замещенного или незамещенного (C₃-C₆)гетероциклоалкила, фенил(C₁-C₆)алкила, пиридинил(C₁-C₆)алкила и (C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₆)алкила; и 8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-ил замещен одним (C₁-C₆)алкилом;

R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₄, m, n, q, Z и Су являются такими, как определено выше.

Еще более предпочтительной группой соединений является группа соединений формулы (I),

где p равен 0;

R отсутствует;

R₁ и R₂ оба представляют собой H или объединены с образованием оксогруппы (=O);

R₃ выбран из H, метила, этила и пропила;

R₄ представляет собой H;

R₅ выбран из фенила, фенилметила, 2-, 3- или 4-пиридинила, 5-тиазолила, 2-, 3-, 4- или 5-тиенила, 1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила и 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ила, где фенил, 2-, 3- или 4-пиридинил, 5-тиазолил и 2-, 3-, 4- или 5-тиенил возможно замещены одной группой, выбранной из фтора, брома, метила, метокси, амино, диметиламино, 4-морфолиносulфонила, 4-(2-морфолиноэтокси), 4-морфолинометила, 4-пиперазинметила, пиперидин-1-илметила, 4-метилпиперазин-1-карбонила, фенилметоксикарбонила, пирролидин-1-илметила, бис-(2-гидроксиэтил)аминометила, гидроксиметила, диметиламинометила, (диметиламино)пропила, 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил-метила, пиперазин-2-он-1-илметила, циклопропилметила и гидроксикарбонила; и где 1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил и 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил возможно замещены одной или более чем одной группой, выбранной из метила, фенилметила, фенилметоксикарбонила, циклопропилметила и пиридин-4-илметила;

m, n, Z и Су являются такими, как определено выше.

Второй предпочтительной группой соединений является группа соединений формулы (I),

где R₁ и R₂ оба представляют собой H или объединены с образованием оксогруппы (=O);

R₃ выбран из H, метила, этила и пропила;

R₄ представляет собой H;

R₅ выбран из фенил(C₁-C₃)алкила, замещенного или незамещенного (C₃-C₆)гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного фенила и замещенного или незамещенного гетероарила;

Z, когда он присутствует, представляет собой атом или группу, каждый раз независимо выбранную из O, NH, NHC(O) и S;

Су выбран из группы, состоящей из 7H-пурин-7-ила, 9H-пурин-9-ила, 9H-пурин-6-ила, 1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ила, 2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ила, 2-, 4-, 5- или 6-пиримидинила, 2-пиперазинила, пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ила, пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ила или пиридо[2,3-d]пиримидин-8-ил-5-она, которые все возможно замещены одной или более чем одной группой, выбранной из галогена, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеноалкила, CN, -NR₁₀R₁₁ и 3-фтор-5-гидроксифенила, или Су представляет собой 1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил, который возможно замещен одной или более чем одной группой, выбранной из галогена, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеноалкила, CN, -NR₁₀R₁₁, возможно замещенного фенила и возможно замещенного гетероарила, выбранного из 1H-индазол-4-ила, 1H-

индазол-5-ила, 1Н-индазол-6-ила, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-пиридинила, пиразол-3-ила, пиразол-4-ила, пиразол-6-ила, пиазин-2-ила, пиримидин-5-ила, пиридазин-4-ила и 2-, 4-, 5-тиазолила;

R, R₁₀, R₁₁, m, n и p являются такими, как определено выше.

Второй более предпочтительной группой соединений является группа соединений формулы (I),

где R₁ и R₂ объединены с образованием оксогруппы (=O);

R₃ выбран из H, метила или этила;

R₄ представляет собой H;

R₅ выбран из фенила, фенилметила, 2-, 3- или 4-пиридинила, 5-тиазолила, 2-, 3-, 4- или 5-тиенила, 1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила, 3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ила и 4-циклогексенила, где фенил, 2-, 3- или 4-пиридинил, 5-тиазолил и 2-, 3-, 4- или 5-тиенил возможно замещены одной группой, выбранной из фтора, брома, метила, метокси, диметиламино, морфолиносурьфонила, морфолиноэтокси, морфолинометила, пиперазинометила, 4-метилпиперазин-1-карбонила, 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил-метила и пиперазин-2-он-1-ил-метила; и где 1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил и 3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил возможно замещены одной или более чем одной группой, выбранной из метила и пиридин-4-илметила;

Z, когда он присутствует, представляет собой атом или группу, каждый раз независимо выбранную из O, NH, NHC(O) и S;

Sy представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из 7Н-пурин-7-ила, 9Н-пурин-9-ила, 9Н-пурин-6-ила, 1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ила, 1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ила, 2Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ила, 2-, 4-, 5- или 6-пиримидинила и 2-пиазинила, где 7Н-пурин-7-ил, 9Н-пурин-9-ил, 9Н-пурин-6-ил, 1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил, 2Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил, 2-, 4-, 5- или 6-пиримидинил и 2-пиазинил все возможно замещены одной или более чем одной группой, выбранной из Cl, Br, F, I, метила, трифторметила, CN, NH₂, NH-CH₃, N(CH₃)₂ и 3-фтор-5-гидроксифенила; и 1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил возможно замещен одной или более чем одной группой, выбранной из Cl, Br, F, I, метила, трифторметила, CN, NH₂, NH-CH₃, N(CH₃)₂, 3-метил-1Н-индазол-5-ила, 1Н-индазол-4-ила, 6-, 5-, 4-гидроксипиридин-3-ила, 6-, 5-метоксипиридин-3-ила, 5-аминопиридин-3-ила, 5-фторпиридин-3-ила, 5-фтор-6-гидроксипиридин-3-ила, 6-(метилсульфонил)пиридин-3-ила, 5-гидрокси-6-метилпиридин-3-ила, 6-, 5-(гидроксиметил)пиридин-3-ила, 2-аминотиазол-5-ила, группы 2-(ацетиано)-(тиазол-5-ил), 2-аминопиримидин-5-ила, 2-метоксипиримидин-5-ила, 2-гидроксипиримидин-5-ила, пиазин-2-ила и 6-гидроксипиазин-2-ила;

R, m, n и p являются такими, как определено выше.

Третьей более предпочтительной группой соединений является группа соединений формулы (I),

где R₁ и R₂ объединены с образованием оксогруппы (=O);

R₃ выбран из H, метила или этила;

R₄ представляет собой H;

R₅ выбран из замещенного или незамещенного (C₃-C₆)гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного фенила и замещенного или незамещенного гетероарила;

Sy представляет собой 1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил, возможно и независимо замещенный одной или более чем одной группой, выбранной из

галогена;

-NR₁₀R₁₁;

(C₁-C₆)алкила;

замещенного или незамещенного фенила и замещенного или незамещенного гетероарила;

или их фармацевтически приемлемых солей.

Еще более предпочтительной группой соединений является группа соединений формулы (I),

где R₁ и R₂ объединены с образованием оксогруппы (=O);

R₃ выбран из H, метила или этила;

R₄ представляет собой H;

R₅ выбран из группы, состоящей из фенила, 5-тиазолила, 2-, 3-, 4- или 5-тиенила, 1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила и 1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ила; где фенил, 5-тиазолил и 2-, 3-, 4- и 5-тиенил возможно замещены одной группой, выбранной из (C₁-C₆)алкила, -C(O)NR₁₀R₁₁, COOR₁₄, (C₁-C₆)аминоалкила, (C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₆)алкила и -NR₁₀R₁₁; и 1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил и 1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил возможно замещены одной или более чем одной группой, выбранной из (C₁-C₆)алкила, -C(O)NR₁₀R₁₁, COOR₁₄, (C₁-C₆)алканоида, пиридинил(C₁-C₆)алкила и (C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₆)алкила;

Sy представляет собой 1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил, возможно замещенный одной или более чем одной группой, независимо выбранной из галогена, -NR₁₀R₁₁, (C₁-C₆)алкила, фенила и гетероарила; где указанные фенил и гетероарил, в свою очередь, дополнительно возможно и независимо замещены одной или более чем одной группой, выбранной из OR₇, галогена, -NR₁₂R₁₃, -C(O)NR₁₂R₁₃, -NR₇C(O)R₉, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила и (C₁-C₆)гидроксиалкила;

R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, m, n и p являются такими, как определено выше, или их фармацевтически приемлемых солей.

Четвертой более предпочтительной группой соединений является группа соединений формулы (I),

где R₁ и R₂ объединены с образованием оксогруппы (=O);

R₃ выбран из H, метила или этила;

R₄ представляет собой H;

R₅ выбран из (C₅-C₇)циклоалкенила, (C₂-C₆)аминоалкинила, замещенного или незамещенного (C₃-C₆)гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного фенила и замещенного или незамещенного гетероарила;

S_u представляет собой 9H-пурин-6-ил, возможно замещенный одной или более чем одной группой, независимо выбранной из галогена, -NR₁₀R₁₁, (C₁-C₆)алкила и 3-фтор-5-гидроксифенила;

R₁₀, R₁₁, m, n и p являются такими, как определено выше;

или их фармацевтически приемлемых солей.

Пятой более предпочтительной группой соединений является группа соединений формулы (I),

где R₁ и R₂ объединены с образованием оксогруппы (=O);

R₃ выбран из H, метила или этила;

R₄ представляет собой H;

R₅ выбран из (C₅-C₇)циклоалкенила, (C₂-C₆)аминоалкинила, замещенного или незамещенного (C₃-C₆)гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного фенила и замещенного или незамещенного гетероарила;

S_u представляет собой пиримидин-4-ил, возможно замещенный одной или более чем одной группой, независимо выбранной из галогена, -NR₁₀R₁₁, -CN и (C₁-C₆)алкила;

R₁₀, R₁₁, m, n и p являются такими, как определено выше;

или их фармацевтически приемлемых солей.

Согласно конкретным воплощениям настоящего изобретения предложены соединения, перечисленные ниже

3-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он;

3-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-4-(3-фторфенил)-1H-изохромен-1-он;

3-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-4-(2-фторфенил)-1H-изохромен-1-он;

3-((6-амино-9H-пурин-9-ил)метил)-4-*мета*-толил-1H-изохромен-1-он;

3-(1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он;

3-(1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)этил)-4-*мета*-толил-1H-изохромен-1-он;

3-(1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)этил)-4-(3-фторфенил)-1H-изохромен-1-он;

3-(1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)этил)-4-(3-(диметиламино)фенил)-1H-изохромен-

1-он;

3-(1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)этил)-4-(3-(морфолиносульфонил)фенил)-1H-изохромен-1-он;

3-((9H-пурин-6-илтио)метил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он;

3-((9H-пурин-6-илтио)метил)-4-(2-фторфенил)-1H-изохромен-1-он;

3-((9H-пурин-6-илтио)метил)-4-*мета*-толил-1H-изохромен-1-он;

3-(1-(9H-пурин-6-илтио)этил)-4-*мета*-толил-1H-изохромен-1-он;

3-(1-(9H-пурин-6-илтио)этил)-4-(3-фторфенил)-1H-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(6-метилпиримидин-3-ил)-1H-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(3-(морфолиносульфонил)фенил)-1H-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(тиазол-5-ил)-1H-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(2-метилпиримидин-4-ил)-1H-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-бензил-1H-изохромен-1-он;

3-((9H-пурин-6-иламино)метил)-4-(3-фторфенил)-1H-изохромен-1-он;

3-(1-(9H-пурин-6-иламино)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он;
3-(1-(9H-пурин-6-иламино)этил)-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-он;
3-(1-(9H-пурин-6-иламино)этил)-4-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-1H-изохромен-1-он;
3-(1-(9H-пурин-6-иламино)пропил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он;
3-(1-(9H-пурин-6-иламино)этил)-4-(4-(2-морфолиноэтокси)фенил)-1H-изохромен-1-он;
4-амино-8-(1-(1-оксо-4-фенил-1H-изохромен-3-ил)этил)пиридо[2,3-d]пиримидин-5(8H)-он;
3-(1-(9H-пурин-6-иламино)этил)-4-(5-(морфолинометил)тиофен-2-ил)-1H-изохромен-1-он;
3-((9H-пурин-6-иламино)метил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он;
3-((9H-пурин-6-иламино)метил)-4-(2-фторфенил)-1H-изохромен-1-он;
3-((9H-пурин-6-иламино)метил)-4-*мета*-толил-1H-изохромен-1-он;
3-(1-(9H-пурин-6-иламино)этил)-4-(3-фторфенил)-1H-изохромен-1-он;
3-(1-(9H-пурин-6-иламино)этил)-4-*мета*-толил-1H-изохромен-1-он;
3-(1-(9H-пурин-6-иламино)этил)-4-(3-(диметиламино)фенил)-1H-изохромен-1-он;
3-((4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он;
3-((4-амино-3-(1H-индазол-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он;
3-((4-амино-3-(3-метил-1H-индазол-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он;
3-((4-амино-3-(1H-индазол-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он;
3-((4-амино-3-(3-фтор-4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он;
3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он;
3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-

ил)этил)-4-*мета*-толил-1H-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-*мета*-толил-1H-изохромен-1-он;

3-(1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)этил)-4-(6-метоксипиридин-3-ил)-1H-изохромен-1-он;

3-((4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-*мета*-толил-1H-изохромен-1-он;

3-(1-(1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-иламино)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он;

4-амино-6-(1-(1-оксо-4-фенил-1H-изохромен-3-ил)этиламино)пиримидин-5-карбонитрил;

3-(1-(9H-пурин-6-иламино)этил)-4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-он;

3-(1-(9H-пурин-6-иламино)этил)-4-(4-(морфолинometил)фенил)-1H-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(4-(морфолинometил)фенил)-1H-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-(морфолинometил)тиофен-2-ил)-1H-изохромен-1-он;

3-(1-(9H-пурин-6-иламино)этил)-4-циклогексенил-1H-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(пиразин-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(пиридазин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(пиридин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(2-гидроксипиримидин-5-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(5-метоксипиридин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(пиридин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(2-аминотиазол-5-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(6-гидроксипиридин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он;

N-(5-(4-амино-1-(1-(1-оксо-4-фенил-1Н-изохромен-3-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)тиазол-2-ил)ацетамид;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(пиридин-4-илметил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(циклопропилметил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(3-((диметиламино)метил)фенил)-1Н-изохромен-1-он;

энантиомер 1 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(3-((диметиламино)метил)фенил)-1Н-изохромен-1-она;

энантиомер 2 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(3-((диметиламино)метил)фенил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-(пиперидин-1-илметил)тиофен-2-ил)-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил)-1Н-изохромен-1-он;

3-(3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1Н-изохромен-4-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)-бензамид;

4-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-3-(1-(4-амино-3-(5-гидроксипиридин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1Н-изохромен-1-он;

4-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-(пирролидин-1-илметил)тиофен-2-ил)-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-((бис(2-гидроксиэтил)амино)метил)тиофен-2-ил)-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-(гидроксиметил)тиофен-2-ил)-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-((4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)метил)тиофен-2-ил)-1Н-изохромен-1-он;

4-((5-(3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1Н-изохромен-4-ил)тиофен-2-ил)метил)-пиперазин-2-он;

5-(3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1Н-изохромен-4-ил)тиофен-2-карбоновая кислота;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-бензил-1Н-изохромен-1-он;

4-(1Н-пиразол-4-ил)-3-(1-(тиено[3,2-d]пиримидин-4-иламино)этил)-1Н-изохромен-1-он;

4-(5-(морфолинометил)тиофен-2-ил)-3-(1-(тиено[3,2-d]пиримидин-4-иламино)этил)-1Н-изохромен-1-он;

4-амино-6-((1-(4-(5-(морфолинометил)тиофен-2-ил)-1-оксо-1Н-изохромен-3-

ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрил;

4-фенил-3-(1-(пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-иламино)этил)-1H-изохромен-1-он;

4-фенил-3-(1-(пиридо[3,2-d]пиримидин-4-иламино)этил)-1H-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(5-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он;

N-(5-(4-амино-1-(1-(1-оксо-4-фенил-1H-изохромен-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)пиридин-3-ил)-4-фторбензолсульфонамид;

3-(1-(4-амино-3-(5-аминопиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(2-аминопиримидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(6-гидроксипиразин-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(5-гидроксипиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он;

гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-ил)-1H-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(5-фторпиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-хлор-5-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(6-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(5-фтор-6-гидроксипиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(5-гидрокси-6-метилпиридин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(5-гидрокси-3-пентафторсульфанил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он;

5-(4-амино-1-(1-(1-оксо-4-фенил-1Н-изохромен-3-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)никотинитрил;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(4-аминоциклогекс-1-ен-1-ил)-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(трифторметил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(2,6-диамино-9Н-пурин-9-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он;

4-фенил-3-(1-(тиено[2,3-d]пиримидин-4-иламино)этил)-1Н-изохромен-1-он;

4-фенил-3-(1-(тиено[3,2-d]пиримидин-4-иламино)этил)-1Н-изохромен-1-он;

2-амино-N-(1-(1-оксо-4-фенил-1Н-изохромен-3-ил)этил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид;

3-(1-(4-амино-3-(1Н-пиразол-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(1Н-индазол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-амино-1Н-индазол-5-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-гидрокси-5-(трифторметокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)этил)-4-(5-(морфолинометил)тиофен-2-ил)-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-4-(6-метоксипиридин-3-ил)-1Н-изохромен-1-

он;

- 3-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-4-(тиазол-5-ил)-1Н-изохромен-1-он;
- 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-2Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он;
- 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(3-(диметиламино)фенил)-1Н-изохромен-1-он;
- 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(тиазол-5-ил)-1Н-изохромен-1-он;
- 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(2-аминотиазол-5-ил)-1Н-изохромен-1-он;
- 3-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-4-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-изохромен-1-он;
- 4-амино-6-((1-(1-оксо-4-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-изохромен-3-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрил;
- 3-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-4-(2-аминопиримидин-5-ил)-1Н-изохромен-1-он;
- он;
- 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(4-(пиперазин-1-илметил)фенил)-1Н-изохромен-1-он;
- 3-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-4-(4-(пиперазин-1-илметил)фенил)-1Н-изохромен-1-он;
- 3-(1-(4-амино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(4-(пиперазин-1-илметил)фенил)-1Н-изохромен-1-он;
- 3-(4-амино-1-((4-фенил-1Н-изохромен-3-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-5-фторфенол;
- 5-(4-амино-1-((4-фенил-1Н-изохромен-3-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)пиридин-3-ол;
- 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(морфолинометил)-1Н-изохромен-1-он;
- 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-бензил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-он;
- 3-(1-(4-амино-3-(5-гидроксипиридин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-бензил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-он;
- бензил-4-(3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-

d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1Н-изохромен-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-(пиперазин-1-илметил)тиофен-2-ил)-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)тиофен-2-ил)-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-(3-(диметиламино)пропил)тиофен-2-ил)-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(3-(3-(диметиламино)пропил)фенил)-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(4-(3-(диметиламино)пропил)фенил)-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(4-(пирролидин-1-илметил)фенил)-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(4-(пиперидин-1-илметил)фенил)-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(3-(пиперидин-1-илметил)фенил)-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(5-гидроксипиридин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(4-(диметиламино)бутаноил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(2-(диметиламино)ацетил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(азетидин-3-карбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(1-метилазетидин-3-карбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-хлор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-гидрокси-5-(трифторметил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-хлор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-гидрокси-5-(трифторметил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(азетидин-3-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(1-(циклопропилметил)азетидин-3-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(3-(диметиламино)проп-1-ин-1-ил)-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(5-гидрокси-4-метилпиридин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(5-гидрокси-2-метилпиридин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(5-гидрокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-7-метил-4-фенил-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-7-хлор-4-фенил-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-хлор-4-фенил-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-фтор-4-фенил-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-бензил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(пиридин-2-ил)-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(азетидин-3-ил)-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-изопропил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1Н-изохромен-1-он;

3-(1-(4-амино-3-(5-гидрокси-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-он;

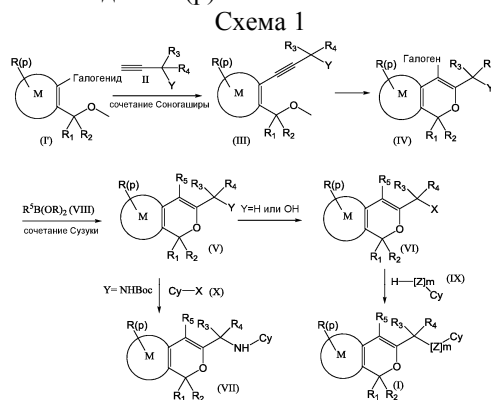
и их фармацевтически приемлемые соли.

Согласно настоящему изобретению предложено применение соединения по изобретению для получения лекарственного средства для предупреждения и/или лечения любого заболевания, характеризующегося сверхактивностью фермента фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) и/или где желателно ингибирование активности PI3K и, в частности, посредством селективного ингибирования дельта или как дельта-, так и гамма-изоформ фермента по сравнению с альфа- и бета-изоформами.

В настоящем изобретении раскрыт способ предупреждения и/или лечения любого заболевания, где желателно ингибирование фермента PI3K, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по изобретению.

В частности, соединения по изобретению отдельно или в комбинации с другими активными ингредиентами могут быть введены для предупреждения и/или лечения заболевания дыхательных путей, характеризующегося воспалительной обструкцией дыхательных путей, такого как, например, кашель, астма, ХОБЛ и ИЛФ.

Соединения формулы (I), которые включают все соединения, перечисленные здесь выше, могут быть, как правило, получены согласно методике, описанной в показанных ниже схемах, с использованием широко известных способов. Остаток М представляет собой 1,2-фенилен-дииловый радикал, возможно замещенный одним или более чем одним R(p).



альфа-Арил- или альфа-гетероарилбензоат формулы (I'), где R_1 и R_2 объединены с образованием оксогруппы (=O), подвергали взаимодействию с алкином формулы (II) в подходящих условиях реакции кросс-сочетания Соногаширы в присутствии палладиевого катализатора, как описано в "Transition Metals for Organic Synthesis", 2nd Ed, 1,211-229,2004.

Алкины формулы (II), такие как проп-2-ин-1-ол и бут-3-ин-2-ол, имеются в продаже, или их производные, такие как трет-бутил-бут-3-ин-2-илкарбамат, могут быть получены согласно хорошо известным способам.

Промежуточное соединение (III) может быть циклизовано в соответствующий галогенид формулы (IV) путем взаимодействия с $CuBr_2$ в присутствии подходящего основания согласно Li, J.H. et al., Synthesis 3, 400-406, 2007 или с использованием йода. Соединение формулы (IV) может быть далее превращено в соединение формулы (V) посредством сочетания Сузуки с бороновой кислотой или подходящим сложным эфиром $R_5B(OR)_2$ (VIII). Бороновая кислота и сложные эфиры формулы (VIII) имеются в продаже.

Соединения формулы (VII), соответствующие соединениям формулы (I), где Z представляет собой NH и m равен 1, возможно могут быть получены путем синтеза, показанного на схеме 1, из соединения формулы (V).

Когда группа Y представляет собой гидроксигруппировку, соединение формулы (V) превращали в соединение формулы (VI), где группа X представляет собой подходящую уходящую группу, такую как атом галогенида, путем взаимодействия с подходящим галогенирующим агентом, таким как PBr_3 .

Когда группа Y представляет собой водород, соединение формулы (V) превращали в соединение формулы (VI), где группа X представляет собой подходящую уходящую группу, такую как атом галогенида, путем взаимодействия с N-бромсукцинимидом.

Соединение формулы (VI) в заключение подвергали взаимодействию с азотным или серосодержащим нуклеофилом формулы (IX), таким как 9H-пурин-6-амин, 9H-пурин-6-тиолгидрат, трет-бутил-9-тритил-9H-пурин-6-илкарбамат, 1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин, с получением соединения формулы (I).

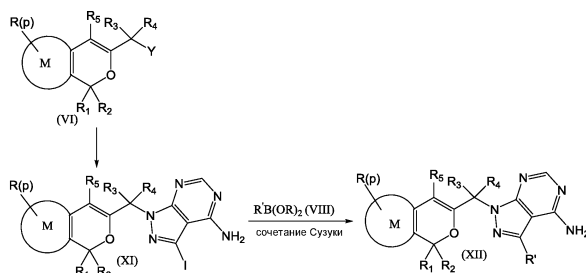
Когда группа Y представляет собой аминогруппу, защищенную подходящей защитной группой, такой как ВОС (трет-бутоксикарбонил), с соединения формулы (V) снимали защиту в кислой среде и подвергали взаимодействию с подходящим галогенидным производным $Cu-Cl$ формулы (X) с получением соединения формулы (VII).

Согласно этой схеме предложен путь синтеза для получения соединений по примерам 1-35, 43-45, 47, 50, 80-84, 104-110, 115-117, 122-124, 126 и 127.

Используя аналогичные методики, описанные на схеме 1, соединение формулы (XII), соответствующее соединению формулы (I), где m равен 0 (Z отсутствует) и Су представляет собой возможно замещенный 1H-пиразоло[3,4-d]пиримидинил, может быть синтезировано, как представлено на схеме 2, из соединения формулы (VI) и имеющегося в продаже 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина с получением соединения формулы (XI), которое далее может быть превращено в соединение формулы (XII) посредством реакции сочетания Сузуки. Бороновая кислота и сложные эфиры формулы (VIII) имеются в продаже.

Согласно этой схеме предложен путь синтеза для получения соединений по примерам 35-42, 46, 48-49, 51, 54, 58, 63, 72-73, 79, 111, 118-120, 125, 133, 161-165 и 175.

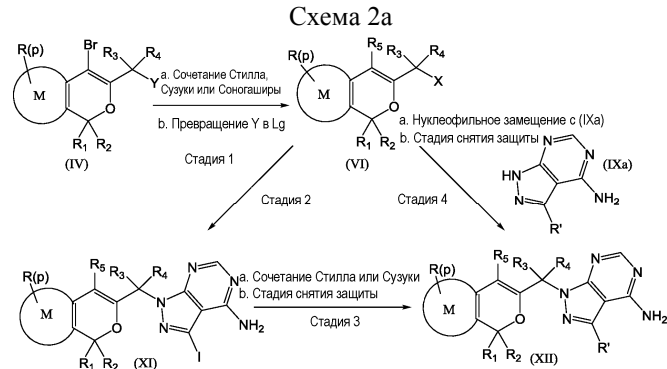
Схема 2



В другом воплощении настоящего изобретения соединение формулы (XII) может быть получено согласно схеме 2a либо из соединения формулы (XI) посредством реакции кросс-сочетания Стилла, Сузуки (схема 2a, стадия 3a) с использованием подходящего оловоорганического или борорганического реагента формулы (VIII) и палладиевого катализатора, либо из соединения формулы (VI) посредством нуклеофильного замещения с использованием азотного нуклеофила формулы (IXa), такого как возможно замещенный 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (схема 2a, стадия 4a). Соединение формулы (VI), где X представляет собой подходящую уходящую группу (Lg), такую как атом галогенида, может быть получено из соединения формулы (IV) посредством реакции кросс-сочетания Сузуки, Стилла или Соногаширы (схема 2a, стадия 1a) с последующим замещением гидроксильной группировки подходящим галогенирующим агентом, таким как, например, PBr_3 (схема 2a, стадия 1b). Некоторые соединения формулы (XII) могут содержать защитную группу гидроксила или аминогруппы, которую затем удаляют

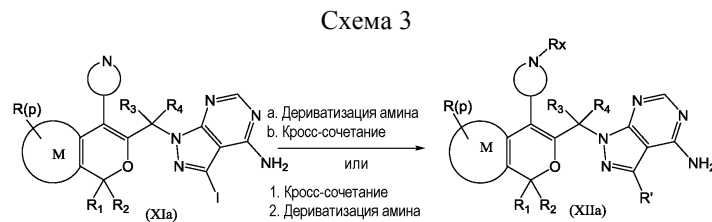
с использованием хорошо известных методик (схема 2а, стадия 3b и 4b).

Согласно этой схеме предложен путь синтеза для получения соединений по примерам 52-53, 56-57, 59-62, 68-71, 85-103, 112-114, 131-132, 144-149, 152-153, 158-160.



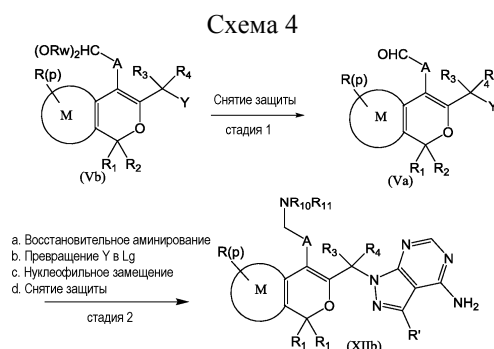
Согласно схеме 3, соединения формулы (XIа), где R_1 и R_2 объединены с образованием оксогруппы ($=O$), могут быть получены способом, аналогичным способу получения соединения формулы (XI), где R_5 представляет собой (C_3-C_6)гетероциклоалкильную группу, содержащую подходящий вторичный амин $-NH$. Соединение формулы (XIа) может быть превращено в соединение формулы (XIIа), где R_x является подходящим заместителем, как описано выше, с помощью последовательности двух реакций, состоящей из реакции дериватизации амина (стадия 1) в условиях восстановительного аминирования с соответствующим карбонильным соединением или, альтернативно, посредством амидного сочетания с подходящей карбоновой кислотой с последующей реакцией кросс-сочетания Сузуки с соответствующей бороновой кислотой (стадия 2). Для получения некоторых соединений формулы (XIIа) процесс может быть проведен в обратном порядке.

Согласно этой схеме предложен путь синтеза для получения соединений по примерам 65-66, 150-151, 154-157, 171-174.



В одном воплощении настоящего изобретения соединение формулы (Va), где R_1 и R_2 объединены с образованием оксогруппы ($=O$), и Y представляет собой гидроксильную группу, и R_5 представляет собой арильную или гетероарильную группу A , замещенную альдегидной группировкой, может быть получено из соединения формулы (IV) по аналогии со схемой 1 либо посредством реакции сочетания Сузуки с подходящей бороновой кислотой или эфиром $CHO-A-B(ORz)_2$, либо альтернативно с помощью снятия защиты с соединения формулы (Vb) в кислой среде (схема 4, стадия 1). Соединение формулы (Vb) может быть получено из соединения формулы (IV) посредством реакции сочетания Сузуки с подходящей бороновой кислотой или эфиром $(RwO)_2CH-A-B(ORz)_2$, содержащим защищенный альдегид. Соединение формулы (Va) может быть превращено в соединение формулы (XIIb) путем восстановительного аминирования подходящим первичным или вторичным амином (схема 4, стадия 2а) с последующим введением подходящей уходящей группы (Lg), такой как атом брома (схема 4, стадия 2b), и в заключение путем взаимодействия с подходящим нуклеофилом формулы (IX) (схема 4, стадия 2c). Соединения формулы (XIIb) могут содержать защитную группу гидроксила, которую затем удаляют с использованием хорошо известных методик (схема 4, стадия 2d).

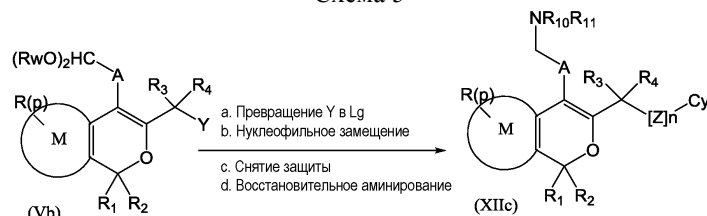
Согласно этой схеме предложен путь синтеза для получения соединений по примерам 134-135, 139-142.



Альтернативно, согласно схеме 5, соединение формулы (Vb), где R_1 и R_2 объединены с образованием оксогруппы ($=O$) и Y представляет собой гидроксильную группу, может быть превращено в соединение формулы (XIIc) посредством превращения Y в подходящую уходящую группу (Lg), такую как атом брома (стадия a), с последующим нуклеофильным замещением подходящим азотным нуклеофилом формулы (IX) (стадия b), снятием защиты карбонильной группировки в кислой среде (стадия c) и в заключение восстановительным аминированием подходящим амином в присутствии восстановителя, такого как триацетоксиборгидрид натрия.

Согласно этой схеме предложен путь синтеза для получения соединений по примерам 67, 73-77, 143.

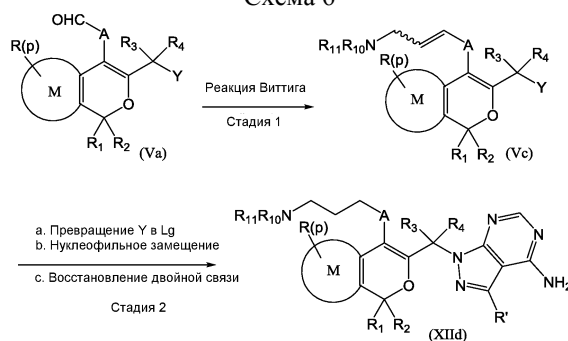
Схема 5



В другом воплощении настоящего изобретения соединение формулы (Va), где R_1 и R_2 объединены с образованием оксогруппы ($=O$) и Y представляет собой гидроксильную группу, может быть превращено в соединение формулы (Vc) посредством реакции Виттига с подходящим бромидом трифенилфосфония (схема 6, стадия 1). Соединение формулы (Vc) затем превращали в соединение формулы (XIIId) посредством превращения Y в подходящую уходящую группу, такую как атом брома (схема 6, стадия 2a), с последующим нуклеофильным замещением подходящим азотным нуклеофилом формулы (IX) (схема 6, стадия 2b) и в заключение восстановлением двойной связи подходящим восстановителем, таким как триэтилсилан, в присутствии Pd/C.

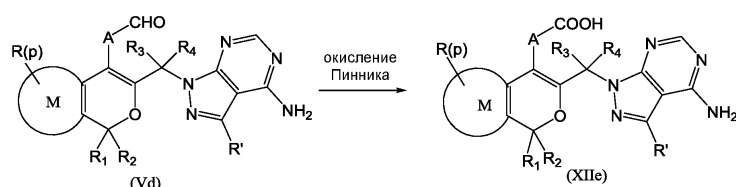
Согласно этой схеме предложен путь синтеза для получения соединений по примерам 137 и 138.

Схема 6



Согласно схеме 7 соединение формулы (Vd), где R_1 и R_2 объединены с образованием оксогруппы ($=O$), где R_5 представляет собой гетераоарильный спейсер A, может быть превращено в соединение формулы (XIIe) посредством окисления Пинника (Pinnick) (Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis, Laszlo Kurti, Barbara Czako, Elsevier, Academic Press, 2005). Соединение формулы (Vd) может быть получено из соединения формулы (Vb) согласно стадиям a, b и c на схеме 5. Согласно этой схеме предложен путь синтеза для получения соединения по примеру 78.

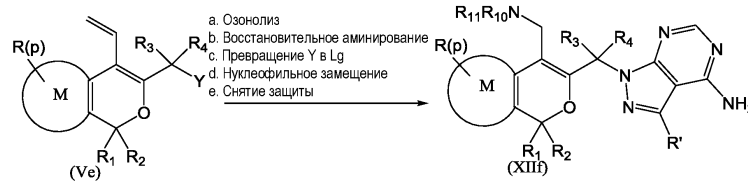
Схема 7



В одном воплощении настоящего изобретения согласно схеме 8 соединения формулы (XIIIf), где R_1 и R_2 объединены с образованием оксогруппы ($=O$), могут быть получены из соединения формулы (Ve). Соединение формулы (Ve) может быть превращено в альдегид посредством озонлиза (стадия a) и затем в амин посредством восстановительного аминирования подходящим вторичным амином, таким как морфин, в присутствии восстановителя, такого как триацетоксиборгидрид натрия (стадия b). Y группа представляет собой гидроксильную группу, затем ее превращают в подходящую уходящую группу (Lg) и затем замещают азотным нуклеофилом формулы (IX) (стадия d) с последующим снятием защиты гидроксильной группировки (стадия e). Соединение формулы (Ve) может быть получено посредством реакции сочетания Стилла с трибутил(винил)оловом и Pd катализатором из соединения формулы (IV), согласно схеме 2, стадия 1a.

Согласно этой схеме предложен путь синтеза для получения соединения по примеру 130.

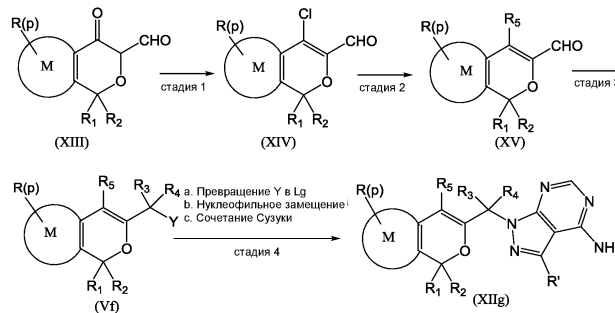
Схема 8



В одном воплощении настоящего изобретения согласно схеме 9 соединение формулы (Vf), где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 представляют собой H, может быть получено из соединения формулы (XIII), такого как, например, имеющийся в продаже изохроман-4-он. Соединение формулы (XIII) может быть превращено в хлорид формулы (XIV) (схема 9, стадия 1) путем взаимодействия с галогенирующим агентом, таким как $POCl_3$.

Соединение формулы (XIV) может быть затем превращено в соединение формулы (XV) посредством реакции сочетания Сузуки с подходящей бороновой кислотой (схема 9, стадия 2) и в заключение в соединение формулы (Vf) путем восстановления гидридом, таким как борогидрид натрия.

Схема 9



Соединение формулы (Vf) может быть превращено в соединение формулы (XIIg), где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 представляют собой H аналогично методике синтеза, описанной на схеме 2а, стадия 2 и 3, посредством превращения Y в подходящую Lg (схема 9, стадия 4а) с последующим нуклеофильным замещением подходящим нуклеофилом, таким как 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин, и в заключение сочетанием Сузуки (схема 9, стадия 4б, с).

Согласно этой схеме предложен путь синтеза для получения соединений по примерам 128 и 129.

Энантиомерно чистые соединения 46а/б, 49а/б, 67а/б, 68а/б, 76а/б, 137а/б, 138а/б, 166а/б, 167а/б, 168а/б, 169а/б, 176а/б могут быть получены из соответствующих рацематов посредством хирального разделения исходных рацемических соединений или конечных защищенных аналогов с последующей стадией снятия защиты.

Соединения по изобретению являются ингибиторами активности киназ, в частности активности Р1З-киназы. В целом, соединения, которые являются ингибиторами Р1ЗК, могут быть полезны в лечении многих расстройств, связанных с механизмами действия ферментов Р1ЗК.

В одном воплощении расстройства, которые можно лечить с использованием соединений по настоящему изобретению, включают респираторные заболевания, выбранные из идиопатического хронического кашля, кашлевой астмы, кашля, вызванного опухолью органов грудной клетки или раком легких, вирусного или поствирусного кашля, кашлевого синдрома верхних дыхательных путей (UACS) или кашля, вызванного синдромом постназального затекания, или кашля, вызванного гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (как кислотной, так и некислотной), астмы, хронического бронхита, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), интерстициального заболевания легких (такого как идиопатический легочный фиброз (ИЛФ)), застойной сердечной недостаточности, саркоидоза, инфекций (таких как коклюш), астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), идиопатического легочного фиброза (ИЛФ); вирусных инфекций, включая вирусные инфекции дыхательных путей и обострение вирусных респираторных заболеваний; респираторных инфекций невирусной этиологии, включая аспергиллез и лейшманиоз; аллергических заболеваний, включая аллергический ринит и атопический дерматит; аутоиммунных заболеваний, включая ревматоидный артрит и рассеянный склероз; воспалительных заболеваний, включая воспалительное заболевание кишечника; сердечно-сосудистых заболеваний, включая тромбоз и атеросклероз; гемобластозов; нейродегенеративных заболеваний; панкреатита; полиорганной недостаточности; заболеваний почек; агрегации тромбоцитов; рака; подвижности сперматозоидов; отторжения при трансплантации; отторжения трансплантата; повреждений легких; и боли, включая боль, связанную с ревматоидным артритом или остеоартритом, боль в спине, общую воспалительную боль, постгерпетическую невралгию, диабетическую нейропатию, воспалительную нейропатическую боль (травма), невралгию тройничного нерва и центральную боль.

В другом воплощении расстройство, которое можно лечить с использованием соединения по на-

стоящему изобретению, выбрано из группы, состоящей из идиопатического хронического кашля, кашлевой астмы, кашля, вызванного опухолью органов грудной клетки или раком легких, вирусного или поствирусного кашля, кашлевого синдрома верхних дыхательных путей (UACS), синдрома постназального затекания, кашля, вызванного гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (как кислотной, так и некилотной), астмы, хронического бронхита, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и интерстициального заболевания легких (такого как идиопатический легочный фиброз (ИЛФ)).

В дополнительном воплощении расстройство выбрано из группы, состоящей из астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), идиопатического легочного фиброза (ИЛФ), кашля и хронического кашля.

Способы лечения по изобретению включают введение безопасного и эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом. Используемый здесь термин "безопасное и эффективное количество" в отношении соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, или другого фармацевтически активного агента означает количество соединения, достаточное для лечения состояния пациента, но низкое настолько, чтобы избежать серьезных побочных эффектов, и, тем не менее, оно может быть обычным образом определено специалистом в данной области техники. Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли можно вводить однократно или в соответствии с режимом дозирования, когда несколько доз вводят с различными интервалами в течение данного временного периода. Типичные суточные дозы могут изменяться в зависимости от конкретного выбранного пути введения.

Согласно изобретению также предложены фармацевтические композиции соединений формулы (I) в смеси с одним или более чем одним фармацевтически приемлемым носителем или эксципиентом, например таким, как описано в Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., N.Y., U.S.A.

Введение соединений по настоящему изобретению и их фармацевтических композиций можно проводить согласно потребностям пациента, например перорально, интраназально, парентерально (подкожно, внутривенно, внутримышечно, интратерально и посредством инфузии), посредством ингаляции, ректально, вагинально, наружно, местно, трансдермально и посредством введения в глаза.

Для введения соединений по изобретению могут быть использованы различные твердые пероральные лекарственные формы, включая такие твердые формы, как таблетки, желатиновые капсулы, капсулы, капли, гранулы, лепешки или нерасфасованные порошки. Соединения по настоящему изобретению могут быть введены отдельно или в комбинации с различными фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями (такими как сахароза, маннит, лактоза, крахмалы) и известными эксципиентами, включая суспендирующие агенты, солюбилизаторы, буферные агенты, связующие вещества, разрыхлители, консерванты, красители, ароматизаторы, смазывающие вещества и им подобные. При введении соединений по настоящему изобретению также преимущество имеют капсулы, таблетки и гели с замедленным высвобождением.

Для введения соединений по изобретению также могут быть использованы различные жидкие пероральные лекарственные формы, включая водные и неводные растворы, эмульсии, суспензии, сиропы и эликсиры. Такие лекарственные формы также могут содержать подходящие известные инертные разбавители, например воду, и подходящие известные эксципиенты, такие как консерванты, смачивающие агенты, подсластители, ароматизаторы, а также агенты для эмульгирования и/или суспендирования соединений по изобретению. Соединения по настоящему изобретению могут быть введены, например, внутривенно в форме изотонического стерильного раствора. Другие препараты также возможны.

Суппозитории для ректального введения соединений по изобретению могут быть приготовлены посредством смешивания соединения с подходящим эксципиентом, таким как масло какао, салицилатами и полиэтиленгликолями.

Препараты для вагинального введения могут иметь форму крема, геля, пасты, пены или аэрозоля, содержащего, в дополнение к активному ингредиенту, такие подходящие носители, которые также известны.

Для местного введения фармацевтическая композиция может иметь форму кремов, мазей, линиментов, лосьонов, эмульсий, суспензий, гелей, растворов, паст, порошков, аэрозолей и капель, подходящих для применения на коже, глазах, в ушах или носу. Местное введение может также включать трансдермальное введение с использованием таких средств, как трансдермальные пластыри.

Для лечения заболеваний дыхательных путей соединения по изобретению предпочтительно вводят посредством ингаляции.

Ингаляционные препараты включают ингалируемые порошки, пропеллентсодержащие дозированные аэрозоли или не содержащие пропеллентов ингаляционные препараты.

Для введения в виде сухого порошка могут быть использованы известные из предшествующего уровня техники однодозовые или многодозовые ингаляторы. В этом случае порошком могут быть наполнены желатиновые, пластиковые или другие капсулы, картриджи или блистерные упаковки, или резервуар.

К порошкообразным соединениям по изобретению может быть добавлен разбавитель или носитель,

обычно нетоксичный и химически инертный по отношению к соединениям по изобретению, например лактоза или любое другое вспомогательное вещество, подходящее для улучшения вдыхаемой фракции.

Ингаляционные аэрозоли, содержащие газ-пропеллент, такой как гидрофторалканы, могут содержать соединения по изобретению либо в виде раствора, либо в дисперсной форме. Пропеллентсодержащие препараты могут также содержать другие ингредиенты, такие как соразтворители, стабилизаторы и возможно другие эксципиенты.

Свободные от пропеллентов ингаляционные препараты, содержащие соединения по изобретению, могут иметь форму растворов или суспензий в водной, спиртовой или водно-спиртовой среде, и они могут быть доставлены с помощью струйных или ультразвуковых небулайзеров, известных из предшествующего уровня техники, или с помощью небулайзеров мягкого тумана, таких как RespiMat®.

Соединения по изобретению могут быть введены в качестве единственного активного агента или в комбинации с другими фармацевтически активными ингредиентами, включая ингредиенты, используемые в настоящее время для лечения респираторных заболеваний, например бета-2-агонисты, антимускариновые агенты, кортикостероиды, ингибиторы митоген-активируемых киназ (MAP-киназа р38), ингибиторы субъединицы бета киназы ядерного фактора каппа-В (IKK2), ингибиторы эластазы нейтрофилов человека (HNE), ингибиторы фосфодиэстеразы 4 (PDE4), модуляторы лейкотриенов, нестероидные противовоспалительные агенты (NSAID) и регуляторы секреции слизи.

Дозировки соединений по изобретению зависят от множества факторов, включая конкретное заболевание, подлежащее лечению, тяжесть симптомов, путь введения, частоту применения, конкретное используемое соединение, эффективность, токсикологический профиль и фармакокинетический профиль соединения.

Преимущественно соединения формулы (I) могут быть введены, например, в дозировке, составляющей от 0,001 до 1000 мг/сутки, предпочтительно от 0,1 до 500 мг/сутки.

При введении соединений формулы (I) ингаляционным путем их предпочтительно принимают в дозировке, составляющей от 0,001 до 500 мг/сутки, предпочтительно от 0,1 до 200 мг/сутки.

Следующие примеры иллюстрируют изобретение без ограничения его объема.

Получение промежуточных соединений и примеры

Химические названия соединений генерировали с использованием программного обеспечения Structure To Name Enterprise 10.0 Cambridge Software.

Сокращения:

- Et₂O представляет собой диэтиловый эфир;
- Et₃N представляет собой триэтиламин;
- DCE представляет собой 1,2-дихлорэтан;
- TEA представляет собой триэтиламин;
- DCC представляет собой N,N-дициклогексилкарбодимид;
- HOBT представляет собой гидроксibenзотриазол;
- HATU представляет собой гексафторфосфат (диметиламино)-N,N-диметил(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метанимина;
- NBTU представляет собой гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметил-O-(1H-бензотриазол-1-ил)урония, гексафторфосфат O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония;
- EDC представляет собой гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимида;
- DMAP представляет собой 4-диметиламинопиридин;
- DMF представляет собой диметилформамид;
- EtOAc представляет собой этилацетат;
- RT представляет собой комнатную температуру;
- THF представляет собой тетрагидрофуран;
- DCM представляет собой дихлорметан;
- MeOH представляет собой метиловый спирт;
- EtOH представляет собой этиловый спирт;
- LHMDS представляет собой бис-(триметилсилил)амид лития;
- m-CPBA представляет собой мета-хлорпероксибензойную кислоту;
- TFA представляет собой трифторуксусную кислоту;
- ЖХ-МС представляет собой жидкостную хроматографию/масс-спектрометрию;
- ЖХВД представляет собой жидкостную хроматографию высокого давления;
- ЖХСД представляет собой жидкостную хроматографию среднего давления;
- СФХ представляет собой сверхкритическую флюидную хроматографию;
- dpf представляет собой 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен;
- X-Phos-Pd-G2 представляет собой хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II);
- S-Phos-Pd-G2 представляет собой хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II);
- DIEA или DIPEA представляет собой N,N-диизопропилэтиламин;

MeCN представляет собой ацетонитрил;
 MTBE представляет собой трет-бутилметилэфир;
 As₂O представляет собой ангидрид уксусной кислоты;
 AcCl представляет собой ацетилхлорид;
 HBTU представляет собой гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметил-O-(1H-бензотриазол-1-ил)урония, гексафторфосфат O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония;
 TBDMSCl представляет собой трет-бутил(хлор)диметилсилан;
 DMSO представляет собой диметилсульфоксид;
 Co₂O представляет собой ди-трет-бутилкарбонат;
 СВЭЖХ представляет собой сверхвысокоэффективную жидкостную хроматографию.

Общие подробности эксперимента

Исследование посредством ЯМР.

Спектры ¹H-ЯМР регистрировали на спектрометре Varian MR-400, работающем при 400 МГц (частота на протонах), оборудованном самоэранирующейся с z-градиентными катушками 5 мм 1H/nX широкополосной измерительной головкой для обратного детектирования, блоком дейтериевого цифрового локкового канала, квадратурным цифровым блоком детектирования с частотным сдвигом выходного сигнала трансмиттера, или на спектрометрах Agilent VNMRS-500 или на Bruker Avance 400. Химические сдвиги представлены в виде величин δ, выраженных в м.д. относительно триметилсилана (TMS) в качестве внутреннего стандарта. Константы взаимодействия (величины J) даны в герцах (Гц), а мультиплетность обозначают с использованием следующих аббревиатур (s: синглет, d: дублет, t: триплет, q: квартет, m: мультиплет, ушр.: уширенный, nd: не определен).

ЖХ/УФ/МС аналитические методы.

На величины времени удерживания в ЖХ/МС, как оценивают, влияет погрешность эксперимента ±0,5 мин.

ЖХ/УФ/МС - способ 1.

ЖХ прибор: система ЖХВД Waters Alliance (или аналог).

Колонка: Kinetex, 2,6 мкм, C18 100A, 100×4,6 мм (Phenomenex).

Температура колонки (°C): 50,0.

Подвижные фазы: 0,025 M HCOONH₄, pH 3 (A); ацетонитрил (B).

Поток (мл/мин): 2,0 (разделенный при МС 1:10).

Время остановки (мин): 17,0.

Градиент.

Время (мин)	% A	% B
0,00	80,0	20,0
10,00	20,0	80,0
12,00	20,0	80,0
14,00	80,0	20,0
17,00	80,0	20,0

УФ-детектирование: канал 1 - 245 нм; канал 2 - 254 нм.

Вводимый объем (мкл): 5,00.

Растворитель образца: ацетонитрил.

МС прибор: Waters Quattro Micro API (или аналог).

Полярность ES⁺.

Напряжение на капилляре (кВ): 3,00.

Напряжение на конусе (В): 20,00.

Напряжение на экстракторе (В): 2,00.

Линза под радиочастотным напряжением (В): 0,3.

Полярность ES⁻.

Напряжение на капилляре (кВ): 3,20.

Напряжение на конусе (В): 20,00.

Напряжение на экстракторе (В): 3,00.

Линза под радиочастотным напряжением (В): 0,3.

Температура источника (°C): 110.

Температура десольватации (°C): 210.

Расход газа на конусе (л/ч): 150.

Расход газа при десольватации (л/ч): 650.

Время регистрации сигнала (с): 1,00.

Время ожидания между регистрацией сигналов (с): 0,10.

Диапазон масс: от 125 до 1000.

ЖХ/УФ/МС - способ 2.

ЖХ прибор: система СВЭЖХ Waters Acquity (или аналог).

Колонка: Kinetex, 1,7 мкм, ХВ-С18 100А, 100×2,1 мм (Phenomenex).

Температура колонки (°С) 50,0.

Подвижные фазы: 0,025 М НСООН₄, рН 3 (А); ацетонитрил плюс 0,1% муравьиная кислота (В).

Поток (мл/мин): 0,65 (разделенный при МС 1:3).

Время остановки (мин): 10,0.

Градиент.

Время (мин)	% А	% В
0,00	80,0	20,0
5,50	20,0	80,0
7,50	20,0	80,0
8,00	80,0	20,0
10,00	80,0	20,0

УФ-детектирование: ДМД (диодно-матричный детектор).

УФ-диапазон обнаружения (нм): 210-400.

Вводимый объем (мкл): 2,00.

Растворитель образца: ацетонитрил.

МС прибор: Waters ZQ (или аналог).

Полярность ES⁺.

Напряжение на капилляре (кВ): 3,00.

Напряжение на конусе (В): 20,00.

Напряжение на экстракторе (В): 3,00.

Линза под радиочастотным напряжением (В): 1,0.

Полярность ES⁻.

Напряжение на капилляре (кВ): 3,00.

Напряжение на конусе (В): 20,00.

Напряжение на экстракторе (В): 3,00.

Линза под радиочастотным напряжением (В): 1,0.

Температура источника (°С): 110.

Температура десольватации (°С): 210.

Расход газа на конусе (л/ч): 150.

Расход газа при десольватации (л/ч): 650.

Диапазон масс: от 100 до 950.

Время регистрации сигнала (с): 0,32.

ЖХ/УФ/МС - способ 3.

ЖХ прибор: система СВЭЖХ Waters Acquity (или аналог).

Колонка: Kinetex, 1,7 мкм, PFP 100А, 100×2,1 мм (Phenomenex).

Температура колонки (°С): 55,0.

Подвижные фазы: 0,025 М НСООН₄, рН 3 (А); ацетонитрил (В).

Поток (мл/мин): 0,45 (разделенный при МС 1:3).

Время остановки (мин): 10,0.

Градиент.

Время (мин)	% А	% В
0,00	85,0	15,0
5,00	55,0	45,0
5,50	20,0	80,0
6,50	20,0	80,0
7,00	85,0	15,0
10,0	85,0	15,0

УФ-детектирование: ДМД.

УФ-диапазон обнаружения (нм): 210-400.

Вводимый объем (мкл): 2,00.

Растворитель образца: ацетонитрил.

МС прибор: Waters ZQ (или аналог).

Полярность ES⁺.

Напряжение на капилляре (кВ): 3,00.

Напряжение на конусе (В): 20,00.
 Напряжение на экстракторе (В): 3,00.
 Линза под радиочастотным напряжением (В): 1,0.
 Полярность ES⁻.
 Напряжение на капилляре (кВ): 3,00.
 Напряжение на конусе (В): 20,00.
 Напряжение на экстракторе (В): 3,00.
 Линза под радиочастотным напряжением (В): 1,0.
 Температура источника (°С): 110.
 Температура десольватации (°С): 210.
 Расход газа на конусе (л/ч): 150.
 Расход газа при десольватации (л/ч): 650.
 Диапазон масс: от 100 до 950.
 Время регистрации сигнала (с): 0,32.
 ЖХ/УФ/МС - способ 4.

ЖХ прибор: система СВЭЖХ Waters Acquity (или аналог), сопряженный с детектором 2996 ФМД (фотодиодный матричный детектор).

Колонка: Acquity UPLC BEH C18, 1,7 мкм, 50×2,1 мм.

Температура колонки (°С): 30,0.

Подвижные фазы: H₂O:ACN (ацетонитрил), 95:5, плюс (0,1% HCOOH) (А); H₂O:ACN, 5:95, плюс (0,1% HCOOH) (В).

Поток (мл/мин): 0,6 (разделенный при МС 1:6).

Время остановки (мин): 3,5.

Градиент.

Время (мин)	% А	% В
0,00	100	0
0,50	100	0
2,20	0,0	100,0
2,70	0,0	100,0
2,90	100	0

УФ-детектирование: ВРІ-детектирование (начальная длина волны, нм: 210; конечная длина волны, нм: 400; скорость регистрации, спектров/с: 20).

Вводимый объем (мкл): 1,00.

Растворитель образца: DMSO:MeOH:ACN в соотношении 1:3:3.

МС прибор: Waters ZQ (или аналог).

Полярность ES⁺.

Напряжение на капилляре (кВ): 3,20.

Напряжение на конусе (В): 25,00.

Напряжение на экстракторе (В): 3,00.

Линза под радиочастотным напряжением (В): 0,1.

Полярность ES⁻.

Напряжение на капилляре (кВ): 3,40.

Напряжение на конусе (В): 24,00.

Напряжение на экстракторе (В): 2,00.

Линза под радиочастотным напряжением (В): 0,2.

Температура источника (°С): 130.

Температура десольватации (°С): 400.

Расход газа на конусе (л/ч): 80.

Расход газа при десольватации (л/ч): 800.

Диапазон масс: от 60 до 1200.

Время регистрации сигнала (с): 0,4.

ЖХ/УФ/МС - способ 5.

ЖХ прибор: система СВЭЖХ Waters Acquity (или аналог), сопряженный с детектором ФМД 2996.

Колонка: Acquity UPLC BEH C18, 1,7 мкм, 50×2,1 мм.

Температура колонки (°С): 30,0.

Подвижные фазы: H₂O:ACN, 95:5, плюс (0,1% HCOOH) (А); H₂O:ACN, 5:95, плюс (0,1% HCOOH) (В).

Поток (мл/мин): 0,6 (разделенный при МС 1:6).

Время остановки (мин): 3,5.

Градиент.

Время (мин)	% А	% В
0,00	100	0
0,50	100	0
10,0	0,0	100,0
11,0	0,0	100,0
12,0	100	0

УФ-детектирование: ВРІ-детектирование (начальная длина волны, нм: 210; конечная длина волны, нм: 400; скорость регистрации, спектров/с: 20).

Вводимый объем (мкл): 1,00.

Растворитель образца: DMSO:MeOH:ACN в соотношении 1:3:3.

МС прибор: Waters ZQ (или аналог).

Polarity ES⁺.

Напряжение на капилляре (кВ): 3,20.

Напряжение на конусе (В): 25,00.

Напряжение на экстракторе (В): 3,00.

Линза под радиочастотным напряжением (В): 0,1.

Полярность ES⁻.

Напряжение на капилляре (кВ): 3,40.

Напряжение на конусе (В): 24,00.

Напряжение на экстракторе (В): 2,00.

Линза под радиочастотным напряжением (В): 0,2.

Температура источника (°C): 130.

Температура десольватации (°C): 400.

Расход газа на конусе (л/ч): 80.

Расход газа при десольватации (л/ч): 800.

Диапазон масс: от 60 до 1200.

Время регистрации сигнала (с): 0,4.

ЖХ/УФ/МС - способ 6.

ЖХ прибор: система СВЭЖХ Waters Acquity (или аналог), сопряженный с детектором ФМД 2996.

Колонка: Acquity UPLC CSH C18, 1,7 мкм, 130А 50×2,1 мм.

Температура колонки (°C): 50,0.

Подвижные фазы: 0,025 М HCOONH₄, pH 3 (А); ACN плюс 0,1% HCOOH (В).

Поток (мл/мин): 0,35 (разделенный при МС 1:3).

Время остановки (мин): 10.

Градиент.

Время (мин)	% А	% В
0,00	80	20
5,50	20	80
7,5	20	80
8	80	20
10	80	20

УФ-детектирование: ВРІ-детектирование (начальная длина волны, нм: 210; конечная длина волны, нм: 400; скорость регистрации, спектров/с: 20).

Вводимый объем (мкл): 2,00.

Растворитель образца: H₂O/ACN, 80/20.

ЖХ/УФ/МС - способ 7.

ЖХ прибор: система СВЭЖХ Waters Acquity (или аналог), сопряженный с детектором ФМД 2996.

Колонка: Kinetex 1,7 мкм, PFP 100А, 100×2,1 мм (Phenomenex).

Температура колонки (°C): 55,0.

Подвижные фазы: 0,025 М HCOONH₄, pH 3 (А); ACN/MeOH, 50/50 (В).

Поток (мл/мин): 0,45 (разделенный при МС 1:3).

Время остановки (мин): 10.

Градиент.

Время (мин)	% А	% В
0,0	85	15
5,0	55	45
5,5	20	80
6,5	20	80
7,0	85	15

УФ-детектирование: детектирование ВРІ (начальная длина волны, нм: 210; конечная длина волны, нм: 400; скорость регистрации, спектров/с: 20).

Вводимый объем (мкл): 2,00.

Растворитель образца: АСN.

ЖХ/УФ/МС - способ 8.

ЖХ прибор: система СВЭЖХ Waters Acquity (или аналог), сопряженный с детектором ФМД 2996.

Колонка: Kinetex 1,7 мкм, PFP 100А, 100×2,1 мм (Phenomenex).

Температура колонки (°С): 55°С.

Подвижные фазы: 0,025 М НСООН₄, рН 3 (А); АСN/МеОН, 85/15 (В).

Поток (мл/мин): 0,45 (разделенный при МС 1:3).

Время остановки (мин): 10.

Градиент.

Время (мин)	% А	% В
0,0	85	15
5,0	55	45
5,5	20	80
6,5	20	80
7,0	85	15

УФ-детектирование: ВРІ-детектирование (начальная длина волны, нм: 210; конечная длина волны, нм: 400; скорость регистрации, спектров/с: 20).

Вводимый объем (мкл): 2,00.

Растворитель образца: АСN.

ЖХ/УФ/МС - способ 9.

ЖХ прибор: система СВЭЖХ Waters Acquity (или аналог), сопряженный с детектором ФМД 2996.

Колонка: Acquity UPLC ВЕН С18, 1,7 мкм, 50×2,1 мм.

Температура колонки (°С): 40,0.

Подвижные фазы: Н₂О:АСN, 95:5, плюс (0,1% НСООН) (А); Н₂О:АСN, 5:95, плюс (0,1% НСООН) (В).

Поток (мл/мин): 1 мл/мин.

Время остановки (мин): 2.

Градиент.

Время (мин)	% А	% В
0,00	99	1
1,50	0,1	99,9
1,90	0,1	99,9
2,00	99	1

УФ-детектирование: ВРІ-детектирование (начальная длина волны, нм: 210; конечная длина волны, нм: 400; скорость регистрации, спектров/с: 20).

Вводимый объем (мкл): 1,00.

ЖХ/УФ/МС - способ 10.

ЖХ прибор: система СВЭЖХ Waters Acquity (или аналог), сопряженный с детектором ФМД 2996.

Колонка: Acquity UPLC ВЕН С18, 1,7 мкм, 50×2,1 мм.

Температура колонки (°С): 40,0.

Подвижные фазы: Н₂О:АСN, 95:5, плюс (0,1% НСООН) (А); Н₂О:АСN, 5:95, плюс (0,1% НСООН) (В).

Поток (мл/мин): 1 мл/мин.

Время остановки (мин): 4.

Градиент.

Время (мин)	% А	% В
0,00	99	1
3,50	0,1	99,9
3,90	0,1	99,9
4,00	99	1

УФ-детектирование: ВРІ-детектирование (начальная длина волны, нм: 210; конечная длина волны, нм: 400; скорость регистрации, спектров/с: 20).

Вводимый объем (мкл): 1,00.

ЖХ/УФ/МС - способ 11.

ЖХ прибор: система СВЭЖХ Waters Acquity (или аналог), сопряженный с детектором ФМД 2996.

Колонка: Phenomenex Kinetex, 1,7 мкм, С8, 100×2,1 мм.

Температура колонки (°С): 55,0.

Подвижные фазы: 25 мМ формиат аммония, рН 3 (А): АСN плюс 0,1% (В).

Поток (мл/мин): 0,5 мл/мин.

Время остановки (мин): 10.

Градиент.

Время (мин)	% А	% В
0,0	99	1
0,5	99	1
3,0	70	30
6,5	50	50
7,5	20	80
8,0	20	80
8,10	99	1
10,0	99	1

УФ-детектирование: ВРІ-детектирование (начальная длина волны, нм: 210; конечная длина волны, нм: 400; скорость регистрации, спектров/с: 20).

Вводимый объем (мкл): 1,00.

ЖХ/УФ/МС - способ 12.

ЖХ прибор: система СВЭЖХ/МС (ES⁺/ES⁻).

Acquity™ в комбинации с масс-спектрометром ZQ.

Колонка: Acquity UPLC CSH C18 (50×2,1 мм (внутренний диаметр), размер частиц 1,7 мкм).

Температура колонки (°С): 40,0.

Подвижные фазы: 0,1% (об./об.) раствор НСООН в воде (А); 0,1% (об./об.) раствор НСООН в ацетонитриле (В).

Поток (мл/мин): 1.

Время остановки (мин): 2,0.

Градиент.

Время (мин)	% А	% В
0,00	97	3
1,50	0,1	99,9
1,90	0,1	99,9
2,00	97	3

Диапазон УФ-детектирования: от 210 до 350 нм.

Частота сбора данных, Гц: 20.

Режим ввода пробы: неполная петля с переполнением иглы.

Сдвиг времени удерживания при ДМД - МС: 0,01 мин.

ЖХ/УФ/МС - способ 13.

ЖХ прибор: система СВЭЖХ/МС (ES⁺/ES⁻) Acquity™ в комбинации с масс-спектрометром Waters SQD.

Колонка: Acquity UPLC CSH C18 (50 мм×2,1 мм (внутренний диаметр), размер частиц 1,7 мкм).

Температура колонки (°С): 40,0.

Подвижные фазы: 0,1% (об./об.) раствор НСООН в воде (А); 0,1% (об./об.) раствор НСООН в ацетонитриле (В).

Поток (мл/мин): 1.

Время остановки (мин): 2,0.

Градиент.

Время (мин)	% А	% В
0,00	97	3
1,50	0,1	99,9
1,90	0,1	99,9
2,00	97	3

Диапазон УФ-детектирования: от 210 до 350 нм.

Частота сбора данных, Гц: 40.

Режим ввода пробы: неполная петля с переполнением иглы.

Сдвиг времени удерживания при ДМД - МС: 0,01 мин.

ЖХ/УФ/МС - способ 14.

ЖХ прибор: система СВЭЖХ/МС (ES⁺/ES⁻) Acquity™ в комбинации с масс-спектрометром Waters SQD2.

Колонка: Acquity UPLC CSH C18 (50 мм×2,1 мм (внутренний диаметр), размер частиц 1,7 мкм).

Температура колонки (°C): 40,0.

Подвижные фазы: 0,1% (об./об.) раствор HCOOH в воде (А); 0,1% (об./об.) раствор HCOOH в ацетонитриле (В).

Поток (мл/мин): 1.

Время остановки (мин): 2,0.

Градиент.

Время (мин)	% А	% В
0,00	97	3
1,50	0,1	99,9
1,90	0,1	99,9
2,00	97	3

Диапазон УФ-детектирования: от 210 до 350 нм. Частота сбора данных, Гц: 40.

Режим ввода пробы: неполная петля с переполнением иглы.

Сдвиг времени удерживания при ДМД-МС: 0,01 мин.

ЖХ/УФ/МС - способ 15.

ЖХ прибор: система СВЭЖХ/МС (ES⁺/ES⁻) Acquity™ в комбинации с масс-спектрометром Waters SQD2.

Колонка: Acquity UPLC VEN C18 (50 мм×2,1 мм (внутренний диаметр), размер частиц 1,7 мкм).

Температура колонки (°C): 40,0.

Подвижные фазы: H₂O плюс 0,1% водный раствор аммиака, рН 10 (А); ацетонитрил (В).

Поток (мл/мин): 1.

Время остановки (мин): 2,0.

Градиент.

Время (мин)	% А	% В
0,00	97	3
1,50	0,1	99,9
1,90	0,1	99,9
2,00	97	3

Диапазон УФ-детектирования: от 210 до 350 нм.

Частота сбора данных, Гц: 40.

Режим ввода пробы: неполная петля с переполнением иглы.

Время регистрации сигнала: 0,10 с.

ЖХ/УФ/МС - способ 16.

ЖХ прибор: система СВЭЖХ/ФМД/МС Acquity™ в комбинации с масс-спектрометром Waters SQD.

Колонка: Acquity UPLC VEN C18 (50 мм×2,1 мм (внутренний диаметр), размер частиц 1,7 мкм).

Температура колонки (°C): 40,0.

Подвижные фазы: 10 мМ водный раствор бикарбоната аммония, доведенный до рН 10 аммиаком (А); ацетонитрил (В).

Поток (мл/мин): 1.

Время остановки (мин): 2,0.

Градиент.

Время (мин)	% А	% В
0,00	97	3
1,50	0,1	99,9
1,90	0,1	99,9
2,00	97	3

Диапазон УФ-детектирования: от 210 до 350 нм.

Частота сбора данных, Гц: 40.

Режим ввода пробы: неполная петля с переполнением иглы.

Время регистрации сигнала: 0,10 с.

Аналитическая хиральная ЖХВД для хиральных соединений.

Энантиомерный избыток хиральных соединений определяли посредством анализа хиральной ЖХВД на система ЖХВД Agilent 1100, оборудованной 6-позиционным переключателем, ДМД и CD детекторами. Использовали следующие способы.

Способ А1: колонка: Chiralpak AD-H (25×0,46 см), 5 мкм; подвижная фаза: н-гексан/(2-пропанол плюс 0,1% изопропиламин) 75/25% (об./об.); скорость потока: 1,0 мл/мин; ДМД: 220 нм.

Способ А2: колонка: Whelk O-1 (R,R) (25×0,46 см), 5 мкм; подвижная фаза: н-гексан/(этанол/метанол, 1/1) 40/60% (об./об.); скорость потока: 1,0 мл/мин; ДМД: 220 нм.

Способ А3: колонка: Chiralpak IA (25×0,46 см), 5 мкм; подвижная фаза: н-гексан/(2-пропанол/метанол, 1/1) 60/40% (об./об.); скорость потока: 1,0 мл/мин; ДМД: 220 нм.

Способ А4: колонка: Chiralpak IC (25×0,46 см), 5 мкм; подвижная фаза: н-гексан/(2-пропанол/метанол, 1/1, плюс 0,1% изопропиламин) 90/10% (об./об.); скорость потока: 1,0 мл/мин; ДМД: 220 нм.

Способ А5: колонка: Chiralpak AD-H (25×0,46 см), 5 мкм; подвижная фаза: н-гексан/(2-пропанол плюс 0,1% изопропиламин) 80/20% (об./об.); скорость потока: 1,0 мл/мин; ДМД: 220 нм; CD: 240 нм.

Способ А6: колонка: Whelk O-1 (R,R) (25×0,46 см), 10 мкм; подвижная фаза: н-гексан/(2-пропанол плюс 0,1% изопропиламин) 40/60% (об./об.); скорость потока: 1,0 мл/мин; ДМД: 220 нм.

Способ А7: колонка: Whelk O-1 (R,R) (25×0,46 см), 10 мкм; подвижная фаза: н-гексан/(этанол/дихлорметан, 9/1, плюс 0,1% изопропиламин) 40/60% (об./об.); скорость потока: 1,0 мл/мин; ДМД: 280 нм.

Способ А8: колонка: Whelk O-1 (R,R) (25×0,46 см), 5 мкм; подвижная фаза: н-гексан/(этанол/дихлорметан, 9/1, плюс 0,1% изопропиламин) 70/30% (об./об.); скорость потока: 1,0 мл/мин; ДМД: 280 нм.

Способ А9: колонка: Chiralpak IC (25×0,46 см), 5 мкм; подвижная фаза: н-гексан/(этанол плюс 0,1% изопропиламин) 70/30% (об./об.); скорость потока: 0,8 мл/мин; ДМД: 220 нм.

Способ А10: колонка: Chiralpak AS-H (25×0,46 см), 5 мкм; подвижная фаза: н-гексан/(2-пропанол/метанол плюс 0,1% изопропиламин) 85/15% (об./об.); скорость потока: 1,0 мл/мин; ДМД: 220 нм.

Способ А11: колонка: Chiralpak AD-H (25×0,46 см), 5 мкм; подвижная фаза: н-гексан/(этанол/метанол, 1/1, плюс 0,1% изопропиламин) 80/20% (об./об.); скорость потока: 0,8 мл/мин; ДМД: 220 нм.

Способ А12: колонка: Chiralpak AD-H (25×0,46 см), 5 мкм; подвижная фаза: н-гексан/(этанол плюс 0,1% изопропиламин) 75/25% (об./об.); скорость потока: 0,8 мл/мин; ДМД: 220 нм.

Способ А13: колонка: Whelk O-1 (R,R) (25×0,46 см), 10 мкм; подвижная фаза: н-гексан/(этанол/метанол, 1/1, плюс 0,1% изопропиламин) 75/25% (об./об.); скорость потока: 1,0 мл/мин; ДМД: 220 нм.

Способ А14: колонка: Whelk O-1 (R,R) (25×0,46 см), 10 мкм; подвижная фаза: н-гексан/(этанол плюс 0,1% изопропиламин) 50/50% (об./об.); скорость потока: 0,8 мл/мин; ДМД: 220 нм.

Способ А15: колонка: Chiralpak IC (25×0,46 см), 5 мкм; подвижная фаза: н-гексан/(2-пропанол/метанол, 1/1, плюс 0,1% изопропиламин) 60/40% (об./об.); скорость потока: 1,0 мл/мин; ДМД: 220 нм.

Способ А16: колонка: Chiralpak AD-H (25×0,46 см), 5 мкм; подвижная фаза: н-гексан/(этанол плюс 0,1% изопропиламин) 80/20% (об./об.); скорость потока: 1,0 мл/мин; ДМД: 220 нм.

Условия препаративной обращенно-фазовой ЖХВД.

Препаративная ЖХВД - способ 1.

Масс-детектор Waters Micromass ZQ/устройство отбора образцов 2767.

Фотодиодный матричный детектор 2996.

Колонка: XTerra Prep MS C18 (5 мкм, 19×150 мм, Waters).

Скорость потока 20 мл/мин с МС детектированием.

Длина волны УФ: 254 нм.

Подвижная фаза: растворитель А (вода:MeCN:HCOOH, 95:5:0,05); растворитель В (вода:MeCN:HCOOH, 5:95:0,05).

Градиент.

Время (мин)	% А	% В
0,00	100,0	0,00
1,00	100	0,00
10,00	0,00	100,00
11,00	0,00	100,00
12,00	100,0	0,00

Препаративная ЖХВД - способ 2.

Колонка: Waters Symmetry Prep C18, 17 мкм, 19×300.

Поток: 20 мл/мин.

Подвижная фаза: 90% H₂O, 10% ацетонитрила, 0,05% TFA (А); 10% H₂O, 90% ацетонитрила, 0,05% TFA (В).

Градиент.

Время (мин)	% А	% В
0,00	95	5
2,5	95	5
22	0	100
30	0	100

Препаративная ЖХВД - способ 3.

Масс-детектор Waters Micromass ZQ/устройство отбора образцов 2767.

Фотодиодный матричный детектор: 2996.

Колонка: XTERRA Prep MS C18, 10 мкм, 19×300.

Поток: 20 мл/мин.

Подвижные фазы: H₂O, 0,1% TFA (А); ацетонитрил, 0,1% TFA (В).

Градиент.

Время (мин)	% А	% В
0,00	90	10
2	90	10
23	0	100
30	0	100

Кондиционирование.

Время (мин)	% А	% В
30,5	90	10
32	90	10

Препаративная ЖХВД - способ 4.

Система Waters Fractionlunx с масс-детектором ZQ.

Колонка: XSelect CSH Prep. C18, 5 мкм, OBD, 30×100 мм.

Скорость потока: 43 мл/мин.

Длина волны УФ: от 210 до 350 нм.

Режим ионизации: положительная ионизация электрораспылением (ES⁺).

Подвижная фаза: растворитель А (H₂O плюс 0,1% HCOOH); растворитель В (ацетонитрил).

Градиент.

Время (мин)	% А	% В
0,00	97,0	3,0
10,00	50,0	50,0
10,5	0,0	100,0
14,5	0,0	100,0
15,0	97,0	3,0

Хиральная препаративная ЖХВД для хиральных соединений.

Хиральное разделение проводили с использованием полупрепаративной системы Waters 600 или полупрепаративной системы Agilent 1100. Условия указаны в примерах.

В тех случаях, когда не описано получение исходных веществ, они имеются в продаже, известны из литературных источников или легко могут быть получены специалистами в данной области техники с использованием стандартных методик.

Флэш-хроматографию проводят с использованием системы ЖХСД Isolera (производства Biotage), используя упакованные силикагелем картриджи или картриджи с обращенной фазой (поставляемые Biotage).

Многие соединения, описанные в следующих примерах, получают из стереохимически чистых исходных веществ, например с 95% ee (энантиомерный избыток).

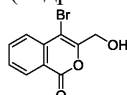
Стереохимию соединений по примерам, где указано, устанавливают исходя из того, что абсолютная конфигурация стереоцентров исходных веществ сохраняется в условиях любых последующих реакций.

В методиках, которые следуют далее, после каждого исходного вещества иногда дана ссылка на номер соединения. Она дается исключительно в помощь специалисту в области химии. Необязательно, чтобы исходное вещество было получено из партии, на которую дана ссылка.

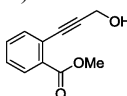
Когда делается ссылка на применение "подобной" или "аналогичной" методики, как будет понятно специалистам в данной области техники, такая методика может включать незначительные изменения, например температуру реакции, количество реагента/растворителя, время реакции, условия обработки или условия хроматографической очистки.

Получение промежуточных соединений

Промежуточное соединение A1. 4-Бром-3-(гидроксиметил)-1Н-изохромен-1-он



Стадия 1. Метил-2-(3-гидроксипроп-1-инил)бензоат (промежуточное соединение 1.1)



Метил-2-йодбензоат (25 г; 95 ммоль), проп-2-ин-1-ол (8,02 г; 143 ммоль) и ТЕА (26,6 мл; 191 ммоль) добавляли в деаэрированную смесь Pd(PPh₃)₄ (0,220 г; 0,191 ммоль), йодида меди(I) (0,073 г; 0,382 ммоль) в DMF (60 мл). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и затем при 40°C в течение ночи. Реакционную смесь вливали в EtOAc (600 мл) и промывали рассолом (600 мл).

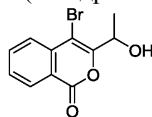
Органическую фазу затем концентрировали и темное масло промывали Et₂O (600 мл). Смесь фильтровали и затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде темно-коричневого масла (13,0 г). Это соединение использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки и определения характеристик.

СВЭЖХ-МС: 1,53 мин; [M+H-18]⁺; (способ 4).

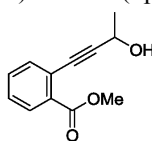
Стадия 2. 4-Бром-3-(гидроксиметил)-1Н-изохромен-1-он.

Метил-2-(3-гидроксипроп-1-инил)бензоат (промежуточное соединение 1.1; 6 г; 31,5 ммоль), бромид меди(II) (14,09 г; 63,1 ммоль) и пиридин (5,10 мл; 63,1 ммоль) подвергали взаимодействию в дефлегмируемом ацетонитриле (100 мл) в течение 1 ч. Растворитель затем удаляли под вакуумом и неочищенное вещество промывали DCM (200 мл) и отфильтровывали. Полученный неочищенный продукт очищали на колонке с диоксидом кремния, 100 г, градиентом DCM и Et₂O до указанного в заголовке соединения (2,5 г; 31%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.21 (dd, 1H), 7.94-8.05 (m, 1H), 7.77-7.90 (m, 1H), 7.64-7.76 (m, 1H), 5.71 (t, J=6,39 Гц, 1H), 4.54 (d, J=6,17 Гц, 2H). СВЭЖХ-МС: 3,16 мин; [M+H]⁺; (способ 5).

Промежуточное соединение A2. 4-Бром-3-(1-гидроксиэтил)-1Н-изохромен-1-он



Стадия 1. Метил-2-(3-гидроксибут-1-инил)бензоат (промежуточное соединение 2.1)



Pd(PPh₃)₄ (1,9 г; 0,006 экв.) и CuI (2,6 г; 0,05 экв.) суспендировали в DMF (350 мл). В атмосфере азота добавляли метил-2-йодбензоат (70,8 г; 1 экв.), бут-3-ин-2-ол (32 мл; 1,5 экв.), ТЕА (75 мл; 2 экв.), и смесь перемешивали при 60°C в течение 6 ч и при комнатной температуре в течение ночи. Осажденное

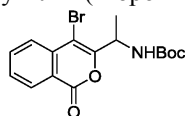
твердое вещество отфильтровывали, маточный раствор разбавляли насыщенным водным раствором NaCl и экстрагировали EtOAc (дважды). Собранные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневатого густого масла (47,7 г).

Стадия 2. 4-Бром-3-(1-гидроксиэтил)-1H-изохромен-1-он.

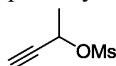
Метил-2-(3-гидроксибут-1-инил)бензоат (промежуточное соединение 2.1; 20,6 г; 100,98 ммоль) растворяли в DCE (200 мл), добавляли CuBr₂ (45 г; 201,96 ммоль) и гидрохлорид дициклогексиламина (2,2 г; 10,1 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали в атмосфере азота до 65°C в течение 2 ч. Смесь, таким образом, фильтровали через набивку из целита (Celite®) и промывали DCM. Маточный раствор концентрировали под вакуумом и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (Hex/EtOAc, 8:2). Твердый остаток растирали с Hex/Et₂O (1:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого порошка (8,7 г; 32%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.20 (d, J=7,50 Гц, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.85 (d, J=8,38 Гц, 1H), 7.71 (m, 1H), 5.66 (d, J=5,29 Гц, 1H), 5.12 (m, 1H), 1.38 (d, J=6,62 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 1,83 мин, 267 [M+H]⁺; (способ 1).

Промежуточное соединение А3. трет-Бутил-1-(4-бром-1-оксо-1H-изохромен-3-ил)этилкарбамат

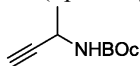


Стадия 1. Бут-3-ин-2-илметансульфонат (промежуточное соединение 3.1)



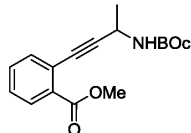
Бут-3-ин-2-ол (25 мл; 317 ммоль) растворяли в DCM (6 об.) в атмосфере азота. Добавляли TEA (66 мл; 475,5 ммоль) и смесь охлаждали до 5°C. По каплям добавляли метансульфонилхлорид (29 мл; 380,4 ммоль). Реакционную смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры и перемешивание продолжали в течение ночи. Реакционную смесь затем вливали в воду и экстрагировали DCM (дважды). Собранные органические фазы промывали насыщенным раствором NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде густого масла (34 г).

Стадия 2. трет-Бутил-бут-3-ин-2-илкарбамат (промежуточное соединение 3.2)



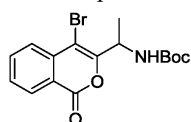
Бут-3-ин-2-илметансульфонат (промежуточное соединение 3.1; 34 г) интенсивно перемешивали в 28-30% водном NH₄OH (31 мл) в течение ночи при комнатной температуре, добавляли DCM (200 мл) и фазы разделяли. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Оставшуюся органическую фазу нагревали до 40°C до тех пор, пока пары больше не давали положительной реакции на щелочную пробу. В раствор добавляли TEA (47,7 мл) и ди-трет-бутилдикарбонат (50 г; 1 экв.) и оставляли при перемешивании в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили водой и продукт экстрагировали DCM. Собранные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (26,3 г; 68%).

Стадия 3. Метил-2-(3-(трет-бутоксикарбониламино)бут-1-инил)бензоат (промежуточное соединение 3.3)



Pd(Ph₃P)₄ (683 мг; 0,591 ммоль), CuI (938 мг; 49,2 ммоль), метил-2-йодбензоат (25,8 г; 98,49 ммоль), трет-бутил-бут-3-ин-2-илкарбамат (промежуточное соединение 3.2; 25 г; 147,75 ммоль) в DMF (30 мл) и Et₃N (27 мл) перемешивали в DMF (125 мл) и смесь нагревали до 60°C в атмосфере азота в течение 12 ч. Смесь гасили водой и продукт экстрагировали EtOAc. Собранные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (Hex/EtOAc, 9:1) с получением указанного в заголовке соединения (15,3 г; 51%).

Стадия 4. трет-Бутил-1-(4-бром-1-оксо-1H-изохромен-3-ил)этилкарбамат

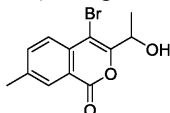


Метил-2-(3-(трет-бутоксикарбониламино)бут-1-инил)бензоат (промежуточное соединение 3.3; 5,6 г;

18,48 ммоль) растворяли в DCE (110 мл) в атмосфере N₂; добавляли гидрохлорид дициклогексиламина (401 мг; 1,85 ммоль) и CuBr₂ (8,3 г; 37 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч и при комнатной температуре в течение ночи. Смесь затем фильтровали через набивку из целита (Celite®), промывали DCM и маточные растворы концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/EtOAc, 8:2) и полученный твердый остаток растирали с гексаном (4 об.) и Et₂O (несколько капель) с получением указанного в заголовке соединения (2,3 г; 34%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.19 (d, J=7,72 Гц, 1H), 7.92-8.06 (m, 1H), 7.83 (d, J=7,94 Гц, 1H), 7.65-7.75 (m, 1H), 7.58 (d, J=5,73 Гц, 1H), 4.76-5.13 (m, 1H), 1.12-1.49 (m, 12H). СВЭЖХ-МС (способ 1).

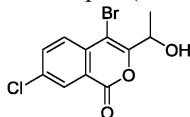
Промежуточное соединение А4. 4-Бром-3-(1-гидроксиэтил)-7-метил-1H-изохромен-1-он



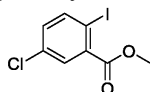
Следуя методике, используемой для синтеза промежуточного соединения А2, из метил-2-йод-5-метил-бензоата (2,0 г; 7,2 ммоль) и бут-3-ин-2-ола (0,850 мл; 10,87 ммоль) получали указанное в заголовке соединение (1,04 г; 3,67 ммоль; 53%).

СВЭЖХ-МС: 0,96 мин; 283,1-285,1 [M+H]⁺; способ 13.

Промежуточное соединение А5. 4-Бром-7-хлор-3-(1-гидроксиэтил)-1H-изохромен-1-он



Стадия 1. Метил-5-хлор-2-йодбензоат (промежуточное соединение А5.1)



Раствор 5-хлор-2-йодбензойной кислоты (3,0 г; 10,62 ммоль), SOCl₂ (12 мл) и DMF (0,6 мл) осторожно нагревали с помощью струйной воздушной сушилки до тех пор, пока смесь не становилась гомогенной (15 мин). Раствор выдерживали при 23°C в течение дополнительных 30 мин и затем раствор концентрировали. К неочищенному остатку добавляли MeOH (24 мл) и раствор выдерживали при 23°C в течение 30 мин. Раствор концентрировали и остаток очищали посредством флэш-хроматографии на картридже Biotage с силикагелем (от циклогексана до смеси циклогексан:EtOAc, 85:15) с получением метил-5-хлор-2-йодбензоата (3,02 г; 10,20 ммоль; 96%).

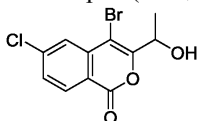
СВЭЖХ-МС: 1,17 мин; 296,6 [M+H]⁺; способ 12.

Стадия 2.

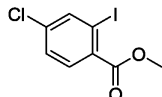
Следуя методике, используемой для синтеза промежуточного соединения А2, из метил-5-хлор-2-йодбензоата (промежуточное соединение А5.1; 3,02 г; 10,18 ммоль) и бут-3-ин-2-ола (1,2 мл; 15,28 ммоль) получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (1,4 г; 4,61 ммоль).

СВЭЖХ-МС: 0,97 мин; 302,7-304,7 [M+H]⁺; способ 12.

Промежуточное соединение А6. 4-Бром-6-хлор-3-(1-гидроксиэтил)-1H-изохромен-1-он



Стадия 1. Метил-4-хлор-2-йодбензоат (промежуточное соединение А6.1)



Следуя методике, используемой для синтеза промежуточного соединения А5.1, из 4-хлор-2-йодбензойной кислоты (2,00 г; 7,08 ммоль) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (2,07 г; 6,98 ммоль; 99%).

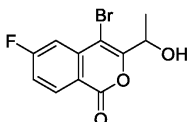
СВЭЖХ-МС: 1,20 мин; 297,0 [M+H]⁺; способ 13.

Стадия 2.

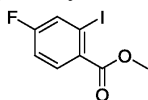
Следуя методике, используемой для синтеза промежуточного соединения А2, из метил-4-хлор-2-йодбензоата (промежуточное соединение А6.1; 2,07 г; 6,98 ммоль) и бут-3-ин-2-ола (0,821 мл; 10,47 ммоль) получали указанное в заголовке соединение в виде бежевого твердого вещества (1,388 г; 4,58 ммоль)

СВЭЖХ-МС: 1,00 мин; 303,0-305,0 [M+H]⁺; способ 13.

Промежуточное соединение А7. 4-Бром-6-фтор-3-(1-гидроксиэтил)-1Н-изохромен-1-он



Стадия 1. Метил-4-фтор-2-йодбензоат (промежуточное соединение А7.1)



Следуя методике, используемой для синтеза промежуточного соединения А5.1, из 4-фтор-2-йодбензойной кислоты, метил-4-фтор-2-йодбензоата получали (промежуточное соединение А7.1; 1,153 г; 4,11 ммоль; 99%).

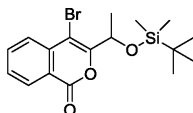
СВЭЖХ-МС: 1,09 мин; 281,0 [M+H]⁺; способ 13.

Стадия 2.

Следуя методике, используемой для синтеза промежуточного соединения А2, из метил-4-фтор-2-йодбензоата (промежуточное соединение А7.1; 1,153 г; 4,11 ммоль) и бут-3-ин-2-ола (0,484 мл; 6,176 ммоль) получали указанное в заголовке соединение (1 г; 3,48 ммоль).

СВЭЖХ-МС: 0,89 мин; 287,0-289,0 [M+H]⁺; способ 13.

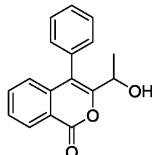
Промежуточное соединение А8. 4-Бром-3-(1-(трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1Н-изохромен-1-он



4-Бром-3-(1-гидроксиэтил)-1Н-изохромен-1-он (промежуточное соединение А2; 5 г; 18,658 ммоль) растворяли в DCM (50 мл); добавляли имидазол (2,54 г; 37,3 ммоль) и трет-бутил(хлор)диметилсилан (5,624 г; 37,3 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь промывали рассолом, органическую фазу сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного вещества, которое очищали посредством флэш-хроматографии на колонке Biotage с силикагелем (от смеси циклогексан:EtOAc, 95:5 до 60:40), получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (6,5 г; 16,97 ммоль; 91%).

СВЭЖХ-МС: 1,58 мин; 383,3-385,3 [M+H]⁺; способ 13.

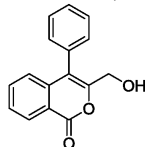
Промежуточное соединение В1. 3-(1-Гидроксиэтил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он



4-Бром-3-(1-гидроксиэтил)-1Н-изохромен-1-он (промежуточное соединение А2; 0,77 г; 2,88 ммоль), фенилбороновую кислоту (0,63 г; 5,18 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,199 г; 0,173 ммоль) и Cs₂CO₃ (1,49 г; 4,6 ммоль) растворяли в DMF (10,7 мл) и нагревали с помощью микроволнового излучения при 120°C в течение 20 мин. Реакционную смесь затем разбавляли AcOEt (100 мл) и фильтровали. Органическую фазу промывали дважды 0,5 М водным HCl, дважды водой, насыщенным NaHCO₃ и один раз насыщенным водным NaCl. Полученную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество в конце очищали на картридже Biotage Ultra Si, 50 g, в градиенте гексана и EtOAc. Указанное в заголовке соединение получали в виде темно-розового твердого вещества (0,53 г; 1,99 ммоль; 69,3%).

СВЭЖХ-МС: 1,83 мин; 267 [M+H]⁺; способ 1.

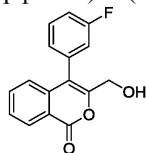
Промежуточное соединение В2. 3-(Гидроксиметил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению промежуточного соединения В1, начиная с 4-бром-3-(гидроксиметил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение А1; 0,8 г; 3,14 ммоль), фенилбороновой кислоты (0,467 г; 3,83 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,181 г; 0,379 ммоль) и Cs₂CO₃ (3,29 г; 10,11 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (210 мг; 36%).

СВЭЖХ-МС: 1,80 мин; 271 [M+H]⁺; способ 4.

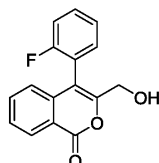
Промежуточное соединение В3. 4-(3-Фторфенил)-3-(гидроксиметил)-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению промежуточного соединения В2 с использованием 4-бром-3-(гидроксиметил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение А1; 0,5 г; 1,960 ммоль), 3-фторфенилбороновой кислоты (0,4 г; 2,86 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,136 г; 0,118 ммоль) и Cs₂CO₃ (0,96 г; 2,94 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (0,21 г; 40%).

СВЭЖХ-МС: 1,80 мин; 271 [M+H]⁺; способ 4.

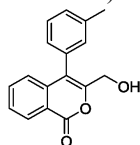
Промежуточное соединение В4. 4-(2-Фторфенил)-3-(гидроксиметил)-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению промежуточного соединения В2 с использованием 4-бром-3-(гидроксиметил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение А1; 0,6 г; 2,352 ммоль), 2-фторфенилбороновой кислоты (0,494 г; 3,53 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,136 г; 0,118 ммоль) и Cs₂CO₃ (0,77 г; 2,35 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (0,21 г; 33%).

СВЭЖХ-МС: 1,80 мин; 271 [M+H]⁺; способ 4.

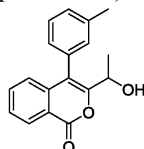
Промежуточное соединение В5. 3-(Гидроксиметил)-4-мета-толил-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению промежуточного соединения В2 с использованием 4-бром-3-(гидроксиметил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение А1; 0,5 г; 1,96 ммоль), мета-толилбороновой кислоты (0,400 г; 2,94 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,113 г; 0,098 ммоль) и Cs₂CO₃ (0,64 г; 1,96 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (0,21 г; 40%).

СВЭЖХ-МС: 1,89 мин; 267 [M+H]⁺; способ 4.

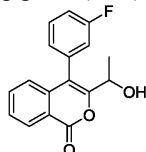
Промежуточное соединение В6. 3-(1-Гидроксиэтил)-4-мета-толил-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению промежуточного соединения В1 с использованием 4-бром-3-(1-гидроксиэтил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение А2; 0,52 г; 1,93 ммоль), мета-толилбороновой кислоты (0,45 г; 3,28 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,11 г; 0,096 ммоль) и Cs₂CO₃ (0,81 г; 2,5 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (0,3 г; 55%).

СВЭЖХ-МС: 5,18 мин; 281 [M+H]⁺; способ 5.

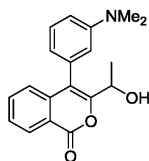
Промежуточное соединение В7. 4-(3-Фторфенил)-3-(1-гидроксиэтил)-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению промежуточного соединения В1 с использованием 4-бром-3-(1-гидроксиэтил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение А2; 0,8 г; 2,97 ммоль), 3-фторфенилбороновой кислоты (0,62 г; 4,46 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,17 г; 0,149 ммоль) и Cs₂CO₃ (0,97 г; 2,9 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (0,39 г; 46%).

СВЭЖХ-МС: 1,85 мин; 285 [M+H]⁺; способ 5.

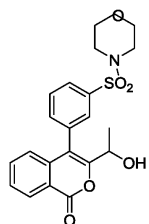
Промежуточное соединение В8. 4-(3-(Диметиламино)фенил)-3-(1-гидроксиэтил)-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению промежуточного соединения В1 с использованием 4-бром-3-(1-гидроксиэтил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение А2; 0,5 г; 1,86 ммоль), 3-(диметиламино)фенилбороновой кислоты (0,46 г; 2,79 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,11 г; 0,093 ммоль) и Cs₂CO₃ (0,78 г; 2,41 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (0,2 г; 35%).

СВЭЖХ-МС: 1,87 мин; 350 [M+H]⁺; способ 4.

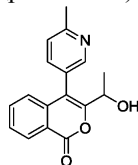
Промежуточное соединение В9. 3-(1-Гидроксиэтил)-4-(3-(морфолиносulфонил)фенил)-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению промежуточного соединения В1 с использованием 4-бром-3-(1-гидроксиэтил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение А2; 0,3 г; 1,11 ммоль), 3-(4-морфолиносulфонил)фенилбороновой кислоты (0,45 г; 1,67 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,064 г; 0,056 ммоль) и Cs₂CO₃ (0,47 г; 1,45 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (0,163 г; 35%).

СВЭЖХ-МС: 1,70 мин; 416 [M+H]⁺; способ 4.

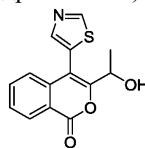
Промежуточное соединение В10. 3-(1-Гидроксиэтил)-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению промежуточного соединения В1 с использованием 4-бром-3-(1-гидроксиэтил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение А2; 0,55 г; 2,04 ммоль), 6-метилпиридин-3-илбороновой кислоты (0,550 г; 2,0 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,118 г; 0,102 ммоль) и Cs₂CO₃ (1,06 г; 3,27 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (0,163 г; 28%).

СВЭЖХ-МС: 1,25 мин; 282 [M+H]⁺; способ 4.

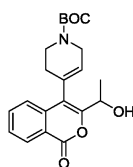
Промежуточное соединение В11. 3-(1-Гидроксиэтил)-4-(тиазол-5-ил)-1Н-изохромен-1-он



4-Бром-3-(1-гидроксиэтил)-1Н-изохромен-1-он (промежуточное соединение А2; 0,1 г; 0,372 ммоль), 6-метил-2-(тиазол-5-ил)-1,3,6,2-диоксазаборокан-4,8-дион (0,134 г; 0,56 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,021 г; 0,019 ммоль) и Cs₂CO₃ (0,182 г; 0,56 ммоль) в DMF (1 мл) нагревали с помощью микроволнового излучения при 120°C в течение 1 ч 15 мин. Затем добавляли дополнительное количество 6-метил-2-(тиазол-5-ил)-1,3,6,2-диоксазаборокан-4,8-диона (0,134 г; 0,56 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,021 г; 0,019 ммоль) и Cs₂CO₃ (0,182 г; 0,56 ммоль) и затем полученную смесь подвергали взаимодействию в течение 5 ч при 100°C. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке Biotage SNAP C18, 30 г, (фаза А: вода 95%, АСN 4,9%, муравьиная кислота 0,1%; фаза В: АСN 99,9%, муравьиная кислота 0,1%) с получением указанного в заголовке соединения (102 мг).

СВЭЖХ-МС: 1,48 мин; 274 [M+H]⁺; способ 4.

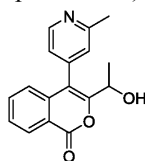
Промежуточное соединение В12. трет-Бутил-4-(3-(1-гидроксиэтил)-1-оксо-1Н-изохромен-4-ил)-5,6-дигидро-пиридин-1(2Н)-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению промежуточного соединения В1 с использованием 4-бром-3-(1-гидроксиэтил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение А2; 0,55 г; 2,04 ммоль), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (0,79 г; 2,55 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (118 мг; 0,102 ммоль) и Cs₂CO₃ (1,0 г; 3,27 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (0,135 г; 18%) в виде желтоватого масла.

СВЭЖХ-МС: 1,91 мин; 371 [M+H]⁺; способ 4.

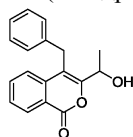
Промежуточное соединение В13. 3-(1-Гидроксиэтил)-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению промежуточного соединения В1 с использованием 4-бром-3-(1-гидроксиэтил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение А2; 0,5 г; 1,86 ммоль), 2-метилпиридин-4-илбороновой кислоты (0,38 г; 2,79 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,107 г; 0,093 ммоль) и Cs₂CO₃ (0,78 г; 2,41 ммоль). Неочищенное вещество очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке Biotage SNAP C18, 30 г (фаза А: вода 95%, ACN 4,9%, муравьиная кислота 0,1%; фаза В: ACN 99,9%, муравьиная кислота 0,1%) с получением указанного в заголовке соединения (0,25 г; 48%).

СВЭЖХ-МС: 1,20 мин; 282 [M+H]⁺; способ 4.

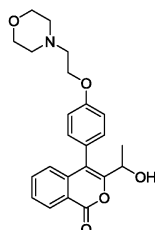
Промежуточное соединение В14. 4-Бензил-3-(1-гидроксиэтил)-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению промежуточного соединения В1 с использованием 3-(1-гидроксиэтил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение А2; 0,6 г; 2,23 ммоль), 2-бензил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,730 г; 3,3 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,129 г; 0,111 ммоль) и Cs₂CO₃ (1,07 г; 3,12 ммоль) с получением указанного в заголовке неочищенного соединения (0,62 г), которое использовали без какой-либо дополнительной очистки.

СВЭЖХ-МС: 1,82 мин; 281 [M+H]⁺; способ 4.

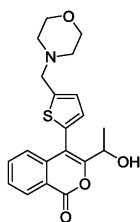
Промежуточное соединение В15. 3-(1-Гидроксиэтил)-4-(4-(2-морфолиноэтокси)фенил)-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению промежуточного соединения В1 с использованием 4-бром-3-(1-гидроксиэтил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение А2; 0,36 г; 1,35 ммоль), 4-(2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)этил)морфолина (0,45 г; 1,35 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,078 г; 0,068 ммоль) и Cs₂CO₃ (0,53 г; 1,6 ммоль). Неочищенное вещество фильтровали, разбавляли 1 М водным HCl (3 мл) и очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке Biotage SNAP C18, 120 г (фаза А: вода 95%, ACN 4,9%, муравьиная кислота 0,1%; фаза В: ACN 99,9%, муравьиная кислота 0,1%) с получением указанного в заголовке соединения (0,179 г; 33%).

СВЭЖХ-МС: 1,36 мин; 396 [M+H]⁺; способ 4.

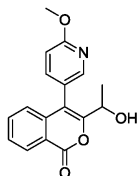
Промежуточное соединение В16. 3-(1-Гидроксиэтил)-4-(5-(морфолинометил)тиофен-2-ил)-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению промежуточного соединения В1 с использованием 4-бром-3-(1-гидроксиэтил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение А2; 0,4 г; 1,49 ммоль), 4-((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-ил)метил)морфолина (0,598 г; 1,93 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,086 г; 0,074 ммоль) и Cs₂CO₃ (0,678 г; 2,1 ммоль). Неочищенное вещество очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке Biotage SNAP C18, 60 г (фаза А: вода 95%, АСN 4,9%, муравьиная кислота 0,1%; фаза В: АСN 99,9%, муравьиная кислота 0,1%) с получением указанного в заголовке соединения (0,26 г; 48%).

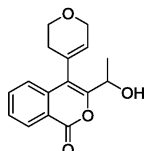
СВЭЖХ-МС: 1,21 мин; 372 [M+H]⁺; способ 4.

Промежуточное соединение В17. 3-(1-Гидроксиэтил)-4-(6-метоксипиридин-3-ил)-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению промежуточного соединения В1 с использованием 4-бром-3-(1-гидроксиэтил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение А2; 0,6 г; 2,23 ммоль), 6-метоксипиридин-3-илбороновой кислоты (0,443 г; 2,90 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,206 г; 0,178 ммоль) и Cs₂CO₃ (1,02 г; 3,1 ммоль). Неочищенное вещество очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке Biotage SNAP C18, 30 г (фаза А: вода 95%, ацетонитрил 4,9%, муравьиная кислота 0,1%; фаза В: ацетонитрил 99,9%, муравьиная кислота 0,1%) с получением указанного в заголовке соединения (0,25 г; 38%). СВЭЖХ-МС: 1,69 мин; 298 [M+H]⁺; способ 4.

Промежуточное соединение В18. 4-(3,6-Дигидро-2Н-пиран-4-ил)-3-(1-гидроксиэтил)-1Н-изохромен-1-он

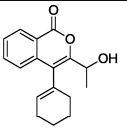
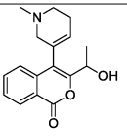
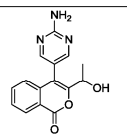
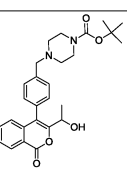


Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению промежуточного соединения В1 с использованием 4-бром-3-(1-гидроксиэтил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение А2; 0,50 г; 1,86 ммоль), 2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,51 г; 2,42 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,11 г; 0,093 ммоль) и Cs₂CO₃ (0,30 мг; 0,93 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (0,13 г; 26%) в виде оранжевого масла.

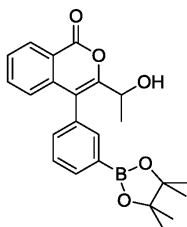
СВЭЖХ-МС: 1,52 мин; 273 [M+H]⁺; способ 4.

Промежуточные соединения В19-23, 32-33, находящиеся в таблице ниже, могут быть получены, начиная с промежуточного соединения А2 и подходящего реагента, указанного ниже, посредством методов, аналогичных получению соединения В1.

Промежуточное соединение	Название и структура молекулы		Реагент	СВЭЖХ-МС
В19	формат 3-(1-гидроксиэтил)-4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-она		1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин	Rt (время удерживания) = 1,16 мин; 285,9 [M+H] ⁺ ; способ 4
В20	формат (1-гидроксиэтил)-4-(4-(морфолинометил)фенил)-1Н-изохромен-1-она		4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)морфолин	Rt=1,28 мин; 368,9 [M+H] ⁺ ; способ 4

B22	4-циклогексенил-3-(1-гидроксиэтил)-1H-изохромен-1-он		2-циклогексенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан	Rt=1,96 мин; 270,9 [M+H] ⁺ ; способ 4
B23	гидрохлорид 3-(1-гидроксиэтил)-4-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1H-изохромен-1-она		1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин	Rt=0,42 мин; 286,1 [M+H] ⁺ ; способ 9
B32	4-(2-аминопиримидин-5-ил)-3-(1-гидроксиэтил)-1H-изохромен-1-он		2-аминопиримидин-5-илбороновая кислота	Rt=1,31 мин; 284 [M+H] ⁺ ; способ 4
B33	<i>tert</i> -бутил-4-(4-(3-(1-гидроксиэтил)-1-оксо-1H-изохромен-4-ил)бензил)-пиперазин-1-карбоксилат		<i>tert</i> -бутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-бензил)пиперазин-1-карбоксилат	Rt=1,56 мин; 465 [M+H] ⁺ ; способ 4

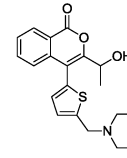
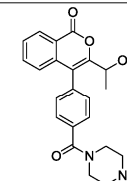
Промежуточное соединение B24. 3-(1-Гидроксиэтил)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)фенил)-1H-изохромен-1-он



4-Бром-3-(1-гидроксиэтил)-1H-изохромен-1-он (промежуточное соединение A2; 4,05 г; 15,05 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)фенил)-1,3,2-диоксаборолан (промежуточное соединение G2; 5 г; 15,05 ммоль), X-Phos-Pd-G2 (1,184 г; 1,505 ммоль) и K₃PO₄ H₂O (9,81 г; 30,1 ммоль) диспергировали в THF (42 мл) и дезоксигенировали в атмосфере аргона, затем добавляли воду (42 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли AcOEt (250 мл) и промывали 0,2 М водным HCl (250 мл), один раз насыщенным водным NaCl, сушили над Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с использованием картриджа Biotage 100 g +50 g SNAP в градиенте гексана и AcOEt с получением указанного в заголовке соединения (5,4 г; 91%) в виде темного масла.

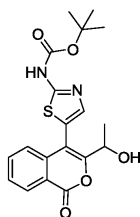
СВЭЖХ-МС: 1,19 мин; 377,2 [(M-H₂O)+H]⁺; способ 9.

Промежуточные соединения B25-30, 35, 36, 43, 50, 51 и 57, находящиеся в таблице ниже, могут быть получены, начиная с промежуточного соединения A2 и подходящего реагента, указанного ниже, с использованием методов, аналогичных получению соединения B24.

Промежуточное соединение	Название и структура молекулы		Реагент	СВЭЖХ-МС
B25	гидрохлорид 3-(1-гидроксиэтил)-4-(5-(пиперидин-1-илметил)тиофен-2-ил)-1H-изохромен-1-она		1-((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-ил)метил)пиперидин	Rt=0,2 мин; 370,0 [M+H] ⁺ ; способ 9
B26	гидрохлорид 3-(1-гидроксиэтил)-4-(4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил)-1H-изохромен-1-она		(4-метилпиперазин-1-ил)(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанол	Rt=0,2 мин; 393,0 [M+H] ⁺ ; способ 9

B27	гидрохлорид N-(2-(диметиламино)этил)-3-(3-(1-гидроксиэтил)-1-оксо-1H-изохромен-4-ил)бензамида		N-(2-(диметиламино)этил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид	Rt=0,62 мин; 370,0 [M+H] ⁺ ; способ 9
B28	4-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-3-(1-гидроксиэтил)-1H-изохромен-1-он		1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)этанон (промежуточное соединение G4)	Rt=0,67 мин; 314,0 [M+H] ⁺ ; способ 9
B29	3-(1-гидроксиэтил)-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)-тиофен-2-ил)-1H-изохромен-1-он		4,4,5,5-тетраметил-2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)тиофен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (промежуточное соединение G5)	Rt=1,18 мин; 402,2 [M+H] ⁺ ; способ 9
B30	бензил-(4-(3-(1-гидроксиэтил)-1-оксо-1H-изохромен-4-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)карбамат		бензил-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-циклогекс-3-ен-1-ил)-карбамат (промежуточное соединение G13)	Rt=1,09 мин; 420 [M+H] ⁺ ; способ 9
B35	бензил-4-(3-(1-гидроксиэтил)-1-оксо-1H-изохромен-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат		бензил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат	Rt=1,18 мин; 383,2 [M+H] ⁺ ; способ 9
B36	гидрохлорид 4-(1-бензил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-3-(1-гидроксиэтил)-1H-изохромен-1-она		1-бензил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин	Rt=1,31 мин; 362,2 [M+H] ⁺ ; способ 4
B43	3-(1-гидроксиэтил)-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)фенил)-1H-изохромен-1-он		4,4,5,5-тетраметил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)фенил)-1,3,2-диоксаборолан	Rt=2,14 мин; 402,2 375 [M+H-H ₂ O] ⁺ ; способ 9
B50	гидрохлорид 3-(1-гидроксиэтил)-4-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она		2,2,6,6-тетраметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин	Rt=0,54 мин; 327,9 [M+H] ⁺ ; способ 9
B51	бензил-3-(3-(1-гидроксиэтил)-1-оксо-1H-изохромен-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилат		(8-((бензилокси)карбонил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-ил)бороновая кислота (промежуточное соединение G21)	Rt=1,10 мин; 432 [M+H] ⁺ ; способ 9
B57	гидрохлорид 4-(1-бензил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-3-(1-гидроксиэтил)-1H-изохромен-1-она		1-бензил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин	Rt=0,52 мин; 362,3 [M+H] ⁺ ; способ 13.

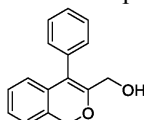
Промежуточное соединение В31. трет-Бутил-(5-(3-(1-бромэтил)-1-оксо-1H-изохромен-4-ил)тиазол-2-ил)карбамат



В раствор 4-бром-3-(1-гидроксиэтил)-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение А2; 500 мг; 1,858 ммоль), Pd-бис-(дифенилфосфин)хлорида (130 мг; 0,186 ммоль), фторида цезия (847 мг; 5,57 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли имеющийся в продаже трет-бутил-(5-(трибутилстаннил)тиазол-2-ил)карбамат (1,182 г; 2,42 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и при 80° в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между NH₄Cl (100 мл) и AcOEt (30 мл), органическую фазу промывали рассолом, сушили и упаривали под вакуумом. Неочищенное вещество очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке Biotage SNAP C18, 30 г (фаза А: вода 95%, ACN 4,9%, муравьиная кислота 0,1%; фаза В: ACN 95%, вода 5%, муравьиная кислота 0,1%) с получением указанного в заголовке соединения (255 мг; 35,3%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.24-8.35 (m, 1H), 7.82-7.93 (m, 1H), 7.53-7.76 (m, 8H), 7.38-7.47 (m, 1H), 7.10-7.23 (m, 1H), 6.82-6.99 (m, 1H), 5.46-5.70 (m, 1H), 4.12-4.33 (m, 1H), 1.48 (s, 4H), 1.26-1.39 (m, 11H)

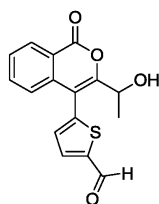
Промежуточное соединение В34. (4-Фенил-1H-изохромен-3-ил)метанол



4-Фенил-1H-изохромен-3-карбальдегид (промежуточное соединение G21; 410 мг; 1,735 ммоль), суспендированный в MeOH (1 мл), по каплям добавляли в раствор тетрагидробората натрия (65,7 мг; 1,735 ммоль) в MeOH (17,3 мл) при комнатной температуре. Смесь распределяли между AcOEt/5% NH₄Cl (2 мл/2 мл), органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄ и упаривали под вакуумом с получением неочищенного вещества, которое передавали на следующую стадию без какой-либо дополнительной очистки.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7.34-7.48 (m, 3H), 7.21-7.29 (m, 2H), 7.05-7.19 (m, 3H), 6.37-6.56 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.85-4.96 (t, 1H), 3.74-3.85 (d, 2H).

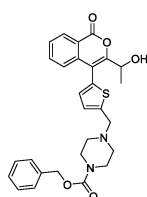
Промежуточное соединение В37. 5-(3-(1-Гидроксиэтил)-1-оксо-1H-изохромен-4-ил)тиофен-2-карбальдегид



3-(1-Гидроксиэтил)-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)тиофен-2-ил)-1H-изохромен-1-он (промежуточное соединение В29; 940 мг; 2,347 ммоль) растворяли в 20 мл MeCN и добавляли 20 мл 1 M HCl. Прозрачный желтый раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь добавляли 50 мл воды и добавляли 200 мл EtOAc, затем перемешивали в течение 20 мин. Фазы разделяли и органическую фазу снова промывали 100 мл насыщенного раствора NaHCO₃. Фазы снова разделяли и органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха с получением 5-(3-(1-гидроксиэтил)-1-оксо-1H-изохромен-4-ил)тиофен-2-карбальдегида (700 мг; 2,331 ммоль; выход 99%) в виде желтого рыхлого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС: 0,83 мин; 300,98 [M+H]⁺; способ 9.

Промежуточное соединение В38. Бензил-4-((5-(3-(1-гидроксиэтил)-1-оксо-1H-изохромен-4-ил)тиофен-2-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат

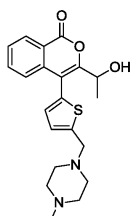


В круглодонной колбе на 250 мл растворяли 5-(3-(1-гидроксиэтил)-1-оксо-1H-изохромен-4-

ил)тиофен-2-карбальдегид (промежуточное соединение В37) (780 мг; 2,60 ммоль) в 30 мл DCM, затем добавляли уксусную кислоту (0,446 мл; 7,79 ммоль) и бензилпиперазин-1-карбоксилат (1,503 мл; 7,79 ммоль). Через несколько минут добавляли триацетоксигидроборат натрия (2,75 г; 12,99 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре. Смесь вливали в 100 мл DCM и 100 мл насыщенного раствора NaHCO_3 , затем фазы разделяли и органическую фазу концентрировали досуха с получением коричневого масла, которое сразу же очищали посредством хроматографии, элюируя смесями гексан/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (903 мг; 1,790 ммоль; выход 68,9%) в виде желтого масла.

СВЭЖХ-МС: 0,79 мин; 505,12 $[\text{M}+\text{H}]^+$; способ 9.

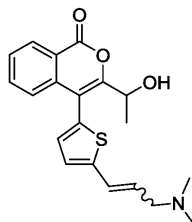
Промежуточное соединение В39. 3-(1-Гидроксиэтил)-4-(5-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)тиофен-2-ил)-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу получения промежуточного соединения В38, из 5-(3-(1-гидроксиэтил)-1-оксо-1Н-изохромен-4-ил)тиофен-2-карбальдегида (промежуточное соединение В37) (800 мг; 2,66 ммоль), 1-метилпиперазина (913 мкл; 7,99 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (412 мг; 1,072 ммоль; выход 40,2%) в виде желтого масла.

СВЭЖХ-МС: 0,56 мин; 385,13 $[\text{M}+\text{H}]^+$; способ 9.

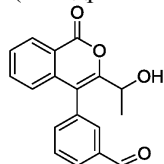
Промежуточное соединение В40. 4-(5-(3-(Диметиламино)проп-1-ен-1-ил)тиофен-2-ил)-3-(1-гидроксиэтил)-1Н-изохромен-1-он



В 3-горлую круглодонную колбу на 100 мл загружали (2-(диметиламино)этил)бромид трифенилфосфония (1569 мг; 3,79 ммоль) и суспендировали в атмосфере аргона в 15 мл диоксана. По каплям добавляли 0,5 М раствор бис-(триметилсилил)амида калия в толуоле (6,0 мл; 3,03 ммоль), после чего появлялся желтый/оранжевый цвет. Смесь затем перемешивали в течение 20 мин, затем добавляли 5-(3-(1-гидроксиэтил)-1-оксо-1Н-изохромен-4-ил)тиофен-2-карбальдегид (промежуточное соединение В37; 455 мг; 1,515 ммоль), растворенный в 5 мл диоксана. Смесь далее перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем вливали в 100 мл насыщенного раствора NH_4Cl и 200 мл EtOAc. Фазы разделяли и органическую фазу сушили над сульфатом натрия. Растворители удаляли и неочищенное вещество очищали посредством хроматографии, элюируя смесью DCM/20% MeOH в DCM с получением 4-(5-(3-(диметиламино)проп-1-ен-1-ил)тиофен-2-ил)-3-(1-гидроксиэтил)-1Н-изохромен-1-она (220 мг; 0,619 ммоль; выход 40,9%) в виде желтого масла.

СВЭЖХ-МС: 0,62 мин; 356,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$; способ 9.

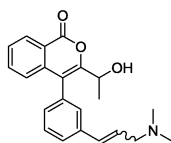
Промежуточное соединение В41. 5-(3-(3-(1-Гидроксиэтил)-1-оксо-1Н-изохромен-4-ил)бензальдегид



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению промежуточного соединения В37 из 3-(1-гидроксиэтил)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)фенил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение В24; 1,268 ммоль; 500 мг) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг; 1,359 ммоль; 107%) в виде желтого масла.

СВЭЖХ-МС: 0,86 мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$; способ 10.

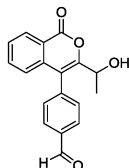
Промежуточное соединение В42. 4-(3-(3-(Диметиламино)проп-1-ен-1-ил)фенил)-3-(1-гидроксиэтил)-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению промежуточного соединения В40 из 3-(3-(1-гидроксиэтил)-1-оксо-1Н-изохромен-4-ил)бензальдегида (промежуточное соединение В41; 373 мг; ммоль) и (2-(диметиламино)этил)бромид трифенилфосфония (3,17 ммоль; 1,313 мг) с получением указанного в заголовке соединения (280 мг; 0,801 ммоль; выход 63,2%) в виде желтого масла.

СВЭЖХ-МС: 1,09 мин; 350,20 [M+H]⁺; способ 10.

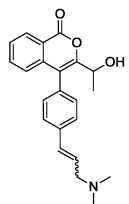
Промежуточное соединение 44. 4-(3-(1-Гидроксиэтил)-1-оксо-1Н-изохромен-4-ил)бензальдегид



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению промежуточного соединения В37 из 3-(1-гидроксиэтил)-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)фенил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение В43; 1,83 г; 4,64 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (1,12 г; 3,81 ммоль; выход 82%) в виде желтого масла.

СВЭЖХ-МС: 1,42 мин; 277,17 [M+H₂O]⁺; способ 10.

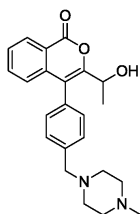
Промежуточное соединение В45. 4-(4-(3-(Диметиламино)проп-1-ен-1-ил)фенил)-3-(1-гидроксиэтил)-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению промежуточного соединения В40 из 4-(3-(1-гидроксиэтил)-1-оксо-1Н-изохромен-4-ил)бензальдегида (промежуточное соединение В44; 480 мг; 1,63 ммоль) и (2-(диметиламино)этил)бромид трифенилфосфония (4,08 ммоль; 1,69 мг) с получением указанного в заголовке соединения (210 мг; 0,601 ммоль; выход 36,8%) в виде желтого масла.

СВЭЖХ-МС: 0,49 мин; 350,21 [M+H]⁺; способ 9.

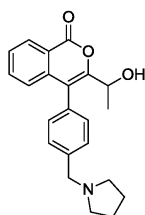
Промежуточное соединение В46. 3-(1-Гидроксиэтил)-4-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению промежуточного соединения В38 из 4-(3-(1-гидроксиэтил)-1-оксо-1Н-изохромен-4-ил)бензальдегида (промежуточное соединение В44; 320 мг; 1,087 ммоль) и 1-метилпиперазина (373 мкл; 3,26 ммоль) с получением требуемого продукта, 3-(1-гидроксиэтил)-4-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-1Н-изохромен-1-она (428 мг; 1,131 ммоль; выход 104%), в виде желтого масла.

СВЭЖХ-МС: 0,52 мин; 379,33 [M+H]⁺; способ 9.

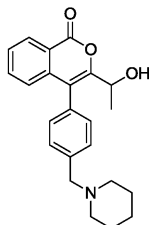
Промежуточное соединение В47. 3-(1-Гидроксиэтил)-4-(4-(пирролидин-1-илметил)фенил)-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению промежуточного соединения В37 из 4-(3-(1-гидроксиэтил)-1-оксо-1Н-изохромен-4-ил)бензальдегида (промежуточное соединение В44; 320 мг; 1,087 ммоль) и пирролидина (232 мг; 3,26 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (353 мг; 1,010 ммоль; выход 93%) в виде желтого масла.

СВЭЖХ-МС: 0,55 мин; 350,25 [M+H]⁺; способ 9.

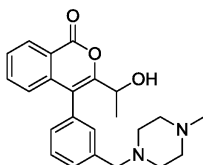
Промежуточное соединение В48. 3-(1-Гидроксиэтил)-4-(4-(пиперидин-1-илметил)фенил)-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению промежуточного соединения В37 из 4-(3-(1-гидроксиэтил)-1-оксо-1Н-изохромен-4-ил)бензальдегида (промежуточное соединение В44; 650 мг; 2,209 ммоль) и пиперидина (654 мкл; 6,63 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (720 мг; 1,981 ммоль; выход 90%) в виде желтого масла.

СВЭЖХ-МС: 0,58 мин; 364,25 [M+H]⁺; способ 9.

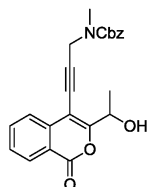
Промежуточное соединение В49. 3-(1-Гидроксиэтил)-4-(3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению промежуточного соединения В37 из 3-(3-(1-гидроксиэтил)-1-оксо-1Н-изохромен-4-ил)бензальдегида (промежуточное соединение В42; 530 мг; 1,801 ммоль) и 1-метилпиперазина (617 мкл; 5,40 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (341 мг; 0,900 ммоль; выход 50%) в виде желтого масла.

СВЭЖХ-МС: 0,57 мин; 379,28 [M+H]⁺; способ 9.

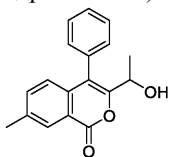
Промежуточное соединение В52. Бензил-(3-(3-(1-гидроксиэтил)-1-оксо-1Н-изохромен-4-ил)проп-2-ин-1-ил)(метил)карбамат



К раствору 4-бром-3-(1-гидроксиэтил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение А2; 2,65 г; 9,84 ммоль) в безводном DMF (30 мл) добавляли бензил-метил(проп-2-ин-1-ил)карбамат (промежуточное соединение G22; 4 г; 19,68 ммоль), йодид меди(I) (0,562 г; 2,95 ммоль), тетра-кис(трифенилфосфин)палладий(0) (1,946 мл; 1,476 ммоль), бензил-метил(проп-2-ин-1-ил)карбамат (4 г; 19,68 ммоль) и триэтиламин (4,04 мл; 29,5 ммоль). Полученную суспензию нагревали до 95°C в течение ночи. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью Biotage Si 10 г в градиенте гептана и EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (3,524 г; 9,00 ммоль; выход 91%) в виде желтоватого масла.

СВЭЖХ-МС: 1,08 мин; 392 [M+H]⁺; способ 9.

Промежуточное соединение В53. 3-(1-Гидроксиэтил)-7-метил-4-фенил-1Н-изохромен-1-он

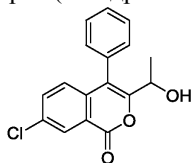


К раствору 4-бром-3-(1-гидроксиэтил)-7-метил-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение А4; 1,04 г; 3,67 ммоль) в смеси диоксан/Н₂O (5:1) (60 мл) добавляли фенолбороновую кислоту (0,67 г; 5,51 ммоль) и Na₂CO₃ (0,779 г; 7,34 ммоль) с последующим добавлением Pd(dppf)Cl₂ (0,269 г; 0,367 ммоль) и полученную смесь нагревали при 90°C в течение 2 ч. Добавляли 1н. HCl (pH приблизительно 2) и смесь распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу дважды промывали рассолом и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли под вакуумом и неочищенное вещество очищали посред-

вом колоночной флэш-хроматографии на картридже Biotage с силикагелем (циклогексан:EtOAc, от 95:5 до 40:60) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (0,835 г; 2,98 ммоль; 81%).

СВЭЖХ-МС: 1,12 мин; 281,2 [M+H]⁺; способ 13.

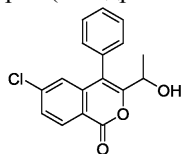
Промежуточное соединение В54. 7-Хлор-3-(1-гидроксиэтил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу получения промежуточного соединения В53, из 4-бром-7-хлор-3-(1-гидроксиэтил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение А5; 1,4 г; 4,61 ммоль) и фенилбороновой кислоты (0,844 г; 6,92 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой пены (0,540 г), которую использовали без какой-либо дополнительной очистки.

СВЭЖХ-МС: 1,11 мин; 300,8 [M+H]⁺; способ 12.

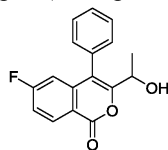
Промежуточное соединение В55. 6-Хлор-3-(1-гидроксиэтил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу получения промежуточного соединения В53, из 4-бром-6-хлор-3-(1-гидроксиэтил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение А6; 0,973 г; 3,205 ммоль) и фенилбороновой кислоты (0,586 г; 4,808 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (0,430 г; 1,43 ммоль; 45%).

СВЭЖХ-МС: 1,12 мин; 301,1 [M+H]⁺; способ 13.

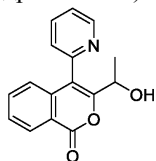
Промежуточное соединение В56. 6-Фтор-3-(1-гидроксиэтил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он



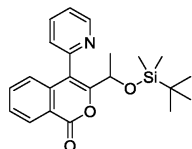
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу получения промежуточного соединения В53, из 4-бром-6-фтор-3-(1-гидроксиэтил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение А7; 0,95 г; 3,31 ммоль) и фенилбороновой кислоты (0,605 г; 4,96 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (0,736 г), которое использовали без какой-либо дополнительной очистки.

СВЭЖХ-МС: 1,04 мин; 285,2 [M+H]⁺; способ 13.

Промежуточное соединение В58. 3-(1-(Гидроксиэтил)-4-(пиридин-2-ил)-1Н-изохромен-1-он



Стадия 1. 3-(1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-(пиридин-2-ил)-1Н-изохромен-1-он (промежуточное соединение В58.1)



К дегазированному раствору 4-бром-3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение А8; 2 г; 5,22 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли PdCl₂(PPh₃)₂ (0,183 г; 0,261 ммоль) с последующим добавлением 2-(трибутилстаннил)пиридина (4,55 мл; 10,44 ммоль) и полученную смесь нагревали до температуры дефлегмации в течение ночи. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и затем фильтровали через набивку из целита. Растворитель удаляли под вакуумом, неочищенное вещество растворяли в AcOEt и добавляли водный насыщенный раствор KF, и смесь перемешивали в течение 2 ч.

Органическую фазу отделяли, сушили над сульфатом натрия и упаривали досуха. Неочищенное вещество очищали посредством флэш-хроматографии на картридже Biotage с силикагелем (от циклогексана до смеси циклогексан:EtOAc, 20:80) с получением 3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-

(пиридин-2-ил)-1H-изохромен-1-она в виде бледно-желтого масла (промежуточное соединение B58.1; 0,508 г; 1,33 ммоль).

СВЭЖХ-МС: 1,42 мин; 382,4 [M+H]⁺; способ 13.

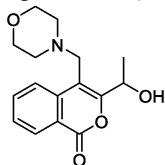
Стадия 2.

1,0 М ТВАФ (фторид тетрабутиламмония) в THF (1,43 мл; 1,43 ммоль) по каплям добавляли в раствор 3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-(пиридин-2-ил)-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение B58.1, 0,394 г; 1,3 ммоль) в THF (15 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли DCM и добавляли воду. Смесь дважды экстрагировали DCM, объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и упаривали досуха.

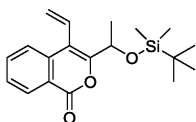
Неочищенное вещество очищали посредством флэш-хроматографии на картридже Biotage с силикагелем (от циклогексана до смеси циклогексан:EtOAc, 10:90) с получением указанного в заголовке соединения (0,284 г; 1,06 ммоль).

СВЭЖХ-МС: 0,67 мин; 268,2 [M+H]⁺; способ 13.

Промежуточное соединение B59. 3-(1-Гидроксиэтил)-4-(морфолинометил)-1H-изохромен-1-он



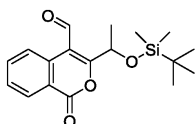
Стадия 1. 3-(1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-винил-1H-изохромен-1-он (промежуточное соединение B59.1)



В дегазированный раствор 4-бром-3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение A8; 6 г; 15,7 ммоль) в толуоле (120 мл) добавляли PdCl₂(PPh₃)₂ (0,6 г; 0,79 ммоль) с последующим добавлением трибутил(1-этоксивинил)олова (5 мл; 17,2 ммоль) и полученную смесь нагревали до температуры дефлегмации в течение ночи. Добавляли дополнительное количество PdCl₂(PPh₃)₂ (0,6 г) при комнатной температуре и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем фильтровали через набивку из целита. Фильтрат упаривали досуха и неочищенное вещество очищали посредством флэш-хроматографии на картридже Biotage с силикагелем (от циклогексана до смеси циклогексан:EtOAc, 80:20) с получением 3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-винил-1H-изохромен-1-она в виде бледно-желтого масла (промежуточное соединение B59.1; 5,8 г).

СВЭЖХ-МС: 1,51 мин; 331,1 [M+H]⁺; способ 12.

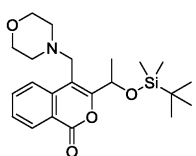
Стадия 2. 3-(1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этил)-1-оксо-1H-изохромен-4-карбальдегид (промежуточное соединение B59.2)



Медленный поток O₃ в O₂ пропускали через охлажденный до -78°C раствор 3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-винил-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение B59.1; 2,967 г неочищенного вещества) в DCM (100 мл) в течение 1,5 ч. Избыток O₃ удаляли посредством барботирования N₂, затем добавляли раствор PPh₃ (2,316 г; 8,83 ммоль) в DCM (20 мл). Раствор оставляли до достижения им 25°C и перемешивали в течение ночи. Растворитель удаляли под вакуумом и неочищенное вещество очищали посредством флэш-хроматографии на картридже Biotage с силикагелем (от циклогексана до смеси циклогексан:EtOAc, 90:10) с получением 3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1-оксо-1H-изохромен-4-карбальдегида (промежуточное соединение B59.2; 1,453 г; 4,38 ммоль).

СВЭЖХ-МС: 1,43 мин; 333,1 [M+H]⁺; способ 12.

Стадия 3. 3-(1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-(морфолинометил)-1H-изохромен-1-он (промежуточное соединение B59.3)



К раствору 3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1-оксо-1H-изохромен-4-карбальдегида (промежуточное соединение B59.2; 0,5 г; 1,5 ммоль) и морфолина (0,12 мл; 1,35 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли безводный Na₂SO₄ и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добав-

ляли триацетоксиборгидрид натрия (0,286 г; 2,25 ммоль) и уксусную кислоту (0,09 мл; 1,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. Реакцию останавливали посредством добавления 2 М HCl (3 мл), гетерогенную смесь фильтровали и фильтрат очищали посредством флэш-хроматографии на картридже NH с диоксидом кремния (циклогексан:EtOAc, от 90:10 до 80:20) с получением 3-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-(морфолинометил)-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение B59.3; 0,183 г; 0,45 ммоль; 30%).

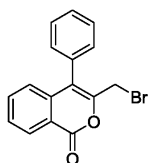
СВЭЖХ-МС: 1,27 мин; 404,5 [M+H]⁺; способ 14.

Стадия 4.

3-(1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-(морфолинометил)-1H-изохромен-1-он (промежуточное соединение B59.3; 0,203 г; 0,503 ммоль) растворяли в THF (7 мл), по каплям добавляли TBAF (1,0 М раствор в THF; 0,33 мл; 0,33 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли воду (10 мл) и смесь дважды экстрагировали DCM, объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и упаривали досуха. Неочищенное вещество очищали посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии на картридже Biotage C18 (H₂O:CH₃CN, от 95:5 до 80:20, с 0,1% HCOOH) с получением указанного в заголовке соединения (0,145 г). Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

СВЭЖХ-МС: 0,41 мин; 290,4 [M+H]⁺; способ 14.

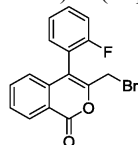
Промежуточное соединение C1. 3-(Бромметил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он



Трифенилфосфин (250 мг; 0,953 ммоль) добавляли в раствор 3-(гидроксиметил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение B2; 185 мг; 0,733 ммоль) и пербромметана (316 мг; 0,953 ммоль) в DCM (3,7 мл; 57,5 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 суток, несколько раз добавляя реагенты до достижения завершения взаимодействия (в общей сложности 4 эквивалента). В реакционную смесь вносили MeOH, затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали на картридже с диоксидом кремния Biotage Silica 50 g SNAP в градиенте гексана и EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (0,11 г; 47,6%).

СВЭЖХ-МС: 2,21 мин; 358 [M+H+ACN]⁺; способ 4.

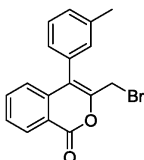
Промежуточное соединение C2. 3-(Бромметил)-4-(2-фторфенил)-1H-изохромен-1-он



Трифенилфосфин (0,127 г; 0,488 ммоль) добавляли в раствор 4-(2-фторфенил)-3-(гидроксиметил)-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение B4; 40 мг; 0,148 ммоль) и пербромметана (0,161 г; 0,488 ммоль) в DCM (0,7 мл; 57,5 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. В реакционную смесь вносили MeOH, затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали на картридже с диоксидом кремния Biotage Silica 10 g SNAP в градиенте гексана и EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (37 мг; 75%).

СВЭЖХ-МС: 2,21 мин; 358 [M+H+ACN]⁺; способ 4.

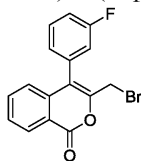
Промежуточное соединение C3. 3-(Бромметил)-4-мета-толил-1H-изохромен-1-он



Трифенилфосфин (270 мг; 1,030 ммоль) и пербромметан (342 мг; 1,030 ммоль) добавляли в раствор 3-(гидроксиметил)-4-мета-толил-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение B5; 211 мг; 0,792 ммоль) в DMF (2 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Реакционную смесь затем очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке Biotage SNAP C18, 30 г (фаза А: вода 95%, ACN 4,5%, муравьиная кислота 0,5%; фаза В: ACN 99,5%, муравьиная кислота 0,5%) с получением указанного в заголовке соединения (192 мг; 73,6%).

СВЭЖХ-МС: 2,32 мин; 372 [M+H+ACN]⁺; способ 4.

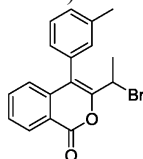
Промежуточное соединение С4. 3-(Бромметил)-4-(3-фторфенил)-1Н-изохромен-1-он



Трифенилфосфин (265 мг; 1,01 ммоль) и пербромметан (335 мг; 1,010 ммоль) добавляли в раствор 4-(3-фторфенил)-3-(гидроксиметил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение В3; 210 мг; 0,777 ммоль) в DCM (6,5 мл) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем добавляли дополнительное количество трифенилфосфина (265 мг; 1,010 ммоль) и пербромметана (335 мг; 1,01 ммоль) и оставляли при перемешивании при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь затем разбавляли MeOH (1 мл) и сразу же очищали на картридже Biotage с диоксидом кремния 50 г, элюируя в градиенте гексана и EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (154 мг; 59,5%) в виде желтого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС: 2,20 мин; 334,6 [M+H]⁺; способ 4.

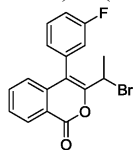
Промежуточное соединение С5. 3-(1-Бромэтил)-4-мета-толил-1Н-изохромен-1-он



Трифенилфосфин (365 мг; 1,39 ммоль) и пербромметан (461 мг; 1,39 ммоль) добавляли в раствор 3-(1-гидроксиэтил)-4-мета-толил-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение В6; 300 мг; 1,07 ммоль) в DCM (2,2 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Продукт реакции затем очищали на картридже Biotage SNAP с диоксидом кремния 50 г, элюируя в градиенте гексана и EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (67 мг; 18,3%).

СВЭЖХ-МС: 2,39 мин; 386 [M+H+ACN]⁺; способ 4.

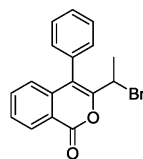
Промежуточное соединение С6. 3-(1-Бромэтил)-4-(3-фторфенил)-1Н-изохромен-1-он



1 М PBr₃ в DCM (2,3 мл; 2,332 ммоль) добавляли в раствор 4-(3-фторфенил)-3-(1-гидроксиэтил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение В7; 390 мг; 1,372 ммоль) в DCM (7,8 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь затем упаривали при пониженном давлении и очищали на картридже Biotage SNAP с диоксидом кремния 100 г, элюируя в градиенте гексана и EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (227 мг; 47,7%).

СВЭЖХ-МС: 2,27 мин; 348 [M+H]⁺; способ 4.

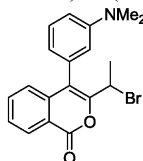
Промежуточное соединение С7. 3-(1-Бромэтил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению промежуточного соединения С6 с использованием 3-(1-гидроксиэтил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение В1; 2,6 г; 9,76 ммоль), 1 М PBr₃ в DCM (17,5 мл; 17,5 ммоль) (30 мл) при комнатной температуре. Неочищенное вещество очищали на картридже с диоксидом кремния Biotage Silica SNAP 100 г в градиенте гексана и AcOEt с получением указанного в заголовке соединения (1,64 г; 51%).

СВЭЖХ-МС: 2,28 мин; 331 [M+H+ACN]⁺; способ 4.

Промежуточное соединение С8. 3-(1-Бромэтил)-4-(3-(диметиламино)фенил)-1Н-изохромен-1-он

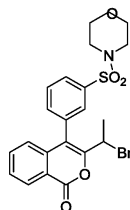


Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению промежуточного соединения С6 с использованием 4-(3-(диметиламино)фенил)-3-(1-гидроксиэтил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение В8; 200 мг; 0,64 ммоль), 1 М PBr₃ (1,1 мл; 1,1 ммоль) в DCM (2 мл) при комнатной тем-

пературе. Неочищенное вещество очищали на картридже с диоксидом кремния Biotage Silica SNAP 50 g в градиенте DCM и MeOH с получением указанного в заголовке соединения (300 мг).

СВЭЖХ-МС: 6,9 мин; 292 [M-Br]⁺; способ 2.

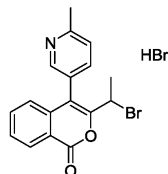
Промежуточное соединение С9. 3-(1-Бромэтил)-4-(3-(морфолиносulьфонил)фенил)-1H-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению промежуточного соединения С6 с использованием 3-(1-гидроксиэтил)-4-(3-(морфолиносulьфонил)фенил)-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение В9; 163 мг; 0,392 ммоль), 1 М РВr₃ (0,68 мл; 0,667 ммоль) в DCM (3,2 мл) при комнатной температуре. Неочищенное вещество растирали с DMF с получением указанного в заголовке соединения (93 мг; 49%). Раствор очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке Biotage C18 SNAP 30 g (фаза А: вода 95%, ACN 4,9%, муравьиная кислота 0,1%; фаза В: ACN 99,9%, муравьиная кислота 0,1%) с получением дополнительного количества соединения (68 мг; 36,2%).

СВЭЖХ-МС: 5,75 мин; 479 [M+H]⁺; способ 5.

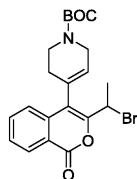
Промежуточное соединение С10. Гидробромид 3-(1-бромэтил)-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-изохромен-1-она



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению промежуточного соединения С6 с использованием 3-(1-гидроксиэтил)-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение В10; 163 мг; 0,579 ммоль), 1 М РВr₃ (0,87 мл; 0,87 ммоль) в смеси DCM (2 мл) и DMF (3 мл) при комнатной температуре. Неочищенное вещество очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке Biotage C18 SNAP 60 g (фаза А: вода 95%, ACN 4,9%, муравьиная кислота 0,1%; фаза В: ACN 99,9%, муравьиная кислота 0,1%). В водные фракции добавляли 50% водного НВr и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (320 мг).

СВЭЖХ-МС: 1,73 мин; 344 [M+H]⁺; способ 4.

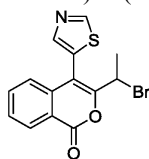
Промежуточное соединение С11. трет-Бутил-4-(3-(1-бромэтил)-1-оксо-1H-изохромен-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



1 М РВr₃ (0,36 мл; 0,363 ммоль) в DCM по каплям добавляли в раствор трет-бутил-4-(3-(1-гидроксиэтил)-1-оксо-1H-изохромен-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (промежуточное соединение В12; 135 мг; 0,363 ммоль) в DCM (5 мл). Реакционную смесь затем сушили при пониженном давлении и растворяли в DCM (5 мл). Одновременно добавляли ди-трет-бутил-дикарбонат (0,34 мл; 1,454 ммоль) и DMAP (89 мг; 0,727 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь сразу же очищали на картридже с диоксидом кремния Biotage Silica SNAP 50 g в градиенте гексана и EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (100 мг; 63,3%) в виде желтоватого масла.

СВЭЖХ-МС: 2,30 мин; 435 [M+H]⁺; способ 4.

Промежуточное соединение С12. 3-(1-Бромэтил)-4-(тиазол-5-ил)-1H-изохромен-1-он

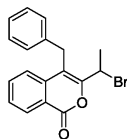


1 М РВr₃ (0,5 мл; 0,50 ммоль) в DCM по каплям добавляли к 3-(1-гидроксиэтил)-4-(тиазол-5-ил)-1H-изохромен-1-ону (промежуточное соединение В11; 102 мг; 0,372 ммоль) в DCM (4 мл) и ACN (2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении и сразу

же очищали на картридже с диоксидом кремния Biotage Silica SNAP 12 g в градиенте гексана и EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (56 мг; 45%).

СВЭЖХ-МС: 1,90 мин; 337 [M+H]⁺; способ 4.

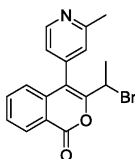
Промежуточное соединение С13. 4-Бензил-3-(1-бромэтил)-1H-изохромен-1-он



1 M PBr₃ в DCM (0,105 мл; 1,105 ммоль) добавляли к 4-бензил-3-(1-гидроксиэтил)-1H-изохромен-1-ону (промежуточное соединение В14; 625 мг; 2,230 ммоль) в DCM (2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь сразу же очищали на картридже с диоксидом кремния Biotage SNAP 25 g в градиенте гексана и EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (22 мг; 2,9%).

СВЭЖХ-МС: 2,19 мин; 345 [M+H]⁺; способ 4.

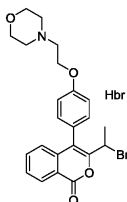
Промежуточное соединение С14. 3-(1-Бромэтил)-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-он



1 M PBr₃ в DCM (846 мкл; 0,846 ммоль) добавляли к 3-(1-гидроксиэтил)-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-ону (промежуточное соединение В13; 140 мг; 0,498 ммоль) в DCM при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и сразу же очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке Biotage C18 SNAP 60 g (фаза А: вода 95%, ACN 4,5%, муравьиная кислота 0,5%; фаза В: ACN 99,5%, муравьиная кислота 0,5%) с получением указанного в заголовке соединения (80 мг; 45%).

СВЭЖХ-МС: 1,60 мин; 345 [M+H+ACN]⁺; способ 4.

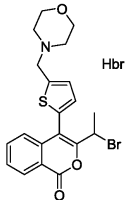
Промежуточное соединение С15. Гидробромид 3-(1-бромэтил)-4-(4-(2-морфолиноэтокси)фенил)-1H-изохромен-1-она



1 M PBr₃ в DCM (1,82 мл; 1,82 ммоль) добавляли к 3-(1-гидроксиэтил)-4-(4-(2-морфолиноэтокси)фенил)-1H-изохромен-1-ону (промежуточное соединение В15; 180 мг; 0,455 ммоль) в DCM (2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь затем разбавляли Et₂O и фильтровали. Остаток дополнительно промывали Et₂O и в конце сушили с получением указанного в заголовке соединения (150 мг; 61%) в виде розово-красного твердого вещества.

СВЭЖХ-МС: 1,58 мин; 457 [M+H+ACN]⁺; способ 4.

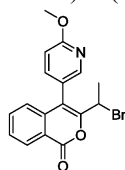
Промежуточное соединение С16. Гидробромид 3-(1-Бромэтил)-4-(5-(морфолинометил)тиофен-2-ил)-1H-изохромен-1-она



1 M PBr₃ в DCM (1,82 мл; 1,82 ммоль) добавляли к 3-(1-гидроксиэтил)-4-(5-(морфолинометил)тиофен-2-ил)-1H-изохромен-1-ону (промежуточное соединение В16; 258 мг; 0,695 ммоль) в DCM (2,6 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и неочищенное вещество кристаллизовали из кипящей смеси DCM/MeOH 4/1 (5 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (138 мг; 38,6%).

СВЭЖХ-МС: 3,60 мин; 354 [M-Br]⁺; способ 5.

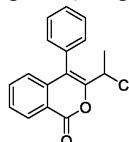
Промежуточное соединение С17. 3-(1-Бромэтил)-4-(6-метоксипиридин-3-ил)-1Н-изохромен-1-он



1 М РВr₃ в DCM (1,80 мл; 1,80 ммоль) добавляли в 3-(1-гидроксиэтил)-4-(6-метоксипиридин-3-ил)-1Н-изохромен-1-он (промежуточное соединение В17; 225 мг; 0,76 ммоль) в DCM (9 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь сразу же очищали на картридже с диоксидом кремния Biotage SNAP 25 g в градиенте гексана и EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (105 мг; 38,5%).

СВЭЖХ-МС: 2,12 мин; 361 [M+H]⁺; способ 4.

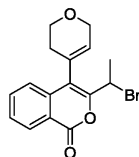
Промежуточное соединение С18. 3-(1-Хлорэтил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он



3-(1-Гидроксиэтил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он (промежуточное соединение В1; 300 мг; 1,27 ммоль), метансульфонилхлорид (516 мг; 4,51 ммоль), ТЕА (0,62 ммоль; 4,5 мл) подвергали взаимодействию в DCM (10 мл) при комнатной температуре. Растворитель затем удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (180 мг). Его использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

СВЭЖХ-МС: 2,25 мин; 285 [M+H]⁺; способ 4.

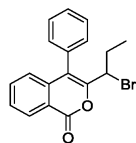
Промежуточное соединение С19. 3-(1-Бромэтил)-4-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-изохромен-1-он



1 М РВr₃ в DCM (1,43 мл; 1,43 ммоль) добавляли к 4-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-3-(1-гидроксиэтил)-1Н-изохромен-1-ону (промежуточное соединение В18; 130 мг; 0,477 ммоль) в DCM (2 мл) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем реакционную смесь адсорбировали на набивку из диоксида кремния и сразу же очищали на картридже Biotage с диоксидом кремния, элюируя в градиенте гексана и AcOEt с получением указанного в заголовке соединения (94 мг; 58,7%) в виде желтоватого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС: 1,98 мин; 377 [M+H]⁺; способ 4.

Промежуточное соединение С20. 3-(1-Бромпропил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он



Стадия 1. Метил-2-(пент-1-инил)бензоат (промежуточное соединение С20.1).

Пент-1-ин (5,6 мл; 57,2 ммоль) добавляли к метил-2-йодбензоату (5,6 мл; 38,2 ммоль), йодиду меди(I) (1,0 г; 5,72 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (1,3 г; 1,14 ммоль) в DMF (5 мл) и Et₃N (1 мл) при комнатной температуре в течение 3 ч.

Реакционную смесь распределяли между Et₂O и 0,1 М водным HCl. Полученную органическую фазу промывали 0,1 М водным HCl, водным NaHCO₃ и рассолом. Органическую фазу затем сушили над Na₂SO₄ и сушили при пониженном давлении с получением метил-2-(пент-1-инил)бензоата (7,8 г) в виде темного масла. Неочищенное вещество используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

СВЭЖХ-МС: 2,14 мин; 202 [M+H]⁺; способ 4.

Стадия 2. 4-Йод-3-пропил-1Н-изохромен-1-он (промежуточное соединение С20.2).

Метил-2-(пент-1-инил)бензоат (промежуточное соединение С20.1; 3 г; 14,83 ммоль), йод (11,29 г; 44,5 ммоль) и бикарбонат натрия (3,74 г; 44,5 ммоль) подвергали взаимодействию в ацетонитриле (50 мл) в течение 20 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли Et₂O и промывали 20% водным Na₂S₂O₃ и рассолом. Органическую фазу затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество растворяли в Et₂O и очищали на набивке из диоксида кремния с получением указанного в заголовке соединения (3,54 г; 76%) в виде коричневого масла.

СВЭЖХ-МС: 2,27 мин; 315 [M+H]⁺; способ 4.

Стадия 3. 4-Фенил-3-пропил-1Н-изохромен-1-он (промежуточное соединение С20.3).

4-Йод-3-пропил-1Н-изохромен-1-он (промежуточное соединение С20.2; 0,80 г; 2,55 ммоль), фенил-бороновую кислоту (0,39 г; 3,18 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,15 г; 0,127 ммоль) и Cs₂CO₃ (1,16 г; 3,57 ммоль) подвергали взаимодействию в DMF (10 мл) при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь распределяли между AcOEt и 1 М водным HCl, промывали 1 М водным HCl, рассолом, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали на картридже с диоксидом кремния 50 g Biotage, элюируя в градиенте гексана и AcOEt с получением указанного в заголовке соединения (0,11 г; 15,9%) в виде желтоватого масла.

СВЭЖХ-МС: 2,35 мин; 265 [M+H]⁺; способ 4.

Стадия 4. 3-(1-Бромпропил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он.

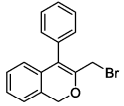
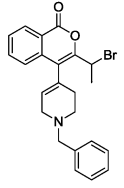
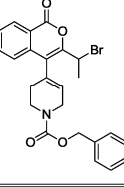
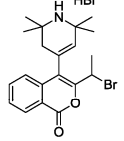
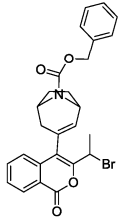
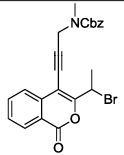
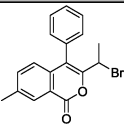
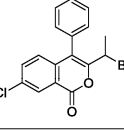
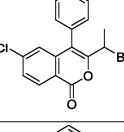
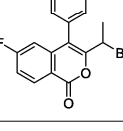
4-Фенил-3-пропил-1Н-изохромен-1-он (промежуточное соединение С20.3; 107 мг; 0,405 ммоль), N-бромсукцинимид (86 мг; 0,486 ммоль), бензоилпероксид (25 мг; 0,1 ммоль) подвергали взаимодействию в CCl₄ (2 мл) при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем очищали на картридже с силикагелем Biotage 50 g в градиенте гексана и EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (101 мг; 72,7%) в виде желтоватого масла.

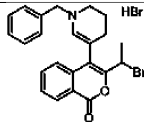
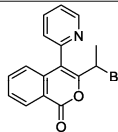
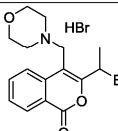
СВЭЖХ-МС: 2,37 мин; 344 [M+H]⁺; способ 4.

Промежуточные соединения С21-48, показанные в таблице ниже, могут быть получены, начиная с подходящего промежуточного соединения (промежут.соед.), указанного ниже, методами, аналогичными получению соединения С6.

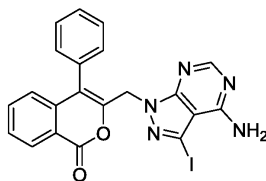
Промежуточное соединение и название	Структура молекулы	Промежут. соед.	СВЭЖХ-МС или ¹ H-ЯМР
Промежуточное соединение С21: гидробромид 3-(1-бромэтил)-4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропирidin-4-ил)-1Н-изохромен-1-она		B19	Rt=1,39 мин; 349,7 [M+H] ⁺ ; способ 4
Промежуточное соединение С22: гидробромид 3-(1-бромэтил)-4-(4-(морфолинometил)фенил)-1Н-изохромен-1-она		B20	Rt=1,57 мин; 429,9 [M+H] ⁺ ; способ 4
Промежуточное соединение С24: 3-(1-бромэтил)-4-циклогексенил-1Н-изохромен-1-он		B22	Rt=2,43 мин; 334,7 [M+H] ⁺ ; способ 4
Промежуточное соединение С25: гидробромид 3-(1-бромэтил)-4-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропирidin-3-ил)-1Н-изохромен-1-она		B23	Rt=0,64 мин; 350,0 [M+H] ⁺ ; способ 9
Промежуточное соединение С26: 3-(1-бромэтил)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)фенил)-1Н-изохромен-1-он		B24	Rt=1,49 мин; 459,1 [M+H] ⁺ ; способ 9

Промежуточное соединение C27: гидробромид 3-(1-бромэтил)-4-(5-(пиперидин-1-илметил)тиофен-2-ил)-1Н-изохромен-1-она		B25	Rt=0,82 мин; 484,0 [M+H] ⁺ ; способ 9
Промежуточное соединение C28: гидробромид 3-(1-бромэтил)-4-(4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил)-1Н-изохромен-1-она		B26	Rt=0,74 мин; 457,0 [M+H] ⁺ ; способ 9
Промежуточное соединение C29: гидробромид 3-(3-(1-бромэтил)-1-оксо-1Н-изохромен-4-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)бензамида		B27	Rt=0,77 мин; 445,0 [M+H] ⁺ ; способ 9
Промежуточное соединение C30: 4-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-3-(1-бромэтил)-1Н-изохромен-1-он		B28	Rt=0,95 мин; 378,0 [M+H] ⁺ ; способ 9
Промежуточное соединение C31: 3-(1-бромэтил)-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)тиофен-2-ил)-1Н-изохромен-1-он		B29	Rt=1,47 мин; 465,1 [M+H] ⁺ ; способ 9
Промежуточное соединение C32: бензил-(4-(3-(1-бромэтил)-1-оксо-1Н-изохромен-4-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)карбамат		B30	Rt=1,32 мин; 482 [M+H] ⁺ ; способ 9
Промежуточное соединение C33: <i>tert</i> -бутил-(5-(3-(1-бромэтил)-1-оксо-1Н-изохромен-4-ил)тиазол-2-ил)карбамат		B31	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8.26-8.34 (m, 1H), 7.88-7.94 (m, 1H), 7.73-7.80 (m, 1H), 7.38-7.48 (m, 1H), 6.89-6.97 (m, 1H), 4.67-5.10 (m, 1H), 1.81-1.94 (m, 3H), 1.33 (s, 9H)
Промежуточное соединение C34: 4-(2-аминопиримидин-5-ил)-3-(1-бромэтил)-1Н-изохромен-1-он		B32	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8.17-8.34 (m, 3H), 7.80-7.94 (m, 1H), 7.59-7.75 (m, 1H), 7.13-7.23 (m, 1H), 6.94-7.08 (m, 2H), 4.96-5.16 (m, 1H), 1.90 (d, J=6,62 Гц, 3H)
Промежуточное соединение C35: <i>tert</i> -бутил-4-(4-(3-(1-бромэтил)-1-оксо-1Н-изохромен-4-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат		B33	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8.19-8.32 (m, 1H), 7.19-7.73 (m, 6H), 6.93-7.02 (m, 1H), 4.73-4.92 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.36 (ушир. s, 4H), 2.39 (ушир. s, 4H), 1.89 (d, J=6,62 Гц, 3H), 1.27-1.40 (s, 9H)

Промежуточное соединение C36: 3-(бромметил)-4-фенил-1H-изохромен		B34	Rt=1,41 мин; 302 [M+H] ⁺ ; способ 9
Промежуточное соединение C37: 3-(1-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-бензил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин		B36	Rt=0,85 мин; 426,1 [M+H] ⁺ ; способ 9
Промежуточное соединение C38: бензил-4-(3-(1-бромэтил)-1-оксо-1H-изохромен-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат		B35	Rt=1,25 мин; 470,1 [M+H] ⁺ ; способ 9
Промежуточное соединение C39: гидробромид 3-(1-бромэтил)-4-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она		B50	Rt=0,80 мин; 389,8 [M] ⁺ и 391,8 [M+2] ⁺ ; способ 9
Промежуточное соединение C40: бензил-3-(3-(1-бромэтил)-1-оксо-1H-изохромен-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилат		B51	Rt=1,37 мин; 494 [M+H] ⁺ ; способ 9
Промежуточное соединение C41: бензил-(3-(3-(1-бромэтил)-1-оксо-1H-изохромен-4-ил)проп-2-ин-1-ил)(метил)карбамат		B52	Rt=1,32 мин; 454 [M+H] ⁺ ; способ 9
Промежуточное соединение C42: 3-(1-бромэтил)-7-метил-4-фенил-1H-изохромен-1-он		B53	Rt=1,37 мин; 342,8-344,8 [M+H] ⁺ ; способ 12
Промежуточное соединение C43: 3-(1-бромэтил)-7-хлор-4-фенил-1H-изохромен-1-он		B54	Rt=1,44 мин; 363,1-365,1 [M+H] ⁺ ; способ 13
Промежуточное соединение C44: 3-(1-бромэтил)-6-хлор-4-фенил-1H-изохромен-1-он		B55	Rt=1,43 мин; 363,1-365,1 [M+H] ⁺ ; способ 13
Промежуточное соединение C45: 3-(1-бромэтил)-6-фтор-4-фенил-1H-изохромен-1-он		B56	Rt=1,35 мин; 347,1-349,1 [M+H] ⁺ ; способ 13

Промежуточное соединение C46: гидробромид 4-(1-бензил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-3-(1-бромэтил)-1Н-изохромен-1-она		B57	Rt=0,69 мин; 424,3-426,3 [M+H] ⁺ ; способ 13
Промежуточное соединение C47: 3-(1-бромэтил)-4-(пиридин-2-ил)-1Н-изохромен-1-он		B58	Rt=1,03 мин; 330,2-332,2 [M+H] ⁺ ; способ 13
Промежуточное соединение C48: гидробромид 3-(1-бромэтил)-4-(морфолинометил)-1Н-изохромен-1-она		B59	Rt=0,71 мин; 352,2-354,2 [M+H] ⁺ ; способ 13

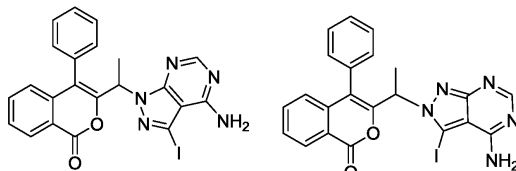
Промежуточное соединение и соединение D1. 3-((4-Амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он



Имеющийся в продаже 3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (124 мг; 0,476 ммоль) добавляли в раствор 3-(бромметил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение C1; 100 мг; 0,317 ммоль) в DMF (1 мл). Добавляли K₂CO₃ (65,8 мг; 0,476 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Полученное неочищенное вещество сразу же очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке Biotage C18 SNAP 30 g (фаза А: вода 95%, ACN 5%, муравьиная кислота 0,01%; фаза В: ACN 95%, вода 5%, муравьиная кислота 0,01%) с получением указанного в заголовке соединения (138 мг; 88%).

СВЭЖХ-МС: 1,92 мин; 496 [M+H]⁺; способ 4.

Промежуточные соединения D2a и D2b. 3-(1-(4-Амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он и 3-(1-(4-амино-3-йод-2Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он

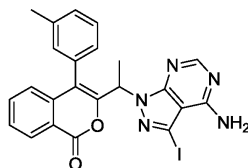


Имеющийся в продаже 3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (270 мг; 1,033 ммоль) и 3-(1-бромэтил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он (промежуточное соединение C7; 500 мг; 1,519 ммоль) растворяли в DMF (4 мл). Добавляли K₂CO₃ (315 мг; 2,278 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Смесь вливали в воду (50 мл) и экстрагировали AcOEt (10 мл×3). Органические фазы сушили и упаривали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке Biotage C18 SNAP 60 g (фаза А: вода 95%, ACN 4,9%, муравьиная кислота 0,1%; фаза В: ACN 95%, вода 5%, муравьиная кислота 0,1%) с получением 3-(1-(4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение D2a; 78 мг; 10%) и 3-(1-(4-амино-3-йод-2Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение D2b; 20 мг; 2,6%).

Промежуточное соединение D2a. СВЭЖХ-МС: 1,85 мин; 510 [M+H]⁺; способ 4.

Промежуточное соединение D2b. СВЭЖХ-МС: 1,95 мин; 510 [M+H]⁺; способ 4.

Промежуточное соединение и соединение D3. 3-(1-(4-Амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-мета-толил-1Н-изохромен-1-он



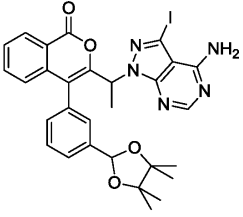
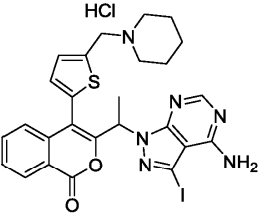
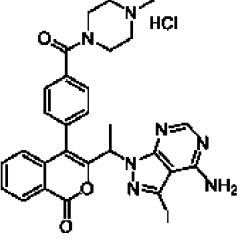
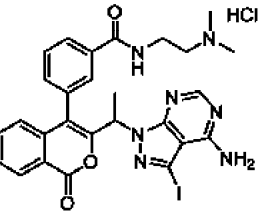
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу получения промежуточного соединения D2, из имеющегося в продаже 3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (125 мг; 0,481 ммоль) и K₂CO₃ (66,4 мг; 0,481 ммоль) и раствора 3-(1-бромэтил)-4-мета-толил-1Н-изохромен-1-

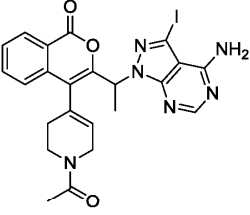
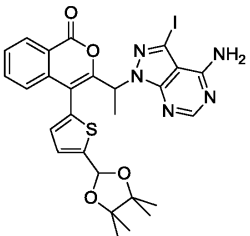
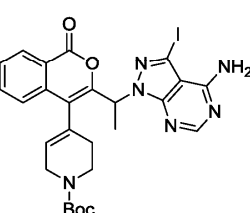
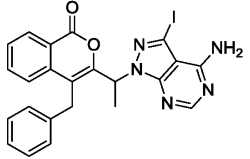
она (промежуточное соединение C5; 110 мг; 0,320 ммоль) в DMF (1,1 мл) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг; 71,5%).

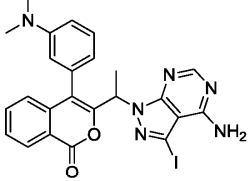
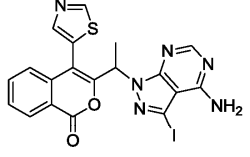
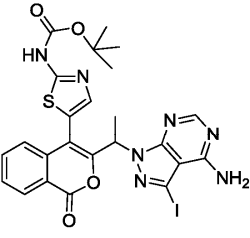
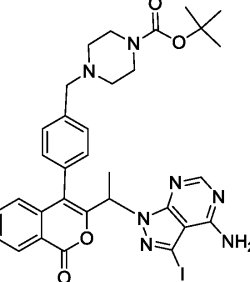
СВЭЖХ-МС: 5,87 мин; 523 [M+H]⁺; способ 5.

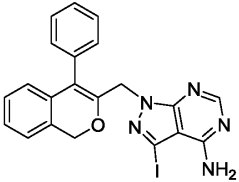
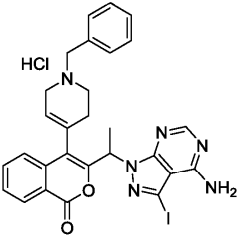
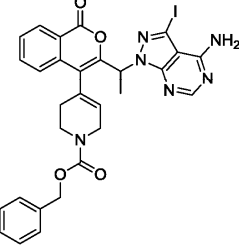
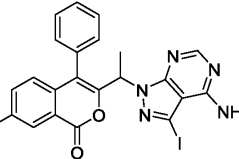
Промежуточные соединения D4-D22, D29-34, показанные в таблице ниже, могут быть получены, начиная с подходящего промежуточного соединения (промежут.соед.), указанного ниже, и 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина посредством методов, аналогичных получению соединения D2.

Промежуточное соединение и название		Проме- жут.соед.	СВЭЖХ-МС
Промежуточное соединение D4: гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она		C21	Rt=1,37 мин; 528,7 [M+H] ⁺ ; способ 4
Промежуточное соединение D5: гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(4-(морфолинометил)-фенил)-1H-изохромен-1-она		C22	Rt=1,52 мин; 608,9 [M+H] ⁺ ; способ 4
Промежуточное соединение D6: гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-(морфолинометил)-тиофен-2-ил)-1H-изохромен-1-она		C23	Rt=1,45 мин; 614,8 [M+H] ⁺ ; способ 4
Промежуточное соединение D7: гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1H-изохромен-1-она		C25	Rt=0,67 мин; 529,0 [M+H] ⁺ ; способ 9

<p>Промежуточное соединение D8: 3-(1-(4-амино-3-йод-1H- пиразоло[3,4-d]пиримидин-1- ил)этил)-4-(3-(4,4,5,5- тетраметил-1,3-диоксолан-2- ил)фенил)-1H-изохромен-1-он</p>		C26	Rt=1,27 мин; 638,1 [M+H] ⁺ ; способ 9
<p>Промежуточное соединение D9: гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3- йод-1H-пиразоло[3,4- d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5- (пиперидин-1- илметил)тиофен-2-ил)-1H- изохромен-1-он</p>		C27	Rt=0,76 мин; 613,0 [M+H] ⁺ ; способ 9
<p>Промежуточное соединение D10: гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3- йод-1H-пиразоло[3,4- d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(4- (4-метилпиперазин-1- карбонил)фенил)-1H- изохромен-1-она</p>		C28	Rt=0,68 мин; 636,0 [M+H] ⁺ ; способ 9
<p>Промежуточное соединение D11: гидрохлорид 3-(3-(1-(4-амино- 3-йод-1H-пиразоло[3,4- d]пиримидин-1-ил)этил)-1- оксо-1H-изохромен-4-ил)-N- (2-(диметиламино)- этил)бензамида</p>		C29	Rt=0,69 мин; 624,0 [M+H] ⁺ ; способ 9

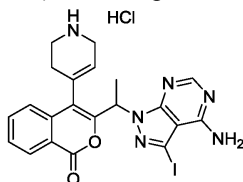
<p>Промежуточное соединение D12: 4-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-3-(1-(4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1Н-изохромен-1-он</p>		C30	Rt=0,81 мин; 557,0 [M+H] ⁺ ; способ 9
<p>Промежуточное соединение D13: 3-(1-(4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)тиофен-2-ил)-1Н-изохромен-1-он</p>		C31	Rt=1,25 мин; 644,1 [M+H] ⁺ ; способ 9
<p>Промежуточное соединение D14: <i>tert</i>-бутил-4-(3-(1-(4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1Н-изохромен-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат</p>		C11	Rt=1,21 мин; 615,0 [M+H] ⁺ ; способ 9
<p>Промежуточное соединение D15: 3-(1-(4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-бензил-1Н-изохромен-1-он</p>		C13	Rt=1,06 мин; 524,0 [M+H] ⁺ ; способ 9

<p>Промежуточное соединение D16: 3-(1-(4-амино-3-йод-1H- пиразоло[3,4-d]пиримидин-1- ил)этил)-4-(3- (диметиламино)фенил)-1H- изохромен-1-он</p>		C8	Rt=1,97 мин; 553 [M+H] ⁺ ; способ 4
<p>Промежуточное соединение D17: 3-(1-(4-амино-3-йод-1H- пиразоло[3,4-d]пиримидин-1- ил)этил)-4-(тиазол-5-ил)-1H- изохромен-1-он</p>		C12	Rt=1,67 мин; 516,6 [M+H] ⁺ ; способ 4
<p>Промежуточное соединение D18: <i>трет</i>-бутил-5-(3-(1-(4-амино- 3-йод-1H-пиразоло[3,4- d]пиримидин-1-ил)этил)-1- оксо-1H-изохромен-4- ил)тиазол-2-ил)карбамат</p>		C33	Rt=0,91 мин, 1,03 мин (смесь атроподиа- стереоизоме- ров, 50:50); 632 [M+H] ⁺ ; способ 9
<p>Промежуточное соединение D19: <i>трет</i>-бутил-4-(4-(3-(1-(4- амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4- d]пиримидин-1-ил)этил)-1- оксо-1H-изохромен-4- ил)бензил)пиперазин-1- карбоксилат</p>		C35	Rt=1,57 мин; 708 [M+H] ⁺ ; способ 4

<p>Промежуточное соединение D20: 3-йод-1-((4-фенил-1H- изохромен-3-ил)метил)-1H- пиразоло[3,4-d]пиримидин-4- амин</p>		<p>C36</p>	<p>СВЭЖХ-МС: 1,17 мин; 482 [M+H]⁺; способ 9</p>
<p>Промежуточное соединение D21: гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3- йод-1H-пиразоло[3,4- d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1- бензил-1,2,3,6- тетрагидропиридин-4-ил)-1H- изохромен-1-она</p>		<p>C37</p>	<p>Rt=0,83 мин; 605,0 [M+H]⁺; способ 9</p>
<p>Промежуточное соединение D22: бензил-4-(3-(1-(4-амино-3- йод-1H-пиразоло[3,4- d]пиримидин-1-ил)этил)-1- оксо-1H-изохромен-4-ил)-5,6- дигидропиридин-1(2H)- карбоксилат</p>		<p>C38</p>	<p>Rt=1,25 мин; 644,1 [M+H]⁺; способ 6</p>
<p>Промежуточное соединение D29: 3-(1-(4-амино-3-йод-1H- пиразоло[3,4-d]пиримидин-1- ил)этил)-7-метил-4-фенил-1H- изохромен-1-он</p>		<p>C42</p>	<p>Rt=1,18 мин; 524,2 [M+H]⁺; способ 13</p>

Промежуточное соединение D30: 3-(1-(4-амино-3-йод-1Н- пиразоло[3,4-d]пиримидин-1- ил)этил)-7-хлор-4-фенил-1Н- изохромен-1-он		C43	Rt=1,24 мин; 544,1 [M+H] ⁺ ; способ 14
Промежуточное соединение D31: 3-(1-(4-амино-3-йод-1Н- пиразоло[3,4-d]пиримидин-1- ил)этил)-6-хлор-4-фенил-1Н- изохромен-1-он		C44	Rt=1,23 мин; 544,1 [M+H] ⁺ ; способ 13
Промежуточное соединение D32: 3-(1-(4-амино-3-йод-1Н- пиразоло[3,4-d]пиримидин-1- ил)этил)-6-фтор-4-фенил-1Н- изохромен-1-он		C45	Rt=1,12 мин; 528,1 [M+H] ⁺ ; способ 13
Промежуточное соединение D33: гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3- йод-1Н-пиразоло[3,4- d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1- бензил-1,2,5,6- тетрагидропиридин-3-ил)-1Н- изохромен-1-она		C46	Rt=0,65 мин; 605,3 [M+H] ⁺ ; способ 13
Промежуточное соединение D34: 3-(1-(4-амино-3-йод-1Н- пиразоло[3,4-d]пиримидин-1- ил)этил)-4-(пиридин-2-ил)-1Н- изохромен-1-он		C47	Rt=0,81 мин; 511,3 [M+H] ⁺ ; способ 13

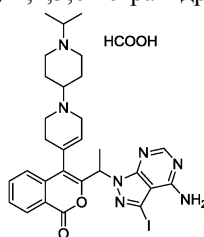
Промежуточное соединение D23. Гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-она



трет-Бутил-4-(3-(1-(4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1Н-изохромен-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат (промежуточное соединение D14; 1,5 г; 2,441 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (5 мл) и добавляли 4 М HCl в диоксане (15,26 мл; 61,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,56 г) в виде светло-розового порошка.

СВЭЖХ-МС: 0,47 мин; 515 [M+H]⁺; способ 9.

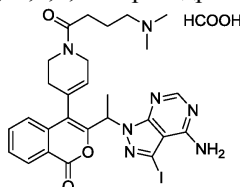
Промежуточное соединение D24. Формиат 3-(1-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она



Смесь гидрохлорида 3-(1-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение D23; 0,1 г; 0,182 ммоль), 1-изопропилпиперидин-4-она (0,064 мл; 0,438 ммоль), DIPEA (0,032 мл; 0,182 ммоль) и сульфата натрия на шпатель в DCM (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем добавляли уксусную кислоту (0,061 мл; 1,09 ммоль) с последующим добавлением триацетоксиборгидрида натрия (154 мг; 0,726 ммоль). Полученную суспензию перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, затем реакцию останавливали посредством добавления 2н. HCl. Гетерогенную смесь концентрировали при пониженном давлении. Очистка посредством ОФ-флэш-хроматографии (колонка Biotage 30 g C18, градиентное элюирование, от 100:0 до 60:40 А/В в 15 CV (объемах колонки); А: вода/MeCN, 95/5, плюс 0,01% HCOOH, В: вода/MeCN, 5/95, плюс 0,01% HCOOH) дала указанное в заголовке соединение (99,8 мг; 0,146 ммоль; выход 80%) в виде светло-желтого порошка.

СВЭЖХ-МС: 0,71 мин; 640 [M+H]⁺; способ 9.

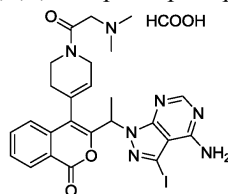
Промежуточное соединение D25. Формиат 3-(1-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(4-(диметиламино)бутаноил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она



DIPEA (0,253 мл; 1,452 ммоль) добавляли при 0°C к перемешиваемой суспензии гидрохлорида 3-(1-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение D23; 0,200 г; 0,363 ммоль), НАТУ (0,166 г; 0,436 ммоль) и гидрохлорида 4-диметиламиномасляной кислоты (0,073 г; 0,436 ммоль) в смеси THF/DMF 5:1 (6 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, затем при комнатной температуре в течение еще 45 мин. Реакционную смесь вливали в насыщенный водный бикарбонат натрия и экстрагировали DCM. Собранные органические фазы концентрировали при пониженном давлении и неочищенное вещество очищали посредством ОФ-флэш-хроматографии (колонка Biotage 30 g C18, градиентное элюирование, от 100:0 до 70:30 А/В в 15 CV; А: вода/MeCN, 95/5, плюс 0,01% HCOOH, В: вода/MeCN, 5/95, плюс 0,01% HCOOH) с получением указанного в заголовке соединения (0,153 г; 0,227 ммоль; выход 62,6%) в виде белого порошка.

СВЭЖХ-МС: 0,67 мин; 628 [M+H]⁺; способ 9.

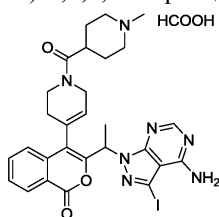
Промежуточное соединение D26. Формиат 3-(1-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(2-(диметиламино)ацетил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она



Следуя методике, используемой для синтеза промежуточного соединения D25, из гидрохлорида 3-(1-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение D23; 0,200 г; 0,363 ммоль) и 2-(диметиламино)уксусной кислоты (0,045 г; 0,436 ммоль) получали указанное в заголовке соединение (0,127 г; 0,197 ммоль; выход 54,2%) в виде белого порошка.

СВЭЖХ-МС: 0,64 мин; 600 [M+H]⁺; способ 9.

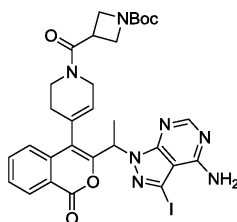
Промежуточное соединение D27. Формиат 3-(1-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она



Следуя методике, используемой для синтеза промежуточного соединения D25, из гидрохлорида 3-(1-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение D23; 0,200 г; 0,363 ммоль) и 1-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты (0,062 г; 0,436 ммоль) получали указанное в заголовке соединение (99,4 мг; 0,145 ммоль; выход 39,9%) в виде белого порошка.

СВЭЖХ-МС: 0,65 мин; 640 [M+H]⁺; способ 9.

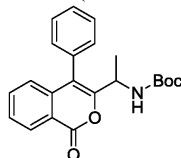
Промежуточное соединение D28. трет-Бутил-3-(4-(3-(1-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1H-изохромен-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбонил)азетидин-1-карбоксилат



Следуя методике, используемой для синтеза промежуточного соединения D25, из гидрохлорида 3-(1-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение D23; 0,200 г; 0,363 ммоль) и Вос-азетидин-3-карбоновой кислоты (0,088 г; 0,436 ммоль) получали указанное в заголовке соединение (0,252 г; 0,361 ммоль; выход 99%).

СВЭЖХ-МС: 1,04 мин; 698 [M+H]⁺; способ 9.

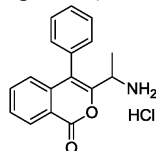
Промежуточное соединение E1. трет-Бутил-1-(1-оксо-4-фенил-1H-изохромен-3-ил)этилкарбамат



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу получения промежуточного соединения B1, из трет-бутил-1-(4-бром-1-оксо-1H-изохромен-3-ил)этилкарбамата (промежуточное соединение A3; 500 мг; 1,358 ммоль), фенилбороновой кислоты (215 мг; 1,765 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (112 мг; 22,6%) в виде желтоватого масла.

СВЭЖХ-МС: 2,24 мин; 731,0 [2M+H]⁺; способ 4.

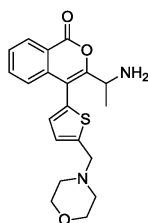
Промежуточное соединение E2. Гидрохлорид 3-(1-аминоэтил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она



трет-Бутил-1-(1-оксо-4-фенил-1H-изохромен-3-ил)этилкарбамат (промежуточное соединение E1; 112 мг; 0,306 ммоль) растворяли в DCM (3 мл), затем добавляли раствор 4 М HCl в диоксане (3 мл; 12,00 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакцию останавливали посредством добавления Et₂O (50 мл) и смесь сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

СВЭЖХ-МС: 1,43 мин; 265,8 [M+H]⁺; способ 4.

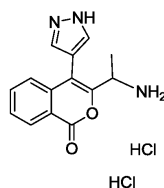
Промежуточное соединение E3. Дигидрохлорид 3-(1-аминоэтил)-4-(5-(морфолинометил)тиофен-2-ил)-1H-изохромен-1-она



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу получения промежуточного соединения В1, из трет-бутил-(1-(4-бром-1-оксо-1H-изохромен-3-ил)этил)карбамата (промежуточное соединение А3; 1 г; 2,72 ммоль), 4-((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-ил)метил)морфолина (0,840 г; 2,72 ммоль) с получением (перед сушкой добавляли небольшое количество 1 М водного HCl) указанного в заголовке соединения (587 мг; 71,2%) в виде желтоватого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС: 0,39 мин; 354,1 [(M+H)-NH₃]⁺; способ 9.

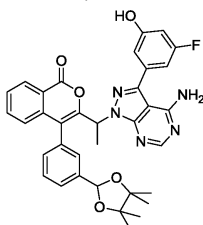
Промежуточное соединение E4. Дигидрохлорид 3-(1-аминоэтил)-4-(1H-пиразол-4-ил)-1H-изохромен-1-она



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу получения промежуточного соединения В1, из трет-бутил-1-(4-бром-1-оксо-1H-изохромен-3-ил)этилкарбамата (промежуточное соединение А3; 500 мг; 1,358 ммоль), 1H-пиразол-4-илбороновой кислоты (198 мг; 1,765 ммоль). После очистки в собранные фракции добавляли 37% водный HCl (1 мл) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (158 мг; выход 35,5%).

СВЭЖХ-МС: 1,44 мин; 256, 511 [M+H]⁺; способ 3.

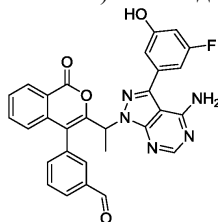
Промежуточное соединение F1. 3-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)фенил)-1H-изохромен-1-он



3-(1-(4-Амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)фенил)-1H-изохромен-1-он (промежуточное соединение D8; 1,14 г; 1,788 ммоль), (3-фтор-5-гидроксифенил)бороновую кислоту (0,558 г; 3,58 ммоль), K₂CO₃ (0,494 г; 3,58 ммоль) и PdCl₂(dppf) (0,196 г; 0,268 ммоль) подвергали взаимодействию в диоксане (30 мл) в течение ночи при 120°C. Реакционную смесь разбавляли DCM (100 мл), фильтровали для удаления твердых веществ и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с использованием картриджа Biotage 100 g SNAP в градиенте DCM и MeOH с получением указанного в заголовке соединения (819 мг; 73,7%) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС: 1,23 мин; 622,2 [M+H]⁺, способ 9.

Промежуточное соединение F2. 3-(3-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1H-изохромен-4-ил)бенальдегид

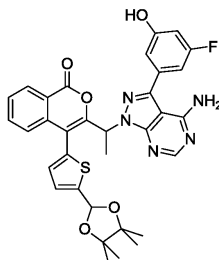


3-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)фенил)-1H-изохромен-1-он (промежуточное соединение F1; 819 мг; 1,317 ммоль) растворяли в MeCN (10 мл) и 2 М водном HCl (30 мл) и смесь перемешивали при комнатной тем-

пературе в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (300 мл) и промывали водой (200 мл). Водный слой дважды экстрагировали DCM, объединенные органические фракции сушили с помощью фазового сепаратора и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (598 мг; выход 87%).

СВЭЖХ-МС: 0,97 мин; 522,1 [M+H]⁺; способ 9.

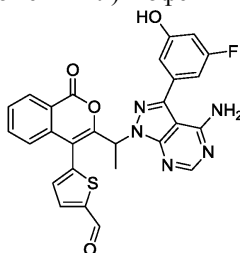
Промежуточное соединение F3 и пример. 3-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)тиофен-2-ил)-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу получения промежуточного соединения F1, из 3-(1-(4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)тиофен-2-ил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение D13; 385 мг; 0,598 ммоль), (3-фтор-5-гидроксифенил)бороновой кислоты (187 мг; 1,197 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (254 мг; 67,6%) в виде желтоватого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС: 5,13 мин; 627,9 [M+H]⁺; способ 6.

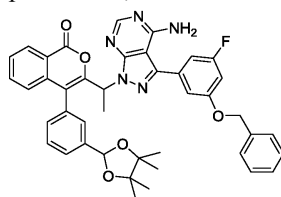
Промежуточное соединение F4. 5-(3-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1Н-изохромен-4-ил)тиофен-2-карбальдегид



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу получения промежуточного соединения F2, из 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)тиофен-2-ил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение F3; 254 мг; 0,405 ммоль) в смеси MeCN (4 мл)/2 М водный HCl (4 мл) с получением указанного в заголовке соединения (201 мг; 94%) в виде желтоватого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС: 1,73 мин; 528,1 [M+H]⁺; способ 9.

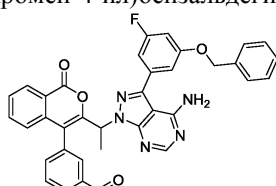
Промежуточное соединение F5. 3-(1-(4-Амино-3-(3-(бензилокси)-5-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)фенил)-1Н-изохромен-1-он



В круглодонной колбе на 100 мл растворяли 3-(3-(бензилокси)-5-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (промежуточное соединение G18; 400 мг; 1,194 ммоль) в 7 мл безводного DMF, затем добавляли K₂CO₃ (254 мг; 1,837 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин добавляли раствор 3-(1-бромэтил)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)фенил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение C26; 420 мг; 0,918 ммоль) в 7 мл безводного DMF и прозрачную коричневую смесь нагревали при 60°C в течение 30 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли 30 мл 0,5 М HCl и 50 мл EtOAc и перемешивали в течение 15 мин. Фазы разделяли и неочищенное вещество очищали посредством хроматографии, элюируя смесью DCM/MeOH (80/20) в DCM с получением указанного в заголовке соединения (820 мг) в виде коричневого масла. Это вещество использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

СВЭЖХ-МС: 1,48 мин; 712,28 [M+H]⁺; способ 9.

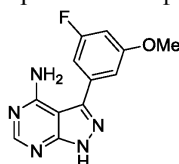
Промежуточное соединение F6. 3-(3-(1-(4-Амино-3-(3-(бензилокси)-5-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1Н-изохромен-4-ил)бензальдегид



3-(1-(4-Амино-3-(3-(бензилокси)-5-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)фенил)-1Н-изохромен-1-он (промежуточное соединение F5; 654 мг; 0,919 ммоль) растворяли в MeCN, затем добавляли 2 М HCl и смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли DCM (25 мл) и воду (25 мл), затем фазы разделяли и водную фазу снова промывали 10 мл DCM. Собранные органические фазы концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (490 мг; 0,801 ммоль; выход 87%) в виде коричневого масла.

СВЭЖХ-МС: 1,28 мин; 612,15 [M+H]⁺; способ 9.

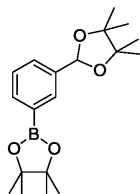
Промежуточное соединение G1. 3-(3-Фтор-5-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин



3-Йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (1,52 г; 5,82 ммоль), 3-фтор-5-метоксифенил-бороновую кислоту (1,4 г; 8,24 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (0,18 г; 0,246 ммоль) и 8,7 мл 1 М водного NaOH (8,73 ммоль) подвергали взаимодействию в DMF (13 мл) в атмосфере аргона при 120°C в течение 48 ч. Реакцию останавливали посредством добавления 1 М водного HCl (10 мл), сушили при пониженном давлении и темное неочищенное масло очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с использованием картриджа Biotage 100 g SNAP в градиенте DCM и iPrOH с получением указанного в заголовке соединения (275 мг; 18,2%) в виде желтоватого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС: 0,54 мин; 260,0 [M+H]⁺; способ 9.

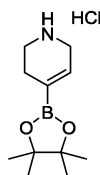
Промежуточное соединение G2. 4,4,5,5-Тетраметил-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)фенил)-1,3,2-диоксаборолан



(3-Формилфенил)бороновую кислоту (5 г; 33,3 ммоль), 2,3-диметилбутан-2,3-диол (19,70 г; 167 ммоль) и моногидрат пара-толуолсульфоновой кислоты (0,317 г; 1,667 ммоль) растворяли в толуоле (278 мл) и подвергали дефлегмации с насадкой Дина-Старка в течение 3 ч до завершения взаимодействия. Смесь сушили при пониженном давлении и остаток разбавляли AcOEt (250 мл) и три раза промывали водой в избытке, один раз насыщенным водным NaCl (250 мл), сушили над Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с использованием картриджа Biotage 100 g +50 g SNAP в градиенте гексана и AcOEt с получением указанного в заголовке соединения (8,5 г; 77%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7.72 (s, 1H), 7.63 (d, J=7,06 Гц, 1H), 7.55 (d, J=7,50 Гц, 1H), 7.31-7.44 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 1.24-1.37 (s, 18 H), 1.18 (s, 6H).

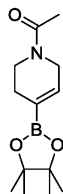
Промежуточное соединение G3. Гидрохлорид 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина



трет-Бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (2 г; 6,47 ммоль) суспендировали в МТВЕ (8,1 мл) и 2 М HCl в Et₂O (24 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, образовавшийся белый осадок собирали посредством фильтрации и промывали Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (1,434 г; 90%).

СВЭЖХ-МС: 0,51 мин; 210,3 [M+H]⁺; способ 9.

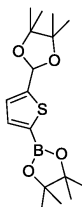
Промежуточное соединение G4. 1-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)этанон



Гидрохлорид 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (промежуточное соединение G3; 1,4 г; 5,70 ммоль) суспендировали в DCM (15 мл) при 0°C, затем добавляли ТЕА (2,384 мл; 17,10 ммоль) и AcCl (0,405 мл; 5,70 ммоль). Реакционную смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 30 мин, затем объем реакционной смеси уменьшали до 1/3 первоначального объема, и остаток разбавляли AcOEt (150 мл). Органическую фазу промывали дважды водой, один раз 0,2 М водным HCl и один раз насыщенным водным NaCl, сушили над Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,24 г; выход 87%) в виде желтоватого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС: 0,83 мин; 252,3 [M+H]⁺; способ 9.

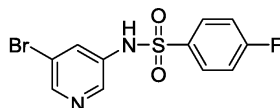
Промежуточное соединение G5. 4,4,5,5-Тетраметил-2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)тиофен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению промежуточного соединения G2 из (5-формилтиофен-2-ил)бороновой кислоты (2,5 г; 16,03 ммоль) с получением требуемого продукта (3,93 г; 72,5%) в виде желтоватого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7.38 (d, J=3,53 Гц, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 0.98-1.52 (m, 24H).

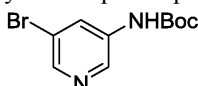
Промежуточное соединение G6. N-(5-Бромпиридин-3-ил)-4-фторбензолсульфонамид



К раствору 5-бромпиридин-3-амина (3 г; 17,34 ммоль) в абсолютном EtOH (15 мл) добавляли 4-фторбензол-1-сульфонилхлорид (0,989 г; 5,08 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Этанол удаляли при пониженном давлении и остаток разбавляли DCM (40 мл) и один раз промывали насыщенным NaHCO₃. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт сразу же очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке Biotage C18 30 g (фаза А: вода 95%, ACN 5%, муравьиная кислота 0,1%; фаза В: ACN 95%, вода 5%, муравьиная кислота 0,1%) с получением указанного в заголовке соединения (158 мг; выход 24,4%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС: 0,96 мин; 331 [M+H]⁺; способ 9.

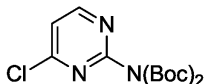
Промежуточное соединение G7. трет-Бутил-5-бромпиридин-3-илкарбамат



В раствор 5-бромпиридин-3-амина (3 г; 17,34 ммоль) в безводном DCM (25 мл) при перемешивании добавляли ди-трет-бутил-дикарбонат (3,78 г; 17,34 ммоль). Полученный раствор охлаждали до 0°C и по каплям добавляли 1 М раствор бис-(триметилсилил)амида натрия в THF (17,34 мл; 17,34 ммоль) в течение 20 мин. Раствор перемешивали в течение ночи. Затем раствор разбавляли DCM (40 мл) и один раз промывали насыщенным NaHCO₃. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. В конце неочищенное вещество очищали на картридже Biotage Si 50 g в градиенте гексана и EtOAc. Указанное в заголовке соединение получали (2,60 г; выход 54,9%) в виде белого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС: 1,07 мин; 273 [M+H]⁺; способ 9.

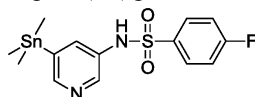
Промежуточное соединение G8. 4-Хлор-2-амино(бискарбамат)пиримидин



В раствор 4-хлорпиримидин-2-амина (1,0 г; 7,72 ммоль) в безводном DCM (30 мл) добавляли N,N-диметилпиримидин-4-амин (0,094 г; 0,772 ммоль) и N-этил-N,N-изопропилпропан-2-амин (2,494 г; 19,30 ммоль). Через 10 мин добавляли ди-трет-бутил-дикарбонат (1,685 г; 7,72 ммоль) и полученный раствор перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли DCM (40 мл) и один раз промывали насыщенным NaHCO₃. Полученную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. В конце неочищенное вещество очищали на картридже Biotage Si 50 г в градиенте гексана и EtOAc. Указанное в заголовке соединение получали (0,53 г; 69,3%) в виде белого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС: 1,24 мин; 330 [M+H]⁺; способ 9.

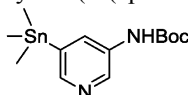
Промежуточное соединение G9. 4-Фтор-N-(5-(триметилстаннил)пиридин-3-ил)бензолсульфонамид



К раствору N-(5-бромпиридин-3-ил)-4-фторбензолсульфонамида (промежуточное соединение G6; 158 мг; 0,477 ммоль) в безводном диоксане (6 мл) добавляли 1,1,1,2,2,2-гексаметилдистаннан (0,340 мл; 1,637 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (105 мг; 0,091 ммоль). Раствор нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. Растворитель удаляли под вакуумом и неочищенное вещество в итоге очищали на картридже Biotage Si 10 г в градиенте гексана и EtOAc. Указанное в заголовке соединение получали (165 мг; выход 83%) в виде белого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС: 0,99 мин, 417 [M+H]⁺, способ 9.

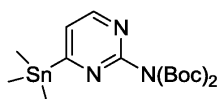
Промежуточное соединение G10. трет-Бутил-(5-(триметилстаннил)пиридин-3-ил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу получения промежуточного соединения G9, с использованием трет-бутил-(5-бромпиридин-3-ил)карбамата (промежуточное соединение G7; 600 мг; 2,197 ммоль), 1,1,1,2,2,2-гексаметилдистаннана (0,820 мл; 3,95 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (165 мг; 0,398 ммоль; выход 83%) в виде белого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС: 0,82 мин; 359 [M+H]⁺; способ 9.

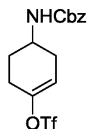
Промежуточное соединение G11. 4-Триметилстаннил-2-амино-(бискарбамат)пиримидин



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу получения промежуточного соединения G9, с использованием 4-хлор-2-амино(бискарбамат)пиримидина (промежуточное соединение G8; 400 мг; 1,21 ммоль), 1,1,1,2,2,2-гексаметилдистаннана (0,503 мл; 2,43 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (398 мг; 69,8%) в виде белого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС: 1,42 мин; 460 [M+H-Boc]⁺; способ 9.

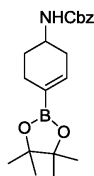
Промежуточное соединение G12. 4-(((Бензилокси)карбонил)амино)циклогекс-1-ен-1-ил-трифторметансульфонат



В 1 М раствор бис-(триметилсилил)амида натрия в THF (22,24 мл; 22,24 ммоль) в безводном THF (25 мл), предварительно охлажденный до -78°C, медленно добавляли раствор бензил-(4-оксоциклогексил)карбамата (2,5 г; 10,11 ммоль) в безводном THF (25 мл). Раствор перемешивали в течение 30 мин при -78°C и затем добавляли раствор 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(трифторметилсульфонил)метансульфонамида (7,58 г; 21,23 ммоль) в безводном THF (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин и затем оставляли для достижения комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (200 мл) и органический слой промывали 1 М водным раствором NaOH (100 мл). Органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью картриджа Biotage Si 50 г в градиенте гептана и EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (1,43 г; 3,77 ммоль; выход 37,3%) в виде белого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС: 1,25 мин; 380 [M+H]⁺; способ 9.

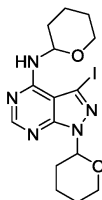
Промежуточное соединение G13. Бензил-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)карбамат



В раствор 4-(((бензилокси)карбонил)амино)циклогекс-1-ен-1-ил-трифторметансульфоната (1,4 г; 3,69 ммоль) в безводном DMF добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (промежуточное соединение G12; 0,984 г; 3,88 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0,904 г; 1,107 ммоль) и ацетат калия (1,07 г; 11,07 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. DMF удаляли и остаток разбавляли в этилацетате (200 мл). Органическую фазу промывали рассолом (100 мл), затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью картриджа Biotage Si 50 г в градиенте гептана и EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (0,984 г; 15%) в виде желтого масла.

СВЭЖХ-МС: 1,28 мин; 358 [M+H]⁺; способ 9.

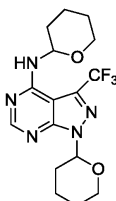
Промежуточное соединение G14. 3-Йод-N,1-бис-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин



В раствор 3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (1 г; 3,83 ммоль) в безводном DMF (15 мл) добавляли 3,4-дигидро-2Н-пиран (1,103 мл; 11,49 ммоль) и моногидрат 4-метилбензолсульфоновой кислоты (0,208 мл; 0,958 ммоль). Раствор перемешивали в течение 5 суток при 90°C. Растворитель удаляли и продукт очищали с помощью картриджа Biotage Si 25 г в градиенте гептана и этилацетата с получением указанного в заголовке соединения (320 мг; выход 19,5%).

СВЭЖХ-МС: 0,68 мин; 430 [M+H]⁺; способ 9.

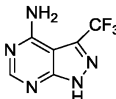
Промежуточное соединение G15. N,1-бис-(Тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин



В раствор 3-йод-N,1-бис-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (промежуточное соединение G14; 322 мг; 0,75 ммоль; выход 31,6%) в безводном DMF (6 мл) добавляли йодид меди(I) (429 мг; 2,250 ммоль) и метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетат (0,096 мл; 0,750 ммоль) и раствор перемешивали в течение 18 ч при 80°C. DMF удаляли при пониженном давлении и продукт очищали с помощью картриджа Biotage Si 25 г в градиенте гептана и EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (88 мг; выход 31,6%).

СВЭЖХ-МС: (смесь диастереоизомеров) 1,16 и 1,18 мин; 372 [M+H]⁺; способ 9.

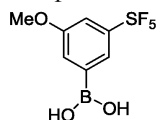
Промежуточное соединение G16. 3-(Трифторметил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин



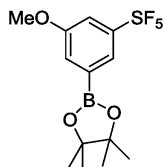
В раствор N,1-бис-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (промежуточное соединение G15; 88 мг; 0,237 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли воду (0,5 мл). Затем добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (0,3 мл; 0,237 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Растворитель удаляли с получением указанного в заголовке соединения (45 мг; 93%) в виде желтого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС: 0,47 мин; 204 [M+H]⁺; способ 9.

Промежуточное соединение G17. 3-Метоксифенил-5-пентафторсульфанил-бороновая кислота



Стадия 1. 2-(3-Метокси-5-(пентафторсульфанил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (промежуточное соединение G17.1)



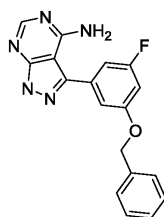
В раствор пентафторида 3-метоксифенилсеры (0,5 г; 2,135 ммоль) в безводном THF (10 мл) добавляли 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридин (0,115 г; 0,427 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (0,488 г; 1,922 ммоль) и $\text{Ir}_2(\text{COD})_2\text{OMe}_2$ (0,142 г; 0,214 ммоль) и раствор перемешивали в течение ночи при 80°C. Растворитель удаляли и продукт очищали с помощью картриджа Biotage Si 25 г в градиенте гептана и EtOAc с получением 2-(3-метокси-5-(пентафторсульфанил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (промежуточное соединение G17.1, 621 мг; 81% выход) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2.

В раствор 2-(3-метокси-5-(пентафторсульфанил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (промежуточное соединение G17.1; 621 мг; 1,724 ммоль) в THF (6 мл) добавляли 6 н. водный HCl и этот раствор перемешивали в течение 3 ч. Растворитель удаляли и продукт сразу же очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке Biotage C18 SNAP (фаза А: вода 95%, ACN 5%, муравьиная кислота 0,1%; фаза В: ACN 95%, вода 5%, муравьиная кислота 0,1%) с получением указанного в заголовке соединения (245 мг; выход 511%) в виде белого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС: 0,71 мин; 279 $[\text{M}+\text{H}]^+$; способ 9.

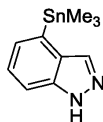
Промежуточное соединение G18. 3-(3-(Бензилокси)-5-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин



3-Йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (6,10 ммоль; 1,591 г), 3-(бензилокси)-5-фторфенилбороновую кислоту (4,06 ммоль; 1,0 г), drpf (0,610 ммоль; 338 мг), безводный фосфат калия (10,16 ммоль; 2,157 г) суспендировали в диоксане и эту смесь нагревали при 180°C в течение 25 мин в микроволновом реакторе, затем вливали в 100 мл воды. Смесь перемешивали в течение ночи, затем фильтровали на воронке Бюхнера, промывая 30 мл воды. Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии, элюируя смесью DCM/MeOH (80/20) в DCM с получением указанного в заголовке соединения (450 мг; 1,342 ммоль; выход 33%) в виде бежевого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС: 1,42 мин; 336,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$; способ 10.

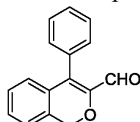
Промежуточное соединение G19. 4-(Триметилстаннил)-1H-индазол



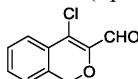
В раствор 4-йод-1H-индазола (500 мг; 2,049 ммоль) в 1,4-диоксане (500 мл) добавляли 1,1,1,2,2,2-гексаметилдистаннан (1,0 г; 3,07 ммоль) и $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (237 мг; 0,250 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Неочищенное вещество очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке Biotage C18 60 g SNAP (фаза А: вода 95%, ACN 5%, муравьиная кислота 0,1%; фаза В: ACN 95%, вода 5%, муравьиная кислота 0,1%) с получением указанного в заголовке соединения (576 мг; 66%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 12.82-13.13 (ушир. s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.45-7.52 (m, 1H), 7.24-7.32 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 0.11-0.58 (m, 9H).

Промежуточное соединение G20. 4-Фенил-1Н-изохромен-3-карбальдегид



Стадия 1. 4-Хлор-1Н-изохромен-3-карбальдегид (промежуточное соединение G20.1)



К имеющемуся в продаже изохромен-4-ону (900 мг; 6,07 ммоль) в DCM (18 мл) последовательно добавляли DMF (0,706 мл) и POCl₃ (1,699 мл; 18,23 ммоль) в атмосфере азота при комнатной температуре. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч и выдерживали при комнатной температуре в течение ночи.

Реакционную смесь разбавляли DCM (15 мл), промывали водой и насыщенным NaCl, затем сушили над Na₂SO₄ и упаривали под вакуумом. Полученное неочищенное вещество очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке Biotage C18 SNAP 30 g (фаза А: вода 95%, ACN 5%, муравьиная кислота 0,1%; фаза В: CAN 95%, вода 5%, муравьиная кислота 0,1%) с получением 4-хлор-1Н-изохромен-3-карбальдегида (промежуточное соединение G20.1; 716 мг; выход 60,6%).

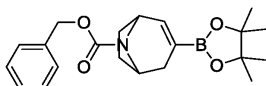
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.02 (s, 1H), 7.61-7.81 (m, 1H), 7.42-7.58 (m, 2H), 7.20-7.40 (m, 1H), 5.21 (s, 2 H). СВЭЖХ-МС: 0,94 мин; 195 [M+H]⁺; способ 9.

Стадия 2.

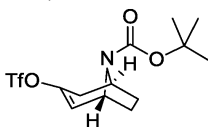
X-phos-Pd-G2 (116 мг; 0,147 ммоль) и фенилбороновую кислоту (538 мг; 4,41 ммоль) герметизировали в закрытом сосуде, снабженном магнитной мешалкой, и кислород удаляли с помощью цикла атмосфера аргона/вакуум. Добавляли дегазированный раствор 4-хлор-1Н-изохромен-3-карбальдегида (промежуточное соединение G20.1; 716 мг; 3,68 ммоль) в THF (8 мл) с последующим добавлением дегазированного раствора K₃PO₄·H₂O (1,795 мл; 7,36 ммоль) в воде (8 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между 1 М HCl (15 мл) и таким же количеством AcOEt. Органический слой сушили над Na₂SO₄, упаривали под вакуумом и очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке Biotage C18 SNAP 120 g (фаза А: вода 95%, ACN 5%, муравьиная кислота 0,1%; фаза В: ACN 95%, вода 5%, муравьиная кислота 0,1%) с получением указанного в заголовке соединения (821 мг; выход 94%).

СВЭЖХ-МС: 1,12 мин; 237 [M+H]⁺; способ 9.

Промежуточное соединение G21. Бензил-3-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилат



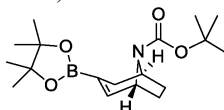
Стадия а. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилат (промежуточное соединение G21.1)



В 1 М раствор бис-(триметилсилил)амида натрия в THF (12,43 мл; 12,43 ммоль) в безводном THF (10 мл), предварительно охлажденный до -78°C, медленно добавляли раствор (1R,5S)-трет-бутил-3-оксо-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (2 г; 8,88 ммоль) в безводном THF (10 мл) и полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при -78°C. Затем медленно добавляли раствор 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(трифторметилсульфонил)метансульфонамида (3,49 г; 9,77 ммоль) в безводном THF (10 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C и в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляли этилацетат (100 мл) и органическую фазу промывали 1 М водным раствором NaOH. Органическую фазу собирали, сушили, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью картриджа Biotage Si 50 g в градиенте гептана и EtOAc с получением (1R,5S)-трет-бутил-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилата (2,93 г; 8,20 ммоль; выход 92%) в виде белого аморфного вещества.

СВЭЖХ-МС: 1,30 мин; 258 [M+H-Вос]⁺; способ 9.

Стадия б. (1R,5S)-трет-Бутил-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилат (промежуточное соединение G21.2)



В раствор (1R,5S)-трет-бутил-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилата (промежуточное соединение G21.1; 2,93 г; 8,20 ммоль) в безводном DMF (29 мл) добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (2,290 г; 9,02 ммоль), ацетат калия (2,414 г; 24,60 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (2,009 г; 2,460 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 80°C в течение ночи. Растворитель удаляли и целевое соединение очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Snar 50 g, гептан:этилацетат, от 100:0 до 7:3) с получением (1R,5S)-трет-бутил-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилата (промежуточное соединение G21.2; 1,93 г; 5,76 ммоль; выход 70,2%) в виде белого твердого вещества.

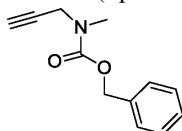
СВЭЖХ-МС: 1,34 мин; 280 [M+H-tBu]⁺; способ 9.

Стадия с.

В раствор трет-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилата (промежуточное соединение G21.2; 1,93 г; 5,76 ммоль) в безводном диоксане (20 мл) добавляли 4 M раствор хлорида водорода в 1,4-диоксане (5,76 мл; 23,03 ммоль) и раствор перемешивали в течение 1 ч. Затем растворитель удаляли. Неочищенное вещество растворяли в безводном DCM (20,00 мл), добавляли N-(бензилоксикарбонилокси)сукцинимид (1,964 мл; 6,91 ммоль) и триэтиламин (3,14 мл; 23,03 ммоль) и суспензию перемешивали в течение 1 ч. Затем растворитель удаляли, и продукт очищали с помощью картриджа Biotage Si 25 g в градиенте гептана и EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (810 мг; 2,194 ммоль; выход 38,1%) в виде белого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС: 1,30 мин; 258 [M+H-Boc]⁺; способ 9.

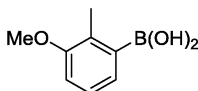
Промежуточное соединение G22. Бензил-метил(проп-2-ин-1-ил)карбамат



В раствор N-метилпроп-2-ин-1-амина (3,05 мл; 36,2 ммоль) в THF (50 мл) и насыщенном водном растворе NaHCO₃ (50,0 мл) добавляли N-(бензилоксикарбонилокси)сукцинимид (11,31 мл; 39,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Затем органические слои экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Органические фазы собирали, сушили, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт очищали на картридже Biotage Si 10 g в градиенте гептана и EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (5 г; 24,60 ммоль; выход 68,0%) в виде бесцветного масла.

СВЭЖХ-МС: 0,95 мин; 204 [M+H]⁺; способ 9.

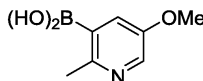
Промежуточное соединение G23. (5-Метокси-4-метилпиридин-3-ил)бороновая кислота



В раствор 3-бром-5-метокси-4-метилпиридина (0,5 г; 2,475 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (0,691 г; 2,72 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0,606 г; 0,742 ммоль) и ацетат калия (0,729 г; 7,42 ммоль) и раствор нагревали до 80°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Затем растворитель удаляли и остаток растворяли в THF (5,00 мл) и добавляли 12н. водный хлорид водорода (4,12 мл; 49,5 ммоль) и перемешивали в течение 3 ч. Затем растворитель удаляли и продукт очищали посредством флэш-хроматографии, C18, элюент (H₂O/ACN, 95:5, плюс 0,1% HCOOH):(ACN/H₂O, 95:5 плюс 0,1% HCOOH), от 95:5 до 0:100, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (350 мг; 2,096 ммоль; 85%).

СВЭЖХ-МС: 0,14 мин; 168 [M+H]⁺; способ 9.

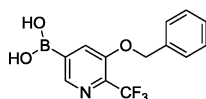
Промежуточное соединение G24. (5-Метокси-2-метилпиридин-3-ил)бороновая кислота



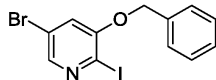
В раствор 3-бром-5-метокси-2-метилпиридина (500 мг; 2,475 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (691 мг; 2,72 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (606 мг; 0,742 ммоль) и ацетат калия (729 мг; 7,42 ммоль) и раствор нагревали до 80°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Затем растворитель удаляли и остаток растворяли в THF (5,00 мл), добавляли 12н. водный хлорид водорода (4,12 мл; 49,5 ммоль) и перемешивали в течение 3 ч. Затем растворитель удаляли и продукт очищали посредством флэш-хроматографии, C18, элюент (H₂O/ACN, 95:5, плюс 0,1% HCOOH):(ACN/H₂O, 95:5 плюс 0,1% HCOOH), от 95:5 до 0:100, с получением указанного в заголовке соединения (350 мг; 2,096 ммоль; выход 85%) в виде белого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС: 0,13 мин; 168 [M+H]⁺; способ 9.

Промежуточное соединение G25. (5-(Бензилокси)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)бороновая кислота



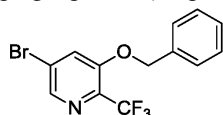
Стадия а. 3-(Бензилокси)-5-бром-2-йодпиридин (промежуточное соединение G25.1)



В раствор 5-бром-2-йодпиридин-3-ола (0,700 г; 2,334 ммоль; получен согласно Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013, 2, 6784) в безводном THF (10 мл), предварительно охлажденный до 0°C, добавляли бензиловый спирт (0,728 мл; 7,00 ммоль), трифенилфосфин (PPh₃) (2,095 мл; 7,00 ммоль) и диизопропилазодикарбоксилат (1,287 мл; 6,54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли и продукт очищали с помощью картриджа Biotage Si 50 g в градиенте гептана и EtOAc с получением 3-(бензилокси)-5-бром-2-йодпиридина (промежуточное соединение G25.1; 835 мг; 2,141 ммоль; выход 92%) в виде белой пены.

СВЭЖХ-МС: мин; [M+H]⁺; способ 9.

Стадия б. 3-(Бензилокси)-5-бром-2-(трифторметил)пиридин (промежуточное соединение G25.2)



В раствор 3-(бензилокси)-5-бром-2-йодпиридина (промежуточное соединение G25.1; 800 мг; 2,051 ммоль) в безводном DMF (10 мл) добавляли йодид меди(I) (2344 мг; 12,31 ммоль) и метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетат (0,522 мл; 4,10 ммоль) и суспензию перемешивали в течение ночи при 80°C. Затем твердое вещество отфильтровывали через набивку из целита и растворитель удаляли. Продукт очищали с помощью картриджа Biotage Si 25 g в градиенте гептана и EtOAc с получением 3-(бензилокси)-5-бром-2-(трифторметил)пиридина (промежуточное соединение G25.2; 320 мг; 0,964 ммоль; выход 47,0%) в виде белого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС: 1,30 мин; 330 [M+H]⁺; способ 9.

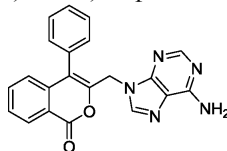
Стадия с.

В раствор 3-(бензилокси)-5-бром-2-(трифторметил)пиридина (промежуточное соединение G25.2; 521 мг; 1,569 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (10 мл) добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (438 мг; 1,726 ммоль), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий(II) (344 мг; 0,471 ммоль) и ацетат калия (462 мг; 4,71 ммоль) и суспензию перемешивали при 90°C в течение ночи. Затем добавляли 4 н. HCl (10 мл) и раствор перемешивали в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенное вещество очищали посредством C18 флэш-хроматографии Snap 30 g, элюент (H₂O/ACN, 95:5, плюс 0,1% HCOOH):(ACN/H₂O, 95:5 плюс 0,1 % HCOOH), от 95:5 до 0:100, с получением указанного в заголовке соединения (400 мг; 1,347 ммоль; выход 86%) в виде белого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС: 0,97 мин; 298 [M+H]⁺; способ 9.

Получение соединений

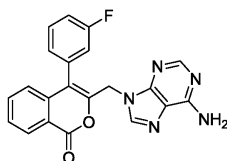
Пример 1. 3-((6-Амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он



3-(Бромметил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он (промежуточное соединение C1; 35 мг; 0,111 ммоль), имеющийся в продаже 9Н-пурин-6-амин (30,0 мг; 0,222 ммоль) и K₂CO₃ (30,7 мг; 0,222 ммоль) растворяли в DMF (1 мл) и перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре и затем 10 мин при 50°C. Затем добавляли 2 М водный HCl (0,5 мл) и полученную смесь сразу же очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке Biotage C18 SNAP (фаза А: вода 95%, ACN 5%, муравьиная кислота 0,1%; фаза В: ACN 95%, вода 5%, муравьиная кислота 0,1%) с получением указанного в заголовке соединения (19 мг; 46,3%) в виде бесцветного твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.16-8.27 (m, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.74-7.86 (m, 1H), 7.47-7.70 (m, 6H), 7.14-7.30 (m, 2H), 6.94-7.06 (m, 1H), 5.09 (s, 2H). СВЭЖХ-МС: 2,01 мин; 370,3 [M+H]⁺; способ 2.

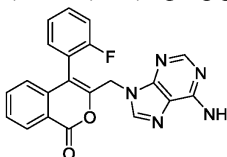
Пример 2. 3-((6-Амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-4-(3-фторфенил)-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 1 с использованием 3-(бромметил)-4-(3-фторфенил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение С4; 50 мг; 0,150 ммоль), имеющегося в продаже 9Н-пурин-6-амин (40,6 мг; 0,300 ммоль) и K_2CO_3 (41,5 мг; 0,300 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (36,4 мг; 62,6%) в виде бесцветного твердого вещества.

1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ м.д. 8.14-8.22 (m, 1H), 8.07 (d, $J=9,70$ Гц, 2H), 7.74-7.84 (m, 1H), 7.51-7.70 (m, 2H), 7.37-7.46 (m, 1H), 7.27-7.36 (m, 2H), 7.11 (ушир. s, 2H), 6.89-7.04 (m, 1H), 5.07 (s, 2H). СВЭЖХ-МС: 2,09 мин; 388,3 $[M+H]^+$; способ 2.

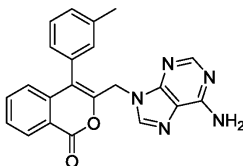
Пример 3. 3-((6-Амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-4-(2-фторфенил)-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 1 с использованием 3-(бромметил)-4-(2-фторфенил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение С2; 60 мг; 0,180 ммоль), 9Н-пурин-6-амин (48,7 мг; 0,360 ммоль) и K_2CO_3 (49,8 мг; 0,360 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (45 мг; 64,5%).

1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ м.д. 8.15-8.24 (m, 1H), 7.97-8.08 (m, 2H), 7.75-7.84 (m, 1H), 7.51-7.72 (m, 3H), 7.34-7.47 (m, 2H), 6.86-7.28 (m, 3H), 4.34 (s, 2H). СВЭЖХ-МС: 1,92 мин; 384,4 $[M+H]^+$; способ 2.

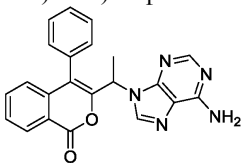
Пример 4. 3-((6-Амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-4-мета-толил-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 1 с использованием 3-(бромметил)-4-мета-толил-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение С3; 64 мг; 0,190 ммоль), 9Н-пурин-6-амин (52,5 мг; 0,39 ммоль) и K_2CO_3 (53,7 мг; 0,39 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (35 мг; 47%).

1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ м.д. 8.17-8.27 (m, 1H), 8.00-8.14 (m, 2H), 7.75-7.86 (m, 1H), 7.57-7.71 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 1H), 7.27-7.38 (m, 3H), 7.11-7.25 (s, 2H), 6.96-7.09 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 2.37 (s, 3H). СВЭЖХ-МС: 2,37 мин; 384,3 $[M+H]^+$; способ 2.

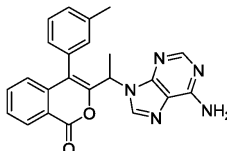
Пример 5. 3-(1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 1 с использованием 3-(1-бромэтил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение С7; 70 мг; 0,213 ммоль), 9Н-пурин-6-амин (57,5 мг; 0,425 ммоль) и K_2CO_3 (58,8 мг; 0,425 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (31 мг; 38%).

1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ м.д. 8.40 (s, 1H), 8.14-8.27 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.37-7.85 (m, 7H), 7.17-7.24 (ушир. s, 2H), 6.88-6.98 (m, 1H), 5.33-5.49 (m, 1H), 4.03-4.20 (m, 1H), 1.75-1.91 (d, 3H). СВЭЖХ-МС: 2,35 мин; 384,4 $[M+H]^+$; способ 2.

Пример 6. 3-(1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)этил)-4-мета-толил-1Н-изохромен-1-он

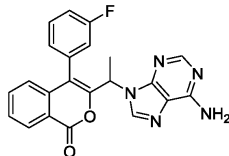


Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 1 с ис-

пользованием 3-(1-бромэтил)-4-мета-толил-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение С5; 80 мг; 0,23 ммоль), 9Н-пурин-6-амин (63 мг; 0,46 ммоль) и K_2CO_3 (64,4 мг; 0,46 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг; 54%).

1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ м.д. 8.27-8.38 (m, 1H), 8.16-8.25 (m, 1H), 8.00-8.09 (m, 1H), 7.72-7.83 (m, 1H), 7.57-7.67 (m, 1H), 7.36-7.51 (m, 1H), 7.28-7.36 (m, 1H), 7.11-7.26 (m, 4H), 6.88-7.01 (m, 1H), 5.35-5.52 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.71-1.92 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 3,32 мин; 398 $[M+H]^+$; способ 2.

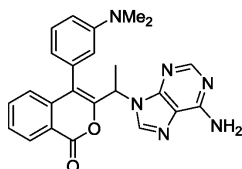
Пример 7. 3-(1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)этил)-4-(3-фторфенил)-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 1 с использованием 3-(1-бромэтил)-4-(3-фторфенил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение С6; 70 мг; 0,202 ммоль), 9Н-пурин-6-амин (54,5 мг; 0,403 ммоль) и K_2CO_3 (55,7 мг; 0,403 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг; 37,1%).

1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ м.д. 8.20-8.10 (m, 3H), 7.95 (s, 1H), 7.80-7.74 (m, 2H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.37-7.20 (m, 3H), 6.95-6.85 (m, 1H), 5.50-5.40 (m, 1H), 1.85-1.82 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 2,89 мин; 402 $[M+H]^+$; способ 2.

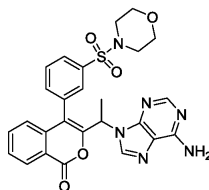
Пример 8. 3-(1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)этил)-4-(3-(диметиламино)фенил)-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 1 с использованием 3-(1-бромэтил)-4-(3-(диметиламино)фенил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение С8; 86 мг; 0,231 ммоль), 9Н-пурин-6-амин (46,8 мг; 0,347 ммоль) и K_2CO_3 (47,9 мг; 0,347 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (36 мг; 37%). Полученную смесь сразу же очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке Biotage C18 SNAP (фаза А: вода 95%, ACN 5%, муравьиная кислота 0,1%; фаза В: ACN 95%, вода 5%, муравьиная кислота 0,1%). Полученный продукт дополнительно очищали посредством препаративной ЖХВД (способ 1) с получением указанного в заголовке соединения (12 мг; 12%).

1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ м.д. 8.38 (s, 1H), 8.12-8.24 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.73-7.84 (m, 1H), 7.54-7.67 (m, 1H), 7.27-7.42 (m, 1H), 7.14-7.25 (ушир. s, 2H), 6.97-7.07 (m, 1H), 6.87-6.91 (m, 1H), 6.79-6.86 (m, 1H), 6.62-6.71 (m, 1H), 5.42-5.62 (m, 1H), 2.86 и 2.98 (2s, 6H, 3H каждый), 1.75-1.90 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 4,68 мин; 427 $[M+H]^+$; способ 1.

Пример 9. 3-(1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)этил)-4-(3-(морфолиносulьфонил)фенил)-1Н-изохромен-1-он

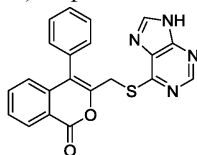


Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 1 с использованием 3-(1-бромэтил)-4-(3-(морфолиносulьфонил)фенил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение С9; 68 мг; 0,142 ммоль), 9Н-пурин-6-амин (57,6 мг; 0,426 ммоль) и K_2CO_3 (29,5 мг; 0,213 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг; 37,1%).

Полученную смесь сразу же очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке Biotage C18 SNAP (фаза А: вода 95%, ACN 5%, муравьиная кислота 0,1%; фаза В: ACN 95%, вода 5%, муравьиная кислота 0,1%) Полученный продукт дополнительно очищали посредством препаративной ЖХВД (способ 2) с получением химически чистого соединения (10 мг; 13%) и партии с более низкой чистотой (9 мг; 12%).

1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ м.д. 8.45-8.35 (m, 1H), 8.30-8.20 (m, 1H), 8.05-7.65 (m, 6H), 7.45 (ушир. s, 2H), 6.90 (t, 1H), 5.30-5.45 (m, 1H), 3.60-2.6 (m, 8H), 1.80-1.55 (m, 1H). СВЭЖХ-МС: 3,59 мин; 533 $[M+H]^+$; способ 1.

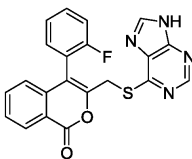
Пример 10. 3-((9Н-Пурин-6-илтио)метил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он



3-(Бромметил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он (промежуточное соединение С1; 35 мг; 0,111 ммоль), гидрат 9Н-пурин-6-тиола (18,9 мг; 0,111 ммоль) и K_2CO_3 (15,35 мг; 0,111 ммоль) растворяли в DMF (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч 30 мин. Реакционную смесь затем разбавляли водой (10 мл) и 0,1н. водным HCl (1 мл). Смесь экстрагировали EtOAc и собранные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством препаративной ЖХВД (способ 2) с получением указанного в заголовке соединения (24 мг; 56%).

1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ м.д. 8.51 (s, 1H), 8.33-8.44 (m, 1H), 8.19-8.30 (m, 1H), 7.73-7.85 (m, 1H), 7.59-7.68 (m, 1H), 7.48-7.60 (m, 3H), 7.35-7.43 (m, 2H), 6.91-7.05 (m, 1H), 4.46 (s, 2H). СВЭЖХ-МС: 2,80 мин; 387,3 $[M+H]^+$; способ 2.

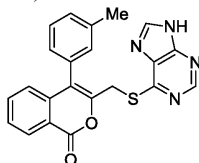
Пример 11. 3-((9Н-Пурин-6-илтио)метил)-4-(2-фторфенил)-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 10 с использованием 3-(бромметил)-4-(2-фторфенил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение С2; 37 мг; 0,111 ммоль), гидрата 9Н-пурин-6-тиола (18,90 мг; 0,111 ммоль) и K_2CO_3 (15,35 мг; 0,111 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (33 мг; 73,5%).

1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ м.д. 8.41 (m, 2H), 8.19-8.24 (m, 1H), 7.71-7.83 (m, 1H), 7.51-7.66 (m, 2H), 7.25-7.51 (m, 3H) 6.81-7.02 (m, 1H), 4.27-4.66 (s, 2H). СВЭЖХ-МС: 2,68 мин; 405,3 $[M+H]^+$; способ 2.

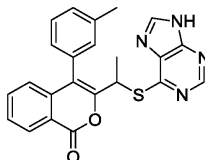
Пример 12. 3-((9Н-Пурин-6-илтио)метил)-4-мета-толил-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 10 с использованием 3-(бромметил)-4-мета-толил-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение С3; 64 мг; 0,194 ммоль), гидрата 9Н-пурин-6-тиола (33 мг; 0,194 ммоль) и K_2CO_3 (27 мг; 0,111 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (64 мг; 82%).

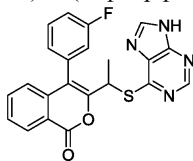
1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 13.01-13.77 (ушир. s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.15-8.22 (m, 1H), 7.71-7.79 (m, 1H), 7.55-7.62 (m, 1H), 7.35-7.42 (m, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.10-7.17 (m, 2H), 6.93-6.99 (m, 1H), 4.11-4.56 (m, 2H), 2.28 (s, 3H). СВЭЖХ-МС: 3,15 мин; 401,3 $[M+H]^+$; способ 2.

Пример 13. 3-(1-(9Н-Пурин-6-илтио)этил)-4-мета-толил-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 10 с использованием 3-(1-бромэтил)-4-мета-толил-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение С5; 67 мг; 0,195 ммоль), гидрата 9Н-пурин-6-тиола (33,2 мг; 0,195 ммоль) и K_2CO_3 (27 мг; 0,111 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (70 мг; 87%) 1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 13.5 (ушир. s, 1H), 8.45-8.39 (m, 2H), 8.26-8.21 (9m, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.50-7.20 (m, 3H), 7.10-6.95 (m, 2H), 5.40-5.30 (m, 1H), 2.45 (s, 1.5H), 2.20 (2, 1.5H), 1.72-1.67 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 3,32 мин; 415,4 $[M+H]^+$; способ 2.

Пример 14. 3-(1-(9Н-Пурин-6-илтио)этил)-4-(3-фторфенил)-1Н-изохромен-1-он

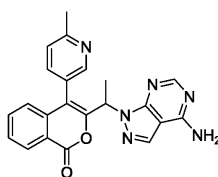


Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 10 с использованием 3-(1-бромэтил)-4-(3-фторфенил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение С6; 70 мг; 0,202 ммоль), гидрата 9Н-пурин-6-тиола (34,3 мг; 0,202 ммоль) и K_2CO_3 (27,9 мг; 0,202 ммоль).

Полученную смесь сразу же очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке Biotage C18 SNAP (фаза А: вода 95%, ACN 5%, муравьиная кислота 0,1%; фаза В: ACN 95%, вода 5%, муравьиная кислота 0,1%) с получением указанного в заголовке соединения (53 мг; 63%).

1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ м.д. 13.24-13.73 (ушир. s, 1H), 8.34-8.46 (m, 2H), 8.25 (d, 1H), 7.72-7.86 (m, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.33 (d, 3H), 7.06 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 5.33 (m, 1H), 1.72 (t, 3H). СВЭЖХ-МС: 3,04 мин; 419,4 $[M+H]^+$; способ 2.

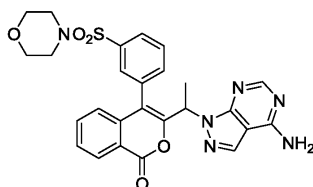
Пример 15. 3-(1-(4-Амино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1Н-изохромен-1-он



Гидробромид 3-(1-бромэтил)-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение С10; 120 мг; 0,282 ммоль), 1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (76 мг; 0,565 ммоль) и K_2CO_3 (117 мг; 0,847 ммоль) перемешивали в DMF (1,5 мл) при 50°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь разбавляли 1 М водным HCl (2 мл) и очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке Biotage C18 SNAP (фаза А: вода 95%, ACN 5%, муравьиная кислота 0,1%; фаза В: ACN 95%, вода 5%, муравьиная кислота 0,1%) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (16,7 мг; 15%).

1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ м.д. 8.49 (ушир. s, 0.5H), 8.23-8.20 (m, 1H), 8.12 (ушир. s, 0.5H), 8.09 (ушир. s, 1H), 8.01 (ушир. s, 1H), 7.80-7.62 (m, 4H), 7.42-7.38 (m, 1.5H), 7.25-7.23 (m, 0.5H), 6.90-6.88 (d, 1H), 5.65-5.55 (m, 1H), 2.54 (m, 3H), 1.81 (t, 3H). СВЭЖХ-МС: 1,04 мин; 399,4 $[M+H]^+$; способ 2.

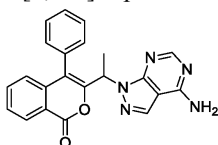
Пример 16. 3-(1-(4-Амино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(3-(морфолиносульфонил)фенил)-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 15 с использованием 3-(1-бромэтил)-4-(3-(морфолиносульфонил)фенил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение С9; 90 мг; 0,188 ммоль), 1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (50,8 мг; 0,376 ммоль) и K_2CO_3 (52 мг; 0,376 ммоль) в DMF (1 мл) при 80°C в течение 2 ч с получением указанного в заголовке соединения (54 мг; 54%).

1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ м.д. 8.20-8.16 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (s, 0.5H), 7.89 (s, 0.5H), 7.82-7.69 (m, 4H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 6.81-6.7 (m, 1H), 5.70-5.60 (q, 0.5H), 5.50-5.40 (q, 0.5H), 3.64-3.46 (m, 4H), 3.04-2.74 (m, 4H), 1.80 (d, 0.5H), 1.71 (d, 0.5H). СВЭЖХ-МС: 1,98 мин; 533,4 $[M+H]^+$; способ 2.

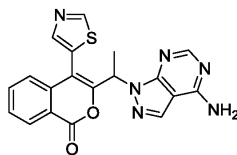
Пример 17. 3-(1-(4-Амино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 15 с использованием 3-(1-бромэтил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение С7; 70 мг; 0,213 ммоль), 1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (40,2 мг; 0,298 ммоль) и K_2CO_3 (41,1 мг; 0,298 ммоль) в DMF (1 мл) при 80°C в течение 4 ч с получением указанного в заголовке соединения (28 мг; 34%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 8.22 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.72-7.81 (m, 1H), 7.50-7.66 (m, 3H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.60 (d, 1H), 1.79 (d, 3H). СВЭЖХ-МС: 4,77 мин; 384,2 [M+H] $^+$; способ 3.

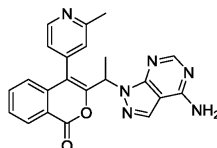
Пример 18. 3-(1-(4-Амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(тиазол-5-ил)-1H-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 15 с использованием 3-(1-бромэтил)-4-(тиазол-5-ил)-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение С12; 56 мг; 0,17 ммоль), 1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (45 мг; 0,33 ммоль) и K_2CO_3 (46 мг; 0,33 ммоль) в DMF (1 мл) при 80°C в течение 3 ч с получением указанного в заголовке соединения (35 мг; 54%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 9.30 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.63-7.69 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 1.81 (d, 3H). СВЭЖХ-МС: 3,09 мин; 391,2 [M+H] $^+$; способ 3.

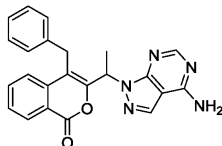
Пример 19. 3-(1-(4-Амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 15 с использованием 3-(1-бромэтил)-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение С14; 98 мг; 0,285 ммоль), 1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (57,7 мг; 0,43 ммоль) и K_2CO_3 (59 мг; 0,42 ммоль) в DMF (2 мл) при 50°C в течение 6 ч с получением указанного в заголовке соединения (3,4 мг; 3%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 8.57 (d, 0.5 H), 8.38 (d, 0.5H), 8.25-8.22 (m, 1H), 8.11 (s, 0.5H), 8.05 (s, 0.5H), 8.01 (d, 1H), 7.80-7.62 (m, 4H), 7.27-7.25 (m, 1H), 6.90-6.87 (m, 1.5H), 6.68 (ушир. s, 0.5H), 5.70-5.60 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H) 1.81-1.75 (m, 3H), 1.18 (t, 3H). СВЭЖХ-МС: 3,02 мин; 399,3 [M+H] $^+$; способ 3.

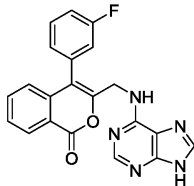
Пример 20. 3-(1-(4-Амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-бензил-1H-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 15 с использованием 4-бензил-3-(1-бромэтил)-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение С13; 22 мг; 0,064 ммоль), 1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (12,99 мг; 0,096 ммоль) и K_2CO_3 (13,29 мг; 0,096 ммоль) в DMF (1 мл) при 55°C в течение 2 ч с получением указанного в заголовке соединения (9 мг; 35%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 8.15-8.23 (m, 1H), 8.08-8.13 (m, 2H), 7.70-8.22 (m, 4H), 6.97-7.24 (m, 6H), 6.20-6.31 (m, 1H), 4.18-4.44 (m, 2H), 1.78-1.89 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 4,55 мин; 398,1 [M+H] $^+$; способ 3.

Пример 21. 3-((9H-Пурин-6-иламино)метил)-4-(3-фторфенил)-1H-изохромен-1-он



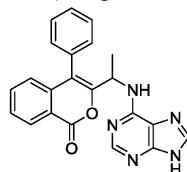
трет-Бутил-9-третил-9H-пурин-6-илкарбамат (93 мг; 0,195 ммоль) и 50% дисперсию NaH в минеральном масле (9,4 мг; 0,195 ммоль) растворяли в DMF (0,2 мл) при 0°C. Затем добавляли раствор 3-(бромметил)-4-(3-фторфенил)-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение С4; 50 мг; 0,150 ммоль) в DMF (0,6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин и при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали 0,2 М водным HCl, насыщенным водным NaCl, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с

получением неочищенного желтого масла.

Неочищенное вещество подвергали взаимодействию с TFA (1,5 мл) в DCM (2 мл) в течение 1 ч. Затем смесь разбавляли DCM и сушили при пониженном давлении с получением желтого масла. Его очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке Biotage SNAP C18, 30 г (фаза А: вода 95%, ACN 5%, муравьиная кислота 0,1%; фаза В: ACN 95%, вода 5%, муравьиная кислота 0,1%) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг; 34,4%) в виде бесцветного твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.08-8.23 (m, 4H), 7.72-7.81 (m, 1H), 7.51-7.63 (m, 2H), 7.25-7.38 (m, 3H), 6.97 (d, 1H), 3.35-3.43 (m, 2H). СВЭЖХ-МС: 2,25 мин; 388,3 [M+H]⁺; способ 2.

Пример 22. 3-(1-(9H-Пурин-6-иламино)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 21 из трет-бутил-9-тримил-9H-пурин-6-илкарбамата (139 мг; 0,292 ммоль), 3-(1-бромэтил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение С7; 80 мг; 0,243 ммоль) и 50% дисперсии NaH в минеральном масле (16,3 мг; 0,340 ммоль) в DMF с получением указанного в заголовке соединения (16 мг; 17,2%) в виде желтоватого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 13.08 (s, 1H), 8.10 (m, 3H), 7.85-7.95 (m, 1H), 7.72-7.81 (m, 1H), 7.46-7.64 (m, 5H), 7.30-7.43 (m, 1H), 6.85-6.99 (m, 1H), 4.78-5.22 (m, 1H), 1.51 (d, 3H). СВЭЖХ-МС: 2,52 мин; 384,5 [M+H]⁺; способ 2.

Пример 22a (энантиомер 1) и пример 22b (энантиомер 2). Индивидуальный энантиомер 3-(1-(9H-пурин-6-иламино)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она.

Рацемат 3-(1-(9H-пурин-6-иламино)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она (пример 22; 0,145 г; 0,378 ммоль) растворяли в смеси этанол/метанол 1/1 (34 мл) и подвергали хиральному разделению посредством хиральной препаративной хроматографии. Условия: колонка: Chiralpak AD-H (25×2,0 см), 5 мкм; подвижная фаза: н-гексан/(2-пропанол плюс 0,1% изопропиламин), 75/25% (об./об.); скорость потока: 19 мл/мин; ДМД детектирование: 220 нм; ввод пробы: 19 мг (каждая проба).

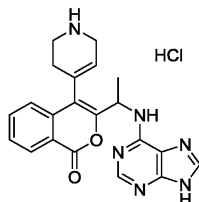
Фракции, содержащие энантиомер, элюируемый первым, упаривали с получением соединения 22a (энантиомер, элюируемый первым; 0,052 г; 0,135 ммоль). Хиральная ЖХВД (способ А1): Rt составляет 6,0 мин; ee (энантиомерный избыток) более 99%;

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 12.92 (ушир. s, 1H), 8.06-8.27 (m, 3H), 7.86-7.94 (m, 1H), 7.73-7.81 (m, 1H), 7.48-7.64 (m, 5H), 7.37-7.43 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.06 (ушир. s, 1H), 1.53 (d, 3H). СВЭЖХ-МС: 0,85 мин; 384,2 [M+H]⁺; способ 13.

Фракции, содержащие энантиомер, элюируемый вторым, упаривали с получением соединения 22b (энантиомер, элюируемый вторым; 0,032 г; 0,083 ммоль). Хиральная ЖХВД (способ А1): Rt составляет 13,0 мин; ee более 99%;

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 12.78 (ушир. s, 1H), 8.09-8.24 (m, 3H), 7.82-7.90 (m, 1H), 7.74-7.81 (m, 1H), 7.49-7.64 (m, 5H), 7.38-7.44 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.06 (ушир. s, 1H), 1.53 (d, 3H). СВЭЖХ-МС: 0,83 мин; 384,2 [M+H]⁺; способ 13.

Пример 23. Гидрохлорид 3-(1-(9H-пурин-6-иламино)этил)-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она



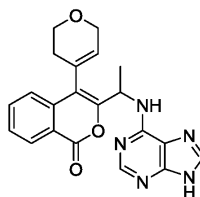
Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 21 из трет-бутил-9-тримил-9H-пурин-6-илкарбамата (71 мг; 0,149 ммоль) и трет-бутил-4-(3-(1-бромэтил)-1-оксо-1H-изохромен-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (промежуточное соединение С11; 54 мг; 0,124 ммоль) и 50% дисперсии NaH в минеральном масле (18 мг; 0,34 ммоль) в DMF.

Соединение очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке Biotage C18 SNAP (фаза А: вода 95%, ACN 5%, муравьиная кислота 0,1%; фаза В: ACN 95%, вода 5%, муравьиная кислота 0,1%). Фракции, содержащие требуемый продукт, собирали, добавляли 1 М водный HCl (5 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (24 мг; 45%) в виде бесцветного твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9.3-9.0 (m, 2H), 8.5-8.3 (m, 1H), 8.20-8.14 (m, 1H), 7.89-7.85 (m,

1H), 7.7-7.60 (m, 2H), 6.05-5.92 (m, 1H), 5.60-5.40 (m, 1H), 3.79-3.25 (m, 6H), 1.61-1.59 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 2,29 мин; 389,5 [M+H]⁺; способ 3.

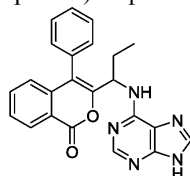
Пример 24. 3-(1-(9H-Пурин-6-иламино)этил)-4-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-1H-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 21 из трет-бутил-9-тримил-9H-пурин-6-илкарбамата (214 мг; 0,449 ммоль) и 3-(1-бромэтил)-4-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение С19; 94 мг; 0,280 ммоль) и 50% дисперсии NaH в минеральном масле (18 мг; 0,34 ммоль) в DMF. Соединение очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке Biotage C18 SNAP (фаза А: вода 95%, ACN 5%, муравьиная кислота 0,1%; фаза В: ACN 95%, вода 5%, муравьиная кислота 0,1%). Фракции, содержащие требуемый продукт, собирали, добавляли 1 М водный HCl (5 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (6,3 мг; 5,8%) в виде бесцветного твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 12.94 (s, 0.8H), 12.08 (s, 0.2H), 8.20-8.12 (m, 3H), 7.89-7.84 (m, 2H), 7.63-7.45 (m, 3H), 5.98-5.94 (m, 1H), 5.75-5.50 (m, 1H), 4.30-4.21 (m, 2H), 3.96-3.90 (m, 2H), 2.23-2.26 (m, 2H), 1.59-1.55 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 3,29 мин; 390 [M+H]⁺; способ 3.

Пример 25. 3-(1-(9H-Пурин-6-иламино)пропил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он

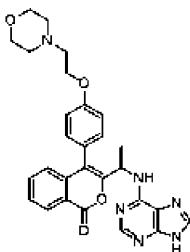


Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 21 из трет-бутил-9-тримил-9H-пурин-6-илкарбамата (167 мг; 0,350 ммоль), 3-(1-бромпропил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение С20; 100 мг; 0,291 ммоль) и 50% дисперсии NaH в минеральном масле (21 мг; 0,870 ммоль) в DMF при 55°C.

Неочищенное вещество очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке, составленной из двух колонок Biotage C18 SNAP 30 g (фаза А: вода 95%, ACN 5%, муравьиная кислота 0,1%; фаза В: ACN 95%, вода 5%, муравьиная кислота 0,1%), и дополнительно очищали посредством препаративной ЖХВД (способ 1) с получением указанного в заголовке соединения (2,8 мг; 2,4%) в виде бесцветного твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 12.64-13.09 (ушир. s, 1H), 8.05-8.26 (m, 3H), 7.70-7.88 (m, 2H), 7.46-7.63 (m, 5H), 7.36 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.66-5.08 (m, 1H), 1.83-2.03 (m, 2H), 0.84 (t, 3H). СВЭЖХ-МС: 5,04 мин; 398,5 [M+H]⁺; способ 3.

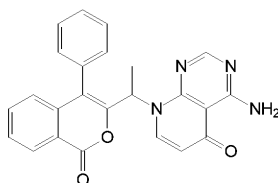
Пример 26. Формиат 3-(1-(9H-пурин-6-иламино)этил)-4-(4-(2-морфолиноэтокси)фенил)-1H-изохромен-1-она



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 21 из трет-бутил-9-тримил-9H-пурин-6-илкарбамата (140 мг; 0,29 ммоль), гидробромида 3-(1-бромэтил)-4-(4-(2-морфолиноэтокси)фенил)-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение С15; 100 мг; 0,185 ммоль) и 50% дисперсии NaH в минеральном масле (27 мг; 0,550 ммоль) в DMF при 65°C с получением указанного в заголовке соединения (16,9 мг; 16,3%) в виде бесцветного твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 12.77-13.04 (ушир. s, 1H), 8.15 (m, 4H), 7.82-7.92 (m, 1H), 7.71-7.81 (m, 1H), 7.52-7.62 (m, 1H), 7.34-7.52 (m, 1H), 7.22-7.35 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.80-7.02 (m, 1H), 4.80-5.28 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.51-3.76 (m, 4H), 2.75 (m, 2H), 2.51-2.60 (m, 4H), 1.50 (d, J=7,06 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 3,94 мин; 513,1 [M+H]⁺; способ 3.

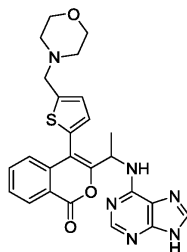
Пример 27. 4-Амино-8-(1-(1-оксо-4-фенил-1Н-изохромен-3-ил)этил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-5(8Н)-он



3-(1-Бромэтил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он (промежуточное соединение С7; 50 мг; 0,15 ммоль), 4-аминопиридо[2,3-*d*]пиримидин-5(8Н)-он (37 мг; 0,23 ммоль), карбонат калия (31,5 мг; 0,23 ммоль) подвергли взаимодействию в DMF (0,5 мл) при 80°C. Неочищенное вещество очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке Biotage C18 30 g SNAP (фаза А: вода 95%, ACN 5%, муравьиная кислота 0,1%; фаза В: ACN 95%, вода 5%, муравьиная кислота 0,1%) с получением указанного в заголовке соединения (32 мг; 51%).

¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 9.48-9.56 (m, 1H), 8.16-8.27 (m, 1H), 8.06-8.13 (m, 2H), 7.98-8.04 (m, 1H), 7.72-7.81 (m, 1H), 7.58-7.66 (m, 1H), 7.46-7.57 (m, 1H), 7.33-7.44 (m, 3H), 7.07-7.16 (m, 1H), 6.85-6.94 (m, 1H), 6.13-6.20 (m, 2H), 1.51-1.81 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 4,7 мин; 411,1 [M+H]⁺; способ 5.

Пример 28. 3-(1-(9Н-Пурин-6-иламино)этил)-4-(5-(морфолинометил)тиофен-2-ил)-1Н-изохромен-1-он

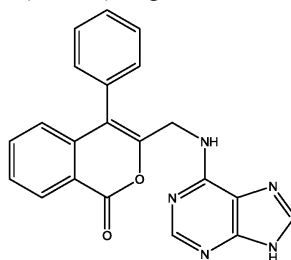


трет-Бутил-9-третил-9Н-пурин-6-илкарбамат (102 мг; 0,213 ммоль) добавляли в раствор 50% дисперсии NaH в минеральном масле (5,12 мг; 0,213 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин.

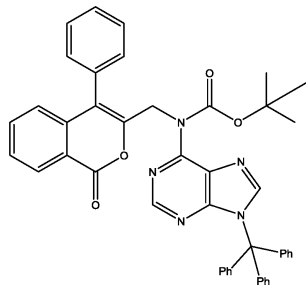
Гидробромид 3-(1-бромэтил)-4-(5-(морфолинометил)тиофен-2-ил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение С16; 100 мг; 0,194 ммоль) суспендировали в DMF (0,5 мл; 0,194 ммоль) и подвергли взаимодействию с 50% дисперсией NaH в минеральном масле (5,1 мг; 0,213 ммоль) при комнатной температуре в течение 15 мин. Полученный раствор добавляли к предварительно полученной смеси и оставляли при перемешивании при 60°C в течение 1 ч, при комнатной температуре в течение 3 ч и затем при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь вливали в рассол и экстрагировали EtOAc. Собранные органические фазы сушили и концентрировали. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с использованием картриджа Biotage C18 60 g SNAP. В собранные фракции добавляли 37% водный HCl (1 мл) и концентрировали. Полученное вещество дополнительно очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием картриджа Biotage C18 30 g SNAP. В конце полученное вещество очищали на диоксиде кремния в градиенте DCM и 2-пропанола, модифицированного 0,5% TEA, с получением указанного в заголовке соединения (9 мг; 9,5%).

¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 12.64-13.05 (ушир. s, 1H), 8.36-8.44 (m, 1H), 8.11-8.19 (m, 1H), 8.01-8.10 (m, 2H), 7.86-7.99 (m, 1H), 7.74-7.83 (m, 1H), 7.47-7.63 (m, 1H), 7.12-7.22 (m, 1H), 6.98-7.11 (m, 2H), 5.11-5.34 (m, 1H), 3.35-3.79 (m, 6H), 2.33-2.42 (m, 4H), 1.41-1.57 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 3,43 мин; 489,1 [M+H]⁺; способ 3.

Пример 29. 3-((9Н-Пурин-6-иламино)метил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он



Стадия 1. трет-Бутил-(1-оксо-4-фенил-1Н-изохромен-3-ил)метил(9-тритил-9Н-пурин-6-ил)карбамат

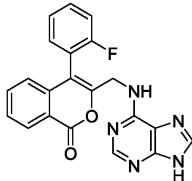


трет-Бутил-9-тритил-9Н-пурин-6-илкарбамат (63,6 мг; 0,133 ммоль) в DMF (0,1 мл) добавляли в суспензию 50% дисперсии NaH в минеральном масле (5,33 мг; 0,133 ммоль) в DMF (0,1 мл) при 0°C. Добавляли 3-(бромметил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он (промежуточное соединение С1; 35 мг; 0,111 ммоль) в DMF (0,2 мл), и полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь затем вливали в воду и экстрагировали EtOAc. Собранные органические фазы сушили и концентрировали при пониженном давлении и полученное неочищенное вещество (80 мг) использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки и определения характеристик.

Стадия 2. трет-Бутил-(1-оксо-4-фенил-1Н-изохромен-3-ил)метил(9-тритил-9Н-пурин-6-ил)карбамат (80 мг; 0,112 ммоль) растворяли в DCM (0,7 мл) и TFA (1 мл) при комнатной температуре в течение 45 мин. Растворитель затем удаляли и неочищенное вещество сразу же очищали посредством препаративной ЖХВД (способ 1) с получением указанного в заголовке соединения (17 мг; 40,9%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.51-13.14 (ушир. s, 1H), 8.15-8.25 (m, 1H), 8.04-8.13 (m, 2H), 7.92-8.04 (ушир. s, 1H), 7.68-7.77 (m, 1H), 7.54-7.61 (m, 1H), 7.38-7.54 (m, 5H), 6.91-7.00 (m, 1H), 4.54 (s, 2H). СВЭЖХ-МС: 2,17 мин; 370,3 [M+H]⁺; способ 2.

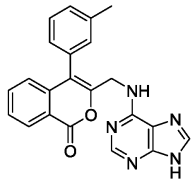
Пример 30. 3-((9Н-Пурин-6-иламино)метил)-4-(2-фторфенил)-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 29 из трет-бутил-9-тритил-9Н-пурин-6-илкарбамата (60 мг; 0,180 ммоль), 3-(бромметил)-4-(2-фторфенил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение С2; 99 мг; 0,207 ммоль) с получением 35 мг; 50%.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.78-12.99 (ушир. s, 1H), 7.93-8.23 (m, 4H), 7.68-7.84 (m, 1H), 7.27-7.63 (m, 5H), 6.88-7.00 (m, 1H), 4.44 (s, 2H). СВЭЖХ-МС: 2,08 мин; 388,3 [M+H]⁺; способ 2.

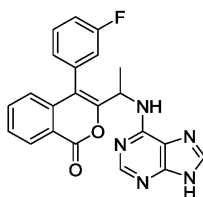
Пример 31. 3-((9Н-Пурин-6-иламино)метил)-4-мета-толил-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 29 из трет-бутил-9-тритил-9Н-пурин-6-илкарбамата (102 мг; 0,214 ммоль), 3-(бромметил)-4-мета-толил-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение С3; 64 мг; 0,194 ммоль) с получением 33 мг; 39%.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 12.91 (ушир. s, 1H), 7.91-8.27 (m, 4H) 7.74 (t, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.33-7.42 (m, 1H), 7.13-7.30 (m, 3H) 6.97 (d, 1H), 4.39 (s, 2H), 2.36 (s, 3H). СВЭЖХ-МС: 2,51 мин; 384,3 [M+H]⁺; способ 2.

Пример 32. 3-(1-(9Н-Пурин-6-иламино)этил)-4-(3-фторфенил)-1Н-изохромен-1-он

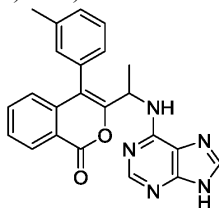


Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 29 из трет-бутил-9-тритил-9Н-пурин-6-илкарбамата (132 мг; 0,276 ммоль), 3-(1-бромэтил)-4-(3-фторфенил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение С6; 87 мг; 0,251 ммоль) с получением 23 мг; 28%.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 12.82-13.02 (ушир. s, 1H), 8.02-8.27 (m, 3H), 7.86-8.01 (m, 1H),

7.73-7.83 (m, 1H), 7.52-7.66 (m, 2H), 7.15-7.45 (m, 3H), 6.88-7.00 (m, 1H), 4.89-5.18 (m, 1H), 1.56 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 2,59 мин; 402,4 [M+H]⁺; способ 2.

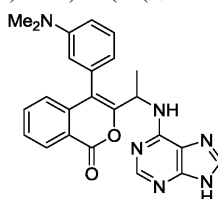
Пример 33. 3-(1-(9H-Пурин-6-иламино)этил)-4-мета-толил-1H-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 29 из трет-бутил-9-третил-9H-пурин-6-илкарбамата (138 мг; 0,28 ммоль), 3-(1-бромэтил)-4-мета-толил-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение С5; 90 мг; 0,26 ммоль) с получением 36 мг; 35%.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 12.79-13.01 (m, 1H), 8.05-8.31 (m, 3H), 7.81-7.98 (m, 1H), 7.68-7.80 (m, 1H), 7.50-7.66 (m, 1H), 7.25-7.48 (m, 3H), 7.11-7.21 (m, 1H), 6.88-7.00 (m, 1H), 4.95-5.21 (m, 1H), 2.35 (m, 3H), 1.44-1.58 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 3,49 мин; 398,1 [M+H]⁺; способ 2.

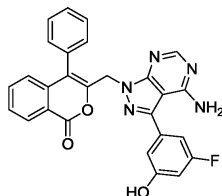
Пример 34. 3-(1-(9H-Пурин-6-иламино)этил)-4-(3-(диметиламино)фенил)-1H-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 28 из трет-бутил-9-третил-9H-пурин-6-илкарбамата (127 мг; 0,26 ммоль), 3-(1-бромэтил)-4-(3-(диметиламино)фенил)-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение С8; 90 мг; 0,242 ммоль) с получением 6 мг; 6%.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 12.61-13.18 (ушир. s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.13 (m, 3H), 7.75 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.28-7.39 (m, 1H), 6.97-7.10 (m, 1H), 6.72-6.88 (m, 2H), 6.57-6.71 (m, 1H), 4.91-5.28 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 1.43-1.58 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 4,75 мин; 427 [M+H]⁺; способ 1.

Пример 35. 3-((4-Амино-3-йод-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он



3-((4-Амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он (промежуточное соединение D1; 50 мг; 0,101 ммоль), 3-фтор-5-гидроксибензойную кислоту (32 мг; 0,201 ммоль), Cs₂CO₃ (69 мг; 0,202 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (9,3 мг; 8,0 мкмоль), подвергали взаимодействию в DMF (0,5 мл) при 110°C при микроволновом излучении. Полученное неочищенное вещество сразу же очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием колонки Biotage C18 30 g SNAP в градиенте воды и ацетонитрила с получением указанного в заголовке соединения (6 мг; 12%).

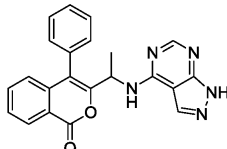
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.5 (ушир. s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22-8.20 (m, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.55-7.47 (m, 6H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.89 (ушир. s, 1H), 6.84-6.82 (m, 1H), 6.66-6.64 (m, 1H), 5.26 (s, 2H). СВЭЖХ-МС: 5,56 мин; 479,9 [M+H]⁺; способ 1.

Соединения по примерам 36-42, 46, 48-49, 63, 111, 118-120 и 125, показанные в таблице ниже, могут быть получены, начиная с указанных ниже подходящих реагентов с использованием методов, аналогичных получению соединения 35.

При- мер	Название	Структура	Реагент	СВЭЖХ-МС и ¹ H-ЯМР
36	3-((4-Амино-3-(1H-индазол-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он		Промежут.соед. D1 и 1H-индазол-5-илбороновая кислота	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 13.04-13.32 (m, 1H), 8.15-8.27 (m, 3H), 7.99-8.04 (m, 1H), 7.77-7.84 (m, 1H), 7.37-7.74 (m, 9H), 6.98-7.07 (m, 1H), 5.35 (s, 2H). СВЭЖХ-МС: 3,46 мин; 500,1 [M+H] ⁺ ; способ 2
37	3-((4-Амино-3-(3-метил-1H-индазол-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он		Промежут.соед. D1 и 3-метил-1H-индазол-5-илбороновая кислота	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 12.80 (ушир. s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.70-7.50 (m, 8H), 7.03 (d, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.55 (s, 3H). СВЭЖХ-МС: 3,46 мин; 500,1 [M+H] ⁺ ; способ 2
38	3-((4-Амино-3-(1H-индазол-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он		1H-индазол-6-илбороновая кислота	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 13.33 (s, 1H), 8.24-8.28 (m, 1H), 8.19-8.23 (m, 1H), 8.10-8.18 (m, 1H), 7.89-7.94 (m, 1H), 7.78-7.84 (m, 1H), 7.72-7.77 (m, 1H), 7.59-7.68 (m, 2H), 7.45-7.58 (m, 5H), 7.38-7.44 (m, 1H), 6.93-7.15 (m, 1H), 5.10 (s, 2H). СВЭЖХ-МС: 4,82 мин; 486,1 [M+H] ⁺ ; способ 3
39	3-((4-Амино-3-(3-фтор-4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он		Промежут.соед. D1 и 1-(3-фтор-4-гидрокси-фенил)-бороновая кислота	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 10.07 (s, 1H), 8.10-8.25 (m, 2H), 7.72-7.84 (m, 1H), 7.57-7.68 (m, 1H), 7.39-7.54 (m, 5H), 7.28-7.37 (m, 1H), 7.18-7.28 (m, 1H), 6.93-7.14 (m, 3H), 5.13 (s, 2H). СВЭЖХ-МС: 4,90 мин; 480,0 [M+H] ⁺ ; способ 3
40	3-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он		Промежут.соед. D1 и 3-фтор-5-гидроксифенил-бороновая кислота	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 10.37 (s, 1H), 8.12-8.32 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.70-7.82 (m, 1H), 7.59-7.67 (m, 1H), 7.48-7.56 (m, 1H), 7.32-7.48 (m, 3H), 7.08-7.19 (m, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.79-6.86 (m, 1H), 6.61-6.70 (m, 1H), 5.66-5.77 (m, 1H), 1.83 (d, 3H). СВЭЖХ-МС: 3,85 мин; 493,8 [M+H] ⁺ ; способ 2
41	3-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-мета-толил-1H-изохромен-1-он		Промежут.соед. D3 и 3-фтор-5-гидроксифенил-бороновая кислота	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 10.15 (s, 1H), 8.18-8.25 (m, 1H), 8.06-8.13 (m, 1H), 7.71-7.80 (m, 1H), 7.58-7.67 (m, 2H), 7.12-7.47 (m, 5H), 6.85-6.94 (m, 2H), 6.76-6.84 (m, 1H), 6.60-6.69 (m, 1H), 5.62-5.86 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.76-1.88 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 6,28 мин; 508,0 [M+H] ⁺ ; способ 1
42	3-(1-(4-Амино-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-мета-толил-1H-изохромен-1-он		Промежут.соед. D3 и 1H-пиразол-4-илбороновая кислота	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8.22 (ddd, 1H), 8.09-8.11 (m, 1H), 8.08-8.15 (ушир. s, 2H), 7.71-7.81 (m, 1H), 7.54-7.67 (m, 1H), 7.30-7.46 (m, 1H), 6.84-7.28 (m, 6H), 6.71 (s, 1H), 5.60-5.79 (m, 1H), 2.13 и 2.36 (s, 3H), 1.70-1.89 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 2,55 мин; 464,5 [M+H] ⁺ ; способ 2
46	Гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она		Промежут.соед. D4 и 3-фтор-5-гидроксифенил-бороновая кислота	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 10.18-11.44 (m, 2H), 8.34-8.56 (m, 1H), 8.11-8.23 (m, 1H), 7.80-8.01 (m, 2H), 7.46-7.70 (m, 1H), 7.02-8.78 (m, 2H), 6.83-7.01 (m, 2H), 6.67-6.79 (m, 1H), 5.46-6.42 (m, 1H), 2.90-3.01 (m, 3H), 2.53-4.30 (m, 6H), 1.83-2.02 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 5,88 мин; 513,1 [M+H] ⁺ ; способ 7
48	Гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(4-(морфолинometил)-фенил)-1H-изохромен-1-она		Промежут.соед. D5 и 3-фтор-5-гидроксифенил-бороновая кислота	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 10.41-10.62 (m, 1H), 10.14-10.35 (m, 1H), 8.24 (d, J=7,94 Гц, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.44-7.83 (m, 6H), 7.22 (d, J=7,94 Гц, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.83 (d, J=8,82 Гц, 1H), 6.68 (d, J=11,03 Гц, 1H), 5.74 (d, J=7,06 Гц, 1H), 4.39 (ушир. s, 2H), 4.01 (d, J=11,47 Гц, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.05-3.31 (m, 2H), 1.83 (d, J=7,06 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 5,52 мин; 631,1 [M+H] ⁺ ; способ 7

49	Гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидрокси-фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-(морфолино-метил)-тиофен-2-ил)-1H-изохромен-1-она		Промежут.соед. D6 и 3-фтор-5-гидроксифенил-бороновая кислота	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 10.50-10.68 (m, 1H), 10.13-10.29 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.78-7.89 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.31-7.45 (m, 1H), 7.17 (d, J=8,38 Гц, 3H), 6.91 (s, 1H), 6.78-6.86 (m, 1H), 6.62-6.71 (m, 1H), 5.85-6.00 (m, 1H), 4.52-4.71 (m, 2H), 3.88-4.12 (m, 2H), 3.64-3.83 (m, 2H), 3.00-3.21 (m, 4H), 1.86 (d, J=7,06 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 6,31 мин; 599,2 [M+H] ⁺ ; способ 7
63	Гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1H-изохромен-1-она		Промежут.соед. D7 и 3-фтор-5-гидроксифенил-бороновая кислота	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 10.17-10.97 (m, 1H), 8.31-8.40 (m, 1H), 8.10-8.24 (m, 1H), 7.79-7.94 (m, 1H), 6.62-7.72 (m, 1H), 6.82-7.00 (m, 1H), 6.65-6.75 (m, 1H), 6.14-6.30 (m, 1H), 3.17-4.14 (m, 6H), 2.69-3.06 (m, 4H), 1.74-1.98 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 2,30 мин; 513,1 [M+H] ⁺ ; способ 6
111	3-(1-(4-Амино-3-(1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он		Промежут.соед. D2 и гидрат 1H-пиразол-3-илбороновой кислоты	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 13.50 (ушир. s, 1H), 10.32 (ушир. s, 1H), 8.91 (ушир. s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.22 (d, J=7,50 Гц, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.75-7.84 (m, 1H), 7.61-7.67 (m, 1H), 7.55 (d, J=8,82 Гц, 1H), 7.36-7.50 (m, 3H), 7.22 (d, J=7,50 Гц, 1H), 6.91 (d, J=7,94 Гц, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.72 (d, J=7,06 Гц, 1H), 1.88 (d, J=7,50 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 6,48 мин; 450 [M+H] ⁺ ; способ 7
118	3-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он		Промежут.соед. D2a и 3-фтор-5-гидроксифенил-бороновая кислота	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 9.97-10.24 (m, 1H), 8.12-8.30 (m, 1H), 7.89-8.06 (m, 1H), 7.49-7.78 (m, 2H), 7.19-7.40 (m, 3H), 6.68-6.87 (m, 4H), 6.50-6.63 (m, 2H), 4.41-4.67 (m, 1H), 2.76-2.93 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 4,94 мин; 571 [M+H] ⁺ ; способ 7
119	3-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(3-(диметиламино)-фенил)-1H-изохромен-1-он		Промежут.соед. D16 и 3-фтор-5-гидроксифенил-бороновая кислота	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. ¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ м.д. 8.30 (dd, J=7,94, 0,88 Гц, 1H), 6.61-8.09 (m, 14H), 5.87-6.20 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.69 (s, 6H), 1.91 (d, 3H) СВЭЖХ-МС: 6,11 мин; 537 [M+H] ⁺ ; способ 7
120	3-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(тиазол-5-ил)-1H-изохромен-1-он		Промежут.соед. D17 и 3-фтор-5-гидроксифенил-бороновая кислота	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 10.32 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.18-8.29 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.75-7.94 (m, 2H), 7.59-7.70 (m, 1H), 7.16-7.51 (m, 2H), 6.79-7.12 (m, 3H), 6.56-6.73 (m, 1H), 5.78-5.96 (m, 1H), 1.72-1.94 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 4,93 мин; 501 [M+H] ⁺ ; способ 7
125	Дигидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(4-(пиперазин-1-илметил)фенил)-1H-изохромен-1-она		Промежут.соед. D19 и 3-фтор-5-гидроксифенил-бороновая кислота	¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ м.д. 8.34 (s, 1H), 8.30 (d, J=7,06 Гц, 1H), 7.57-7.76 (m, 5H), 7.52 (d, J=7,50 Гц, 1H), 7.39 (d, J=7,94 Гц, 1H), 7.01 (d, J=7,50 Гц, 1H), 6.88-6.96 (m, 2H), 6.66-6.77 (m, 1H), 5.86 (d, J=7,06 Гц, 1H), 4.05-4.33 (ушир. s, 2H), 3.50 (ушир. s, 4H), 3.00-3.26 (m, 4H), 2.00 (d, J=7,06 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 5,51 мин; 592 [M+H] ⁺ ; способ 7

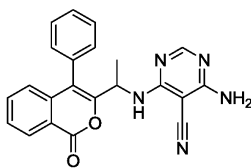
Пример 43. 3-(1-(1H-Пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-иламино)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он



Гидрохлорид 3-(1-(аминоэтил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение E1; 141 мг; 0,136 ммоль), 4-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (42,0 мг; 0,272 ммоль) и DIEA (95 мкл; 0,543 ммоль) перемешивали при 80°C в течение 3 ч в трет-бутаноле (800 мкл). Реакцию останавливали посредством добавления 1 мл 1 М водного HCl и полученное неочищенное вещество сразу же очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием колонки Biotage C18 30 g SNAP в градиенте воды и ацетонитрила с получением указанного в заголовке соединения (29 мг; 56%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 13.10-13.60 (ушир. s, 1H), 8.46-8.70 (m, 1H), 8.15-8.30 (m, 2H), 8.05-8.13 (m, 1H), 7.68-7.85 (m, 1H), 7.47-7.65 (m, 5H), 7.32-7.43 (m, 1H), 6.85-7.06 (m, 1H), 4.92-5.13 (m, 1H), 1.42-1.63 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 4,69 мин; 384,1 [M+H]⁺; способ 3.

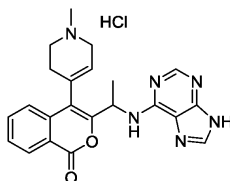
Пример 44. 4-Амино-6-(1-(1-оксо-4-фенил-1Н-изохромен-3-ил)этиламино)пиримидин-5-карбонитрил



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 43 из промежуточного соединения E1 (52 мг; 0,172 ммоль) и 4-амино-6-хлорпиримидин-5-карбонитрила (53,3 мг; 0,345 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг; 19,8%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.17-8.25 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.72-7.79 (m, 1H), 7.57-7.63 (m, 1H), 7.40-7.56 (m, 5H), 7.31-7.38 (m, 1H), 7.15-7.27 (m, 2H), 6.86-6.94 (m, 1H), 4.79-5.00 (m, 1H), 1.43 (d, J=7,06 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 4,88 мин; 384,1 [M+H]⁺; способ 3.

Пример 45. Гидрохлорид 3-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-она



Гидробромид 3-(1-(1-бромэтил)-4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-она (С21; 100 мг; 0,233 ммоль), трет-бутил-9-третил-9Н-пурин-6-илкарбамат (120 мг; 0,251 ммоль) и NaH (33,6 мг; 0,699 ммоль) подвергали взаимодействию в атмосфере азота при 65°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли 15 мл EtOAc, промывали три раза 10 мл 0,1 М HCl, один раз насыщенным водным NaCl и растворитель выпаривали с получением масла. Неочищенное вещество растворяли в смеси TFA/DCM (3 мл плюс 3 мл), перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре и гасили посредством добавления 1 М водного HCl (1 мл). Полученную смесь сразу же очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием колонки Biotage C18 30 g SNAP в градиенте воды и ацетонитрила. В объединенные фракции после флэш-хроматографии добавляли 1 М HCl (5 мл) и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (13,6 мг; выход 13,3%) в виде желтого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.77 (ушир. s, 1H), 8.31-8.55 (m, 2H), 8.08-8.26 (m, 1H), 7.72-8.02 (m, 2H), 7.42-7.72 (m, 2H), 5.86-6.06 (m, 1H), 5.53 (ушир. s, 1H), 4.00-4.40 (m, 4), 2.48-2.98 (m, 5H), 1.61 (d, J=7,06 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 3,89 мин; 403,1 [M+H]⁺; способ 7.

Пример 46а (энантиомер 1) и пример 46б (энантиомер 2). Индивидуальный энантиомер гидрохлорида 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-она.

Рацемат гидрохлорида 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-она (соединение по примеру 46; 0,250 г; 0,456 ммоль) растворяли в смеси этанол/метанол 1/1 (18 мл) и подвергали хиральному разделению посредством хиральной препаративной хроматографии: идентификацию проводили двумя способами для получения каждого энантиомера соответственно. Условия проведения первого способа: колонка: Chiralpak IA (25×2,0 см), 5 мкм; подвижная фаза: н-гексан/(2-пропанол/метанол 1/1), 60/40% (об./об.); скорость потока: 18 мл/мин; ДМД детектирование: 220 нм; петля: 750 мкл; ввод пробы: 10 мг/проба. Условия проведения второго способа: колонка: Whelk O-1 (25×2,0 см), 10 мкм; подвижная фаза: н-гексан/(2-пропанол/метанол 1/1), 65/35% (об./об.); скорость потока: 18 мл/мин; ДМД детектирование: 220 нм; петля: 750 мкл; ввод пробы: 10 мг/проба.

Фракции, содержащие энантиомер, элюируемый первым, полученный первым способом (элюируемый вторым, соответственно вторым способом), упаривали, добавляли 1,25 М HCl в MeOH и летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением соединения 46а (49 мг; 0,089 ммоль). Хиральная ЖХВД (способ А3): Rt составляет 6,1 мин; ee составляет 93%;

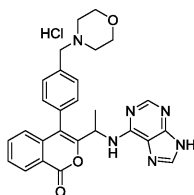
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.10-11.00 (m, 2H), 8.23-8.45 (m, 1H), 8.10-8.23 (m, 1H), 7.79-8.01 (m, 2H), 7.45-7.72 (m, 1H), 7.02-8.78 (m, 2H), 6.82-7.01 (m, 2H), 6.65-6.76 (m, 1H), 5.43-6.35 (m, 2H), 2.91-3.04 (m, 3H), 2.54-4.22 (m, 6H), 1.82-2.04 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 0,58 мин; 513,3 [M+H]⁺; способ 13.

Фракции, содержащие энантиомер, элюируемый вторым, получаемый с помощью первого способа (элюируемый первым, соответственно вторым способом), упаривали, добавляли 1,25 М HCl в MeOH и летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением соединения 46б (45 мг; 0,082 ммоль). Хиральная ЖХВД (способ А3): Rt составляет 7,7 мин; ee более 99%;

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.08-11.44 (m, 2H), 8.32-8.56 (m, 1H), 8.13-8.23 (m, 1H), 7.80-

8.03 (m, 2H), 7.48-7.74 (m, 1H), 7.02-8.78 (m, 2H), 6.84-7.01 (m, 2H), 6.69-6.79 (m, 1H), 5.47-6.42 (m, 2H), 2.90-3.03 (m, 3H), 2.55-4.29 (m, 6H), 1.85-2.04 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 0,58 мин; 513,3 [M+H]⁺; способ 13.

Пример 47. Гидрохлорид 3-(1-(9H-пурин-6-иламино)этил)-4-(4-(морфолинометил)фенил)-1H-изохромен-1-она



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 21 из гидробромида 3-(1-бромэтил)-4-(4-(морфолинометил)фенил)-1H-изохромен-1-она (С22; 100 мг; 0,196 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (5,8 мг; 5,7%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.43-11.09 (m, 1H), 8.22 (d, J=7,94 Гц, 3H), 7.27-7.93 (m, 7H), 6.95 (d, J=8,38 Гц, 1H), 4.80-5.18 (m, 1H), 4.44 (ушир. s, 2H), 3.67-4.15 (m, 6H), 3.18 (m, 2H), 1.56 (d, J=7,06 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 5,69 мин; 483,1 [M+H]⁺; способ 7.

Пример 49а (энантиомер 1) и пример 49б (энантиомер 2). Индивидуальный энантиомер гидрохлорида 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-(морфолинометил)тиофен-2-ил)-1H-изохромен-1-она.

Рацемат гидрохлорида 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-(морфолинометил)тиофен-2-ил)-1H-изохромен-1-она (соединение по примеру 49; 0,137 г; 0,21 ммоль) растворяли в этаноле (7 мл) и подвергали хиральному разделению посредством хиральной препаративной хроматографии. Условия: колонка: Whelk O-1 (R,R) (25×2,0 см), 10 мкм; подвижная фаза: н-гексан/этанол/метанол 1/1), 40/60% (об./об.); скорость потока: 18 мл/мин; ДМД детектирование: 220 нм; петля: 750 мкл; ввод пробы: 15 мг (каждая проба).

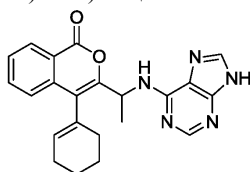
Энантиомер, элюируемый первым, дополнительно очищали посредством препаративной ЖХВД-способ 4, остаток обрабатывали 1,25 М НСl в MeOH и летучие вещества удаляли под вакуумом с получением соединения 49а (энантиомер, элюируемый первым; 27,8 мг; 0,044 ммоль). Хиральная ЖХВД (способ А2): Rt составляет 8,2 мин; ee составляет 96,8%;

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 11.10 (ушир. s, 1H), 10.29 (ушир. s, 1H), 8.17-8.27 (m, 2H), 7.79-7.90 (m, 1H), 7.65-7.71 (m, 1H), 7.41-7.49 (m, 1H), 6.96-7.22 (m, 2H), 6.90-6.94 (m, 1H), 6.83-6.88 (m, 1H), 6.74-8.17 (m, 2H), 6.71 (dt, 1H), 5.91-5.98 (m, 1H), 4.62 (ушир. s, 2H), 3.60-4.14 (m, 4H), 3.25-3.43 (m, 2H), 3.02-3.20 (m, 2H), 1.87 (d, 3H). СВЭЖХ-МС: 0,63 мин; 599,2 [M+H]⁺; способ 13.

Фракции, содержащие энантиомер, элюируемый вторым, упаривали, добавляли 1,25 М НСl в MeOH и летучие вещества удаляли под вакуумом с получением соединения 49б (энантиомер, элюируемый вторым; 33 мг; 0,052 ммоль). Хиральная ЖХВД (способ А2): Rt составляет 9,5 мин; ee составляет 98,2%;

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 11.28 (ушир. s, 1H), 10.30 (ушир. s, 1H), 8.20-8.26 (m, 2H), 7.79-7.90 (m, 1H), 7.65-7.71 (m, 1H), 7.42-7.50 (m, 1H), 6.96-7.22 (m, 2H), 6.90-6.94 (m, 1H), 6.83-6.88 (m, 1H), 6.74-8.17 (m, 2H), 6.71 (dt, 1H), 5.90-5.98 (m, 1H), 4.61 (ушир. s, 2H), 3.41-4.10 (m, 4H), 3.24-3.42 (m, 2H), 3.01-3.20 (m, 2H), 1.87 (d, 3H). СВЭЖХ-МС: 0,65 мин; 599,1 [M+H]⁺; способ 12.

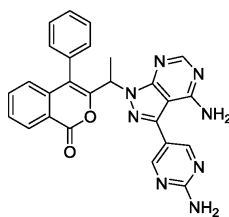
Пример 50. 3-(1-(9H-Пурин-6-иламино)этил)-4-циклогексенил-1H-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 21 из 3-(1-бромэтил)-4-циклогексенил-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение С24; 88 мг; 0,264 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (4,7 мг; 4,6%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSC-d₆) δ м.д. 12.71-13.16 (ушир. s, 1H), 8.02-8.29 (m, 3H), 7.75-7.94 (m, 2H), 7.31-7.66 (m, 2H), 5.37-5.93 (m, 2H), 1.88-2.29 (m, 4H), 1.64-1.87 (m, 4H), 1.43-1.61 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 6,34 мин; 388,2 [M+H]⁺; способ 7.

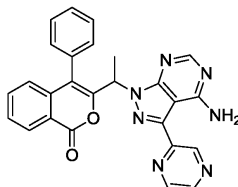
Пример 51. 3-(1-(4-Амино-3-(2-аминопиримидин-5-ил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он



3-(1-(4-Амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он (промежуточное соединение D2a; 60 мг; 0,118 ммоль), K_2CO_3 (32,6 мг; 0,236 ммоль), 2-аминопиримидин-5-илбороновую кислоту (32,7 мг; 0,236 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (4,31 мг; 5,89 мкмоль) подвергали взаимодействию в 2 мл диоксана, продували аргоном и нагревали в течение ночи при 120°C. Реакцию останавливали посредством добавления 1 М водного HCl (2 мл) и полученную смесь сразу же очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием колонки Biotage C18 30 g SNAP в градиенте воды и ацетонитрила (перед сушкой добавляли 2 мл 1 М водного HCl) с получением указанного в заголовке соединения (16,2 мг; 28,9%) в виде желтого твердого вещества.

1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ м.д. 8.47 (s, 2H), 8.22 (s, 2H), 7.86-8.05 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.20-7.33 (m, 1H), 7.06-7.18 (m, 1H), 6.89 (d, $J=7,94$ Гц, 1H), 5.74 (d, $J=7,06$ Гц, 1H), 1.85 (d, $J=7,06$ Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 4,56 мин; 477,1 $[M+H]^+$; способ 7.

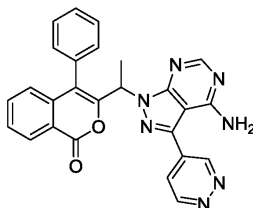
Пример 52. 3-(1-(4-Амино-3-(пиразин-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он



3-(1-(4-Амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он (промежуточное соединение D2a; 60 мг; 0,118 ммоль), 2-(трибутилстаннил)пиразин (0,072 мл; 0,236 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (13,61 мг; 0,012 ммоль) и LiCl (4,99 мг; 0,118 ммоль) подвергали взаимодействию в диоксане (1,2 мл), продували аргоном и нагревали при 120°C в течение ночи. Реакцию останавливали посредством добавления 1 М водного HCl (2 мл) и твердые вещества собирали посредством фильтрации. Неочищенное твердое вещество сразу же очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием колонки Biotage C18 30 g SNAP в градиенте воды и ацетонитрила (перед сушкой добавляли 5 мл 2 М водного HCl). Полученное белое твердое вещество растирали в Et_2O с получением (13,5 мг; 24,8%) указанного в заголовке соединения.

1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ м.д. 9.27-9.50 (m, 1H), 9.00-9.13 (m, 1H), 8.75-8.83 (m, 1H), 8.66-8.75 (m, 1H), 8.40-8.61 (m, 1H), 8.18-8.30 (m, 1H), 7.97-8.15 (m, 2H), 7.73-7.85 (m, 1H), 7.35-7.69 (m, 5H), 7.17-7.31 (m, 1H), 6.78-6.97 (m, 1H), 5.66-5.84 (m, 1H), 1.73-2.00 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 6,04 мин; 462,1 $[M+H]^+$; способ 7.

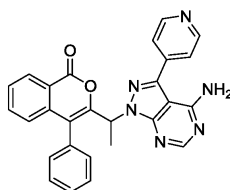
Пример 53. 3-(1-(4-Амино-3-(пиридазин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)-этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 52 из 3-(1-(4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение D2a; 60 мг; 0,118 ммоль) и 4-(трибутилстаннил)пиридазина (87 мг; 0,236 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (34,5 мг; 63,5%).

1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ м.д. 9.46 (dd, $J=2,21, 1,32$ Гц, 1H), 9.38 (dd, $J=5,51, 1,10$ Гц, 1H), 8.15-8.29 (m, 2H), 7.91 (dd, $J=5,29, 2,65$ Гц, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.48-7.57 (m, 1H), 7.35-7.47 (m, 3H), 7.17 (d, $J=7,50$ Гц, 1H), 6.89 (d, $J=7,94$ Гц, 1H), 5.80 (d, $J=7,06$ Гц, 1H), 1.88 (d, $J=7,06$ Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 4,80 мин; 462,1 $[M+H]^+$; способ 7.

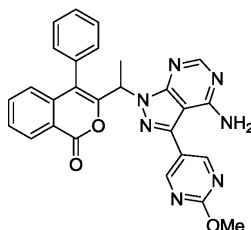
Пример 54. 3-(1-(4-Амино-3-(пиридин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 51 из 3-(1-(4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение D2a; 60 мг; 0,118 ммоль), пиридин-4-илбороновой кислоты (29,0 мг; 0,236 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг; 18,4%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.89 (d, J=6,17 Гц, 2H), 8.21 (s, 2H), 7.98 (d, J=5,29 Гц, 2H), 7.70-7.82 (m, 1H), 7.58-7.66 (m, 1H), 7.48-7.58 (m, 1H), 7.34-7.47 (m, 4H), 7.16 (d, J=7,06 Гц, 1H), 6.89 (d, J=8,38 Гц, 1H), 5.70-5.91 (m, 1H), 1.87 (d, J=7,06 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 5,34 мин; 461,1 [M+H]⁺; способ 7.

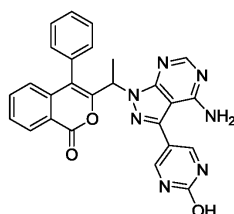
Пример 55. 3-(1-(4-Амино-3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 51 из 3-(1-(4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение D2a; 60 мг; 0,118 ммоль), 2-метоксипиримидин-5-илбороновой кислоты (36,3 мг; 0,236 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (36 мг; 62,2%) в виде желтоватого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.74 (s, 2H), 8.17-8.27 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.71-7.83 (m, 1H), 7.58-7.66 (m, 1H), 7.49-7.57 (m, 1H), 7.32-7.48 (m, 3H), 7.11-7.28 (m, 2H), 6.74-6.96 (m, 1H), 5.63-5.82 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.85 (d, J=7,06 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 6,20 мин; 492,2 [M+H]⁺; способ 7.

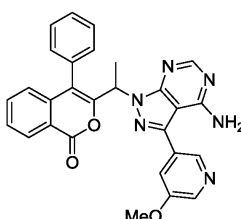
Пример 56. 3-(1-(4-Амино-3-(2-гидроксипиримидин-5-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он



3-(1-(4-Амино-3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он (соединение по примеру 55; 23,3 мг; 0,047 ммоль) растворяли в 33% НВг в СН₃СООН (1 мл; 0,047 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь затем разбавляли водой (3 мл) и полученную смесь очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием колонки Biotage C18 30 g SNAP в градиенте воды и ацетонитрила с получением указанного в заголовке соединения (20 мг; 88%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.29-8.54 (m, 2H), 8.17-8.26 (m, 1H), 7.98-8.11 (m, 1H), 7.72-7.81 (m, 1H), 7.58-7.66 (m, 1H), 7.49-7.57 (m, 1H), 7.33-7.47 (m, 3H), 7.11-7.23 (m, 3H), 6.79-6.94 (m, 1H), 5.27-5.79 (m, 1H), 1.71-1.87 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 4,67 мин (40%) и 4,71 мин (60%); 478,2 [M+H]⁺; способ 7.

Пример 57. 3-(1-(4-Амино-3-(5-метоксипиридин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он

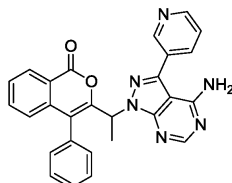


Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 52 из

3-(1-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение D2a; 60 мг; 0,118 ммоль) и 3-метокси-5-(трибутилстаннил)пиридина (94 мг; 0,236 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (31,3 мг; 54,2%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.32-8.47 (m, 2H), 8.18-8.25 (m, 1H), 8.05-8.16 (m, 1H), 7.72-7.82 (m, 1H), 7.32-7.67 (m, 6H), 7.15-7.23 (m, 1H), 6.96-7.11 (m, 1H), 6.81-6.93 (m, 1H), 5.59-5.83 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.76-1.92 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 6,29 мин; 491,3 [M+H]⁺; способ 7.

Пример 58. 3-(1-(4-Амино-3-(пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он

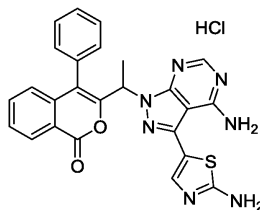


Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 51 из 3-(1-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение D2a; 60 мг; 0,118 ммоль), пиридин-3-илбороновой кислоты (29,0 мг; 0,236 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (42,7 мг; 79%) в виде желтоватого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.94 (s, 1H), 8.83 (d, J=3,97 Гц, 1H), 8.17-8.36 (m, 3H), 7.78 (m, 3H), 7.63 (t, 1H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.35-7.48 (m, 3H), 7.29 (s, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.90 (d, J=7,94 Гц, 1H), 5.80 (d, J=7,06 Гц, 1H), 1.78-1.95 (m, 3H). СВЭЖХ-

МС: 6,06 мин; 461,3 [M+H]⁺; способ 7.

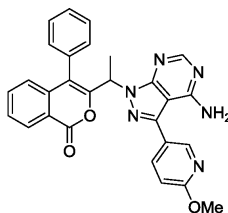
Пример 59. Гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(2-аминотиазол-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 52 из 3-(1-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение D2a; 47,7 мг; 0,094 ммоль) и 4-(трибутилстаннил)тиазол-2-илкарбамата (92 мг; 0,187 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (24 мг; 49,5%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.78-9.18 (m, 1H), 8.13-8.27 (m, 2H), 7.71-8.04 (m, 2H), 7.59-7.69 (m, 1H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.36-7.49 (m, 3H), 7.15 (d, J=7,50 Гц, 1H), 6.90 (d, J=7,94 Гц, 1H), 5.70 (d, J=7,06 Гц, 1H), 1.82 (d, J=7,06 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 5,84 мин; 482,1 [M+H]⁺; способ 7.

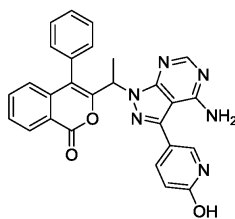
Пример 60. 3-(1-(4-Амино-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 52 из 3-(1-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение D2a; 60 мг; 0,118 ммоль) и 2-метокси-5-(трибутилстаннил)пиридина (94 мг; 0,236 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (35,1 мг; 60,7%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.30-8.44 (m, 1H), 8.07-8.24 (m, 2H), 7.85-7.99 (m, 1H), 7.71-7.82 (m, 1H), 7.51-7.66 (m, 3H), 7.28-7.48 (m, 4H), 7.09-7.23 (m, 1H), 6.80-7.05 (m, 2H), 5.47-5.80 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.85 (d, J=7,50 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 6,44 мин; 491,2 [M+H]⁺; способ 7.

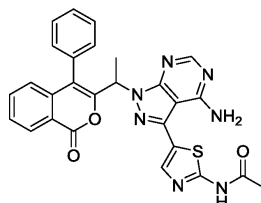
Пример 61. 3-(1-(4-Амино-3-(6-гидроксипиридин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он



3-(1-(4-Амино-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он (соединение по примеру 60; 28 мг; 0,057 ммоль) растворяли в 33% HBr в CH₃COOH (2 мл; 36,8 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Реакционную смесь затем разбавляли 3 мл воды и полученную смесь очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием колонки Biotage C18 30 g SNAP в градиенте воды и ацетонитрила с получением указанного в заголовке соединения (6,9 мг; 25,4%) в виде желтоватого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.11-8.30 (m, 2H), 7.77 (t, J=7,06 Гц, 2H), 7.32-7.68 (m, 8H), 7.14 (d, J=7,50 Гц, 1H), 6.89 (d, J=7,94 Гц, 1H), 6.48 (d, J=9,70 Гц, 1H), 5.72 (d, J=7,06 Гц, 1H), 1.84 (d, J=7,06 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 5,18 мин; 477,2 [M+H]⁺; способ 7.

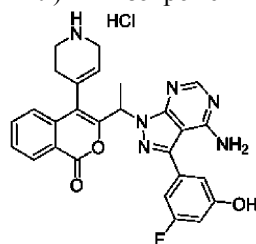
Пример 62. N-(5-(4-Амино-1-(1-(1-оксо-4-фенил-1Н-изохромен-3-ил)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)тиазол-2-ил)ацетамид



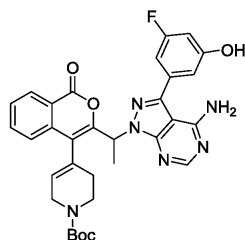
Гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(2-аминотиазол-5-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она (соединение по примеру 59; 23 мг; 0,044 ммоль) растворяли в смеси ТЕА (124 мкл; 0,888 ммоль)/Ac₂O (419 мкл; 4,44 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили посредством добавления 1 М HCl (1 мл) и очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием колонки Biotage C18 30 g SNAP в градиенте воды и ацетонитрила с получением указанного в заголовке соединения (2,3 мг; 9,9%) в виде желтоватого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.16-8.20 (d, 1H, J=8,0 Гц), 8.04 (s, 1H), 7.73 (d, 2H, J=8,0 Гц), 7.73 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7.54-7.58 (m, 2H), 7.33-7.44 (m, 5H), 6.83-6.89 (m, 1H), 5.65 (q, 1H, J=8,0 Гц), 2.14 (s, 3H), 1.79 (d, 3H, J=8,0 Гц). СВЭЖХ-МС: 3,81 мин; 524,1 [M+H]⁺; способ 6.

Пример 64. Гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-она



Стадия 1. 4-(3-(1-(4-Амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1Н-изохромен-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат



трет-Бутил-4-(3-(1-(4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1Н-изохромен-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат (промежуточное соединение D14; 120 мг; 0,195 ммоль), 3-фтор-5-гидроксифенилбороновую кислоту (67,0 мг; 0,430 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (21,44 мг; 0,029 ммоль) и K₂CO₃ (59,4 мг; 0,430 ммоль) подвергали взаимодействию в 3,2 мл диоксана в атмосфере аргона при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли AcOEt (100 мл) и промывали 0,5 М водным HCl

(100 мл), промывали насыщенным водным NaCl, сушили над Na₂SO₄ и упаривали досуха. Неочищенное вещество очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с использованием колонки Biotage 25G SNAP в градиенте гептана и AcOEt с получением 4-(3-(1-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1H-изохромен-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (83 мг; 71%) в виде твердого вещества.

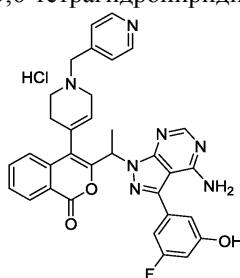
СВЭЖХ-МС: 1,19 мин; 599,0 [M+H]⁺; способ 9.

Стадия 2.

Раствор 4-(3-(1-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1H-изохромен-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (150 мг; 0,244 ммоль) в диоксане (2,4 мл) и 4 M HCl в диоксане (2,4 мл) подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 3 ч, затем добавляли Et₂O и собирали желтоватый осадок посредством фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (135 мг; 99%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.13-10.36 (ушир. s, 1H), 8.96-9.35 (ушир. s, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.08-8.21 (m, 1H), 7.83-7.96 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 6.62-6.75 (m, 1H), 6.18 (m, 1H), 6.01-6.09 (m, 1H), 3.66-3.83 (m, 2H), 2.96-3.38 (m, 2H), 2.56-2.74 (m, 2H), 1.79-2.00 (d, 3H). СВЭЖХ-МС: 2,17 мин; 499,0 [M+H]⁺; способ 6.

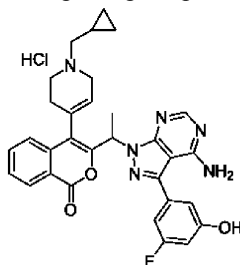
Пример 65. Гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(пиридин-4-илметил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она



Гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она (соединение по примеру 64; 37 мг; 0,064 ммоль), изоникотинальдегид (8,89 мг; 0,083 ммоль) и DIEA (11,15 мкл; 0,064 ммоль) растворяли в DCM (1,23 мл) с последующим добавлением на кончике шпателя безводного Na₂SO₄ и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин перед добавлением AcOH (10,97 мкл; 0,192 ммоль) и NaBH(OAc)₃ (27,1 мг; 0,128 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем гасили 2 M водным HCl (1 мл), фильтровали для удаления нерастворимых веществ и фильтрат очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием колонки Biotage C18 60 g SNAP в градиенте воды и ацетонитрила с получением (перед сушкой добавляли небольшое количество 1 M водного HCl) указанного в заголовке соединения (10,6 мг; 26,5%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 11.56-11.67 (m, br 1H), 10.20-10.34 (ушир. m, 1H), 8.78-8.82 (m, 2H), 8.10-8.30 (m, 2H), 7.74-8.00 (m, 3H), 7.48-7.68 (m, 2H), 6.82-6.97 (m, 2H), 6.67-7.73 (m, 1H), 6.15-7.73 (m, 1H), 6.15-6.35 (m, 1H), 5.97-6.10 (m, 1H), 4.50-4.68 (m, 2H), 3.90-3.97 (m, 3H), 3.35-3.50 (m, 2H), 3.04-3.27 (m, 1H), 2.52-2.68 (m, 1H), 1.81-1.99 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 2,34 мин; 590,0 [M+H]⁺; способ 6.

Пример 66. Гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(циклопропилметил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она

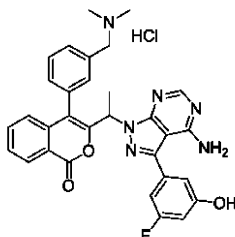


Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 65 из гидрохлорида 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она (соединение по примеру 64; 50 мг; 0,086 ммоль) и циклопропанкарбальдегида (7,26 мг; 0,104 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (28 мг; выход 55,1%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.09-10.51 (ушир. m, 2H), 8.27-8.43 (m, 1H), 8.12-8.26 (m, 1H), 7.80-7.95 (m, 1H), 7.61-7.70 (m, 1H), 6.82-6.98 (m, 2H), 6.64-6.73 (m, 1H), 6.04-6.30 (m, 2H), 3.85-4.17 (m, 3H), 3.71-3.82 (m, 1H), 3.23-3.33 (m, 1H), 3.08-3.22 (m, 2H), 2.71-2.96 (m, 2H), 2.52-2.65 (m, 1H), 1.82-2.04 (m, 3H), 1.17-1.27 (m, 1H), 0.67-0.76 (m, 2H), 0.44-0.53 (m, 2H). СВЭЖХ-МС: 2,56 мин; 533,0 [M+H]⁺; спо-

соб 6.

Пример 67. Гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(3-((диметиламино)метил)фенил)-1Н-изохромен-1-она



3-(3-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1Н-изохромен-4-ил)бензальдегид (промежуточное соединение F2; 598 мг; 1,147 ммоль), AcOH (131 мкл; 2,293 ммоль) и 2 М раствор диметиламина (1,15 мл) в THF растворяли в DCM (23 мл) с последующим добавлением ложки безводного Na₂SO₄ и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем добавляли NaB(OAc)₃H (1215 мг; 5,73 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения превращения, затем гасили 1 М водным HCl (5 мл), фильтровали для удаления нерастворимых веществ и фильтрат очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием колонки Biotage C18 60 g SNAP в градиенте воды и ацетонитрила с получением (перед сушкой добавляли небольшое количество 1 М водного HCl) указанного в заголовке соединения (460 мг; выход 68,3%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.74 (ушир. s, 1H), 10.59 (ушир. s, 1H), 10.31 (ушир. s, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.19-8.29 (m, 3H), 7.48-7.85 (m, 11H), 7.41 (t, J=7,50 Гц, 1H), 7.04 (d, J=7,94 Гц, 1H), 6.78-6.97 (m, 6H), 6.66-6.77 (m, 2H), 5.85 (q, J=7,06 Гц, 1H), 5.60-5.75 (m, 1H), 4.07-4.44 (m, 4H), 2.78 (t, J=4,41 Гц, 6H), 2.72 (d, J=4,85 Гц, 3H), 2.65 (d, J=4,85 Гц, 3H), 1.77-1.94 (m, 6H). СВЭЖХ-МС: 2,52 мин; 551,1 [M+H]⁺; способ 6.

Пример 67a (энантиомер 1) и пример 67b (энантиомер 2). 3-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(3-((диметиламино)метил)фенил)-1Н-изохромен-1-он

Рацемат гидрохлорида 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(3-((диметиламино)метил)фенил)-1Н-изохромен-1-она (соединение по примеру 67; 0,558 г; 0,95 ммоль) растворяли в 10 мл этанола и подвергали хиральному разделению посредством хиральной препаративной хроматографии. Условия: колонка: Chiralpak AD-H (25×3 см), 5 мкм; подвижная фаза: н-гексан/(этанол плюс 0,1% изопропиламин), 75/25% (об./об.); скорость потока: 32 мл/мин; ДМД детектирование: 220 нм; петля: 540 мкл; ввод пробы: 30 мг (каждая проба).

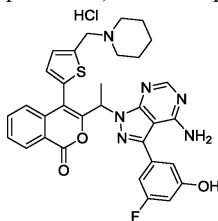
Фракции, содержащие энантиомер, элюируемый первым, упаривали досуха с получением соединения 67a (0,214 г; 0,39 ммоль). Хиральная ЖХВД (способ A12): Rt составляет 7,1 мин; ee более 99%.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.19 (s, 1H), 8.18-8.29 (m, 1H), 8.03-8.12 (m, 1H), 7.72-7.83 (m, 1H), 7.57-7.68 (m, 1H), 7.22-7.52 (m, 4H), 6.75-7.01 (m, 5H), 6.66 (d, 1H), 5.64-5.80 (m, 1H), 3.06-3.57 (m, 2H), 1.93-2.28 (m, 6H), 1.81 (d, 3H). СВЭЖХ-МС: 0,63-,065 мин; 551,4 [M+H]⁺; способ 13.

Фракции, содержащие энантиомер, элюируемый вторым, упаривали досуха с получением соединения 67b (энантиомер, элюируемый вторым; 0,200 г; 0,37 ммоль). Хиральная ЖХВД (способ A12): Rt составляет 11,0 мин; ee составляет 98,4%.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.19 (s, 1H), 8.18-8.29 (m, 1H), 8.03-8.12 (m, 1H), 7.72-7.83 (m, 1H), 7.57-7.68 (m, 1H), 7.22-7.52 (m, 4H), 6.75-7.01 (m, 5H), 6.66 (d, 1H), 5.64-5.80 (m, 1H), 3.06-3.57 (m, 2H), 1.93-2.28 (m, 6H), 1.81 (d, 3H). СВЭЖХ-МС: 0,62-0,65 мин; 551,4 [M+H]⁺; способ 13.

Пример 68. Гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-(пиперидин-1-илметил)тиофен-2-ил)-1Н-изохромен-1-она



Гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-этил)-4-(5-(пиперидин-1-илметил)тиофен-2-ил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение D9; 100 мг; 0,154 ммоль), 3-фтор-5-гидроксифенилбороновую кислоту (48,1 мг; 0,308 ммоль), S-Phos-Pd-G2 (11,10 мг; 0,015 ммоль) и K₃PO₄ (151 мг; 0,462 ммоль) подвергали взаимодействию в THF (1,2 мл) и воде (0,3 мл) в атмосфере аргона при 80°C при микроволновом излучении в течение 30 мин. Реакцию останавливали посредством добавления 1 М водного HCl (2 мл) и смесь очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии с

использованием колонки Biotage C18 60 g SNAP в градиенте воды и ацетонитрила с получением (перед сушкой добавляли небольшое количество 1 М водного HCl) указанного в заголовке соединения (70 мг; выход 71,7%) в виде желтоватого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.11-10.46 (ушир. s, 2H), 8.15-8.31 (m, 2H), 7.77-8.03 (m, 1H), 7.67 (t, J=7,50 Гц, 1H), 7.43 (ушир. s, 1H), 7.18 (d, J=7,94 Гц, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.85 (d, J=8,82 Гц, 1H), 6.70 (d, J=11,03 Гц, 1H), 5.94 (d, J=7,06 Гц, 1H), 4.53 (d, J=3,53 Гц, 2H), 3.38 (m, 1H), 2.87 (d, J=11,47 Гц, 2H), 1.61-1.99 (m, 8H), 1.37 (d, J=11,91 Гц, 1H). СВЭЖХ-МС: 2,82 мин; 597,0 [M+H]⁺; способ 6.

Пример 68a (энантиомер 1) и пример 68b (энантиомер 2). Индивидуальные энантиомеры гидрохлорида 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-(пиперидин-1-илметил)тиофен-2-ил)-1H-изохромен-1-она.

Рацемат гидрохлорида 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-(пиперидин-1-илметил)тиофен-2-ил)-1H-изохромен-1-она (соединение по примеру 68; 0,053 г; 0,0837 ммоль) растворяли в 3,5 мл этанола и подвергали хиральному разделению посредством хиральной препаративной хроматографии. Условия: колонка: Whelk O-1 (R,R) (25×2 см), 10 мкм; подвижная фаза: н-гексан/этанол плюс 0,1% изопропиламин, 55/45% (об./об.); скорость потока: 14 мл/мин; ДМД детектирование: 220 нм; петля: 500 мкл; ввод пробы: 7,5 мг (каждая проба).

Фракции, содержащие энантиомер, элюируемый первым, упаривали досуха, добавляли 1 М HCl и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии на картридже C18 (H₂O:CH₃CN, от 95:5 до 50:50, с 0,1% HCOOH); перед сушкой добавляли 2 мл 1н. HCl и летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением соединения 68a в виде белого твердого вещества (энантиомер, элюируемый первым; 0,0149 г; 0,0235 ммоль). Хиральная ЖХВД (способ A14): Rt составляет 8,4 мин; ee составляет 99%.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.21-10.48 (m, 2H), 8.20-8.29 (m, 2H), 7.82-7.90 (m, 1H), 7.65-7.72 (m, 1H), 7.41-7.48 (m, 1H), 7.00-7.33 (m, 2H), 6.90-6.95 (m, 1H), 6.83-6.89 (m, 1H), 6.71 (dt, 1H), 6.65-8.50 (m, 2H), 5.91-5.99 (m, 1H), 4.49-4.61 (m, 2H), 3.26-3.88 (m, 2H), 2.80-2.96 (m, 2H), 1.66-1.93 (m, 8H), 1.30-1.47 (m, 1H). СВЭЖХ-МС: 0,68 мин; 597,5 [M+H]⁺; способ 13.

Фракции, содержащие энантиомер, элюируемый вторым, упаривали досуха, добавляли 1 М HCl и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии на картридже C18 (H₂O:CH₃CN, от 95:5 до 50:50, с 0,1% HCOOH); перед сушкой добавляли 2 мл 1н. HCl и летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением соединения 68b в виде белого твердого вещества (энантиомер, элюируемый вторым; 0,013 г; 0,02 ммоль). Хиральная ЖХВД (способ A14): Rt составляет 10,1 мин; ee составляет 97,8%.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.21-10.62 (m, 2H), 8.20-8.30 (m, 2H), 7.82-7.90 (m, 1H), 7.65-7.72 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 1H), 7.00-7.33 (m, 2H), 6.90-6.95 (m, 1H), 6.83-6.89 (m, 1H), 6.71 (dt, 1H), 6.65-8.50 (m, 2H), 5.91-5.99 (m, 1H), 4.48-4.61 (m, 2H), 3.24-4.00 (m, 2H), 2.80-2.96 (m, 2H), 1.66-1.94 (m, 8H), 1.30-1.47 (m, 1H). СВЭЖХ-МС: 0,67 мин; 597,5 [M+H]⁺; способ 13.

Соединения по примерам 69-71, 85-86, 93-102, 113-114, 121, 128-129, 131-132, 146-149, 152-153, 159-160, показанные в таблице ниже, могут быть получены, начиная с подходящих указанных ниже реагентов, методами, аналогичными получению соединения 68.

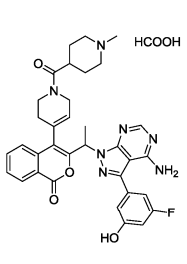
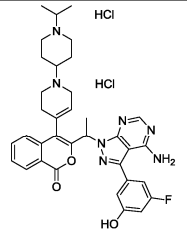
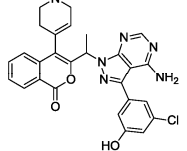
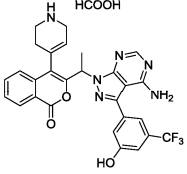
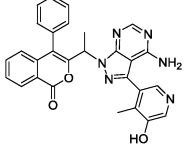
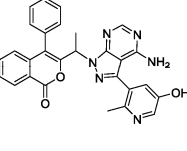
Способы получения соединений по примерам 99, 101, 159 и 160 требовали дополнительной стадии снятия защиты, заключающейся во взаимодействии в безводном дихлорметане (5 мл) с молярным избытком 1 М триборида бора в DCM при комнатной температуре с последующей остановкой реакции посредством добавления EtOH при 0°C и заключительной стадии подходящей хроматографической очистки.

Пример	Название	Структура	Реагенты	СВЭЖХ-МС и ¹ H-ЯМР
69	гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил)-1H-изохромен-1-она		Промежут. соед. D10 и 3-фтор-5-гидрокси-фенил-бороновая кислота	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 10.60-10.87 (ушир. s, 1H), 9.95-10.31 (ушир. s, 1H), 8.21 (d, J=7,94 Гц, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.69-7.79 (m, 1H), 7.50-7.67 (m, 3H), 7.42 (d, J=7,50 Гц, 1H), 7.14 (d, J=7,94 Гц, 1H), 6.86-6.95 (m, 2H), 6.81 (d, J=8,82 Гц, 1H), 6.67 (d, J=10,58 Гц, 1H), 5.75 (d, J=7,06 Гц, 1H), 3.43 (m, 5H), 2.91-3.17 (m, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.81 (d, J=7,06 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 2,54 мин; 620,0 [M+H] ⁺ ; способ 6.

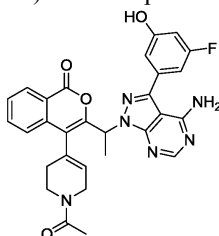
70	гидрохлорид 3-(3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1H-изохромен-4-ил)-N-(2-(диметиламино)-этил)бензамида		Промежут. соед. D11 и 3-фтор-5-гидрокси-фенил-бороновая кислота	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 10.12-10.54 (ушир. s, 2H), 9.97 (ушир. s, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.25 (dd, J=7,72, 3,75 Гц, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (d, J=7,50 Гц, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.73-7.82 (m, 2H), 7.59-7.71 (m, 4H), 7.50 (t, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 6.79-6.94 (m, 6H), 6.70 (dd, J=11,03, 1,76 Гц, 2H), 5.72 (d, J=7,06 Гц, 2H), 3.66 (m, 4H), 3.18-3.32 (m, 4H), 2.84 (t, J=4,19 Гц, 12H), 1.85 (dd, J=15,44, 7,06 Гц, 6H). СВЭЖХ-МС: 2,54 мин; 608,1 [M+H] ⁺ ; способ 6.
71	4-(1-(ацетил)-2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-3-(1-(4-амино-3-(5-гидрокси-пиримидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1H-изохромен-1-он		Промежут. соед. D12 и 5-(4,4,5,5-тетра-метил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-3-ол	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 11.24 (ушир. s, 1H), 8.27-8.53 (m, 3H), 8.09-8.25 (m, 1H), 7.84-7.93 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 7.56-7.70 (m, 1H), 7.39-7.50 (m, 1H), 6.29 (dd, J=6,84, 2,87 Гц, 1H), 5.32 (ушир. s, 1H), 4.07-4.34 (m, 6H), 2.08 (s, 3H), 1.77-1.96 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 2,15 мин; 523,9 [M+H] ⁺ ; способ 6.
85	3-(1-(4-амино-3-(5-(гидрокси-метил)пиримидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он		Промежут. соед. D2a и 5-(4,4,5,5-тетра-метил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-3-ил)метанол	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8.86 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.17-8.39 (m, 3H), 7.82-8.03 (ушир. s, 1H), 7.71-7.82 (m, 1H), 7.60-7.67 (m, 1H), 7.50-7.60 (m, 1H), 7.34-7.50 (m, 3H), 7.16 (d, J=7,50 Гц, 1H), 6.90 (d, J=7,94 Гц, 1H), 5.81 (d, J=7,06 Гц, 1H), 4.74 (s, 2H), 1.88 (d, J=7,06 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 3,14 мин; 491,0 [M+H] ⁺ ; способ 6.
86	3-(1-(4-амино-3-(6-(гидрокси-метил)пиримидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он		Промежут. соед. D2a и 5-(4,4,5,5-тетра-метил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил)метанол	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8.78 (d, J=1,76 Гц, 1H), 8.18-8.39 (m, 3H), 7.71-8.03 (m, 3H), 7.60-7.67 (m, 1H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.33-7.50 (m, 3H), 7.16 (d, J=7,50 Гц, 1H), 6.89 (d, J=7,94 Гц, 1H), 5.78 (q, J=7,06 Гц, 1H), 4.78 (s, 2H), 1.87 (d, J=7,06 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 3,26 мин; 491,0 [M+H] ⁺ ; способ 6.
93	3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропокси-фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он		Промежут. соед. D2a и 3-фтор-4-изопропокси-фенил-бороновая кислота	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8.16-8.28 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.70-7.84 (m, 1H), 7.58-7.66 (m, 1H), 7.49-7.57 (m, 1H), 7.28-7.48 (m, 6H), 7.10-7.19 (m, 1H), 6.84-6.95 (m, 1H), 5.58-5.81 (m, 1H), 4.46-4.84 (m, 1H), 1.75-1.96 (m, 3H), 1.33 (d, J=5,73 Гц, 6H). СВЭЖХ-МС: 5,48 мин; 536,0 [M+H] ⁺ ; способ 6.
94	3-(1-(4-амино-3-(5-фторпиримидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он		Промежут. соед. D2a и 5-(фторпиримидин-3-ил)бороновая кислота	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8.67 (s, 2H), 8.17-8.27 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.85-7.93 (m, 1H), 7.72-7.81 (m, 1H), 7.59-7.69 (m, 1H), 7.48-7.58 (m, 1H), 7.31-7.45 (m, 3H), 7.01-7.25 (m, 3H), 6.83-6.95 (m, 1H), 5.65-5.85 (m, 1H), 1.78-1.94 (d, 3H). СВЭЖХ-МС: 4,14 мин; 479,0 [M+H] ⁺ ; способ 6.
95	3-(1-(4-амино-3-(3-хлор-5-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он		Промежут. соед. D2a и 3-хлор-5-фторфенил-бороновая кислота	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8.28 (s, 1H), 8.18-8.26 (m, 1H), 7.73-7.82 (m, 1H), 7.36-7.66 (m, 8H), 7.16 (d, J=7,50 Гц, 1H), 6.89 (d, J=7,94 Гц, 1H), 5.65-5.89 (m, 2H), 1.87 (d, J=7,06 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 5,50 мин; 511,9 [M+H] ⁺ ; способ 6.
96	3-(1-(4-амино-3-(5-(метилсульфонил)пиримидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он		Промежут. соед. D2a и 5-(метилсульфонил)пиримидин-3-ил)бороновая кислота	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 9.15 (d, J=2,21 Гц, 1H), 9.09 (d, J=1,76 Гц, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.18-8.26 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.72-7.81 (m, 1H), 7.59-7.68 (m, 1H), 7.48-7.56 (m, 1H), 7.35-7.47 (m, 3H), 7.09-7.29 (m, 2H), 6.79-6.94 (m, 1H), 5.63-5.89 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 1.87 (d, J=7,06 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 3,79 мин; 539,0 [M+H] ⁺ ; способ 6.

97	3-(1-(4-амино-3-(6-(метилсульфонил)-пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он		Промежут. соед. D2 и (6-(метилсульфонил)-пиридин-3-ил)-бороновая кислота	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8.88-9.07 (m, 1H), 8.29-8.38 (m, 1H), 8.20-8.26 (m, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.72-7.80 (m, 1H), 7.59-7.66 (m, 1H), 7.49-7.56 (m, 1H), 7.33-7.46 (m, 3H), 7.12-7.22 (m, 2H), 6.85-6.92 (m, 1H), 5.64-5.88 (m, 1H), 1.87 (d, J=7,06 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 3,95 мин; 538,9 [M+H] ⁺ ; способ 6.
98	3-(1-(4-амино-3-(5-фтор-6-гидроксипиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он		Промежут. соед. D2a и (5-фтор-6-гидроксипиридин-3-ил)-бороновая кислота	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 11.70-12.55 (ушир. s, 1H), 8.18-8.26 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.70-7.82 (m, 1H), 7.59-7.68 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.39 (m, 4H), 7.01-7.21 (m, 3H), 6.83-6.93 (m, 1H), 5.63-5.72 (m, 1H), 1.82 (d, J=7,06 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 3,37 мин; 495,0 [M+H] ⁺ ; способ 6.
99	3-(1-(4-амино-3-(5-гидрокси-6-метилпиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он		Промежут. соед. D2a и (5-метокси-6-метилпиридин-3-ил)-бороновая кислота	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 10.66-11.14 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.22 (d, J=7,50 Гц, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.71-7.82 (m, 1H), 7.63 (t, J=7,50 Гц, 2H), 7.49-7.57 (m, 1H), 7.36-7.48 (m, 3H), 7.15 (d, J=7,50 Гц, 2H), 6.90 (d, J=7,94 Гц, 1H), 5.75 (q, J=7,06 Гц, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.85 (d, J=7,06 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 3,17 мин; 491 [M+H] ⁺ ; способ 6.
100	3-(1-(4-амино-3-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он		Промежут. соед. D2a и (5-(трифторметил)-пиридин-3-ил)-бороновая кислота	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 9.06 (s, 2H), 8.26-8.32 (m, 1H), 8.18-8.24 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.70-7.83 (m, 1H), 7.58-7.66 (m, 1H), 7.48-7.56 (m, 1H), 7.33-7.47 (m, 3H), 7.08-7.26 (m, 3H), 6.83-6.93 (m, 1H), 5.62-5.85 (m, 1H), 1.87 (d, J=7,06 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 4,83 мин; 529,0 [M+H] ⁺ ; способ 6.
101	3-(1-(4-амино-3-(5-гидрокси-3-пентафторсульфанил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он		Промежут. соед. D2a и 3-метоксифенил-5-пентафторсульфанил-бороновая кислота (промежут. соед. G17)	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 10.57 (s, 1H), 8.22 (d, J=7,06 Гц, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.68-7.83 (m, 1H), 7.58-7.65 (m, 1H), 7.49-7.57 (m, 1H), 7.35-7.48 (m, 4H), 7.29 (d, J=1,76 Гц, 2H), 7.17 (d, J=7,50 Гц, 1H), 6.95-7.13 (m, 1H), 6.89 (d, J=7,94 Гц, 1H), 5.60-5.87 (m, 1H), 1.85 (d, J=7,06 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 5,27 мин; 601,9 [M+H] ⁺ ; способ 6.
102	5-(4-амино-1-(1-(1-оксо-4-фенил-1H-изохромен-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-никотинитрил		Промежут. соед. D2a и (5-циано-пиридин-3-ил)-бороновая кислота	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 1.86 (d, J=7,28 Гц, 3H), 5.72-5.81 (m, 1H), 6.89 (d, J=7,78 Гц, 1H), 7.03-7.48 (m, 6H), 7.49-7.56 (m, 1H), 7.59-7.67 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.22 (dd, J=7,78, 1,00 Гц, 1H), 8.45 (t, J=2,01 Гц, 1H), 9.03 (d, J=2,01 Гц, 1H), 9.10 (d, J=2,01 Гц, 1H). СВЭЖХ-МС: 4,10 мин; 486,0 [M+H] ⁺ ; способ 6.
113	3-(1-(4-амино-3-(3-амино-1H-индазол-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он		Промежут. соед. D2a и 5-(4,4,5,5-тетра-метил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-амин	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 11.57-11.91 (ушир. s, 1H), 8.99-9.39 (ушир. s, 2H), 8.19-8.24 (m, 1H), 8.09-8.13 (m, 1H), 7.97-8.05 (m, 1H), 7.73-7.81 (m, 1H), 7.28-7.67 (m, 7H), 7.11-7.18 (m, 1H), 6.86-6.94 (m, 1H), 5.61-5.83 (m, 1H), 1.85 (d, J=7,06 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 3,38 мин; 515 [M+H] ⁺ ; способ 6.
114	3-(1-(4-амино-3-(3-гидрокси-5-(трифторметокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он		Промежут. соед. D2 и (3-гидрокси-5-(трифторметокси)-фенил)-бороновая кислота	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 10.35 (s, 1H), 8.22 (d, J=7,50 Гц, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.33-7.66 (m, 5H), 7.16 (s, m, H), 7.08 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.89 (d, J=7,94 Гц, 1H), 6.80 (m, 1H), 5.73 (d, J=7,06 Гц, 1H), 1.84 (d, J=7,06 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 5,11 мин; 560 [M+H] ⁺ ; способ 6.

121	гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пироло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(2-аминотиазол-5-ил)-1H-изохромен-1-она	HCl 	Промежут. соед. D18 и 3-фтор-5-гидрокси-фенил-бороновая кислота	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 10.35-10.13 (ушир. s, 2H), 9.18-8.98 (ушир. s, 1H), 8.36-6.63 (m, 1H), 6.16-5.90 (m, 1H), 1.04 (d, J=6.17 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 1,81-2,26 мин; 516 [M+H] ⁺ ; способ б.
128	3-(4-амино-1-((4-фенил-1H-изохромен-3-ил)метил)-1H-пироло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-5-фторфенол		Промежут. соед. D20 и 3-фтор-5-гидрокси-фенил-бороновая кислота	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 10.32 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.33-7.58 (m, 5H), 7.13-7.27 (m, 3H), 6.90-6.95 (m, 1H), 6.82-6.88 (m, 1H), 6.61-6.70 (m, 1H), 6.54-6.61 (m, 1H), 5.02 (m, 4H). СВЭЖХ-МС: 4,72 мин; 466 [M+H] ⁺ ; способ б.
129	5-(4-амино-1-((4-фенил-1H-изохромен-3-ил)-метил)-1H-пироло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-пиридин-3-ол		Промежут. соед. D20 и 5-(1,5-диметил-2,4-диокса-3-борабицикло-[3.1.0]гексан-3-ил)пиридин-3-ол	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 10.07-10.31 (m, 1H), 8.29-8.36 (m, 1H), 8.23-8.26 (m, 1H), 8.17-8.22 (m, 1H), 7.34-7.52 (m, 6H), 7.07-7.28 (m, 3H), 6.49-6.63 (m, 1H), 5.02 (s, 4H). СВЭЖХ-МС: 0,87 мин; 449 [M+H] ⁺ ; способ 9.
131	гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пироло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-бензил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она	HCl 	Промежут. соед. D21 и 3-фтор-5-гидрокси-фенил-бороновая кислота	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 10.77-10.98 (m, 1H), 10.13-10.30 (m, 1H), 8.05-8.28 (m, 2H), 7.78-7.95 (m, 2H), 7.59-7.72 (m, 2H), 7.46-7.57 (m, 2H), 6.76-6.98 (m, 2H), 6.62-6.74 (m, 1H), 6.10-6.28 (m, 1H), 5.98-6.09 (m, 1H), 5.85-5.92 (m, 1H), 5.30-5.47 (m, 1H), 4.44-4.57 (m, 2H), 3.81-4.00 (m, 2H), 3.32-3.44 (m, 2H), 2.53-2.93 (m, 2H), 1.80-1.99 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 2,98 мин; 589,0 [M+H] ⁺ ; способ б.
132	гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(5-гидроксипиридин-3-ил)-1H-пироло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-бензил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она	HCl 	Промежут. соед. D21 и 5-(4,4,5,5-тетра-метил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ол	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 10.72-11.24 (m, 2H br), 8.33-8.47 (m, 2H), 8.21-8.30 (m, 1H), 8.06-8.20 (m, 1H), 7.79-7.95 (m, 2H), 7.59-7.75 (m, 3H), 7.37-7.58 (m, 3H), 6.17-6.36 (m, 1H), 6.00-6.12 (m, 1H), 5.38-5.41 (m, 1H), 4.40-4.60 (m, 2H), 3.91-3.97 (m, 1H), 3.50-3.55 (m, 1H), 3.27-3.46 (m, 2H), 2.76-3.03 (m, 2H), 2.53-2.68 (m, 1H), 1.82-1.99 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 2,05 мин; 572,0 [M+H] ⁺ ; способ б.
146	формат 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пироло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(4-(диметиламино)-бутаноил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она		Промежут. соед. D25 и 3-фтор-5-гидрокси-фенил-бороновая кислота	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 1.67-1.78 (m, 2H), 1.79-1.92 (m, 3H), 2.03-2.47 (m, 12H), 3.54-4.33 (m, 4H), 5.80-6.32 (m, 2H), 6.56-6.98 (m, 4H), 7.30-7.49 (m, 1H), 7.52-7.71 (m, 1H), 7.76-7.92 (m, 1H), 8.01-8.35 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 2,57 мин; 612,1 [M+H] ⁺ ; способ б.
147	формат 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пироло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(2-(диметиламино)-ацетил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она		Промежут. соед. D26 и 3-фтор-5-гидрокси-фенил-бороновая кислота	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 1.72-1.96 (m, 3H), 2.09-2.46 (m, 8H), 3.07-3.39 (m, 2H), 3.69-3.96 (m, 2H), 4.03-4.47 (m, 2H), 5.97-6.28 (m, 2H), 6.45-7.10 (m, 4H), 7.35-7.51 (m, 1H), 7.56-7.71 (m, 1H), 7.79-7.95 (m, 1H), 8.05-8.33 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 2,45 мин; 584,1 [M+H] ⁺ ; способ б.

148	формат 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксибензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она		Промежут. соед. D27 и 3-фтор-5-гидрокси-бензил-бороновая кислота	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8.08-8.28 (m, 3H), 7.80-7.91 (m, 1H), 7.56-7.72 (m, 1H), 7.33-7.51 (m, 1H), 6.79-6.96 (m, 2H), 6.59-6.71 (m, 1H), 6.15-6.32 (m, 1H), 5.94-6.12 (m, 1H), 5.18-5.41 (m, 1H), 4.15-4.37 (m, 1H), 3.52-4.12 (m, 4H), 2.76-2.92 (m, 2H), 2.54-2.71 (m, 1H), 2.28-2.45 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.94-2.15 (m, 2H), 1.87 (d, J=7,23 Гц, 2H), 1.81 (t, J=7,23 Гц, 1H), 1.54-1.74 (m, 3 H) СВЭЖХ-МС: 2,53 мин; 624,1 [M+H] ⁺ ; способ 6.
149	дигидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксибензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(1-изопропил-пиперидин-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она		Промежут. соед. D24 и 3-фтор-5-гидрокси-бензил-бороновая кислота	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 1.30 (m, 6H), 1.72-2.10 (m, 3H), 2.31-2.68 (m, 4H), 2.91-3.20 (m, 3H), 3.20-4.11 (m, 9H), 6.00-6.63 (m, 2H), 6.67-7.05 (m, 4H), 7.53-8.23 (m, 4H), 8.31-8.57 (m, 1H), 10.17-10.98 (m, 2H), 11.6-12.3 (m, 1H) СВЭЖХ-МС: 3,97 мин; 624,2 [M+H] ⁺ ; способ 11.
152	формат 3-(1-(4-амино-3-(3-хлор-5-гидроксибензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она		Промежут. соед. D14 и (3-хлор-5-гидрокси-бензил)-бороновая кислота	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 6.81-8.40 (m, 11H), 6.04-6.20 (m, 1H), 5.96 (ушир. s, 1H), 2.24-3.26 (m, 9H), 1.79-1.95 (d, 3H) СВЭЖХ-МС: 2,59 мин; 515,0 [M+H] ⁺ ; способ 6.
153	формат 3-(1-(4-амино-3-(3-гидрокси-5-(трифторметил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она		Промежут. соед. D14 и (3-гидрокси-5-(трифторметил)бензил)-бороновая кислота	¹ H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 7.12-8.28 (m, 11H), 6.58-7.09 (m, 1H), 5.97 (ушир. s, 1H), 2.30-3.31 (m, 9H), 1.79-1.98 (d, 3H) СВЭЖХ-МС: 2,88 мин; 549,0 [M+H] ⁺ ; способ 6.
159	3-(1-(4-амино-3-(5-гидрокси-4-метилпиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он		Промежут. соед. D2а и (5-метокси-4-метилпиридин-3-ил)бороновая кислота (промежут. соед. G23)	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 1.85 (d, J=7,03 Гц, 3H), 2.25 (s, 3H), 5.70-5.84 (m, 1H), 6.92 (d, J=7,78 Гц, 1H), 7.21 (d, J=7,28 Гц, 1H), 7.40-7.53 (m, 3H), 7.55-7.68 (m, 2H), 7.75-7.82 (m, 1H), 8.16-8.27 (m, 2H), 8.40 (s, 2H), 11.83 (ушир. s, 1H) СВЭЖХ-МС: 3,30 мин; 491,0 [M+H] ⁺ ; способ 6.
160	3-(1-(4-амино-3-(5-гидрокси-2-метилпиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он		Промежут. соед. D2а и (5-метокси-2-метилпиридин-3-ил)бороновая кислота (промежут. соед. G24)	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 1.82 (d, J=7,03 Гц, 4H), 2.32 (s, 4H), 5.65-5.79 (m, 1H), 6.91 (d, J=8,03 Гц, 1H), 7.10-7.67 (m, 7H), 7.72-7.83 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.14 (d, J=2,76 Гц, 2H), 8.21 (dd, J=8,03, 1,00 Гц, 1H), 9.98 (ушир. s, 1H). СВЭЖХ-МС: 3,15 мин; 491,1 [M+H] ⁺ ; способ 6.

Пример 72. 4-(1-Ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксибензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1H-изохромен-1-он

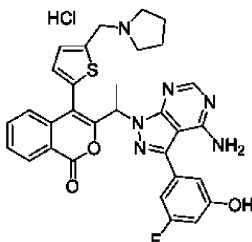


Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 51 из 4-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-3-(1-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение D12; 1,08 г; 1,941 ммоль), (3-фтор-5-гидроксибензил)бороновой кислоты (0,605 г; 3,88 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (456 мг; 43,5%) в виде бледно-серого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.02-10.36 (s, 1H), 8.12-8.33 (m, 2H), 7.81-7.99 (m, 1H), 7.57-7.70 (m, 1H), 7.37-7.50 (m, 1H), 6.80-6.96 (m, 2H), 6.54-6.71 (m, 1H), 6.18-6.31 (m, 1H), 5.97-6.12 (m, 1H),

5.16-5.33 (m, 1H), 4.17-4.30 (m, 1H), 4.04-4.15 (m, 1H), 3.86-4.04 (m, 1H), 3.48-3.82 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.01-2.05 (d, 3H), 1.75-1.95 (m, 2H). СВЭЖХ-МС: 3,13 мин; 540,9 [M+H]⁺; способ 6.

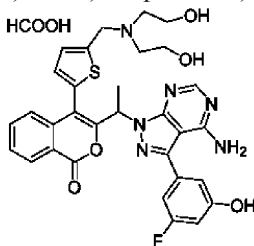
Пример 73. Гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-(пирролидин-1-илметил)тиофен-2-ил)-1H-изохромен-1-она



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 67 из 5-(3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1H-изохромен-4-ил)тиофен-2-карбальдегида (промежуточное соединение F4; 57 мг; 0,108 ммоль) и пирролидина (18,04 мкл; 0,216 ммоль) с получением (перед сушкой добавляли небольшое количество 1 М водного HCl) указанного в заголовке соединения (37,8 мг; 56,5%) в виде беловатого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.49 (ушир. s, 1H), 10.25 (ушир. s, 1H), 8.10-8.43 (m, 2H), 7.79-7.90 (m, 1H), 7.61-7.75 (m, 1H), 7.41 (d, J=3,09 Гц, 1H), 7.15 (d, J=7,94 Гц, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.80-6.88 (m, 1H), 6.69 (dt, J=11,03, 2,21 Гц, 1H), 5.92 (d, J=7,06 Гц, 1H), 4.61 (ушир. s, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.10 (ушир. s, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.70-1.95 (m, 7H). СВЭЖХ-МС: 2,62 мин; 582,9 [M+H]⁺; способ 6.

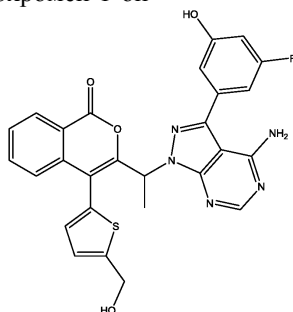
Пример 74. Формиат 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-((бис-(2-гидроксиэтил)амино)метил)тиофен-2-ил)-1H-изохромен-1-она



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 67 из 5-(3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1H-изохромен-4-ил)тиофен-2-карбальдегида (промежуточное соединение F4; 60 мг; 0,114 ммоль) и 2,2'-азандиилдиэтанола (23,92 мг; 0,227 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (3 мг; 3,98%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.22 (s, 1H), 9.68-10.01 (m, 1H), 8.22 (d, J=7,94 Гц, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.77-7.92 (m, 1H), 7.66 (t, J=7,50 Гц, 1H), 7.46 (ушир. s, 1H), 7.16 (d, J=7,94 Гц, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.83 (d, J=8,82 Гц, 1H), 6.67 (d, J=11,03 Гц, 1H), 5.93 (d, J=7,06 Гц, 1H), 5.38 (ушир. s, 2H), 4.70 (ушир. s, 2H), 3.82 (ушир. s, 4H), 3.32 (s, 2H), 1.85 (d, J=7,06 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 2,40 мин; 616,9 [M+H]⁺; способ 6.

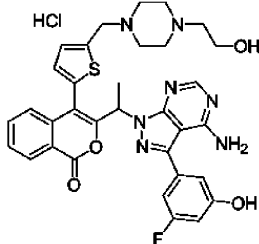
Пример 75. 3-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-(гидроксиэтил)тиофен-2-ил)-1H-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение выделяли во время эксперимента по получению соединения по примеру 74, а именно извлекали во время конечной стадии очистки посредством флэш-хроматографии как соединение, элюируемое вторым (8,5 мг; 14,1%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.19 (s, 1H), 8.14 (m, 2H), 7.76-7.94 (m, 1H), 7.47-7.71 (m, 1H), 7.12-7.26 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.89-6.93 (m, 1H), 6.79-6.87 (m, 1H), 6.56-6.76 (m, 1H), 5.76-6.09 (m, 1H), 5.34-5.65 (m, 1H), 4.52-4.78 (m, 2H), 1.88 (d, J=7,06 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 3,43 мин; 529,9 [M+H]⁺; способ 6.

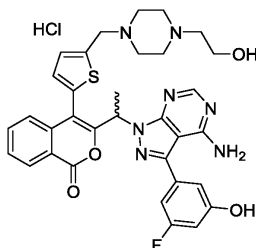
Пример 76. Гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-((4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)метил)тиофен-2-ил)-1Н-изохромен-1-она



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 67 из 5-(3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1Н-изохромен-4-ил)тиофен-2-карбальдегида (промежуточное соединение F4; 60 мг; 0,114 ммоль) и 2-(пиперазин-1-ил)этанола (29,6 мг; 0,227 ммоль) с получением требуемого продукта (48,6 мг; 63,0%) в виде беловатого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9.85-10.43 (m, 1H), 8.09-8.32 (m, 2H), 7.78-7.91 (m, 1H), 7.66 (t, J=7,50 Гц, 1H), 7.20 (d, J=7,94 Гц, 2H), 6.96-7.11 (m, 1H), 6.81-6.96 (m, 2H), 6.61-6.76 (m, 1H), 5.85-6.04 (m, 1H), 3.45-3.83 (m, 10H), 3.21 (ушир. s, 4H), 1.87 (d, J=7,06 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 2,66 мин; 642,0 [M+H]⁺; способ 6.

Пример 76а (энантиомер 1) и пример 76б (энантиомер 2). Гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-((4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)метил)тиофен-2-ил)-1Н-изохромен-1-она



Гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-((4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)метил)тиофен-2-ил)-1Н-изохромен-1-она (соединение по примеру 76; 0,040 г) растворяли в смеси этанол/метанол 1/1 (4 мл) и подвергали хиральному разделению посредством хиральной препаративной хроматографии. Условия: колонка: Chiralpak AD-H (25×2,0 см), 5 мкм; подвижная фаза: н-гексан/(этанол плюс 0,1% изопропиламин), 80/20% (об./об.); скорость потока: 17 мл/мин; ДМД детектирование: 220 нм; петля: 300 мкл; ввод пробы: 3 мг (каждая проба).

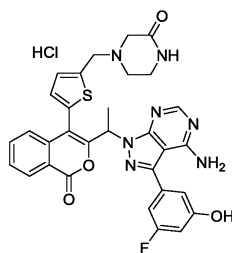
Фракции, содержащие энантиомер, элюируемый первым, упаривали досуха и очищали посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии на картридже C18 (H₂O плюс 0,1% HCOOH:CH₃CN плюс 0,1% HCOOH, от 95:5 до 50:50), остаток обрабатывали 1,25 М HCl в MeOH и упаривали досуха с получением соединения по примеру 76а (энантиомер, элюируемый первым; 12 мг; 0,0168 ммоль). Хиральная ЖХВД (способ A16): Rt составляет 12,1 мин; ее более 99%.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.27 (ушир. s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.81-7.86 (m, 1H), 7.66 (t, 1H), 6.94-7.52 (m, 5H), 6.91 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.67-6.74 (m, 1H), 5.96 (q, 1H), 4.75-5.50 (m, 1H), 3.56-4.22 (m, 10H), 3.06-3.37 (m, 4H), 1.87 (d, 3H). СВЭЖХ-МС: 0,65 мин; 642,2 [M+H]⁺; способ 13.

Фракции, содержащие энантиомер, элюируемый вторым, упаривали досуха и очищали посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии на картридже C18 (H₂O плюс 0,1% HCOOH:CH₃CN плюс 0,1% HCOOH, от 95:5 до 50:50), остаток обрабатывали 1,25 М HCl в MeOH и упаривали досуха с получением соединения по примеру 76б (энантиомер, элюируемый вторым; 0,014 г; 0,0196 ммоль). Хиральная ЖХВД (способ A16): Rt составляет 14,6 мин; ее более 99%.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.26 (ушир. s, 1H), 8.19-8.26 (m, 2H), 7.81-7.86 (m, 1H), 7.63-7.69 (m, 1H), 6.94-7.52 (m, 5H), 6.89-6.93 (m, 1H), 6.82-6.88 (m, 1H), 6.67-6.73 (m, 1H), 5.96 (q, 1H), 4.75-5.55 (m, 1H), 3.48-4.30 (m, 10H), 3.07-3.36 (m, 4H), 1.87 (d, 3H). СВЭЖХ-МС: 0,65 мин; 642,2 [M+H]⁺; способ 13.

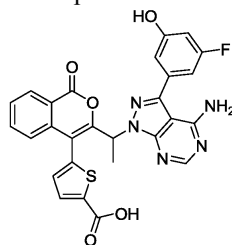
Пример 77. Гидрохлорид 4-((5-(3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1H-изохромен-4-ил)тиофен-2-ил)метил)пиперазин-2-она



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 67 из 5-(3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1H-изохромен-4-ил)тиофен-2-карбальдегида (промежуточное соединение F4; 60 мг; 0,114 ммоль) и пиперазин-2-она (22,77 мг; 0,227 ммоль) с получением требуемого продукта (29,8 мг; 40,4%) в виде беловатого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 10.27 (ушир. s, 1H), 8.15-8.59 (m, 3H), 7.57-7.98 (m, 2H), 7.41 (ушир. s, 1H), 6.79-7.30 (m, 4H), 6.54-6.75 (m, 1H), 5.96 (q, J=7,06 Гц, 1H), 4.59 (ушир. s, 2H), 3.46 (ушир. s, 6H), 1.87 (d, J=7,06 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 3,11 мин; 612,0 [M+H] $^+$; способ 6.

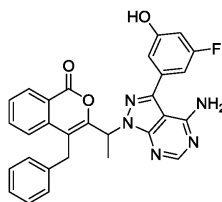
Пример 78. 5-(3-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1H-изохромен-4-ил)тиофен-2-карбоновая кислота



5-(3-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1H-изохромен-4-ил)тиофен-2-карбальдегид (промежуточное соединение F4; 19 мг; 0,036 ммоль) растворяли в 2-метил-2-бутене (300 мкл; 2,83 ммоль) и трет-бутаноле (0,5 мл), затем добавляли раствор NaClO₂ (32,6 мг; 0,360 ммоль) и K₂H₂PO₄ (49,0 мг; 0,360 ммоль) в 0,5 мл воды и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию останавливали посредством добавления 2 М водного HCl (1 мл) и неочищенное вещество очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием колонки Biotage C18 30 g SNAP в градиенте воды и ацетонитрила с получением указанного в заголовке соединения (8 мг; 40,9%) в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 12.87-13.46 (ушир. s, 1H), 9.96-10.54 (ушир. s, 1H), 8.17-8.27 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.77-7.87 (m, 1H), 7.59-7.72 (m, 2H), 7.13 (m, 4H), 6.91 (s, 1H), 6.79-6.86 (m, 1H), 6.59-6.71 (m, 1H), 5.75-6.06 (m, 1H), 1.87 (d, J=7,06 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 3,52 мин; 543,9 [M+H] $^+$; способ 6.

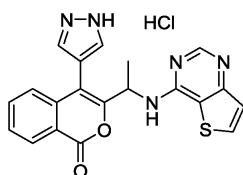
Пример 79. 3-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-бензил-1H-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 51 из 3-(1-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-бензил-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение D15; 45 мг; 0,086 ммоль), (3-фтор-5-гидроксифенил)бороновой кислоты (26,8 мг; 0,172 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (13 мг; 19,8%) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 10.06 (s, 1H), 8.14-8.27 (m, 2H), 7.70-7.81 (m, 1H), 7.38-7.63 (m, 2H), 7.02-7.12 (m, 3H), 6.89-6.98 (m, 2H), 6.84-6.89 (m, 1H), 6.75-6.82 (m, 1H), 6.59-6.69 (m, 1H), 6.21-6.45 (m, 1H), 4.12-4.43 (m, 2H), 1.68-1.96 (d, 3H). СВЭЖХ-МС: 4,22 мин; 507,9 [M+H] $^+$; способ 6.

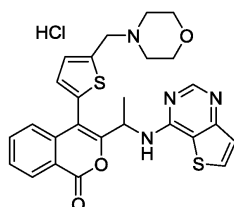
Пример 80. Гидрохлорид 4-(1Н-пиразол-4-ил)-3-(1-(тиено[3,2-d]пиримидин-4-иламино)этил)-1Н-изохромен-1-она



Дигидрохлорид 3-(1-аминоэтил)-4-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение E4; 62 мг; 0,189 ммоль), 4-хлортиено[3,2-d]пиримидин (45,1 мг; 0,264 ммоль), ТЕА (0,092 мл; 0,661 ммоль) подвергали взаимодействию в t-BuOH (1,1 мл) при 85°C в течение 2 ч и при 90°C в течение 4 ч. Реакцию останавливали посредством добавления 1 М водного HCl (2 мл) и очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием колонки Biotage C18 60 g SNAP в градиенте воды и ацетонитрила с получением указанного в заголовке соединения (24 мг; 29,8%) в виде желтоватого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.08 (ушир. s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.46 (d, J=5,29 Гц, 1H), 8.19 (d, J=7,50 Гц, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.62 (t, J=7,50 Гц, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.22 (d, J=7,94 Гц, 1H), 5.32 (t, J=6,84 Гц, 1H), 1.60 (d, 3H). СВЭЖХ-МС: 0,63 мин; 390,0 [M+H]⁺; способ 9.

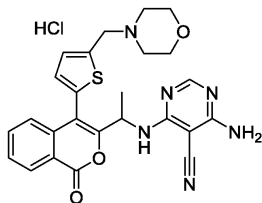
Пример 81. Гидрохлорид 4-(5-(морфолинометил)тиофен-2-ил)-3-(1-(тиено[3,2-d]пиримидин-4-иламино)этил)-1Н-изохромен-1-она



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 80 из дигидрохлорида 3-(1-аминоэтил)-4-(5-(морфолинометил)тиофен-2-ил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение E3; 80 мг; 0,180 ммоль) и 4-хлортиено[3,2-d]пиримидина (43,1 мг; 0,253 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (52 мг; 53,3%) в виде желтоватого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 11.12-11.64 (ушир. s, 1H), 9.50-9.92 (ушир. s, 1H), 8.79 (ушир. s, 1H), 8.38 (d, J=4,85 Гц, 1H), 8.20 (d, J=7,94 Гц, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.57-7.72 (m, 1H), 7.39-7.56 (m, 2H), 7.33 (m 1H), 7.22 (d, J=7,94 Гц, 1H), 5.27 (t, 1H), 4.65 (ушир. s, 2H), 3.68-4.13 (m, 4H), 3.15 (m, 4H), 1.62 (d, J=7,06 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 6,38 мин; 504,9 [M+H]⁺; способ 8.

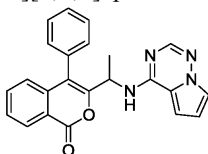
Пример 82. Гидрохлорид 4-амино-6-((1-(4-(5-(морфолинометил)тиофен-2-ил)-1-оксо-1Н-изохромен-3-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 80 из дигидрохлорида 3-(1-аминоэтил)-4-(5-(морфолинометил)тиофен-2-ил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение E3; 60 мг; 0,135 ммоль) и 4-амино-6-хлорпиримидин-5-карбонитрила (29,3 мг; 0,189 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (4 мг; 5,6%) в виде желтоватого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 11.24 (ушир. s, 1H), 8.22 (d, J=7,94 Гц, 1H), 8.14 (ушир. s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.83 (t, J=7.72 Гц, 1H), 7.64 (t, J=7,50 Гц, 3H), 7.49 (d, J=3,09 Гц, 1H), 7.24 (d, J=3,53 Гц, 1H), 7.17 (d, J=8,38 Гц, 1H), 5.11 (t, J=6,84 Гц, 1H), 4.63 (ушир. s, 2H), 4.00 (d, J=11,91 Гц, 2H), 3.78 (d, J=7,50 Гц, 2H), 3.32 (d, J=11,91 Гц, 2H), 3.12 (ушир. s, 2H), 1.49 (d, J=7,06 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 1,87 мин; 488,9 [M+H]⁺; способ 6.

Пример 83. 4-Фенил-3-(1-(пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-иламино)этил)-1Н-изохромен-1-он

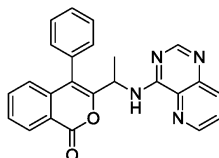


Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 80 из гидрохлорида 3-(1-аминоэтил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение E2; 50 мг;

0,166 ммоль) и 4-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (35,6 мг; 0,232 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (50,3 мг; 79%) в виде беловатого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.53 (d, J=6,62 Гц, 1H), 8.20 (d, J=7,94 Гц, 1H), 7.72-7.87 (m, 2H), 7.45-7.66 (m, 6H), 7.39 (d, J=7,06 Гц, 1H), 7.04 (d, J=3,97 Гц, 1H), 6.93 (d, J=8,38 Гц, 1H), 6.47-6.69 (m, 1H), 5.01 (t, J=7,06 Гц, 1H), 1.52 (d, J=7,06 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 5,15 мин; 383,0 [M+H]⁺; способ 6.

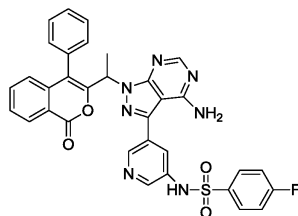
Пример 84. 4-Фенил-3-(1-(пиридо[3,2-d]пиримидин-4-иламино)этил)-1H-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 80 из гидрохлорида 3-(1-аминоэтил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение E2; 50 мг; 0,166 ммоль) и 4-хлорпиридо[3,2-d]пиримидина (38,4 мг; 0,232 ммоль) с получением требуемого продукта (2,2 мг; 3,4%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.81-9.08 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.10-8.24 (m, 2H), 7.91 (dd, J=8,38, 3,97 Гц, 1H), 7.71-7.80 (m, 1H), 7.45-7.64 (m, 5H), 7.41 (d, J=7,50 Гц, 1H), 6.93 (d, J=7,94 Гц, 1H), 5.11 (t, J=7,06 Гц, 1H), 1.60 (d, J=7,06 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 4,13 мин; 395,0 [M+H]⁺; способ 6.

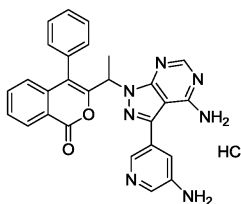
Пример 87. N-(5-(4-Амино-1-(1-(1-оксо-4-фенил-1H-изохромен-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)пиридин-3-ил)-4-фторбензолсульфонамид



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 52 из 4-фтор-N-(5-(триметилстаннил)пиридин-3-ил)бензолсульфонамида (промежуточное соединение G9; 98 мг; 0,236 ммоль) и 3-(1-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение D2a; 60 мг; 0,118 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (13 мг; 0,021 ммоль; выход 17,4%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.94 (ушир. s, 1H), 8.50 (d, J=1,76 Гц, 1H), 8.43 (d, J=2,21 Гц, 1H), 8.17-8.27 (m, 2H), 7.81-7.96 (m, 3H), 7.73-7.80 (m, 3H), 7.63 (m, 1H), 7.48-7.58 (m, 1H), 7.33-7.47 (m, 5H), 7.12 (d, J=7,06 Гц, 1H), 6.89 (d, J=8,38 Гц, 1H), 5.77 (q, J=7,06 Гц, 1H), 1.85 (d, J=7,06 Гц, 4H). СВЭЖХ-МС: 1,13 мин; 634 [M+H]⁺; способ 9.

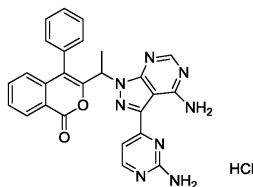
Пример 88. Гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(5-аминопиримидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 52 из 3-(1-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение D2a; 80 мг; 0,157 ммоль) и трет-бутил-5-(триметилстаннил)пиридин-3-илкарбамата (промежуточное соединение G10; 112 мг; 0,314 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (14 мг; 0,029 ммоль; выход 18,74%) в виде белого порошка.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.01-8.28 (m, 4H), 7.76 (d, J=14,11 Гц, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.32-7.47 (m, 3H), 7.14 (m, 1H), 6.90 (d, J=7,94 Гц, 1H), 6.47-6.80 (m, 1H), 5.78 (d, J=7,06 Гц, 1H), 1.85 (d, J=7,06 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 0,80 мин; 476 [M+H]⁺; способ 9.

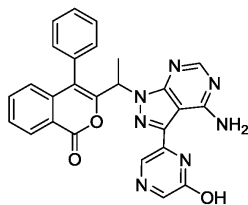
Пример 89. Гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(2-аминопиримидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она



В раствор трифенилфосфина (16,48 мг; 0,063 ммоль) в безводном диоксане (6 мл) добавляли 3-(1-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он (промежуточное соединение D2a; 80 мг; 0,157 ммоль), йодид меди(I) (5,98 мг; 0,031 ммоль), 4-триметилстаннил-2-аминобис-(трет-бутилкарбамат)пиримидин (промежуточное соединение G11; 144 мг; 0,314 ммоль), бис-(добензилиденацетон)палладий(0) (18,06 мг; 0,031 ммоль) и хлорид лития (19,98 мг; 0,471 ммоль). Через раствор барботировали азот в течение 10 мин, раствор нагревали до 80°C и перемешивали в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении и продукт очищали на картридже Biotage Si 10 g, элюируя в градиенте DCM и этанола с получением желтого твердого вещества. Это соединение растворяли в 4 M HCl в 1,4-диоксане и перемешивали в течение 8 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли и продукт сразу же очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке Biotage C18 10 g (фаза А: вода 95%, ACN 5%, муравьиная кислота 0,1%; фаза В: ACN 95%, вода 5%, муравьиная кислота 0,1%) с получением указанного в заголовке соединения (6,6 мг; 7,5%) в виде белого порошка.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.51-8.71 (ушир. s, 1H), 8.39-8.49 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (d, J=7,50 Гц, 1H), 7.72-7.87 (m, 1H), 7.59-7.70 (m, 2H), 7.51-7.58 (m, 1H), 7.31-7.50 (m, 4H), 7.19 (d, J=7,06 Гц, 1H), 6.91 (d, J=7,94 Гц, 1H), 5.68-5.85 (m, 1H), 4.27-4.39 (m, 1H), 1.89 (d, J=7,06 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 3,91 мин; 477 [M+H]⁺; способ 6.

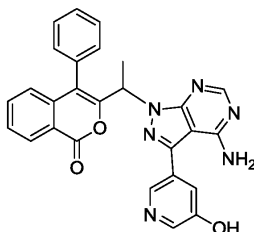
Пример 90. 3-(1-(4-Амино-3-(6-гидроксипирозин-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 89 из 3-(1-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение D2a; 120 мг; 0,236 ммоль) и 2-метокси-6-(трибутилстаннил)пиразина (188 мг; 0,471 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (25 мг; 36,8%) в виде белого порошка.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.85 (s, 1H), 8.11-8.23 (m, 3H), 7.86-7.96 (m, 1H), 7.68-7.80 (m, 1H), 7.56-7.63 (m, 1H), 7.48-7.55 (m, 1H), 7.33-7.46 (m, 3H), 7.12-7.24 (m, 1H), 6.80-6.91 (m, 1H), 5.65-5.80 (m, 1H), 1.78-1.97 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 4,08 мин; 478 [M+H]⁺; способ 6.

Пример 91. 3-(1-(4-Амино-3-(5-гидроксипиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он

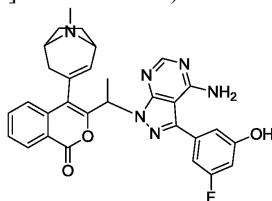


Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 89 из 3-(1-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение D2a; 804 мг; 1,579 ммоль) и 3-метокси-5-(трибутилстаннил)пиридина (1257 мг; 3,16 ммоль) при 120°C в течение ночи. Растворитель удаляли и продукт очищали с помощью картриджа Biotage Si 25 g в градиенте DCM и EtOH с получением бледно-желтого твердого вещества (500 мг).

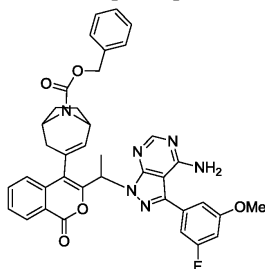
Это вещество растворяли в безводном DCM (10 мл), добавляли 1 M VBr₃ в DCM (24 мл) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Затем раствор охлаждали до 0°C и добавляли безводный этанол (10 мл). Растворитель выпаривали и продукт сразу же очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке Biotage C18 SNAP (фаза А: вода 95%, ACN 5%, муравьиная кислота 0,1%; фаза В: ACN 95%, вода 5%, муравьиная кислота 0,1%) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Затем продукт растворяли в смеси DCM (100 мл) и EtOH (5 мл) и раствор промывали насыщенным раствором водного NaHCO₃. Водную фазу экстрагировали DCM (5×50 мл). Органические фазы собирали, сушили и растворитель упаривали досуха с получением требуемого продукта, указанного в заголовке соединения (331 мг; 0,695 ммоль; выход 68,4%), в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.21 (d, J=7,94 Гц, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.75 (t, J=7,50 Гц, 2H), 7.61 (t, J=7,50 Гц, 2H), 7.51 (d, J=7,50 Гц, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.12 (d, J=7,50 Гц, 1H), 6.88 (d, J=7,94 Гц, 1H), 6.67-6.83 (ушир. s, 1H), 5.69 (d, J=7,06 Гц, 1H), 1.83 (d, J=7,06 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 3,40 мин; 477 [M+H]⁺; способ 6.

Пример 92. Гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-ил)-1H-изохромен-1-она



Стадия а. Бензил-3-(3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1H-изохромен-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным для синтеза промежуточного соединения D1, из 3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (промежуточное соединение G1; 52,4 мг; 0,202 ммоль) и бензил-3-(3-(1-бромэтил)-1-оксо-1H-изохромен-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилата (промежуточное соединение C40; 100 мг; 0,202 ммоль) с получением бензил-3-(3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1H-изохромен-4-ил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилата (125 мг; 0,186 ммоль; выход 92%) в виде желтого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС: 1,28 мин; 673 [M+H]⁺; способ 9.

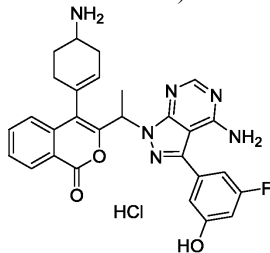
Стадия b.

В раствор 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-ил)-1H-изохромен-1-она (80 мг; 0,149 ммоль) в IPtOH (10 мл) и н. водном HCl (1 мл) добавляли влажный 5% Pd/C (10 мг; 0,149 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при пониженном давлении и колбу заполняли водородом (1 атм (0,1 МПа)) в течение 10 мин. Затем катализатор отфильтровывали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенное соединение растворяли в безводном DCM (5 мл), добавляли N-изопропил-N-метилпропан-2-амин (0,023 мл; 0,149 ммоль), триоксан (0,031 мл; 0,297 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре. Через 30 мин добавляли триацетоксиборгидрид натрия (94 мг; 0,446 ммоль) и уксусную кислоту (0,026 мл; 0,446 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 1 ч. Затем растворитель удаляли и неочищенное вещество очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке Biotage C18 SNAP (фаза А: вода 95%, ACN 5%, муравьиная кислота 0,1%; фаза В: ACN 95%, вода 5%, муравьиная кислота 0,1%) с получением 40 мг белого порошка.

Это вещество растворяли в DCM (3 мл), добавляли 1 М ВВr₃ в DCM (1,448 мл) и раствор перемешивали в течение 4 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли EtOH (1 мл). Растворитель удаляли и продукт очищали посредством флэш-хроматографии на C18 {(H₂O/ACN), 95:5, плюс 0,1% HCOOH}; {(ACN/H₂O), 95:5, плюс HCOOH 0,1 %} от 100:0 до 0:100, с получением указанного в заголовке соединения (13 мг; 0,037 ммоль; выход 31,2%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.06-10.65 (ушир. s, 2H), 6.61-8.42 (m, 11H), 6.23-6.45 (m, 1H), 5.85-6.12 (m, 1H), 4.03-4.53 (m, 2H), 1.79-3.31 (m, 9H). СВЭЖХ-МС: 2,46 мин; 539,1 [M+H]⁺; способ 6.

Пример 103. Гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(4-аминоциклогекс-1-ен-1-ил)-1H-изохромен-1-она

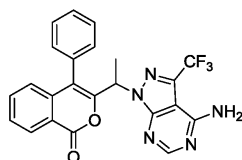


В раствор 3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (промежуточное соединение G1; 81 мг; 0,311 ммоль) в безводном DMF (4 мл) добавляли карбонат калия (86 мг; 0,622 ммоль) и суспензию перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем добавляли бензил-(4-(3-(1-бромэтил)-1-оксо-1H-изохромен-4-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)карбамат (промежуточное соеди-

нение С32; 150 мг; 0,311 ммоль) и раствор перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Затем DMF удаляли и продукт очищали на картридже Biotage Si 10 g в градиенте DCM и EtOH. Извлеченное вещество (37 мг) подвергали взаимодействию с 1 М трибромидом бора в DCM (0,280 мл) в безводном DCM (4 мл) в течение 18 ч. Растворитель удаляли и продукт сразу же очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке Biotage C18 SNAP (фаза А: вода 95%, ACN 5%, муравьиная кислота 0,1%; фаза В: ACN 95%, вода 5%, муравьиная кислота 0,1%) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг; выход 34,8%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.21 (m, 1H), 6.55-8.44 (m, 13H), 6.00-6.42 (m, 1H), 5.94 (ушир. s, 1H), 1.66-2.84 (m, 10H). СВЭЖХ-МС: 2,29 мин; 513,0 [M+H]⁺; способ 6.

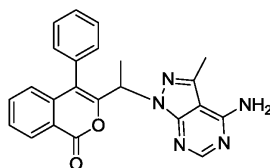
Пример 104. 3-(1-(4-Амино-3-(трифторметил)-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 1 с использованием 3-(трифторметил)-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (промежуточное соединение G16; 45 мг; 0,222 ммоль), 3-(1-бромэтил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение С7; 72,9 мг; 0,222 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (15 мг; 0,033 ммоль; выход 15,0%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.03-8.29 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.48-7.55 (m, 1H), 7.36-7.48 (m, 3H), 7.14-7.21 (m, 1H), 6.89 (d, J=7,94 Гц, 1H), 5.59-5.88 (m, 1H), 1.82 (d, J=7,06 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 4,79 мин; 452,03 [M+H]⁺; способ 6.

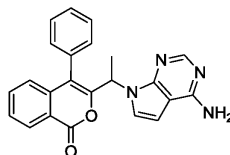
Пример 105. 3-(1-(4-Амино-3-метил-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 1 с использованием 3-(1-бромэтил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение С7; 100 мг; 0,304 ммоль) и 3-метил-1H-пирозоло[4,3-d]пиримидин-7-амина (45,3 мг; 0,304 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг; выход 16,6%) в виде белого порошка.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.22 (m, 3H), 8.15 (s, 1H), 7.72-7.82 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.52-7.58 (m, 1H), 7.32-7.50 (m, 3H), 7.06-7.13 (m, 1H), 6.89 (d, J=8,38 Гц, 1H), 5.48-5.71 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.78 (d, J=7,06 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 3,42 мин; 398 [M+H]⁺; способ 6.

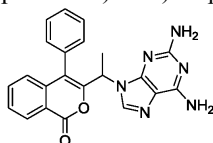
Пример 106. 3-(1-(4-Амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 1 с использованием 3-(1-бромэтил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение С7; 50 мг; 0,15 ммоль), 7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (30,6 мг; 0,23 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (16 мг; 28%).

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ м.д. 8.30 (dd, J=7,94, 0,88 Гц, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.66-7.73 (m, 1H), 7.57 (d, J=7,94 Гц, 2H), 7.45 (d, J=3,53 Гц, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.01 (dd, J=14,11, 7,94 Гц, 2H), 6.64 (d, J=3,97 Гц, 1H), 5.80 (q, J=7,06 Гц, 1H), 1.78 (d, J=7,06 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 1,66 мин; 383 [M+H]⁺; способ 4.

Пример 107. 3-(1-(2,6-Диамино-9H-пурин-9-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он

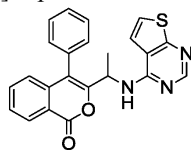


Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 1 из 3-(1-бромэтил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение С7; 50 мг; 0,15 ммоль) и 9H-

пурин-2,6-диамина (34 мг; 0,23 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (19 мг; 31%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.21 (d, J=7,50 Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.73-7.85 (m, 1H), 7.49-7.70 (m, 5H), 7.42 (d, J=7,06 Гц, 1H), 6.94 (d, J=7,94 Гц, 1H), 6.65 (ушир. s, 2H), 5.57 (s, 2H), 5.20 (q, J=7,35 Гц, 1H), 1.74 (d, J=7,06 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 4,61 мин; 399 [M+H]⁺; способ 3.

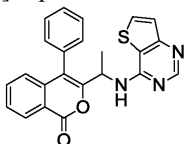
Пример 108. 4-Фенил-3-(1-(тиено[2,3-d]пиримидин-4-иламино)этил)-1H-изохромен-1-он



Гидрохлорид 3-(1-аминоэтил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение E2; 50 мг; 0,166 ммоль), 4-хлортиено[2,3-d]пиримидин (36,8 мг; 0,215 ммоль), триэтиламин (0,046 мл; 0,331 ммоль) подвергали взаимодействию в 2-метилпропан-2-оле (1 мл) при 80°C в течение 6 ч и при 50°C в течение 60 ч. Добавляли 4-хлортиено[2,3-d]пиримидин (5,7 мг; 0,033 ммоль), триэтиламин (0,09 мл; 0,066 ммоль) и смесь подвергали взаимодействию при 90°C в течение 4 ч. Неочищенное вещество очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке Biotage C18 30 g SNAP (фаза А: вода 95%, ACN 5%, муравьиная кислота 0,1%; фаза В: ACN 95%, вода 5%, муравьиная кислота 0,1%) с получением указанного в заголовке соединения (31 мг; 47%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.17-8.31 (m, 3H), 7.73-7.82 (m, 2H), 7.47-7.63 (m, 6H), 7.39 (d, J=6,62 Гц, 1H), 6.94 (d, J=7,94 Гц, 1H), 5.02 (t, J=7,06 Гц, 1H), 1.54 (d, J=7,06 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 5,10 мин; 400 [M+H]⁺; способ 6.

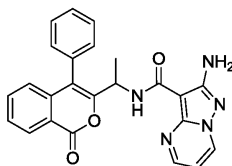
Пример 109. 4-Фенил-3-(1-(тиено[3,2-d]пиримидин-4-иламино)этил)-1H-изохромен-1-он



Гидрохлорид 3-(1-аминоэтил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение E2; 50 мг; 0,166 ммоль), 4-хлортиено[3,2-d]пиримидин (36,8 мг; 0,215 ммоль), триэтиламин (0,046 мл; 0,331 ммоль) подвергали взаимодействию в 2-метилпропан-2-оле (1 мл) при 50°C в течение 24 ч и при 80°C в течение 27 ч. Добавляли 4-хлортиено[2,3-d]пиримидин (5,7 мг; 0,033 ммоль), триэтиламин (0,09 мл; 0,066 ммоль) и смесь подвергали взаимодействию при 90°C в течение 4 ч. Неочищенное вещество очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке Biotage C18 30 g SNAP (фаза А: вода 95%, ACN 5%, муравьиная кислота 0,1%; фаза В: ACN 95%, вода 5%, муравьиная кислота 0,1%) с получением указанного в заголовке соединения (33 мг; 50%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.27-8.37 (m, 2H), 8.17-8.24 (m, 1H), 8.06-8.15 (m, 1H), 7.68-7.83 (m, 1H), 7.49-7.65 (m, 5H), 7.28-7.45 (m, 2H), 6.85-7.01 (m, 1H), 4.84-5.09 (m, 1H), 1.40-1.58 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 3,84 мин; 400 [M+H]⁺; способ 6.

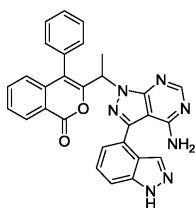
Пример 110. 2-Амино-N-(1-(1-оксо-4-фенил-1H-изохромен-3-ил)этил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид



Гидрохлорид 3-(1-аминоэтил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение E2; 50 мг; 0,166 ммоль), 2-аминопиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоновую кислоту (32,5 мг; 0,182 ммоль), НОВt (30,4 мг; 0,199 ммоль), НВТУ (17,25 мг; 0,033 ммоль) и DIPEA (61,0 мкл; 0,349 ммоль) подвергали взаимодействию в DCM (1 мл) при комнатной температуре в течение 18 ч. Неочищенное вещество очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке Biotage C18 30 g SNAP (фаза А: вода 95%, ACN 5%, муравьиная кислота 0,1%; фаза В: ACN 95%, вода 5%, муравьиная кислота 0,1%) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг; 28%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.86-8.97 (m, 1H), 8.48-8.62 (m, 1H), 8.19-8.31 (m, 1H), 7.97-8.12 (m, 1H), 7.72-7.83 (m, 1H), 7.46-7.66 (m, 5H), 7.34-7.45 (m, 1H), 6.98-7.09 (m, 1H), 6.85-6.96 (m, 1H), 6.36 (s, 2H), 4.70-5.02 (m, 1H), 1.32-1.57 (d, 3H). СВЭЖХ-МС: 4,29 мин; 426 [M+H]⁺; способ 6.

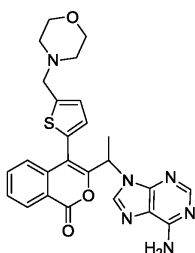
Пример 112. 3-(1-(4-Амино-3-(1Н-индазол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 52 из 3-(1-(4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение D2a; 50 мг; 0,098 ммоль) и 4-(триметилстаннил)-1Н-индазола (промежуточное соединение G19; 41,4 мг; 0,147 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (19 мг; 39%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 13.30 (s, 1H), 8.13-8.27 (m, 2H), 8.04-8.12 (m, 1H), 7.70-7.79 (m, 1H), 7.35-7.68 (m, 7H), 7.25-7.34 (m, 1H), 7.12-7.24 (m, 1H), 6.82-6.96 (m, 1H), 5.67-5.82 (m, 1H), 1.68-1.97 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 3,92 мин; 500 [M+H] $^+$; способ 6.

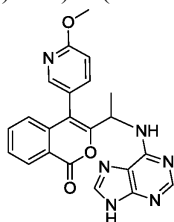
Пример 115. 3-(1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)этил)-4-(5-(морфолинометил)тиофен-2-ил)-1Н-изохромен-1-он



Гидробромид 3-(1-бромэтил)-4-(5-(морфолинометил)тиофен-2-ил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение С16; 52 мг; 0,113 ммоль), N₆,N₆-бис-(трет-бутоксикарбонил)аденин (74,1 мг; 0,221 ммоль), K₂CO₃ (30,5 мг; 0,221 ммоль) подвергали взаимодействию в DMF (0,5 мл) при 80°C. Неочищенное вещество очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке Biotage C18 30 g SNAP (фаза А: вода 95%, ACN 5%, муравьиная кислота 0,1%; фаза В: ACN 95%, вода 5%, муравьиная кислота 0,1%) и извлеченное вещество затем обрабатывали 37% HCl перед упариванием с получением неочищенного вещества, которое дополнительно очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке Biotage C18 12 g SNAP (фаза А: вода 95%, ACN 5%, муравьиная кислота 0,1%; фаза В: ACN 95%, вода 5%, муравьиная кислота 0,1%) с получением указанного в заголовке соединения (25 мг; 69%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 11.07-11.37 (ушир. s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 8.21 (d, J=7,50 Гц, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.80-7.87 (m, 1H), 7.62-7.72 (m, 1H), 7.52 (d, J=2,65 Гц, 1H), 7.29 (d, J=3,09 Гц, 1H), 7.22 (d, J=7,94 Гц, 1H), 5.68 (d, J=7,06 Гц, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.01 (m, 4H), 3.81 (m, 4H), 3.28-3.40 (m, 4H), 3.15 (m, 4H), 1.92 (d, J=7,06 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 3,49 мин; 489 [M+H] $^+$; способ 7.

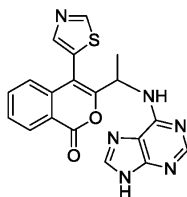
Пример 116. 3-(1-(9Н-Пурин-6-иламино)этил)-4-(6-метоксипиримидин-3-ил)-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 21 из трет-бутил-9-третил-9Н-пурин-6-илкарбамата (82 мг; 0,172 ммоль) и 3-(1-бромэтил)-4-(тиазол-5-ил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение С17; 100 мг; 0,194 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (45 мг; 45,9%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 9.00-9.40 (ушир. s, 1H), 8.46 (ушир. s, 2H), 8.14-8.35 (m, 2H), 7.72-7.96 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 5.08 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.42-1.73 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 3,757 мин; 415 [M+H] $^+$; способ 3.

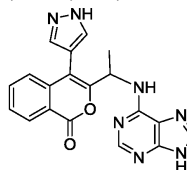
Пример 117. 3-(1-(9Н-Пурин-6-иламино)этил)-4-(тиазол-5-ил)-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 21 из трет-бутил-9-тримил-9Н-пурин-6-илкарбамата (169 мг; 0,353 ммоль) и 3-(1-бромэтил)-4-(6-метоксипиримидин-3-ил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение С12; 108 мг; 0,321 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (12 мг; 17,7%).

¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9.55 (ушир. s, 1Н), 9.40 (s, 1Н), 8.45-8.64 (m, 2Н), 8.21 (d, J=7,50 Гц, 1Н), 8.11 (s, 1Н), 7.84 (t, J=7,72 Гц, 1Н), 7.65 (t, J=7,50 Гц, 1Н), 7.09 (d, J=7,94 Гц, 1Н), 5.16 (m, 1Н), 1.62 (d, J=7,06 Гц, 3Н). СВЭЖХ-МС: 4,14 мин; 391 [M+H]⁺; способ 7.

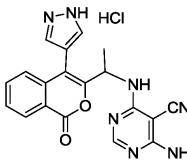
Пример 122. 3-(1-(9Н-Пурин-6-иламино)этил)-4-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 43 из дигидрохлорида 3-(1-аминоэтил)-4-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение Е4; 50 мг; 0,152 ммоль), 6-хлор-9Н-пурина (35,3 мг; 0,229 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (19 мг; 30,4%).

¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9.13-9.44 (ушир. s, 1Н), 8.52 (d, J=12,79 Гц, 2Н), 8.16 (d, J=7,50 Гц, 1Н), 7.73-7.88 (m, 3Н), 7.58 (m, 1Н), 7.19 (d, J=7,94 Гц, 1Н), 5.07-5.40 (m, 1Н), 1.54 (d, J=7,06 Гц, 3Н). СВЭЖХ-МС: 3,60 мин; 374 [M+H]⁺; способ 7.

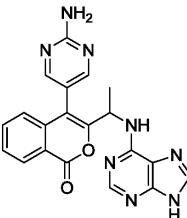
Пример 123. Гидрохлорид 4-амино-6-((1-(1-оксо-4-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-изохромен-3-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 43 из дигидрохлорида 3-(1-аминоэтил)-4-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение Е4; 50 мг; 0,152 ммоль), 4-амино-6-бромпиримидин-5-карбонитрила (39,4 мг; 0,198 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (19 мг; 30,4%).

¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.19 (d, J=7,06 Гц, 1Н), 8.01 (s, 1Н), 7.77 (m, 4Н), 7.60 (t, J=7,72 Гц, 1Н), 7.41 (ушир. s, 2Н), 7.20 (d, J=7,94 Гц, 1Н), 5.12 (t, J=6,84 Гц, 1Н), 1.44 (d, J=7,06 Гц, 3Н). СВЭЖХ-МС: 3,84 мин; 374 [M+H]⁺; способ 7.

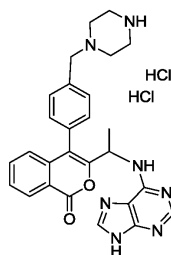
Пример 124. 3-(1-(9Н-Пурин-6-иламино)этил)-4-(2-аминопиримидин-5-ил)-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 21 из трет-бутил-9-тримил-9Н-пурин-6-илкарбамата (25,8 мг; 0,054 ммоль), 4-(2-аминопиримидин-5-ил)-3-(1-бромэтил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение С34; 17 мг; 0,094 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (7 мг; 35,6%).

¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9.18-9.44 (ушир. s, 1Н), 8.29-8.55 (m, 4Н), 8.19 (d, J=7,94 Гц, 1Н), 7.81 (m, 1Н), 7.62 (m, 1Н), 6.81-7.43 (m, 3Н), 4.95-5.24 (m, 1Н), 1.60 (d, J=7,06 Гц, 3Н). СВЭЖХ-МС: 3,28 мин; 401 [M+H]⁺; способ 7.

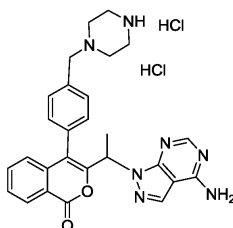
Пример 126. Дигидрохлорид 3-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-4-(4-(пиперазин-1-илметил)фенил)-1Н-изохромен-1-она



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 21 из трет-бутил-9-третил-9Н-пурин-6-илкарбамата (130 мг; 0,273 ммоль), трет-бутил-4-(4-(3-(1-бромэтил)-1-оксо-1Н-изохромен-4-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата (промежуточное соединение С35; 17 мг; 0,094 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (22,8 мг; 17,7%).

¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.98-9.32 (m, 1H), 8.33 (ушир. s, 1H), 8.22 (d, J=7,50 Гц, 1H), 7.51-7.85 (m, 5H), 7.45 (d, J=6,17 Гц, 1H), 6.95 (d, J=7,94 Гц, 1H), 4.86-5.25 (m, 1H), 2.84-3.24 (m, 10H), 1.56 (d, J=7,06 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 4,48 мин; 482 [M+H]⁺; способ 7.

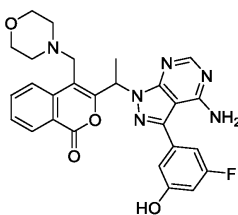
Пример 127. Гидрохлорид 3-(1-(4-амино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(4-(пиперазин-1-илметил)фенил)-1Н-изохромен-1-она



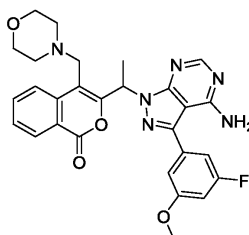
трет-Бутил-4-(4-(3-(1-бромэтил)-1-оксо-1Н-изохромен-4-ил)бензил)-пиперазин-1-карбоксилат (промежуточное соединение С35; 60 мг; 0,114 ммоль), 1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (30,7 мг; 0,228 ммоль) и K₂CO₃ (31,4 мг; 0,228 ммоль) перемешивали в DMF (0,7 мл) при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли 1 М водным HCl (1 мл) и очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на колонке Biotage C18 60 g SNAP (фаза А: вода 95%, ACN 5%, муравьиная кислота 0,1%; фаза В: ACN 95%, вода 5%, муравьиная кислота 0,1%). К собранным фракциям добавляли 37% водный HCl (1 мл) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (26 мг; 44%).

¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.49 (ушир. s, 0.5 H), 8.23-8.20 (m, 1H), 8.12 (ушир. s, 0.5 H), 8.09 (ушир. s, 1H), 8.01 (ушир. s, 1H), 7.80-7.62 (m, 4H), 7.42-7.38 (m, 1.5H), 7.25-7.23 (m, 0.5 H) 6.90-6.88 (d, 1H), 5.65-5.55 (m, 1H), 2.54 (m, 3H), 1.81 (t, 3H). СВЭЖХ-МС: 3,78 мин; 482 [M+H]⁺; способ 3.

Пример 130. 3-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(морфолинометил)-1Н-изохромен-1-он



Стадия 1. 3-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(морфолинометил)-1Н-изохромен-1-он



3-(3-Фтор-5-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (промежуточное соединение G1; 0,135 г; 0,521 ммоль) и карбонат калия (0,206 г; 1,498 ммоль) смешивали в DMF (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем добавляли раствор гидробромида 3-(1-бромэтил)-4-(морфолинометил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение С48; 0,215 г; 0,496 ммоль) в DMF (5 мл) и смесь нагревали при 70°C в течение 3 ч. Реакцию останавливали посредством добавления 1 М HCl (2 мл) и растворитель удаляли под вакуумом. Неочищенное вещество очищали посредством обращенно-

фазовой флэш-хроматографии на картридже Biotage C18 (от H₂O:CH₃CN, 80:20, до 100% CH₃CN, с 0,1% HCOOH) с получением 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(морфолинометил)-1H-изохромен-1-она (0,033 г).

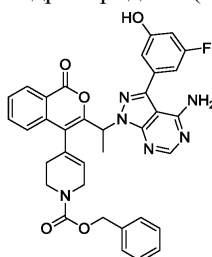
СВЭЖХ-МС: 0,74 мин; 531,4 [M+H]⁺; способ 14.

Стадия 2.

В раствор 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(морфолинометил)-1H-изохромен-1-она (0,033 г) в безводном DCM (2 мл), добавляли 1 М BBr₃ в DCM (0,93 мл; 0,93 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Раствор охлаждали до 0°C и добавляли этанол (8 мл). Раствор упаривали досуха и неочищенное вещество очищали посредством флэш-хроматографии на картридже диоксид кремния-NH (от DCM до DCM:MeOH, 90:10) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-оранжевого твердого вещества (5 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8.28 (s, 1H), 8.23-8.27 (m, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.80-7.85 (m, 1H), 7.55-7.61 (m, 1H), 6.90-6.93 (m, 1H), 6.86-6.90 (m, 1H), 6.63 (dt, 1H), 6.54 (q, 1H), 3.66-4.01 (m, 2H), 3.49-3.56 (m, 4H), 2.41-2.48 (m, 4H), 1.98 (d, 3H). СВЭЖХ-МС: 0,66 мин; 517,4 [M+H]⁺; способ 14.

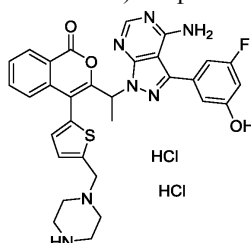
Пример 133. Бензил-4-(3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1H-изохромен-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



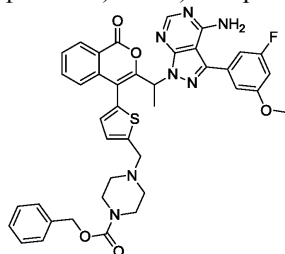
Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 51 из бензил-4-(3-(1-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1H-изохромен-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (промежуточное соединение D22; 334 мг; 0,515 ммоль) и (3-фтор-5-гидроксифенил)бороновой кислоты (161 мг; 1,030 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (190 мг; 58,3%) в виде желтоватого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.23 (ушир. s, 1H), 8.02-8.50 (m, 3H), 7.56-7.92 (m, 3H), 7.38 (ушир. s, 1H), 6.75-7.26 (m, 4H), 6.57-6.73 (m, 1H), 5.93 (q, J=7,06 Гц, 1H), 4.56 (ушир. s, 2H), 3.43 (ушир. s, 7H), 1.84 (d, J=7,06 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 4,87 мин; 633,0 [M+H]⁺; способ 6.

Пример 134. Дигидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-(пиперазин-1-илметил)тиофен-2-ил)-1H-изохромен-1-она



Стадия а. Бензил-4-(5-(3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1H-изохромен-4-ил)тиофен-2-ил)метилпиперазин-1-карбоксилат



Бензил-4-(5-(3-(1-гидроксиэтил)-1-оксо-1H-изохромен-4-ил)тиофен-2-ил)-метилпиперазин-1-карбоксилат (промежуточное соединение V38; 903 мг; 1,790 ммоль) растворяли в 20 мл безводного DCM, затем медленно добавляли 1 М трибромфосфин в DCM (2684 мкл; 2,68 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили посредством добавления 60 мл насыщенного раствора NaHCO₃ и экстрагировали DCM (100 мл). Фазы разделяли с получением молочно-белой органической фазы. Добавляли 30 мл ACN, и раствор становился прозрачным. Смесь концентрировали досуха с получением желтоватого твердого вещества. В отдельном сосуде емкостью 30 мл суспендировали 3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (промежуточное соединение G1; 510 мг; 1,969

ммоль) и карбонат калия (742 мг; 5,37 ммоль) в 10 мл DMF и смесь нагревали при 60°C в течение 15 мин, а затем добавляли бромид, растворенный в 5 мл безводного DMF. Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительного часа при комнатной температуре, затем реакционную смесь гасили водным NaHCO₃ (40 мл) и экстрагировали DCM (80 мл), затем концентрировали с получением коричневого твердого вещества, которое очищали посредством хроматографии, элюируя смесью DCM:MeOH с получением бензил-4-((5-(3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1H-изохромен-4-ил)тиофен-2-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (460 мг; 0,617 ммоль; выход 34,5%) в виде коричневого твердого вещества.

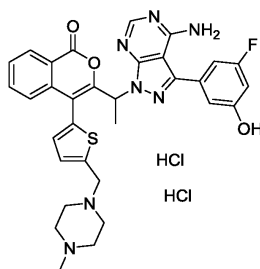
СВЭЖХ-МС: 1,99 мин; 746,09 [M+H]⁺; способ 10.

Стадия b.

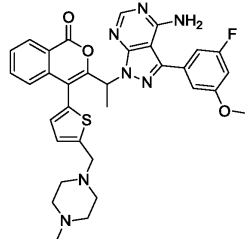
В круглодонной колбе емкостью 250 мл, снабженной магнитной мешалкой, суспендировали бензил-4-((5-(3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1H-изохромен-4-ил)тиофен-2-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат (460 мг; 0,617 ммоль) в 20 мл безводного дихлорметана, затем добавляли 1 М трибромборан в DCM (5 мл) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли MeOH (15 мл) и 1 М HCl (5 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин, затем органические растворители выпаривали и неочищенное вещество очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии, элюируя смесями H₂O/MeCN/HCOOH 95:5:0,1% и MeCN/H₂O/HCOOH 95:5:0,1% с получением указанного в заголовке соединения (254 мг; 0,379 ммоль; выход 61,4%) в виде беловатого твердого вещества.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.16-8.29 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.75-7.91 (m, 1H), 7.52-7.69 (m, 1H), 7.15 (d, J=7,89 Гц, 1H), 6.76-7.05 (m, 4H), 6.66 (d, J=10,85 Гц, 1H), 5.97 (q, J=7,13 Гц, 1H), 3.67 (ушир. s, 2H), 2.80 (ушир. s, 4H), 2.41 (ушир. s, 4H), 1.84 (d, J=7,23 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 1,32 мин; 597,99 [M+H]⁺; способ 10.

Промежуточное соединение 135. Дигидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)тиофен-2-ил)-1H-изохромен-1-она



Стадия a. 3-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)тиофен-2-ил)-1H-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 134, стадия a, из 3-(1-гидроксиэтил)-4-(5-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)тиофен-2-ил)-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение В39; 411 мг; 1,069 ммоль) и 3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (промежуточное соединение G1; 305 мг; 1,176 ммоль) с получением 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)тиофен-2-ил)-1H-изохромен-1-она (420 мг; 0,671 ммоль; выход 62,8%) в виде коричневого твердого вещества.

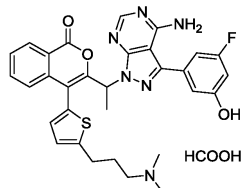
СВЭЖХ-МС: 1,52 мин; 626,17 [M+H]⁺; способ 10.

Стадия b.

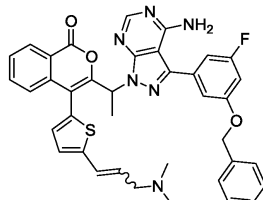
Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 134, стадия b, из 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)тиофен-2-ил)-1H-изохромен-1-она (410 мг; 0,655 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг; 0,146 ммоль; выход 22,29%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.17 (ушир. s, 1H), 8.21 (dd, J=7,89, 0,66 Гц, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.78-7.87 (m, 1H), 7.58-7.70 (m, 1H), 7.15 (d, J=7,89 Гц, 1H), 6.85-7.02 (m, 3H), 6.83 (dd, J=8,88, 1,64 Гц, 1H), 6.66 (dt, J=10,85, 2,30 Гц, 1H), 5.96 (d, J=6,91 Гц, 1H), 3.71 (ушир. s, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.54-2.77 (m, 4H), 2.39 (ушир. s, 4H), 1.84 (d, J=6,91 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 1,29 мин; 611,71 [M+H]⁺; способ 10.

Пример 136. Формиат 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-(3-(диметиламино)пропил)тиофен-2-ил)-1Н-изохромен-1-она



Стадия а. 3-(1-(4-Амино-3-(3-(бензилокси)-5-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-(3-(диметиламино)проп-1-ен-1-ил)тиофен-2-ил)-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 134, стадия а, из 4-(5-(3-(диметиламино)проп-1-ен-1-ил)тиофен-2-ил)-3-(1-гидроксиэтил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение В40; 220 мг; 0,619 ммоль) и 3-(3-(бензилокси)-5-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (промежуточное соединение G18; 125 мг; 0,37 ммоль) с получением 3-(1-(4-амино-3-(3-(бензилокси)-5-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-(3-(диметиламино)проп-1-ен-1-ил)тиофен-2-ил)-1Н-изохромен-1-она (180 мг; 0,268 ммоль; выход 43,2%) в виде коричневого масла.

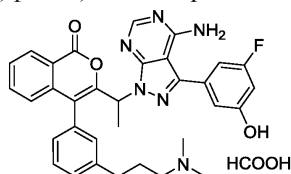
СВЭЖХ-МС: 1,86 мин; 673,3 [M+H]⁺; способ 10.

Стадия в.

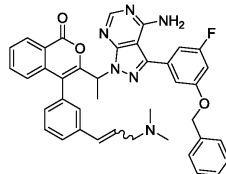
3-(1-(4-Амино-3-(3-(бензилокси)-5-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-(3-(диметиламино)проп-1-ен-1-ил)тиофен-2-ил)-1Н-изохромен-1-он (180 мг; 0,268 ммоль) растворяли в 15 мл EtOH, затем добавляли 5% палладий на угле (28,5 мг; 0,268 ммоль), затем в атмосфере аргона добавляли триэтилсилан (2 мл; 12,52 ммоль). Смесь фильтровали, затем неочищенное вещество концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии на C18 30 g + 12 g, элюируя смесями H₂O/MeCN/HCOOH 95:5:0,1% и MeCN/H₂O/HCOOH 95:5:0,1% с получением указанного в заголовке соединения (20 мг; 0,032 ммоль; выход 11,85%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.17-8.29 (m, 3H), 8.12 (s, 1H), 7.71-7.87 (m, 2H), 7.56-7.69 (m, 1H), 7.37-7.56 (m, 1H), 7.15 (d, J=8,38 Гц, 1H), 6.76-6.94 (m, 4H), 6.66 (d, J=10,58 Гц, 1H), 5.96 (d, J=7,06 Гц, 1H), 2.78 (t, J=7,28 Гц, 2H), 2.28 (t, J=6,84 Гц, 2H), 2.16 (s, 6H), 1.84 (d, J=7,06 Гц, 3H), 1.70 (t, 2H). СВЭЖХ-МС: 0,81 мин; 585,25 [M+H]⁺; способ 9.

Пример 137. Формиат 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(3-(3-(диметиламино)пропил)фенил)-1Н-изохромен-1-она



Стадия а. 3-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)тиофен-2-ил)-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 134, стадия а, из 4-(3-(3-(диметиламино)проп-1-ен-1-ил)фенил)-3-(1-гидроксиэтил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение В42; 280 мг; 0,801 ммоль) и 3-(3-(бензилокси)-5-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (промежуточное соединение G18; 0,417 ммоль; 140 мг) с получением 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(5-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)тиофен-2-ил)-1Н-изохромен-1-она (120 мг; 0,18 ммоль; выход 43%) в виде желтого масла.

СВЭЖХ-МС: 1,91 мин; 667,27 [M+H]⁺; способ 10.

Стадия в.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 136, стадия b, из 3-(1-(4-амино-3-(3-(бензилокси)-5-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(3-(3-(диметиламино)проп-1-ен-1-ил)фенил)-1H-изохромен-1-она с получением указанного в заголовке соединения (120 мг; 0,18 ммоль; выход 43,1%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1.46-1.63 (m, 1H), 1.70-1.88 (m, 4H), 2.08 (ушир. s, 3H), 2.14-2.25 (m, 4H), 2.30-2.37 (m, 1H), 2.40-2.48 (m, 1H), 2.60-2.72 (m, 1H), 5.74 (sxt, J=6,98 Гц, 1H), 6.55-6.99 (m, 6H), 7.13-7.86 (m, 6H), 8.02-8.30 (m, 3H).

СВЭЖХ-МС: 1,37 мин; 579,3 [M+H]⁺; способ 10.

Примеры 137a (энантиомер 1) и 137b (энантиомер 2). Индивидуальные энантиомеры 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(3-(3-(диметиламино)пропил)фенил)-1H-изохромен-1-она.

Рацемат формиата 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(3-(3-(диметиламино)пропил)фенил)-1H-изохромен-1-она (соединение по примеру 137; 0,020 г; 0,860 ммоль) растворяли в 2 мл этанола и подвергали хиральному разделению посредством хиральной препаративной хроматографии. Условия: колонка: Chiralpak IC (25×2 см), 5 мкм; подвижная фаза: н-гексан/(2-пропанол/метанол, 1/1, плюс 0,1% изопропиламин), 65/35% (об./об.); скорость потока: 16 мл/мин; ДМД детектирование: 220 нм; петля: 500 мкл; ввод пробы: 5 мг (каждая проба).

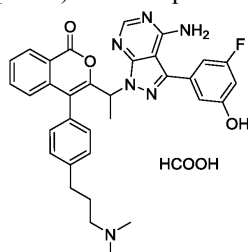
Фракции, содержащие энантиомер, элюируемый первым, упаривали досуха с получением соединения 137a (энантиомер, элюируемый первым; 6,8 мг; 0,0117 ммоль). Хиральная ЖХВД (способ A15): Rt составляет 7,4 мин; ee более 99%.

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8.29-8.33 (m, 1H), 8.05-8.08 (m, 1H), 7.64-7.71 (m, 1H), 7.55-7.61 (m, 1H), 7.10-7.43 (m, 3H), 6.87-6.97 (m, 2H), 6.81-6.87 (m, 1H), 6.60-6.70 (m, 2H), 5.85-5.97 (m, 1H), 2.24-2.73 (m, 10H), 1.86-1.96 (m, 4H), 1.61-1.71 (m, 1H). СВЭЖХ-МС: 0,69 мин; 579,4 [M+H]⁺; способ 14.

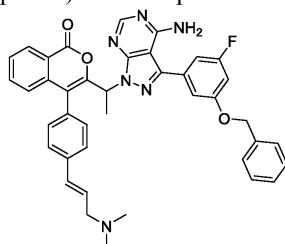
Фракции, содержащие энантиомер, элюируемый вторым, упаривали досуха с получением соединения 137b (энантиомер, элюируемый вторым; 6,3 мг; 0,0109 ммоль). Хиральная ЖХВД (способ A15): Rt составляет 8,4 мин; ee составляет 96,4%.

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8.28-8.33 (m, 1H), 8.04-8.08 (m, 1H), 7.63-7.71 (m, 1H), 7.55-7.61 (m, 1H), 7.10-7.42 (m, 3H), 6.86-6.96 (m, 2H), 6.79-6.86 (m, 1H), 6.59-6.70 (m, 2H), 5.85-5.97 (m, 1H), 2.24-2.72 (m, 7H), 2.17 (s, 3H), 1.82-1.94 (m, 4H), 1.57-1.67 (m, 1H). СВЭЖХ-МС: 0,69 мин; 579,4 [M+H]⁺; способ 14.

Пример 138. Формиат 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(4-(3-(диметиламино)пропил)фенил)-1H-изохромен-1-она



Стадия a. 3-(1-(4-Амино-3-(3-(бензилокси)-5-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(4-(3-(диметиламино)проп-1-ен-1-ил)фенил)-1H-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 134, стадия a, из 4-(4-(3-(диметиламино)проп-1-ен-1-ил)фенил)-3-(1-гидроксиэтил)-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение B45; 220 мг; 0,630 ммоль) и 3-(3-(бензилокси)-5-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (промежуточное соединение G18; 0,63 ммоль; 211 мг) с получением 3-(1-(4-амино-3-(3-(бензилокси)-5-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(4-(3-(диметиламино)проп-1-ен-1-ил)фенил)-1H-изохромен-1-она (120 мг; 0,18 ммоль; выход 43,1%) в виде желтого масла.

СВЭЖХ-МС: 2,01 мин; 667,21 [M+H]⁺; способ 10.

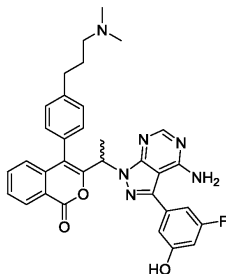
Стадия b.

Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 136, стадия b, из 3-(1-(4-амино-3-(3-(бензилокси)-5-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(4-(3-(диметиламино)проп-1-ен-1-ил)фенил)-1H-изохромен-1-она (162 мг; 0,243 ммоль) с получением

указанного в заголовке соединения (17 мг; 0,027 ммоль; выход 11,20%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.03-10.35 (ушир. s, 1H), 8.22 (dd, J=7,89, 0,92 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.32 (dd, J=19,81, 1,83 Гц, 2H), 7.12-7.20 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.86-6.92 (m, 2H), 6.78-6.85 (m, 1H), 6.61-6.68 (m, 1H), 5.75 (d, J=6,97 Гц, 1H), 2.61 (d, J=7,70 Гц, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.20 (s, 6 H, 3 H каждый), 1.82 (d, J=6,97 Гц, 3H), 1.68-1.78 (m, 2H). СВЭЖХ-МС: 1,35 мин; 579,2 [M+H]⁺; способ 10.

Примеры 138a (энантиомер 1) и 138b (энантиомер 2). Индивидуальные энантиомеры 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(4-(3-(диметиламино)пропил)фенил)-1H-изохромен-1-она



Рацемат формиата 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(4-(3-(диметиламино)пропил)фенил)-1H-изохромен-1-она (соединение по примеру 138; 0,010 г; 0,016 ммоль) растворяли в смеси этанол/метанол 1/1 (3 мл) и подвергали хиральному разделению посредством хиральной препаративной хроматографии. Условия: колонка: Chiralpak IC (25×2,0 см), 5 мкм; подвижная фаза: н-гексан/(2-пропанол/метанол, 1/1, плюс 0,1% изопропиламин), 60/40% (об./об.); скорость потока: 16 мл/мин; ДМД детектирование: 220 нм; петля: 1000 мкл; ввод пробы: 3,3 мг (каждая проба).

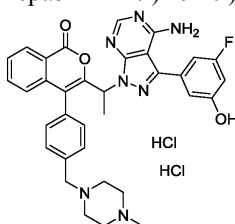
Фракции, содержащие энантиомер, элюируемый первым, упаривали досуха с получением соединения 138a (энантиомер, элюируемый первым; 3,1 мг; 0,005 ммоль). Хиральная ЖХВД (способ A15): Rt составляет 7,3 мин; ее более 99%.

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ м.д. 8.27-8.32 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.63-7.69 (m, 1H), 7.53-7.60 (m, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.04-7.09 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.88-6.90 (m, 1H), 6.81-6.86 (m, 1H), 6.74-6.78 (m, 1H), 6.63 (dt, 1H), 5.93 (q, 1H), 2.57-2.68 (m, 4H), 2.44 (s, 6H), 1.81-1.94 (m, 5H). СВЭЖХ-МС: 0,69 мин; 579,5 [M+H]⁺; способ 13.

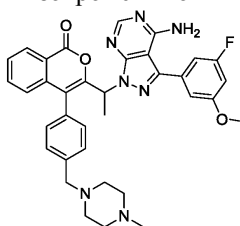
Фракции, содержащие энантиомер, элюируемый вторым, упаривали досуха с получением соединения 138b (энантиомер, элюируемый вторым; 3,0 мг; 0,005 ммоль). Хиральная ЖХВД (способ A15): Rt составляет 8,0 мин; ее составляет 93,2%.

¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ м.д. 8.26-8.32 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.63-7.69 (m, 1H), 7.53-7.60 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.03-7.09 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.88-6.90 (m, 1H), 6.81-6.86 (m, 1H), 6.73-6.78 (m, 1H), 6.63 (dt, 1H), 5.92 (q, 1H), 2.52-2.69 (m, 4H), 2.41 (s, 6H), 1.79-1.94 (m, 5H). СВЭЖХ-МС: 0,69 мин; 579,5 [M+H]⁺; способ 13.

Пример 139. Дигидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-1H-изохромен-1-она



Стадия а. 3-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-1H-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу получения соединения по примеру 134, стадия а, из 3-(1-гидроксиэтил)-4-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение В46; 750 мг; 1,982 ммоль) и 3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (промежуточное соединение G1; 565 мг; 2,18 ммоль) с получени-

ем 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-1Н-изохромен-1-она (98 мг; 0,158 ммоль; выход 7,98%) в виде коричневого твердого вещества.

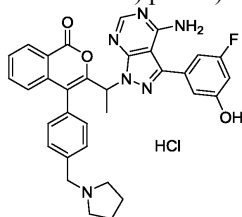
СВЭЖХ-МС: 1,53 мин; 620,20 [M+H]⁺; способ 10.

Стадия b.

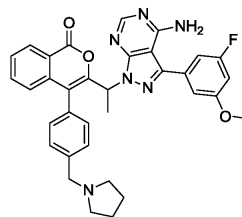
Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 134, стадия b, из 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-1Н-изохромен-1-она (98 мг; 0,158 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (48 мг; 0,071 ммоль; выход 44,7%) в виде белого твердого вещества

¹Н-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.09-10.24 (ушир. s, 1H), 8.22 (dd, J=8,06, 0,82 Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.72-7.80 (m, 1H), 7.59-7.66 (m, 1H), 7.30-7.44 (m, 2H), 7.22 (dd, J=7,89, 1.32 Гц, 1H), 6.89 (d, J=1,97 Гц, 4H), 6.62-6.70 (m, 1H), 5.76 (d, J=7,23 Гц, 1H), 3.29 (m, 4H), 2.38-2.45 (m, 4H), 1.81 (d, J=7,23 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 1,27 мин; способ 10.

Пример 140. Гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(4-(пирролидин-1-илметил)фенил)-1Н-изохромен-1-она



Стадия a. 3-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(4-(пирролидин-1-илметил)фенил)-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу получения соединения по примеру 134, стадия a, из 3-(1-гидроксиэтил)-4-(4-(пирролидин-1-илметил)фенил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение В47; 380 мг; 1,088 ммоль) и 3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (промежуточное соединение G1; 310 мг; 1,197 ммоль) с получением 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(4-(пирролидин-1-илметил)фенил)-1Н-изохромен-1-она (170 мг; 0,288 ммоль; выход 26,5%) в виде коричневого твердого вещества.

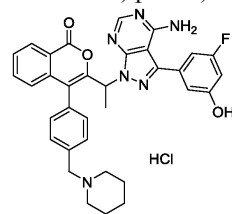
СВЭЖХ-МС: 0,80 мин; 591,25 [M+H]⁺; способ 9.

Стадия b.

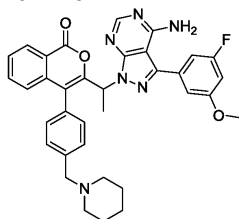
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу получения соединения по примеру 134, стадия b, из 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(4-(пирролидин-1-илметил)фенил)-1Н-изохромен-1-она (170 мг; 0,288 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (126 мг; 0,206 ммоль; выход 71,4%) в виде белого твердого вещества.

¹Н-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.21 (ушир. s, 2H), 8.24 (dd, J=7,89, 0,99 Гц, 1H), 8.03-8.17 (m, 2H), 7.44-7.85 (m, 5H), 7.22 (dd, J=7,73, 1,81 Гц, 1H), 6.80-6.96 (m, 3H), 6.68 (dt, J=10,85, 2,30 Гц, 1H), 5.73 (q, J=7,13 Гц, 1H), 4.40 (d, J=5,59 Гц, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.10 (dd, J=10,69, 7,07 Гц, 2H), 2.07 (ушир. s, 2H), 1.88-2.00 (m, 2H), 1.83 (d, J=6,91 Гц, 3H). СВЭЖХ-МС: 1,23 мин; 577,27 [M+H]⁺; способ 10.

Пример 141. Гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(4-(пиперидин-1-илметил)фенил)-1Н-изохромен-1-она



Стадия а. 3-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(4-(пиперидин-1-илметил)фенил)-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу получения соединения по примеру 134, стадия а, из 3-(1-гидроксиэтил)-4-(4-(пиперидин-1-илметил)фенил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение В48; 720 мг; 1,981 ммоль) и 3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (промежуточное соединение G1; 565 мг; 2,17 ммоль) с получением 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(4-(пиперидин-1-илметил)фенил)-1Н-изохромен-1-она (850 мг; 1,40 ммоль; выход 71,0%) в виде коричневого твердого вещества.

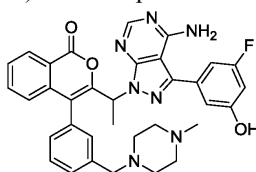
СВЭЖХ-МС: 1,53 мин; 605,23 [M+H]⁺; способ 10.

Стадия b.

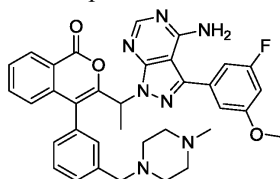
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу получения соединения по примеру 134, стадия b, из 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(4-(пиперидин-1-илметил)фенил)-1Н-изохромен-1-она (850 мг; 1,406 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (420 мг; 0,67 ммоль; выход 47,6%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.10-10.23 (m, 1H), 8.24 (dd, J=7,89, 0,99 Гц, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.31-7.60 (m, 3H), 7.02-7.16 (m, 1H), 6.86-6.94 (m, 2H), 6.77-6.84 (m, 1H), 6.66 (d, J=10,85 Гц, 1H), 5.75 (d, J=6,91 Гц, 1H), 3.72-4.21 (m, 2H), 2.62-3.16 (m, 4H), 1.82 (m, 9H). СВЭЖХ-МС: 1,34 мин; 591,17 [M+H]⁺; способ 10.

Пример 142. 3-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-1Н-изохромен-1-он



Стадия а. 3-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу получения соединения по примеру 134, стадия а, из 3-(1-гидроксиэтил)-4-(3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение В49; 350 мг; 0,925 ммоль) и 3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (промежуточное соединение G1; 264 мг; 1,017 ммоль) с получением 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-1Н-изохромен-1-она (196 мг; 0,316 ммоль; выход 34,2%) в виде коричневого твердого вещества.

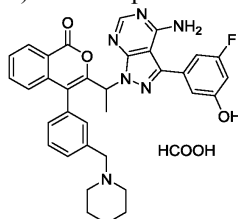
СВЭЖХ-МС: 0,82 мин; 620,33 [M+H]⁺; способ 9.

Стадия b.

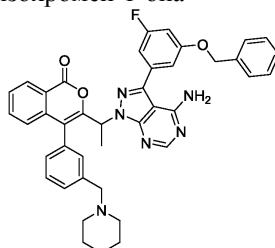
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу получения соединения по примеру 134, стадия b, из 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-1Н-изохромен-1-она (196 мг; 0,316 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (137 мг; 0,202 ммоль; выход 63,8%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.20 (d, J=10,85 Гц, 1H), 8.23 (ddd, J=7,89, 3,29, 0,99 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.73-7.82 (m, 1H), 7.60-7.69 (m, 1H), 7.23-7.57 (m, 4H), 7.03 (d, J=6,91 Гц, 1H), 6.86-6.94 (m, 2H), 6.78-6.86 (m, 1H), 6.68 (ddt, J=10,89, 6,54, 2,30, 2,30 Гц, 1H), 5.61-5.87 (m, 1H), 3.34 (ушир. s, 4H), 2.52-3.20 (m, 9H), 1.76-1.90 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 2,78 мин; 606,1 [M+H]⁺; способ 9.

Пример 143. Формиат 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(3-(пиперидин-1-илметил)фенил)-1Н-изохромен-1-она



Стадия а. 3-(1-(4-Амино-3-(3-(бензилокси)-5-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(3-(пиперидин-1-илметил)фенил)-1Н-изохромен-1-она



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению промежуточного соединения В37, из 3-(3-(1-(4-амино-3-(3-(бензилокси)-5-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1Н-изохромен-4-ил)бензальдегида (промежуточное соединение F6; 150 мг; 0,245 ммоль) и пиперидина (0,486 мл; 4,90 ммоль) с получением 3-(1-(4-амино-3-(3-(бензилокси)-5-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(3-(пиперидин-1-илметил)фенил)-1Н-изохромен-1-она (103 мг; 0,151 ммоль; выход 61,7%) в виде беловатого твердого вещества.

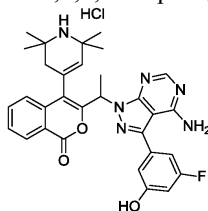
СВЭЖХ-МС: 2,08 мин; 667,32 [M+H]⁺; способ 10.

Стадия б.

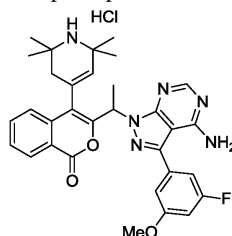
Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 136, стадия б, из 3-(1-(4-амино-3-(3-(бензилокси)-5-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(3-(пиперидин-1-илметил)фенил)-1Н-изохромен-1-она (103 мг; 0,151 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (13 мг; 13,5%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.15-8.35 (m, 3H), 8.06 (d, J=4,41 Гц, 1H), 7.76 (d, J=7,50 Гц, 1H), 7.57-7.66 (m, 1H), 7.39-7.51 (m, 1H), 7.19-7.37 (m, 3H), 6.74-7.06 (m, 5H), 6.66 (d, J=11,03 Гц, 1H), 5.56-5.83 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 2.18 (d, 3H), 1.71-1.88 (m, 2H), 1.18-1.65 (m, 8H). СВЭЖХ-МС: 1,38 мин; 591,30 [M+H]⁺; способ 10.

Пример 144. Гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-она



Стадия а. Гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-она



Указанное в заголовке соединение получали согласно способу, указанному для получения соединения D1, из гидробромида 3-(1-бромэтил)-4-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение С39; 267 мг; 0,567 ммоль) и промежуточного соединения G1 (147 мг; 0,567 ммоль) с получением гидрохлорида 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-она (230 мг; 0,380 ммоль; выход 67,1%) в виде бледно-желтого порошка.

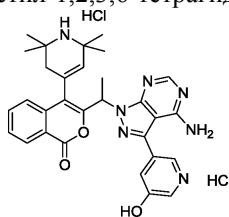
СВЭЖХ-МС: 0,93 мин; 568,7 [M+H]⁺; способ 9.

Стадия b.

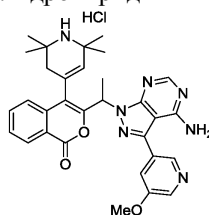
1 М Трибромид бора в DCM (2,1 мл; 2,100 ммоль) добавляли в раствор гидрохлорида 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она (226 мг; 0,373 ммоль) в DCM (12 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Суспензию медленно добавляли при 0°C в EtOH. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Очистка посредством ОФ-флэш-хроматографии (колонка Biotage 30 g C18; градиентное элюирование от 100:0 до 60:40 А/В в 15 CV; А: вода/MeCN, 95/5, плюс 0,01% HCOOH, В: вода/MeCN, 5/95, плюс 0,01% HCOOH) дала указанное в заголовке соединение (168 мг; 0,284 ммоль; выход 76%) в виде бледно-желтого порошка.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.07-10.45 (ушир. s, 1H), 9.11-9.49 (m, 1H), 8.43 (d, J=2,30 Гц, 1H), 8.07-8.25 (m, 1H), 7.55-8.01 (m, 3H), 6.95 (dt, J=19,07, 1,64 Гц, 1H), 6.66-6.90 (m, 2H), 5.94-6.18 (m, 1H), 2.94 (d, J=18,09 Гц, 1H), 2.89 (m, 1H), 1.87-2.06 (d, 3H), 1.48-1.72 (m, 12H). СВЭЖХ-МС: 2,69 мин; 555,1 [M+H]⁺; способ 6.

Пример 145. Дигидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(5-гидроксипиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она



Стадия a. Гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(5-метоксипиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу получения промежуточного соединения D1, из гидробромида 3-(1-бромэтил)-4-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение C39; 0,100 г; 0,212 ммоль) и 3-(5-метоксипиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (0,051 г; 0,212 ммоль) с получением гидрохлорида 3-(1-(4-амино-3-(5-метоксипиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она (56,0 мг; 0,095 ммоль; выход 44,9%) в виде белого порошка.

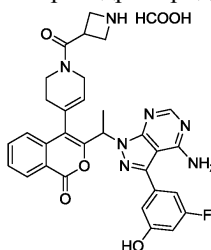
СВЭЖХ-МС: 0,87 мин; 551,8 [M+H]⁺; способ 9.

Стадия b.

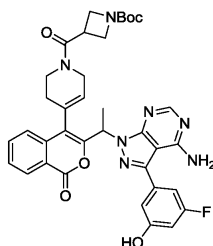
Указанное в заголовке соединение получали согласно способу, указанному для получения соединения по примеру 144, из гидрохлорида 3-(1-(4-амино-3-(5-метоксипиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она (53,7 мг; 0,091 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (17,6 мг; 0,029 ммоль; выход 31,6%) в виде белого порошка.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9.98-10.30 (ушир. s, 1H), 6.89-8.32 (m, 10H), 5.88-6.13 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 1.98 (d, J=7,23 Гц, 3H), 0.98-1.60 (m, 12H). СВЭЖХ-МС: 1,65 мин; 538,1 [M+H]⁺; способ 6.

Пример 150. Формиат 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(азетидин-3-карбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она



Стадия а. трет-Бутил-3-(4-(3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1Н-изохромен-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбонил)азетидин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали согласно способу, указанному для получения соединения по примеру 68, из трет-бутил-3-(4-(3-(1-(4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1Н-изохромен-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбонил)азетидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение D28; 0,251 г; 0,360 ммоль) и 3-фтор-5-гидроксифенилбороновой кислоты (0,112 г; 0,720 ммоль) с получением трет-бутил-3-(4-(3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1Н-изохромен-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбонил)азетидин-1-карбоксилата (0,155 г; 0,227 ммоль; выход 63,2%).

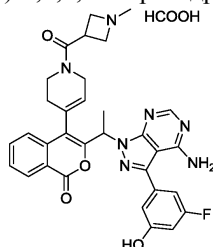
СВЭЖХ-МС: 1,03 мин; 682,4 [M+H]⁺; способ 9.

Стадия b.

4 M HCl в 1,4-диоксане (2 мл; 8,00 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор трет-бутил-3-(4-(3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1Н-изохромен-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбонил)азетидин-1-карбоксилата (0,153 г; 0,224 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл). После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Очистка посредством ОФ-флэш-хроматографии (колонка Biotage Isolera 30 g C18; градиентное элюирование от 100:0 до 80:20 A/B в 15 CV; A: вода/MeCN, 95/5, плюс 0,01% HCOOH, B: вода/MeCN, 5/95, плюс 0,01% HCOOH) дала указанное в заголовке соединение (92,2 мг; 0,147 ммоль; выход 65,5%) в виде белого порошка.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 6.65-8.34 (m, 11H), 6.23 (m, 2H), 3.30-4.29 (m, 11H), 1.82 (d, 3H). СВЭЖХ-МС: 2,36 мин; 582,0 [M+H]⁺; способ 6.

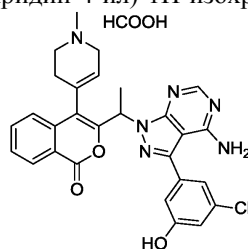
Пример 151. Формиат 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(1-метилазетидин-3-карбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-она



Смесь формиата 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(азетидин-3-карбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-она (соединение по примеру 150; 71,0 мг; 0,113 ммоль), DIPEA (0,020 мл; 0,113 ммоль), параформальдегида (69,3 мг; 2,30 ммоль) и Na₂SO₄ на шпателе в DCM (2 мл) перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем добавляли уксусную кислоту (0,033 мл; 0,589 ммоль) с последующим добавлением триацетоксигидробората натрия (82,2 мг; 0,387 ммоль). После перемешивания в течение 6 ч при комнатной температуре летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM/EtOH 95:5 (10 мл) и промывали насыщенным бикарбонатом натрия, затем фильтровали на фазовом сепараторе и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM/MeOH 10:1 (1 мл), затем добавляли формальдегид (0,016 мл; 0,170 ммоль) и AcOH (0,014 мл; 0,250 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин добавляли NaBH(OAc)₃ (25 мг; 0,118 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, затем ее концентрировали при пониженном давлении. Очистка посредством ОФ-флэш-хроматографии (колонка Biotage Isolera, 12 g C18; градиентное элюирование от 100:0 до 60:40 A/B в 15 CV; A: вода/MeCN, 95/5, плюс 0,01% HCOOH, B: вода/MeCN, 5/95, плюс 0,01% HCOOH) дала указанное в заголовке соединение (59,8 мг; 0,093 ммоль; выход 82%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1.90 (m, 3H), 2.52 (t, J=5,59 Гц, 2H), 2.75-4.56 (m, 12H), 5.94-6.35 (m, 1H), 6.62-6.74 (m, 1H), 6.76-6.89 (m, 1H), 6.89-7.01 (m, 1H), 7.36-7.54 (m, 1H), 7.57-7.69 (m, 1H), 7.78-7.91 (m, 1H), 8.04-8.84 (m, 2H), 10.04-10.49 (m, 1H). СВЭЖХ-МС: 2,41 мин; 596,1 [M+H]⁺; способ 6.

Пример 154. Формиат 3-(1-(4-амино-3-(3-хлор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она

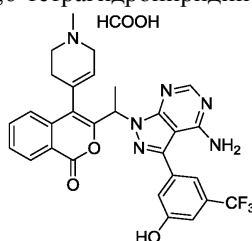


Указанное в заголовке соединение получали согласно способу, указанному для получения соединения по примеру 151, из формиата 3-(1-(4-амино-3-(3-хлор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она (соединение по примеру 152; 200 мг; 0,357 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (92,5 мг; 0,161 ммоль; выход 45,1%) в виде белого порошка.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 6.81-8.40 (m, 11H), 6.04-6.20 (m, 1H), 5.96 (ушир. s, 1H), 2.24-3.26 (m, 9H), 1.79-1.95 (d, 3H).

СВЭЖХ-МС: 2,60 мин; 529,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; способ 6.

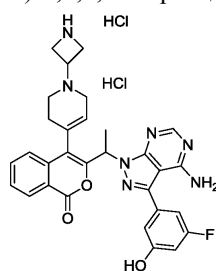
Пример 155. Формиат 3-(1-(4-амино-3-(3-гидрокси-5-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она



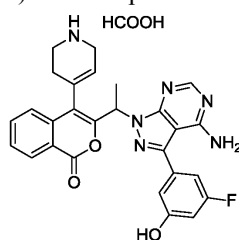
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно способу, описанному для получения соединения по примеру 151, из формиата 3-(1-(4-амино-3-(3-гидрокси-5-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она (соединение по примеру 153; 215 мг; 0,362 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (115 мг; 0,189 ммоль; выход 52,3%) в виде белого порошка.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7.12-8.28 (m, 11H), 6.58-7.09 (m, 1H), 5.97 (ушир. s, 1H), 2.30-3.31 (m, 9H), 1.79-1.98 (d, 3H). СВЭЖХ-МС: 2,85 мин; 563,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; способ 6.

Пример 156. Дигидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(азетидин-3-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она



Стадия а. Формиат 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она

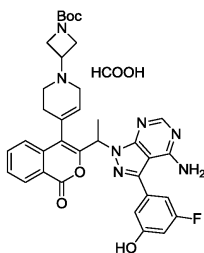


N_2 барботировали в течение 5 мин через суспензию трет-бутил-4-(3-(1-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1H-изохромен-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (промежуточное соединение D14; 735 мг; 1,197 ммоль), 3-фтор-5-гидроксифенилбороновой кислоты (0,28 г; 1,795 ммоль), S-Phos-Pd-G2 (0,130 г; 0,179 ммоль) и фосфата калия (572 мг; 2,695 ммоль) в смеси THF/вода 3:1 (8 мл). Смесь нагревали при 85°C в течение 1 ч посредством микроволнового излучения. Получение второй порции проводили в тех же условиях в смеси реагентов в точно таких же количествах.

Две реакционные смеси объединяли и медленно добавляли концентрированный HCl (20 мл) при перемешивании. Перемешивание проводили при комнатной температуре в течение 3 ч, затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Очистка посредством ОФ-флэш-хроматографии (колонка Biotage Isolera, 60 г C18; градиентное элюирование от 100:0 до 70:30 A/B в 15 CV; A: вода/MeCN, 95/5, плюс 0,01% HCOOH, B: вода/MeCN, 5/95, плюс 0,01% HCOOH) дала формиат 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она (0,990 г; 1,818 ммоль; выход 76%) в виде бледно-желтого порошка.

СВЭЖХ-МС: 0,67 мин; 499,2 [M+H]⁺; способ 2.

Стадия b. Формиат трет-бутил-3-(4-(3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1H-изохромен-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)азетидин-1-карбоксилата



Соединение получали согласно способу, описанному для синтеза промежуточного соединения D24, из формиата 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она (300 мг; 0,551 ммоль) и трет-бутил-3-оксазетидин-1-карбоксилата (236 мг; 1,379 ммоль) с получением формиата трет-бутил-3-(4-(3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1H-изохромен-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)азетидин-1-карбоксилата (74,4 мг; 0,106 ммоль; выход 19,30%).

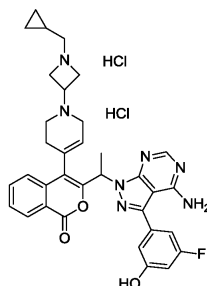
СВЭЖХ-МС: 0,85 мин; 654,3 [M+H]⁺; способ 9.

Стадия c.

4,0 M HCl в 1,4-диоксане (0,5 мл; 2,000 ммоль) добавляли в раствор формиата трет-бутил-3-(4-(3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1H-изохромен-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)азетидин-1-карбоксилата (70 мг; 0,100 ммоль) в смеси 1,4-диоксан:метанол 3:1 (4 мл). Смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре, затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Очистка посредством ОФ-флэш-хроматографии (колонка Biotage 30 g C18; градиентное элюирование от 100:0 до 60:40 A/B в 15 CV; A: вода/MeCN, 95/5, плюс 0,01% HCOOH, B: вода/MeCN, 5/95, плюс 0,01% HCOOH) дала указанное в заголовке соединение (57 мг; 0,091 ммоль; выход 91%) в виде белого порошка.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 12.70-13.40 (ушир. s, 1H), 10.32 (ушир. s, 1H), 9.73 (ушир. s, 1H), 9.22 (ушир. s, 1H), 6.71-8.58 (m, 10H), 5.95-6.37 (m, 2H), 2.51-4.79 (m, 11H), 1.76-2.04 (d, 3H). СВЭЖХ-МС: 2,32 мин; 554,1 [M+H]⁺; способ 6.

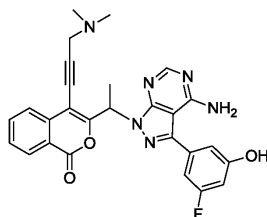
Пример 157. Дигидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(1-(циклопропилметил)азетидин-3-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она



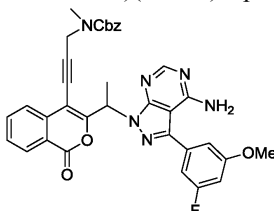
Указанное в заголовке соединение получали согласно способу, описанному для синтеза промежуточного соединения D24, из дигидрохлорида 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(1-(азетидин-3-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она (соединение по примеру 156; 35 мг; 0,059 ммоль) и циклопропанкарбальдегида (10,19 мкл; 0,136 ммоль) с получением соединения (33,8 мг; 0,050 ммоль; выход 84%) в виде белого порошка.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 0.42 (ушир. s, 2H), 0.60 (ушир. d, J=4,93 Гц, 2H), 0.94-1.09 (m, 1H), 1.95 (m, 3H), 2.35-4.59 (m, 11H), 4.62-4.96 (m, 2H), 6.01-8.79 (m, 12H), 10.08-10.63 (ушир., 1H), 11.18-11.66 (ушир., 1H), 12.98-13.61 (ушир., 1H). СВЭЖХ-МС: 2,68 мин; 608,2 [M+H]⁺; способ 6.

Пример 158. Гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(3-(диметиламино)проп-1-ин-1-ил)-1Н-изохромен-1-она



Стадия а. Бензил-(3-(3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1Н-изохромен-4-ил)проп-2-ин-1-ил)(метил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали согласно способу, описанному для синтеза промежуточного соединения D1, из 3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (промежуточное соединение G1; 165 мг; 0,638 ммоль) и бензил-(3-(3-(1-бромэтил)-1-оксо-1Н-изохромен-4-ил)проп-2-ин-1-ил)(метил)карбамата (промежуточное соединение C41; 290 мг; 0,638 ммоль) с получением бензил-(3-(3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1Н-изохромен-4-ил)проп-2-ин-1-ил)(метил)карбамата (138 мг; 0,218 ммоль; выход 34,2%) в виде желтого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС: 1,27 мин; 633 [M+H]⁺; способ 9.

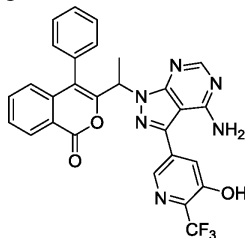
Стадия b.

В раствор бензил-(3-(3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1Н-изохромен-4-ил)проп-2-ин-1-ил)(метил)карбамата (100 мг; 0,158 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли 1 М ВВг₃ в DCM (3 мл; 10,50 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Затем раствор охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли EtOH (1 мл) и растворитель удаляли при пониженном давлении.

Полученное вещество подвергали взаимодействию в DCM (4 мл) с триоксаном (0,049 мл; 0,472 ммоль), N-изопропил-N-метилпропан-2-амином (18,14 мг; 0,157 ммоль) в течение 30 мин. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (100 мг; 0,472 ммоль) и уксусную кислоту 28,4 мг; 0,472 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Растворитель удаляли и неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии (C18; {(H₂O/ACN) 95:5 плюс 0,1% HCOOH}; {(ACN/H₂O) 95:5 плюс 0,1% HCOOH}; от 100:0 до 0:100) с получением указанного в заголовке соединения (5 мг; 10,03 мкмоль; выход 6,37%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.34-10.50 (ушир. s, 1H), 10.13-10.27 (ушир. s, 1H), 8.26-8.31 (m, 1H), 8.16-8.21 (m, 1H), 7.89-8.03 (m, 2H), 7.67-7.78 (m, 1H), 6.90-6.95 (m, 1H), 6.83-6.89 (m, 1H), 6.66-6.76 (m, 1H), 6.40-6.52 (m, 1H), 4.35-4.55 (m, 2H), 2.89-3.02 (m, 6H), 1.92-1.98 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 2,36 мин; 499,2 [M+H]⁺; способ 6.

Пример 161. 3-(1-(4-Амино-3-(5-гидрокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-он

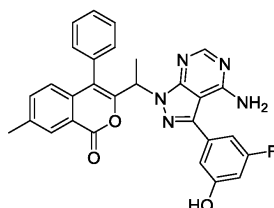


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу получения соединения по примеру 68, с использованием 3-(1-(4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение D2a; 100 мг; 0,196 ммоль) и (5-(бензилокси)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)бороновой кислоты (промежуточное соединение G25; 87 мг; 0,295 ммоль). Полученное неочищенное вещество подвергали взаимодействию в 2-пропанол (10 мл) с 1н. водным HCl (1 мл), влажным 5% палладием на угле (0,071 ммоль) и водородом (1 атм (0,1 МПа)). Затем катализатор отфильтровывали через набивку из целита и растворитель удаляли. Целевой продукт очищали посредством флэш-хроматографии на C18 (Snap 30 g {(H₂O/ACN) 95:5 плюс 0,1% HCOOH}; {(ACN/H₂O) 95:5

плюс 0,1% HCOOH} от 100:0 до 0:100) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг; 0,037 ммоль; выход 51,8%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 11.47 (ушир. s, 1H), 6.52-8.35 (m, 14H), 5.82 (d, J=7,06 Гц, 1H), 1.83-1.99 (d, 3H). СВЭЖХ-МС: 3,30 мин; 545,1 [M+H]⁺; способ 6.

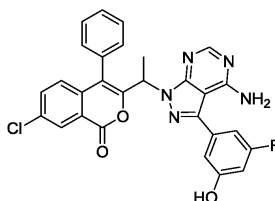
Пример 162. 3-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-7-метил-4-фенил-1H-изохромен-1-он



3-(1-(4-Амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-7-метил-4-фенил-1H-изохромен-1-он (промежуточное соединение D29; 0,100 г; 0,19 ммоль), (3-фтор-5-гидроксифенил)бороновую кислоту (0,036 г; 0,229 ммоль) и PPh₃ (0,030 г; 0,114 ммоль) растворяли в смеси DMF (10 мл), EtOH (4 мл) и воды (4 мл), добавляли Na₂CO₃ (0,101 г; 0,95 ммоль) и смесь дегазировали в атмосфере азота. Добавляли Pd(OAc)₂ (0,009 г; 0,038 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 15 мин. Добавляли 1 М HCl (pH приблизительно 2) и смесь распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои несколько раз промывали рассолом и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли и неочищенное вещество очищали посредством флэш-хроматографии на картридже Biotage с силикагелем (от DCM до DCM:MeOH, 97:3) с получением указанного в заголовке соединения (0,023 г; 0,045 ммоль; 24%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.19 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03 (ушир. s, 1H), 7.47-7.69 (m, 2H), 7.30-7.47 (m, 3H), 7.09-7.14 (m, 1H), 6.89-6.92 (m, 1H), 6.77-6.86 (m, 2H), 6.66 (dt, 1H), 6.00-8.00 (m, 2H), 5.68-5.76 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.82 (d, 3H). СВЭЖХ-МС: 1,10 мин; 508,2 [M+H]⁺; способ 13.

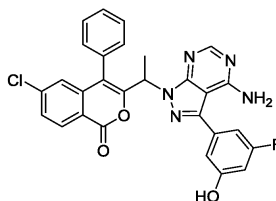
Пример 163. 3-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-7-хлор-4-фенил-1H-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению соединения по примеру 162, из 3-(1-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-7-хлор-4-фенил-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение D30; 0,100 г; 0,184 ммоль) и (3-фтор-5-гидроксифенил)бороновой кислоты (0,034 г; 0,22 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (0,05 г; 0,094 ммоль; 51%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.21 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.37-7.49 (m, 3H), 7.13-7.17 (m, 1H), 6.86-6.95 (m, 2H), 6.81-6.87 (m, 1H), 6.67 (dt, 1H), 6.00-8.50 (m, 2H), 5.70-5.77 (m, 1H), 1.83 (d, 3H). СВЭЖХ-МС: 1,5 мин; 527,9 [M+H]⁺; способ 12.

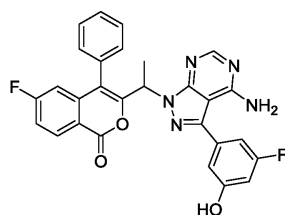
Пример 164. 3-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-хлор-4-фенил-1H-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу получения соединения по примеру 162, из 3-(1-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-хлор-4-фенил-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение D31; 0,100 г; 0,184 ммоль) и (3-фтор-5-гидроксифенил)бороновой кислоты (0,034 г; 0,221 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,023 г; 0,0463 ммоль; 24%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.25 (ушир. s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.51-7.58 (m, 1H), 7.36-7.49 (m, 3H), 7.13-7.18 (m, 1H), 6.88-6.92 (m, 1H), 6.80-6.85 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.63-6.69 (m, 1H), 6.00-8.00 (m, 2H), 5.68-5.76 (m, 1H), 1.82 (d, 3H). СВЭЖХ-МС: 1,17 мин; 528,3 [M+H]⁺; способ 14.

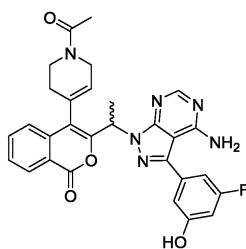
Пример 165. 3-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-фтор-4-фенил-1Н-изохромен-1-он



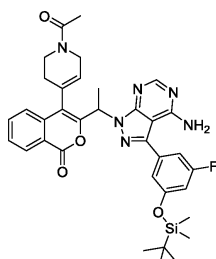
В герметично закрытом сосуде дегазировали смесь 3-(1-(4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-фтор-4-фенил-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение D32; 0,240 г; 0,455 ммоль), (3-фтор-5-гидроксифенил)бороновой кислоты (0,156 г; 1 ммоль) и K_2CO_3 (0,138 г; 1 ммоль) в смеси диоксан/ H_2O 4:1 (10 мл), добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (0,04 г; 0,054 ммоль) и реакционную смесь нагревали при $120^\circ C$ в течение 4 ч. Добавляли 1 М HCl (рН приблизительно 1) и смесь распределяли между $EtOAc$ и водой. Водную фазу экстрагировали $EtOAc$ и объединенные органические слои промывали рас-соллом и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли и неочищенное вещество очищали посред-ством флэш-хроматографии на картридже Biotage с силикагелем (циклогексан: $EtOAc$ от 95:5 до 20:80) и затем растирали с ACN с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещест-ва (0,08 г; 0,16 ммоль).

1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ м.д. 10.19 (s, 1H), 8.27-8.33 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.36-7.57 (m, 5H), 7.13-7.18 (m, 1H), 6.86-6.94 (m, 1H), 6.80-6.86 (m, 1H), 6.66 (dt, 1H), 6.49 (dd, 1H), 6.00-7.80 (m, 2H), 5.66-5.78 (m, 1H), 1.83 (d, 3H). СВЭЖХ-МС: 1,08 мин; 512,2 $[M+H]^+$; способ 13.

Примеры 166a (энантиомер 1) и 166b (энантиомер 2). Индивидуальные энантиомеры 4-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пирими-дин-1-ил)этил)-1Н-изохромен-1-она



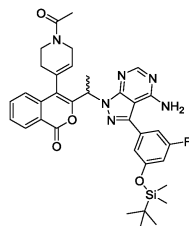
Стадия 1. 4-(1-Ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-3-(1-(4-амино-3-(3-((трет-бутилдиметил-силил)окси)-5-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1Н-изохромен-1-он (промежуточ-ное соединение Т.1)



4-(1-Ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1Н-изохромен-1-он (соединение по примеру 72; 726 мг; 1,343 ммоль) растворяли в N,N -диметилформамиде (7,5 мл) с последующим добавлением $TBDMSCl$ (405 мг; 2,69 ммоль) и имидазола (366 мг; 5,37 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной темпе-ратуре, затем добавляли дополнительные 0,3 экв. $TBDMSCl$ и имидазол для достижения полного завер-шения взаимодействия. Реакционную смесь разбавляли DCM (100 мл) и дважды промывали 0,5 М вод-ным HCl (50 мл), фильтровали на фазовом сепараторе и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с использованием картриджа Biotage 100 г $SNAP$ в градиенте DCM и $EtOH$ с получением указанного в заголовке соединения (635 мг; 72,2%) в виде розовой пены.

СВЭЖХ-МС: 1,40 мин; 655,0 $[M+H]^+$; способ 9.

Стадия 2. Индивидуальные энантиомеры 4-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-3-(1-(4-амино-3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1Н-изохромен-1-она (Т.2 и Т.3)



Рацемат 4-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-3-(1-(4-амино-3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение Т.1; 0,759 г; 1,16 ммоль) растворяли в 14 мл смеси этанол/метанол 1/1 плюс 6 мл н-гексана и подвергали хиральному разделению посредством хиральной препаративной хроматографии. Условия: колонка: Chiralpak AS-H (25×2,0 см), 5 мкм; подвижная фаза: н-гексан/(2-пропанол/метанол, 1/1, плюс 0,1% изопропиламин), 85/15% (об./об.); скорость потока: 17 мл/мин; ДМД детектирование: 220 нм; петля: 700 мкл; ввод пробы: 26,6 мг/проба.

Фракции, содержащие энантиомер, элюируемый первым, упаривали досуха с получением промежуточного соединения Т.2 (энантиомер, элюируемый первым; 0,350 г; 0,535 ммоль). Хиральная ЖХВД (способ А10): Rt составляет 13,6 мин; ee более 99%. СВЭЖХ-МС: 1,32 мин; 655,5 [M+H]⁺; способ 13.

Фракции, содержащие энантиомер, элюируемый вторым, упаривали досуха с получением промежуточного соединения Т.3 (энантиомер, элюируемый вторым; 0,365 г; 0,557 ммоль). Хиральная ЖХВД (способ А10): Rt составляет 20,6 мин; ee составляет более 99%. СВЭЖХ-МС: 1,33 мин; 655,5 [M+H]⁺; способ 13.

Стадия 3.

Пример 166a (энантиомер 1). Индивидуальный энантиомер 4-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1Н-изохромен-1-она.

Индивидуальный энантиомер 4-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-3-(1-(4-амино-3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение Т.2; энантиомер, элюируемый первым, в условиях, описанных выше; 0,350 г; 0,535 ммоль) растворяли в 1 М растворе HCl в EtOH (1,7 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагелевом картридже (от DCM до DCM:MeOH 95:5) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,270 г; 0,500 ммоль; 93%). Было подтверждено, что это соединение является энантиомером, элюируемым вторым, в условиях способа А11 хиральной ЖХВД: Rt составляет 15,8 мин; ee составляет 99,4%.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.28 (ушир. s, 1H), 8.27-8.54 (m, 1H), 8.06-8.25 (m, 1H), 7.80-7.96 (m, 1H), 7.56-7.72 (m, 1H), 7.37-7.52 (m, 1H), 6.79-6.98 (m, 2H), 6.65-6.75 (m, 1H), 6.49-8.83 (m, 2H), 6.07-6.35 (m, 1H), 5.27-6.07 (m, 1H), 3.53-4.33 (m, 4H), 1.96-2.44 (m, 5H), 1.62-1.94 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 0,83 мин; 541,3 [M+H]⁺; способ 13.

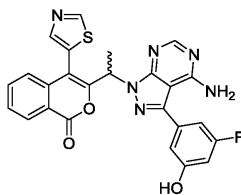
Стадия 4.

Пример 166b (энантиомер 2). Индивидуальный энантиомер 4-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1Н-изохромен-1-она.

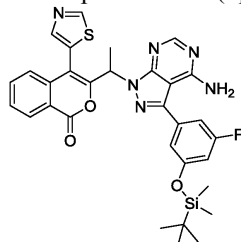
Индивидуальный энантиомер 4-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-3-(1-(4-амино-3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение Т.3; энантиомер, элюируемый вторым, в условиях, описанных выше; 0,365 г; 0,557 ммоль) растворяли в 1 М растворе HCl в EtOH (1,78 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагелевом картридже (от DCM до DCM:MeOH 95:5) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,260 г; 0,481 ммоль; 86%). Было подтверждено, что это соединение является энантиомером, элюируемым первым, в условиях способа А11 хиральной ЖХВД: Rt составляет 13,6 мин; ee составляет 99,6%.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.28 (ушир. s, 1H), 8.30-8.55 (m, 1H), 8.12-8.24 (m, 1H), 7.82-7.94 (m, 1H), 7.57-7.71 (m, 1H), 7.40-7.51 (m, 1H), 6.80-6.97 (m, 2H), 6.63-6.76 (m, 1H), 6.49-8.83 (m, 2H), 6.07-6.32 (m, 1H), 5.26-6.06 (m, 1H), 3.59-4.30 (m, 4H), 1.94-2.48 (m, 5H), 1.77-1.94 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 0,83 мин; 541,3 [M+H]⁺; способ 13.

Примеры 167a (энантиомер 1) и 167b (энантиомер 2). Индивидуальные энантиомеры 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(тиазол-5-ил)-1H-изохромен-1-она



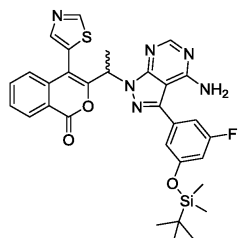
Стадия 1. 3-(1-(4-Амино-3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(тиазол-5-ил)-1H-изохромен-1-он (промежуточное соединение R.1)



В раствор 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(тиазол-5-ил)-1H-изохромен-1-она (260 мг; 0,519 ммоль) в безводном DMF (10 мл) добавляли имидазол (0,137 мл; 2,078 ммоль) и TBDMSCl (0,270 мл; 1,558 ммоль) и раствор перемешивали в течение ночи. DMF удаляли и остаток растворяли в DCM (50 мл), промывали 0,5н. водным раствором HCl. Органическую фазу сушили и растворитель удаляли. Неочищенное вещество очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (SNAP 25 g, DCM:EtOH от 100:0 до 95:5) с получением 3-(1-(4-амино-3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(тиазол-5-ил)-1H-изохромен-1-она (210 мг; 0,342 ммоль; выход 65,8%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС: 1,44 мин; 615 [M+H]⁺; способ 9.

Стадия 2. Индивидуальные энантиомеры 3-(1-(4-амино-3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(тиазол-5-ил)-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение R.2 и R.3)



Рацемат 3-(1-(4-амино-3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(тиазол-5-ил)-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение R.1; 0,210 г; 0,34 ммоль) растворяли в EtOH (8 мл) и подвергали хиральному разделению посредством хиральной препаративной хроматографии. Условия: колонка: Whelk O-1 (R,R) (25×2 см), 10 мкм; подвижная фаза: н-гексан/(2-пропанол плюс 0,1% изопропиламин), 40/60% (об./об.); скорость потока: 18 мл/мин; ДМД детектирование: 220 нм; петля: 1000 мкл; ввод пробы: 26 мг (каждая проба).

Фракции, содержащие энантиомер, элюируемый первым, упаривали досуха с получением промежуточного соединения R.2 (энантиомер, элюируемый первым; 0,084 г; 0,13 ммоль). Хиральная ЖХВД (способ А6): Rt составляет 14,2 мин; ee более 99%.

СВЭЖХ-МС: 1,40 мин; 615,4 [M+H]⁺; способ 13.

Фракции, содержащие энантиомер, элюируемый вторым, упаривали досуха с получением промежуточного соединения R.3 (энантиомер, элюируемый вторым; 0,089 г; 0,14 ммоль). Хиральная ЖХВД (способ А6): Rt составляет 18,8 мин; ee составляет 98,6%.

СВЭЖХ-МС: 1,41 мин; 615,4 [M+H]⁺; способ 13.

Стадия 3.

Пример 167a. Индивидуальный энантиомер 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(тиазол-5-ил)-1H-изохромен-1-она.

Индивидуальный энантиомер 3-(1-(4-амино-3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(тиазол-5-ил)-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение R2; энантиомер, элюируемый первым, в условиях, описанных выше; 0,084 г; 0,13 ммоль) растворяли в 1 М растворе HCl в EtOH (0,416 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали посредством флэш-

хроматографии на силикагелевом картридже (от DCM до DCM:MeOH, 95:5) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-голубого твердого вещества (0,043 г; 0,086 ммоль; 66%). Было подтверждено, что это соединение является энантиомером, элюируемым первым, в условиях способа А7 хиральной ЖХВД: Rt составляет 16,0 мин; ee более 99%.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.20 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.19-8.25 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (ушир. s, 1H), 7.80-7.86 (m, 1H), 7.63-7.70 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.89-6.92 (m, 1H), 6.81-6.86 (m, 1H), 6.64-6.70 (m, 1H), 5.86 (q, 1H), 5.75-8.50 (m, 2H), 1.86 (d, 3H). СВЭЖХ-МС: 0,87 мин; 501,3 [M+H]⁺; способ 13.

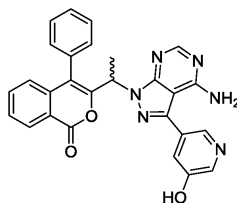
Стадия 4.

Пример 167b. Индивидуальный энантиомер 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(тиазол-5-ил)-1H-изохромен-1-она.

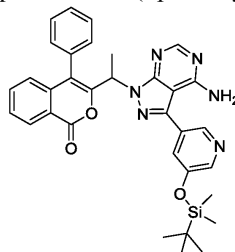
Индивидуальный энантиомер 3-(1-(4-амино-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(тиазол-5-ил)-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение R.3; энантиомер, элюируемый вторым, в условиях, описанных выше; 0,089 г; 0,14 ммоль) растворяли в 1 М растворе HCl в EtOH (0,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагелевом картридже (от DCM до DCM:MeOH 95:5) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-голубого твердого вещества (0,048 г; 0,096 ммоль; 74%). Было подтверждено, что это соединение является энантиомером, элюируемым вторым, в условиях способа А7 хиральной ЖХВД: Rt составляет 20,1 мин, ee составляет 98,4%.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.21 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.20-8.24 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.92 (ушир. s, 1H), 7.79-7.86 (m, 1H), 7.63-7.69 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.89-6.92 (m, 1H), 6.80-6.86 (m, 1H), 6.63-6.70 (m, 1H), 5.87 (q, 1H), 5.75-8.50 (m, 2H), 1.86 (d, 3H). СВЭЖХ-МС: 0,90 мин; 501,2 [M+H]⁺; способ 14.

Примеры 168a (энантиомер 1) и 178b (энантиомер 2). Индивидуальные энантиомеры гидрохлорида 3-(1-(4-амино-3-(5-гидроксипиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она



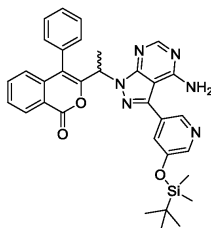
Стадия 1. 3-(1-(4-Амино-3-(5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он (промежуточное соединение S.1)



К перемешиваемой смеси 3-(1-(4-амино-3-(5-гидроксипиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она (соединение по примеру 91; 0,260 г; 0,546 ммоль) и имидазола (0,093 г; 1,36 ммоль) в DMF (5,0 мл) добавляли TBDMSCl (0,206 г; 1,36 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь распределяли между водой и DCM, водную фазу экстрагировали DCM и объединенные органические слои промывали рассолом и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагелевом картридже (DCM:MeOH, от 95:5 до 90:10) с получением 3-(1-(4-амино-3-(5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она в виде белого твердого вещества (промежуточное соединение S1; 0,178 г; 0,301 ммоль; 55%).

СВЭЖХ-МС: 1,41 мин; 591,4 [M+H]⁺; способ 13.

Стадия 2. Индивидуальные энантимеры 3-(1-(4-амино-3-(5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиридин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение S.2 и S.3)



Рацемат 3-(1-(4-амино-3-(5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиридин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение S.1; 0,178 г; 0,301 ммоль) растворяли в смеси этанол/ДСМ 1/1 (7 мл) и подвергали хиральному разделению посредством хиральной препаративной хроматографии. Условия: колонка: Whelk O-1 (R,R) (25×2,11 см), 10 мкм; подвижная фаза: н-гексан/(этанол плюс 0,1% изопропиламин плюс 10% ДСМ), 70/30% (об./об.); скорость потока: 17 мл/мин; ДМД детектирование: 220 нм; петля: 500 мкл; ввод пробы: 13,5 мг/проба.

Фракции, содержащие энантиомер, элюируемый первым, упаривали досуха с получением промежуточного соединения S.2 (энантиомер, элюируемый первым; 0,070 г; 0,118 ммоль). Хиральная ЖХВД (способ А8): Rt составляет 18,9 мин; ее более 99%. СВЭЖХ-МС: 1,43 мин; 591,3 [M+H]⁺; способ 16.

Фракции, содержащие энантиомер, элюируемый вторым, упаривали досуха с получением промежуточного соединения S.3 (энантиомер, элюируемый вторым; 0,077 г; 0,130 ммоль). Хиральная ЖХВД (способ А8): Rt составляет 21,9 мин; ее составляет более 99%. СВЭЖХ-МС: 1,43 мин; 591,3 [M+H]⁺; способ 16.

Стадия 3.

Пример 168a (энантиомер 1). Индивидуальный энантиомер гидрохлорида 3-(1-(4-амино-3-(5-гидроксипиридин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она.

Индивидуальный энантиомер 3-(1-(4-амино-3-(5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиридин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение S.2; энантиомер, элюируемый первым, в условиях, описанных выше; 0,070 г; 0,118 ммоль) растворяли в 1 М растворе HCl в EtOH (0,38 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагелевом картридже (от ДСМ до ДСМ:MeOH 95:5) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,059 г; 0,115 ммоль; 97%). Это соединение, как оказалось, является энантиомером, элюируемым вторым, в условиях способа А9 хиральной ЖХВД: Rt составляет 15,4 мин; ее более 99%.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.36 (ушир. s, 1H), 8.39-8.48 (m, 2H), 8.20-8.29 (m, 2H), 7.95 (ушир. s, 2H), 7.74-7.86 (m, 2H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.37-7.49 (m, 3H), 7.11-7.18 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.79 (q, 1H), 1.87 (d, 3H). СВЭЖХ-МС: 0,82 мин; 477,3 [M+H]⁺; способ 13.

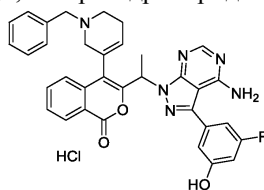
Стадия 4.

Пример 168b (энантиомер 2). Индивидуальный энантиомер гидрохлорида 3-(1-(4-амино-3-(5-гидроксипиридин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она.

Индивидуальный энантиомер 3-(1-(4-амино-3-(5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиридин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение S.3; энантиомер, элюируемый вторым, в условиях, описанных выше; 0,077 г; 0,130 ммоль) растворяли в 1 М растворе HCl в EtOH (0,417 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагелевом картридже (от ДСМ до ДСМ:MeOH, 95:5) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,034 г; 0,066 ммоль; выход 51%). Было подтверждено, что это соединение является энантиомером, элюируемым первым, в условиях способа А9 хиральной ЖХВД: Rt составляет 13,2 мин; ее составляет 95,6%.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.47 (ушир. s, 1H), 8.43-8.48 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.20-8.25 (m, 1H), 8.04 (ушир. s, 2H), 7.81-7.86 (m, 1H), 7.74-7.81 (m, 1H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.37-7.48 (m, 3H), 7.11-7.18 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 5.80 (q, 1H), 1.87 (d, 3H). СВЭЖХ-МС: 0,82 мин; 477,3 [M+H]⁺; способ 13.

Пример 169. Гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-бензил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1Н-изохромен-1-она



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу получения соединения по примеру 162, из гидрохлорида 3-(1-(4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-бензил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение D33; 1,828 г; 2,86 ммоль) и (3-фтор-5-гидроксифенил)бороновой кислоты (0,890 г; 5,71 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г; 2,1 ммоль; 71%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.11-11.75 (m, 2H), 8.09-8.41 (m, 2H), 7.57-8.06 (m, 5H), 7.37-7.56 (m, 3H), 7.03-8.55 (m, 2H), 6.81-7.03 (m, 2H), 6.63-6.76 (m, 1H), 5.46-6.34 (m, 2H), 4.32-4.68 (m, 2H), 2.07-4.20 (m, 6H), 1.78-1.98 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 0,69 мин; 589,5 [M+H]⁺; способ 13.

Пример 169а (энантиомер 1) и пример 169b (энантиомер 2). Индивидуальные энантиомеры гидрохлорида 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-бензил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1Н-изохромен-1-она.

Рацемат гидрохлорида 3-(1(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-бензил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1Н-изохромен-1-она (соединение по примеру 169; 0,25 г; 0,4 ммоль) растворяли в этаноле (5 мл) и подвергали хиральному разделению посредством хиральной препаративной хроматографии. Условия: колонка: Whelk O-1 (R,R) (25×2 см), 10 мкм; подвижная фаза: н-гексан/(этанол/метанол, 1/1, плюс 0,1% изопропиламин), 75/25% (об./об.); скорость потока: 18 мл/мин; ДМД детектирование: 220 нм; петля: 500 мкл; ввод пробы: 25 мг (каждая проба).

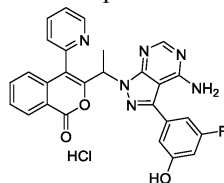
Фракции, содержащие энантиомер, элюируемый первым, упаривали досуха, добавляли 1,25 М HCl в MeOH и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии на картридже C18 (H₂O:CH₃CN от 95:5 до 50:50 с 0,1% HCOOH); перед сушкой добавляли 1н. HCl (2 мл) и летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением соединения 169а в виде белого твердого вещества (энантиомер, элюируемый первым; 0,077 г; 0,0123 ммоль). Хиральная ЖХВД (способ А13): Rt составляет 16,1 мин; ee более 99%.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.12-12.00 (m, 2H), 8.06-8.46 (m, 2H), 7.58-8.03 (m, 5H), 7.37-7.52 (m, 3H), 7.00-8.55 (m, 2H), 6.81-7.00 (m, 2H), 6.66-6.76 (m, 1H), 5.49-6.42 (m, 2H), 4.32-4.68 (m, 2H), 2.07-4.20 (m, 6H), 1.80-1.98 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 0,70 мин; 589,5 [M+H]⁺; способ 13.

Фракции, содержащие энантиомер, элюируемый вторым, упаривали досуха, добавляли 1,25 М HCl в MeOH и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии на картридже C18 (H₂O:CH₃CN от 95:5 до 50:50 с 0,1% HCOOH); перед сушкой добавляли 1н. HCl (2 мл) и летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением соединения 169b в виде белого твердого вещества (энантиомер, элюируемый вторым; 0,072 г; 0,115 ммоль). Хиральная ЖХВД (способ А13): Rt составляет 19,0 мин; ee составляет 98,2%.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.13-12.15 (m, 2H), 8.06-8.48 (m, 2H), 7.58-8.06 (m, 5H), 7.37-7.51 (m, 3H), 7.00-8.55 (m, 2H), 6.81-7.00 (m, 2H), 6.66-6.77 (m, 1H), 5.50-6.45 (m, 2H), 4.32-4.68 (m, 2H), 2.09-4.23 (m, 6H), 1.80-1.98 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 0,66 мин; 589,3 [M+H]⁺; способ 14.

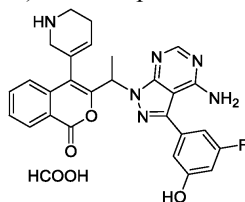
Пример 170. Гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(пиридин-2-ил)-1Н-изохромен-1-она



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу получения соединения по примеру 162, из 3-(1-(4-амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(пиридин-2-ил)-1Н-изохромен-1-она (промежуточное соединение D34) и (3-фтор-5-гидроксифенил)бороновой кислоты с получением указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.29 (ушир. s, 1H), 8.70 (ушир. s, 1H), 8.19-8.29 (m, 2H), 7.97 (ушир. s, 1H), 7.74-7.84 (m, 1H), 7.62-7.70 (m, 1H), 7.43-7.60 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.71 (dt, 1H), 6.50-8.60 (m, 2H), 5.81-5.91 (m, 1H), 1.87 (d, 3H). СВЭЖХ-МС: 0,80 мин; 495,0 [M+H]⁺; способ 12.

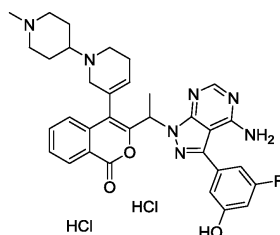
Пример 171. Формиат 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1Н-изохромен-1-она



Гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(бензил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1Н-изохромен-1-она (соединение по примеру 169; 0,5 г; 0,799 ммоль) растворяли в DCM (3 мл) при 0°C; добавляли DIPEA (0,395 мл; 2,262 ммоль) и 1-хлорэтилхлорформиат (0,651 мл; 6,03 ммоль) при 0°C при интенсивном перемешивании и реакцию смесь перемешивали в течение 5 мин при 0°C и в течение 2 ч при 60°C. Реакционную смесь оставляли для охлаждения до комнатной температуры и гасили 5 мл MeOH; смесь перемешивали в течение еще 2,5 ч при 60°C и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества, которое очищали посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии на картридже С18 (H₂O:CH₃CN от 95:5 до 50:50 с 0,1% HCOOH) с получением указанного в заголовке соединения (0,068 г; 0,125 ммоль; 16%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.18-10.30 (m, 1H), 9.04-9.65 (m, 2H), 8.25-8.31 (m, 1H), 8.11-8.22 (m, 2H), 7.83-7.94 (m, 1H), 7.70-7.82 (m, 1H), 7.60-7.70 (m, 1H), 6.81-6.99 (m, 2H), 6.62-6.75 (m, 1H), 6.13-8.50 (m, 2H), 5.55-6.29 (m, 2H), 2.35-4.18 (m, 6H), 1.80-1.95 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 0,60 мин; 499,4 [M+H]⁺; способ 13.

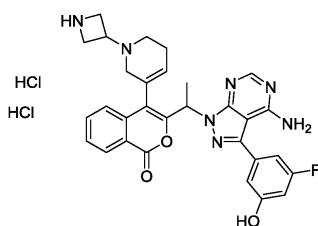
Пример 172. Дигидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1Н-изохромен-1-она



В раствор формиата 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1Н-изохромен-1-она (соединение по примеру 171; 0,03 г; 0,055 ммоль), 1-метилпиперидин-4-она (0,08 мл; 0,066 ммоль) и DIPEA (0,009 мл; 0,055 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли безводный Na₂SO₄ и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли AcOH (0,009 мл; 0,165 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (0,023 г; 0,11 ммоль) в таком порядке и реакцию смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакцию останавливали посредством добавления 2 М HCl (2 мл), смесь фильтровали и фильтрат очищали посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии на картридже Biotage C18 (от смеси вода/MeCN 90/10 плюс 0,1% HCOOH до смеси вода/MeCN 5/95 плюс 0,01% HCOOH). Перед сушкой добавляли 2 М HCl (2 мл) и смесь сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,025 г; 0,037 ммоль; 68%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.58-10.68 (m, 2H), 8.08-8.40 (m, 2H), 7.81-7.99 (m, 1H), 7.59-7.74 (m, 1H), 7.43-7.55 (m, 1H), 6.78-6.97 (m, 2H), 6.56-6.73 (m, 1H), 6.45-7.75 (m, 2H), 6.09-6.29 (m, 1H), 5.26-6.08 (m, 1H), 2.54-3.29 (m, 13H), 1.40-2.45 (m, 8H). СВЭЖХ-МС: 0,89 мин; 596,5 [M+H]⁺; способ 15.

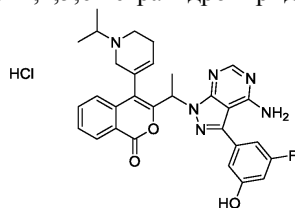
Пример 173. Дигидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(азетидин-3-ил)-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1Н-изохромен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу получения соединения по примеру 172, из формиата 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1Н-изохромен-1-она (соединение по примеру 171; 0,03 г; 0,055 ммоль) и трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилата (0,019 г; 0,110 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (0,019 г; 0,030 ммоль; 55%).

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8.43-8.56 (m, 1H), 8.16-8.30 (m, 1H), 7.82-7.95 (m, 1H), 7.75-8.01 (m, 2H), 7.52-7.72 (m, 1H), 6.87-7.06 (m, 2H), 6.64-6.80 (m, 1H), 5.90-6.58 (m, 2H), 3.30-4.90 (m, 9H), 2.41-3.04 (m, 2H), 1.92-2.22 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 0,78 мин; 554,4 [M+H]⁺; способ 15.

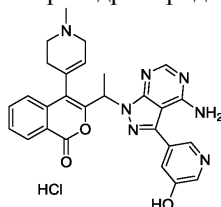
Пример 174. Гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-изопропил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1H-изохромен-1-она



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу получения соединения по примеру 172, из формиата 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1H-изохромен-1-она (соединение по примеру 171; 0,061 г; 0,122 ммоль) и ацетона (0,010 мл; 0,134 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (2 мг; 0,003 ммоль; 3%).

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8.13-8.53 (m, 2H), 7.47-8.01 (m, 3H), 6.85-7.04 (m, 2H), 6.62-6.78 (m, 1H), 5.72-6.48 (m, 2H), 3.38-4.47 (m, 5H), 2.36-3.09 (m, 2H), 1.91-2.26 (m, 3H), 1.38-1.69 (m, 6H). СВЭЖХ-МС: 0,63 мин; 541,5 [M+H]⁺; способ 13.

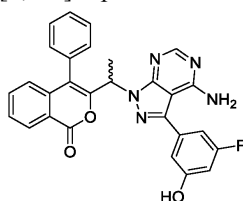
Пример 175. Гидрохлорид 3-(1-(4-амино-3-(5-гидрокси-2-пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-он



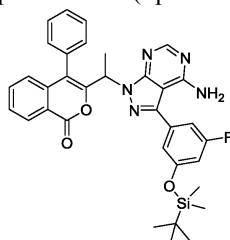
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу получения соединения по примеру 162, из формиата 3-(1-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение D4; 0,050 г) и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-3-ола (0,023 г; 0,104 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (0,014 г; 0,026 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 11.03-11.70 (m, 2H), 8.30-8.59 (m, 3H), 8.10-8.24 (m, 1H), 7.76-8.04 (m, 3H), 7.72-8.29 (m, 2H), 7.48-7.70 (m, 1H), 5.44-6.47 (m, 2H), 2.87-2.99 (m, 3H), 2.44-4.08 (m, 6H), 1.81-2.05 (m, 3H). СВЭЖХ-МС: 0,42 мин; 496,4 [M+H]⁺; способ 13.

Примеры 176a (энантиомер 1) и 176b (энантиомер 2). Индивидуальные энантиомеры 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она



Стадия 1. 3-(1-(4-Амино-3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-он (промежуточное соединение Q.1)

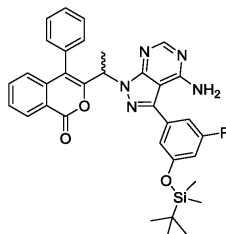


В перемешиваемую смесь 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она (соединение по примеру 40; 0,20 ммоль) и имидазола (40,8 мг; 0,60 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли TBDMSCl (45,2 мг; 0,30 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество имидазола (16 мг) и TBDMSCl (36 мг) и смесь перемешивали при той же температуре в течение еще 2 ч. Добавляли дополнительное количество имидазола (27 мг) и TBDMSCl (121 мг) и перемешивание продолжали при ком-

натной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали 0,5 М HCl. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством фильтрации на силикагелевом картридже (от DCM до DCM:MeOH 95:5) с получением 3-(1-(4-амино-3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение Q.1; 112 мг; 0,184 ммоль; 92%).

СВЭЖХ-МС: 1,57 мин; 608,4 [M+H]⁺; способ 13.

Стадия 2. Индивидуальный энантиомер 3-(1-(4-амино-3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение Q.2 и Q.3)



Рацемат 3-(1-(4-амино-3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение Q.1; 0,124 г; 0,204 ммоль) растворяли в смеси DCM (5 мл) и этанол/метанол 1/1 (6 мл) и подвергали хиральному разделению посредством хиральной препаративной хроматографии. Условия: колонка: Chiralpak IC (25×2,0 см), 5 мкм; подвижная фаза: n-гексан/(2-пропанол/метанол 1/1 плюс 0,1% изопропиламин), 90/10% (об./об.); скорость потока: 17 мл/мин; ДМД детектирование: 220 нм; петля: 500 мкл; ввод пробы: 5 мг/проба.

Фракции, содержащие энантиомер, элюируемый первым, упаривали досуха с получением промежуточного соединения Q.2 (энантиомер, элюируемый первым; 40 мг; 0,066 ммоль). Хиральная ЖХВД (способ А4): Rt составляет 15,7 мин; ее более 99%. СВЭЖХ-МС: 1,57 мин; 608,4 [M+H]⁺; способ 13.

Фракции, содержащие энантиомер, элюируемый вторым, упаривали досуха с получением промежуточного соединения Q.3 (энантиомер, элюируемый вторым; 38 мг; 0,063 ммоль). Хиральная ЖХВД (способ А4): Rt составляет 17,8 мин; ее составляет 99%. СВЭЖХ-МС: 1,57 мин; 608,4 [M+H]⁺; способ 13.

Стадия 3.

Пример 176а. Индивидуальный энантиомер 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она.

Индивидуальный энантиомер 3-(1-(4-амино-3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение Q.2; энантиомер, элюируемый первым, в условиях, описанных выше; 40 мг; 0,065 ммоль) растворяли в растворе 1 М HCl в EtOH (0,2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагелевом картридже (от DCM до DCM:MeOH 97:3) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (28 мг; 0,056 ммоль; 87%). Было подтверждено, что это соединение является энантиомером, элюируемым вторым, в условиях способа А5 хиральной ЖХВД: Rt составляет 12,0 мин; ее составляет 98,6%.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.28 (ушир. s, 1H), 8.19-8.26 (m, 2H), 7.75-7.80 (m, 1H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.37-7.48 (m, 3H), 7.11-7.16 (m, 1H), 6.87-6.92 (m, 2H), 6.82-6.87 (m, 1H), 6.70 (dt, 1H), 6.0-8.5 (m, 2H), 5.76 (q, 1H), 1.85 (d, 3H). СВЭЖХ-МС: 1,04 мин; 494,3 [M+H]⁺; способ 13.

Стадия 4.

Пример 176b. Индивидуальный энантиомер 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она.

Индивидуальный энантиомер 3-(1-(4-амино-3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она (промежуточное соединение Q.3; энантиомер, элюируемый вторым, в условиях, описанных выше; 0,038 г; 0,063 ммоль) растворяли в 1 М растворе HCl в EtOH (0,2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагелевом картридже (от DCM до DCM:MeOH 97:3) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,025 г; 0,05 ммоль; 80%). Было подтверждено, что это соединение является энантиомером, элюируемым первым, в условиях способа А5 хиральной ЖХВД: Rt составляет 7,3 мин; ее более 99%.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.24 (ушир. s, 1H), 8.20-8.25 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.74-7.81 (m, 1H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.35-7.48 (m, 3H), 7.12-7.18 (m, 1H), 6.87-6.93 (m, 2H), 6.81-6.86 (m, 1H), 6.68 (dt, 1H), 6.00-8.50 (m, 2H), 5.70-5.78 (m, 1H), 1.84 (d, 3H). СВЭЖХ-МС: 1,04 мин; 494,3 [M+H]⁺; способ 13.

Фармакологическая активность соединений по изобретению

Определение ингибирующей активности в отношении фермента PI3K *in vitro* в бесклеточном тесте.

Человеческие рекомбинантные белки PI3K α , PI3K β , PI3K γ и PI3K δ приобретали в Millipore Ltd (Billerica, MA). Соединения растворяли в концентрации 0,5 мМ в DMSO и тестировали в различных концентрациях на активность в отношении ферментов PI3K с использованием набора ADP-Glo™ Kinase Assay (Promega, Madison WI) согласно инструкциям производителя.

Вкратце, киназные реакции проводили в 384-луночных белых планшетах (Greiner Bio-one GmbH, Frickenhausen). В каждую лунку вносили 0,1 мкл тестируемых соединений и 2,5 мкл 2× реакционного буфера (40 мМ Трис (трис-(гидроксиэтил)аминометан) pH 7,5; 0,5 мМ EGTA (этиленгликоль-тетрауксусная кислота); 0,5 мМ Na₃VO₄; 5 мМ β -глицерофосфат, 0,1 мг/мл BSA (бычий сывороточный альбумин), 1 мМ DTT (дителиотрейтол), содержащего 50 мкМ PI и PS субстратов (натриевая соль L- α -фосфатидилинозитола и L- α -фосфатидил-L-серин, Sigma-Aldrich, St. Louis MO) и рекомбинантные белки PI3K (0,25 нг/мкл PI3K γ ; 1 нг/мкл PI3K δ ; 0,125 нг/мкл PI3K α ; 1 нг/мкл PI3K β).

Реакции начинали посредством добавления 2,5 мкл 2× раствора АТФ (аденозинтрифосфата) в каждую лунку (конечные концентрации: PI3K γ АТФ 30 мкМ; PI3K δ АТФ 80 мкМ; PI3K α АТФ 50 мкМ; PI3K β АТФ 100 мкМ) и инкубировали в течение 60 мин при комнатной температуре. Затем каждую киназную реакционную смесь инкубировали в течение 40 мин с 5 мкл реагента ADP-Glo™ для обеспечения удаления неиспользованной АТФ. Затем в каждую лунку добавляли реагент для детекции киназ (10 мкл) для превращения ADP (аденозиндифосфата) в АТФ и для обеспечения возможности измерения вновь синтезированной АТФ с использованием люциферин-люциферазной реакции. После 60 мин инкубации измеряли сигнал люминесценции с использованием ридера со считыванием множества меток Wallac EnVision® (PerkinElmer, Waltham MA).

Аппроксимацию кривых и подсчет IC₅₀ (концентрация соединения, дающая 50% ингибирования) проводили с использованием четырехпараметрической логистической модели в XLfit (IDBS, Guilford, UK) для Microsoft Excel (Microsoft, Redmont, WA).

Результаты представлены ниже в табл. 1.

Таблица 1

Результаты определения ингибирующей активности в отношении фермента РІЗК in vitro в бесклеточном анализе

Соединение по примеру №	Ингибирование РІЗК-альфа	Ингибирование РІЗК-бета	Ингибирование РІЗК-дельта	Ингибирование РІЗК-гамма
1		+	++	++
2		+	++	+
21			++	++
3		+	++	+
29		+	++	++
30		+	++	++
4		+	++	+
31			++	++
13			++	+
10			+	+
14			++	+
32			+++	++
5			++	++
22	+	++	+++	++
22a	+	+	+++	+
22b			+	
Промежут. соед. D2	+	++	+++	++
Промежут. соед. D1		+	++	++
6			++	++
33			+++	++
37			++	+
7			++	++
Промежут. соед. D3	+	+	+++	++
40	++	++	+++	++
41	++	++	+++	++

035173

8			++	++
36		+	++	++
34		+	++	++
9			++	++
35		+	+++	++
42	+		+++	++
16			++	++
23	+	++	+++	+
17			++	+
18		++	++	+
19			++	
25		+	+++	++
20			++	
38		+	++	++
26			++	++
39		+	++	++
28		+	+++	++
43			++	+
29	+	++	+++	++
44	+	++	+++	++
45	+	+	+++	+
46		++	+++	++
46a	++	++	+++	++
46b	+	++	++	+
47	+	+	++	++
48			+++	++
49a	++	++	+++	++
49b		+	++	+
53			++	+
54			++	++
55			+++	++

035173

56			++	
57			++	++
58			++	++
59	++	++	+++	++
60	++	++	+++	++
62	++	++	+++	++
63	++	++	+++	++
64	++	++	+++	++
65	++	++	+++	++
66	++	++	+++	++
67	++	++	+++	++
67a	++	++	+++	++
67b		++	++	
68	++	++	+++	++
68a			++	
68b	++	++	+++	++
70	+	++	+++	++
71	++	++	+++	++
72	++	++	+++	++
73		++	+++	+
76a			++	
76b	++	++	+++	++
78		+	+++	++
81			++	+
82		+	+++	++
83			++	+
84			++	++
85			++	++
86			+++	++
87	++		++	++
88		++	++	+

035173

89			+	++
90			++	
91	++	++	+++	++
92	++	++	++	+
93			++	++
94			++	++
95			+	
96			++	
97			+++	+
98			++	
99	++	++	+++	++
100			++	
101			++	
102				++
103	++	++	+++	+
104		+	++	+
105		++	+++	++
108			++	
109			++	++
110	++	++	++	++
111	+		++	++
112		+	++	++
113			++	
117	++	+	+++	++
118	++	+	++	+
119	+	+	++	++
120	++	++	+++	++
121	+	++	++	++
122	++	++	+++	++
123	++	++	++	++
124	+	+	++	+

035173

125		+	++	+
126			++	++
127			+	
128	+	++	++	++
129	++	++	++	+
130	++	++	+++	++
131		+	++	+
135	++	++	+++	++
136	+	++	+++	+
137	+	++	+++	++
137a		+	++	
137b	+	++	+++	++
138			+	
138b	+	+	+++	++
139	+	+	+++	+
140	+	++	+++	+
141	+	++	+++	+
142	+	+	+++	+
143		++	++	+
144	+	++	+++	++
145	++	++	+++	++
146	+	++	+++	++
147	++	++	+++	++
148	+	++	+++	++
149	+	++	+++	+
151	+	++	++	++
152	++	++	+++	++
153	+	++	+++	+
154	+	++	+++	+
155	+	++	++	+
156	+	++	+++	++

157	+	++	+++	++
158	++	++	++	
159		+	++	++
160		++	+++	++
161	+	+	+++	+
162	+		++	++
163			++	+
164	+	++	+++	++
165	+	++	+++	++
166a			++	
166b	+	++	+++	++
167a	++	++	+++	++
167b	+	++	+++	++
168a	++	++	+++	++
168b		+	++	+
169	+	++	+++	++
169a	+	++	+++	++
169b	+	++		
170	++	++	+++	++
171	++	++	+++	+
172	++	++	++	++
173	++	++	+++	++
174	++	++	++	++
175	++	+++	+++	++
176a	+	+	+++	+
176b		+	++	++

Где соединения классифицированы на основе эффективности за счет их ингибиторной активности в отношении PI3K-альфа, -бета, -гамма и -дельта согласно следующему:

+++ : IC₅₀ менее 10 нМ;

++ : IC₅₀ в диапазоне 10-1000 нМ;

+ : IC₅₀ более 1000 нМ.

Определение ингибирующей активности в отношении фермента PI3K *in vitro* в тесте на мононуклеарных клетках периферической крови (PBMC).

Мононуклеарные клетки периферической крови человека (PBMCs) приобретали в Lonza (Basel, CH), промывали и ресуспендировали в среде RPMI 1640 (без фенолового красного), обогащенной 10% FBS (фетальной бычьей сывороткой), 2 мМ глутамина, 100 Ед/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина (Life Technologies, Carlsbad CA). PBMC высевали с плотностью 10 клеток/лунка в 96-луночные планшеты, покрытые 6 мкг/мл CD3 антитела против человека (Biolegend, San Diego CA).

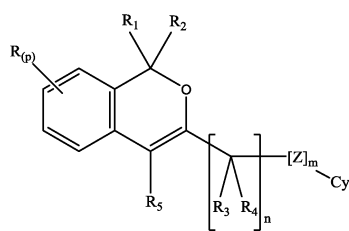
Клетки обрабатывали в среде RPMI (без фенолового красного), обогащенной 10% FBS, различными концентрациями ингибиторов PI3K (10^{-12} М- 10^{-5} М, конечная DMSO концентрация 0,2%), совместно стимулировали 3 мкг/мл CD28 антитела против человека (BD Biosciences, San Jose CA) и инкубировали в течение 72 ч в атмосфере из 95% воздуха и 5% CO₂ при 37°C. Человеческие интерлейкины IL-6 и IL-17 измеряли в супернатантах с использованием наборов ELISA (твердофазного иммуноферментного анализа) для количественного определения парных антител (от Life Technologies, Carlsbad CA и R&D Systems, Minneapolis MN соответственно) согласно инструкциям производителя.

Значения IC₅₀ определяли по кривым концентрация-эффект посредством нелинейного регрессионного анализа с использованием программы Graph Pad Prism v.6 (GraphPad Software, La Jolla CA).

Иллюстративные соединения по изобретению продемонстрировали IC₅₀ менее 1 мкМ в отношении субъединицы PI3K-дельта.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I).

где каждый R, когда он присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из галогена;
 метила;
 (C₁-C₆)галогеналкила и
 (C₃-C₇)циклоалкила;
 R₁ и R₂ оба представляют собой H или объединены с образованием оксогруппы (=O);
 R₃ и R₄, одинаковые или разные, в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из H и (C₁-C₆)алкила;
 R₅ выбран из группы, состоящей из
 (C₁-C₆)алкила;
 (C₁-C₆)аминоалкила, где (C₁-C₆)аминоалкил представляет собой (C₁-C₆)алкил, замещенный одной или более чем одной группой -NR₁₀R₁₁, и указанные R₁₀ и R₁₁ образуют 5-6-членный гетероциклический радикал;
 фенил(C₁-C₃)алкила;
 (C₃-C₇)циклоалкила;
 (C₅-C₇)циклоалкенила;
 (C₅-C₇)циклоалкенила, замещенного одной аминогруппой;
 (C₂-C₆)алкенила;
 (C₂-C₆)алкинила;
 (C₂-C₆)аминоалкинила, где (C₂-C₆)аминоалкинил представляет собой (C₂-C₆)алкинильную группу, где один атом водорода заменен одной аминогруппой и где аминогруппа может быть дополнительно возможно замещена одной или более чем одной (C₁-C₆)алкильной группой;
 8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-ила, замещенного одним (C₁-C₆)алкилом;
 незамещенного (C₃-C₆)гетероциклоалкила, который представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую группу, в которой один кольцевой атом углерода заменен одним гетероатомом или гетерогруппой, выбранными из NH или O, которая выбрана из 1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила, 1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ила и 3,6-дигидро-2H-пирин-4-ила; или
 вышеуказанная (C₃-C₆)гетероциклоалкильная группа замещена одной или более чем одной группой, выбранной из
 (C₁-C₆)алкила;
 -C(O)NR₁₀R₁₁, который выбран из азетидин-3-карбонила, 1-метилазетидин-3-карбонила, 1-метилпиперидин-4-карбонила;
 COOR₁₄;
 (C₁-C₆)алканоила, который выбран из ацетила, 1-(2-(диметиламино)ацетил) и 1-(4-диметиламино)бутаноила;
 незамещенного (C₃-C₆)гетероциклоалкила, который представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую группу, в которой один кольцевой атом углерода заменен одним гетероатомом или гетерогруппой, выбранными из NH, S или O, либо замещенного (C₃-C₆)гетероциклоалкила, выбранного из 1-(циклопропилметил)азетидин-3-ила, 1-изопропилпиперидин-4-ила или 1-метилпиперидин-4-ила;
 фенил(C₁-C₆)алкила;
 пиридинил(C₁-C₆)алкила и
 (C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₆)алкила;
 незамещенного фенила;
 незамещенного гетероарила и
 замещенного арила или замещенного гетероарила, которые представляют собой фенил, 2-, 3- или 4-пиридинил, 5-тиазолил, 2-, 3-, 4- или 5-тиенил, 1H-пирозол-4-ил, 2-, 4-, 5- или 6-пиримидинил, которые замещены одной группой, выбранной из
 галогена;
 (C₁-C₆)алкила;
 OR₇;

- S(O)_q-R₉;
 -C(O)NR₁₀R₁₁ или 4-метилпиперазин-1-карбонила;
 COOR₁₄;
 (C₁-C₆)гидроксиалкила;
 (C₁-C₆)аминоалкила, который представляет собой (C₁-C₆)алкил, замещенный одной группой
 -NR₁₀R₁₁;
 (C₁-C₆)алкила, замещенного одним 4-метилпиперазинилом;
 (C₁-C₆)алкила, замещенного одним 4-(2-гидроксиэтил)пиперазинилом;
 (C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₆)алкила и
 -NR₁₀R₁₁;
 R₇ выбран из группы, состоящей из H, (C₁-C₆)алкила и (C₁-C₆)аминоалкила, который представляет собой (C₁-C₆)алкил, замещенный одной группой -NR₁₀R₁₁;
 R₉ представляет собой (C₁-C₆)алкил или -NR₁₂R₁₃;
 R₁₀, R₁₁, R₁₂ и R₁₃, одинаковые или разные, в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из H, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)гидроксиалкила и (C₁-C₆)аминоалкила, который представляет собой (C₁-C₆)алкил, замещенный группой NH₂, NH(C₁-C₆)алкил или N(C₁-C₆)алкил₂, или взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, либо R₁₀ и R₁₁, либо R₁₂ и R₁₃ могут образовывать 5-6-членный гетероциклический радикал, где один кольцевой атом углерода в указанном гетероциклическом радикале может быть заменен одним гетероатомом или гетерогруппой, выбранными из NH, S или O, или может нести замещающую группу -оксо(=O);
 R₁₄ выбран из группы, состоящей из H, (C₁-C₆)алкила и фенил(C₁-C₆)алкила;
 Z, когда он присутствует, представляет собой атом или группу, каждый раз независимо выбранную из O, NH, NHC(O) и S;
 m равен нулю или 1;
 n равен 1 или 2;
 p равен нулю или целому числу в диапазоне от 1 до 3;
 q равен 1 или 2;
 Су выбран из группы, состоящей из незамещенного гетероарила;
 1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ила, замещенного одной или более чем одной группой, независимо выбранной из галогена, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеноалкила, CN, -NR₁₀R₁₁, фенила и гетероарила, где указанные фенил и гетероарил, в свою очередь, дополнительно возможно и независимо замещены одной или более чем одной группой, выбранной из OR₇, галогена, -NR₁₂R₁₃, -C(O)NR₁₂R₁₃, -NR₇C(O)R₉, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеноалкила и (C₁-C₆)гидроксиалкила; 6- или 5-(метилсульфонил)пиримидин-3-ила, 5-циано-пиримидин-3-ила, 5-гидрокси-3-(пентафторсульфонил)фенила, 3-гидрокси-5-(трифторметокси)фенила и 3-(4-фторфенилсульфонил)амино)пиримидин-5-ила;
 7Н-пурин-7-ила, 9Н-пурин-9-ила, 9Н-пурин-6-ила, 1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ила, 2Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ила, 2-, 4-, 5- или 6-пиримидинила, 2-пиразинила, пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ила, пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ила и пиридо[2,3-d]пиримидин-8-ил-5-она, которые замещены одной или более чем одной группой, выбранной из галогена, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеноалкила, CN, -NR₁₀R₁₁ и 3-фтор-5-гидроксифенила;
 где гетероарил представляет собой моно-, би- или трициклическую кольцевую систему, имеющую от 5 до 15 кольцевых атомов, в которой по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и в которой по меньшей мере один кольцевой атом является гетероатомом или гетерогруппой, выбранной из N, NH, S или O;
 или его фармацевтически приемлемая соль.
 2. Соединение по п.1, где Су представляет собой незамещенный гетероарил, выбранный из пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ила, тиено[3,2-d]пиримидин-4-ила и тиено[2,3-d]пиримидин-4-ила.
 3. Соединение по п.1,
 где R₄ представляет собой H;
 R₅ выбран из фенил(C₁-C₃)алкила, (C₅-C₇)циклоалкила, (C₂-C₆)алкинила, (C₂-C₆)аминоалкинила, замещенного или незамещенного (C₃-C₆)гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного фенила и замещенного или незамещенного гетероарила;
 или его фармацевтически приемлемая соль.
 4. Соединение по п.1,
 где p равен 0 или 1;
 R отсутствует или выбран из группы, состоящей из галогена и метила;
 R₃ выбран из H, метила, этила и пропила;
 R₄ представляет собой H;
 R₅ выбран из фенила, фенилметила, 2-, 3- или 4-пиримидинила, 5-тиазолила, 2-, 3-, 4- или 5-тиенила, 1Н-пиразол-4-ила, 2-, 4-, 5- или 6-пиримидинила, циклогексенила, проп-1-инила, 1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-ила, 1,2,5,6-тетрагидропиримидин-3-ила, 8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-ила и 3,6-

дигидро-2Н-пиран-4-ила, где фенил, 2-, 3- или 4-пиридинил, 5-тиазолил, 2-, 3-, 4- или 5-тиенил, 1Н-пиразол-4-ил, 2-, 4-, 5- или 6-пиримидинил возможно замещены одной группой, выбранной из галогена, (C₁-C₆)алкила, OR₇, -S(O)_q-R₉, -C(O)NR₁₀R₁₁, COOR₁₄, (C₁-C₆)гидроксиалкила, (C₁-C₆)аминоалкила, (C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₆)алкила и -NR₁₀R₁₁; 1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил, 1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил и 3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил возможно замещены одной или более чем одной группой, выбранной из (C₁-C₆)алкила, -C(O)NR₁₀R₁₁, COOR₁₄, (C₁-C₆)алканоила, замещенного или незамещенного (C₃-C₆)гетероциклоалкила, фенил(C₁-C₆)алкила, пиридинил(C₁-C₆)алкила и (C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₆)алкила; и 8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-ил замещен одним (C₁-C₆)алкилом;

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п.1,

где р равен 0;

R отсутствует;

R₃ выбран из H, метила, этила и пропила;

R₄ представляет собой H;

R₅ выбран из фенила; фенилметила; 2-, 3- или 4-пиридинила; 5-тиазолила, 2-, 3-, 4- или 5-тиенила, 1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила и 3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ила, где фенил, 2-, 3- или 4-пиридинил, 5-тиазолил и 2-, 3-, 4- или 5-тиенил возможно замещены одной группой, выбранной из фтора, брома, метила, метокси, amino, диметиламино, 4-морфолиносурьфонила, 4-(2-морфолиноэтокси), 4-морфолинометила, 4-пиперазинометила, пиперидин-1-илметила, 4-метилпиперазин-1-карбонила, фенилметоксикарбонила, пирролидин-1-илметила, бис-(2-гидроксиэтил)аминометила, гидроксиметила, диметиламинометила, (диметиламино)пропила, 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил-метила, пиперазин-2-он-1-илметила, циклопропилметила и гидроксикарбонила; и где 1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил и 3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил возможно замещены одной или более чем одной группой, выбранной из метила, фенилметила, фенилметоксикарбонила, циклопропилметила и пиридин-4-илметила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п.1,

где R₃ выбран из H, метила, этила и пропила;

R₄ представляет собой H;

R₅ выбран из фенил(C₁-C₃)алкила; замещенного или незамещенного (C₃-C₆)гетероциклоалкила; замещенного или незамещенного фенила и замещенного или незамещенного гетероарила;

Su выбран из группы, состоящей из 7Н-пурин-7-ила, 9Н-пурин-9-ила, 9Н-пурин-6-ила, 1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ила, 2Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ила, 2-, 4-, 5- или 6-пиримидинила, 2-пиазинила, пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ила, пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ила или пиридо[2,3-d]пиримидин-8-ил-5-она, которые все возможно замещены одной или более чем одной группой, выбранной из галогена, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеноалкила, CN, -NR₁₀R₁₁ и 3-фтор-5-гидроксифенила, или Su представляет собой 1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил, который замещен одной или более чем одной группой, выбранной из галогена, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеноалкила, CN, -NR₁₀R₁₁, возможно замещенного фенила и возможно замещенного гетероарила, выбранного из 1Н-индазол-4-ила, 1Н-индазол-5-ила, 1Н-индазол-6-ила, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-пиридинила, пиразол-3-ила, пиразол-4-ила, пиразол-5-ила, пиазин-2-ила, пиримидин-5-ила, пиридазин-4-ила и 2-, 4-, 5-тиазолила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п.1,

где R₃ выбран из H, метила или этила;

R₄ представляет собой H;

R₅ выбран из фенила; фенилметила; 2-, 3- или 4-пиридинила; 5-тиазолила, 2-, 3-, 4- или 5-тиенила; 1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила; 3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ила и 4-циклогексенила, где фенил, 2-, 3- или 4-пиридинил, 5-тиазолил и 2-, 3-, 4- или 5-тиенил возможно замещены одной группой, выбранной из фтора, брома, метила, метокси, диметиламино, морфолиносурьфонила, морфолиноэтокси, морфолинометила, пиперазинометила, 4-метилпиперазин-1-карбонила, 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил-метила и пиперазин-2-он-1-ил-метила; и где 1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил и 3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил возможно замещены одной или более чем одной группой, выбранной из метила и пиридин-4-илметила;

Su представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из 7Н-пурин-7-ила; 9Н-пурин-9-ила; 9Н-пурин-6-ила; 1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ила; 1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ила; 2Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ила; 2-, 4-, 5- или 6-пиримидинила и 2-пиазинила, где 7Н-пурин-7-ил, 9Н-пурин-9-ил, 9Н-пурин-6-ил, 1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил, 2Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил, 2-, 4-, 5- или 6-пиримидинил и 2-пиазинил все возможно замещены одной или более чем одной группой, выбранной из Cl, Br, F, I, метила, трифторметила, CN; NH₂; NH-CH₃; N(CH₃)₂ и 3-фтор-5-гидроксифенила; и 1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил возможно замещен одной или более чем одной группой, выбранной из Cl, Br, F, I, метила, трифторметила, CN; NH₂; NH-CH₃; N(CH₃)₂, 3-метил-1Н-индазол-5-ила, 1Н-индазол-4-ила, 6-, 5-, 4-гидроксипиридин-3-ила, 6-, 5-метоксипиридин-3-ила, 5-аминопиридин-3-ила, 5-фторпиридин-3-ила, 5-фтор-6-гидроксипиридин-3-ила, 6-(метилсульфонил)пиридин-3-ила, 5-гидрокси-6-метилпиридин-3-ила, 6-, 5-(гидроксиметил)пиридин-3-ила, 2-

аминотиазол-5-ила, группы 2-(ацетамино)-(тиазол-5-ил), 2-аминопиримидин-5-ила, 2-метокси-пиримидин-5-ила, 2-гидроксипиримидин-5-ила, пиазин-2-ила и 6-гидроксипиазин-2-ила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п.1, выбранное из

- 3-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;
 3-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-4-(3-фторфенил)-1Н-изохромен-1-она;
 3-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-4-(2-фторфенил)-1Н-изохромен-1-она;
 3-((6-амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-4-мета-толил-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)этил)-4-мета-толил-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)этил)-4-(3-фторфенил)-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)этил)-4-(3-(диметиламино)фенил)-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)этил)-4-(3-(морфолиносulьфонил)фенил)-1Н-изохромен-1-она;
 3-((9Н-пурин-6-илтио)метил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;
 3-((9Н-пурин-6-илтио)метил)-4-(2-фторфенил)-1Н-изохромен-1-она;
 3-((9Н-пурин-6-илтио)метил)-4-мета-толил-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(9Н-пурин-6-илтио)этил)-4-мета-толил-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(9Н-пурин-6-илтио)этил)-4-(3-фторфенил)-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-1Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(6-метилпиазидин-3-ил)-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-1Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(3-(морфолиносulьфонил)фенил)-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-1Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-1Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(тиазол-5-ил)-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-1Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(2-метилпиазидин-4-ил)-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-1Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-бензил-1Н-изохромен-1-она;
 3-((9Н-пурин-6-иламино)метил)-4-(3-фторфенил)-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-4-(1,2,3,6-тетрагидропиазидин-4-ил)-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-4-(3,6-дигидро-2Н-пиазан-4-ил)-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(9Н-пурин-6-иламино)пропил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-4-(4-(2-морфолиноэтокси)фенил)-1Н-изохромен-1-она;
 4-амино-8-(1-(1-оксо-4-фенил-1Н-изохромен-3-ил)этил)пиазидин-5(8Н)-она;
 3-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-4-(5-(морфолинометил)тиофен-2-ил)-1Н-изохромен-1-она;
 3-((9Н-пурин-6-иламино)метил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;
 3-((9Н-пурин-6-иламино)метил)-4-(2-фторфенил)-1Н-изохромен-1-она;
 3-((9Н-пурин-6-иламино)метил)-4-мета-толил-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-4-(3-фторфенил)-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-4-мета-толил-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-4-(3-(диметиламино)фенил)-1Н-изохромен-1-она;
 3-((4-амино-3-(3-фтор-5-гидрокси)фенил)-1Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;
 3-((4-амино-3-(1Н-индазол-5-ил)-1Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;
 3-((4-амино-3-(3-метил-1Н-индазол-5-ил)-1Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;
 3-((4-амино-3-(1Н-индазол-6-ил)-1Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;
 3-((4-амино-3-(3-фтор-4-гидрокси)фенил)-1Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидрокси)фенил)-1Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидрокси)фенил)-1Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-мета-толил-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-3-(1Н-пиазол-4-ил)-1Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-мета-толил-1Н-изохромен-1-она;
 3-((4-амино-3-йод-1Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-3-йод-1Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-3-йод-1Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-мета-толил-1Н-изохромен-1-она;
 3-(1-(1Н-пиазоло[3,4-d]пиримидин-4-иламино)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;
 4-амино-6-(1-(1-оксо-4-фенил-1Н-изохромен-3-ил)этиламино)пиримидин-5-карбонитрила;

1H-изохромен-4-ил)тиофен-2-ил)метил)пиперазин-2-она;
 5-(3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1-оксо-1H-изохромен-4-ил)тиофен-2-карбоновой кислоты;
 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-бензил-1H-изохромен-1-она;
 4-(1H-пиразол-4-ил)-3-(1-(тиено[3,2-d]пиримидин-4-иламино)этил)-1H-изохромен-1-она;
 4-(5-(морфолинометил)тиофен-2-ил)-3-(1-(тиено[3,2-d]пиримидин-4-иламино)этил)-1H-изохромен-1-она;
 4-амино-6-((1-(4-(5-(морфолинометил)тиофен-2-ил)-1-оксо-1H-изохромен-3-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила;
 4-фенил-3-(1-(пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-иламино)этил)-1H-изохромен-1-она;
 4-фенил-3-(1-(пиридо[3,2-d]пиримидин-4-иламино)этил)-1H-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-3-(5-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-3-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она;
 N-(5-(4-амино-1-(1-(1-оксо-4-фенил-1H-изохромен-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)пиридин-3-ил)-4-фторбензолсульфонамида;
 3-(1-(4-амино-3-(5-аминопиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-3-(2-аминопиримидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-3-(6-гидроксипиперазин-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-3-(5-гидроксипиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она;
 гидрохлорида 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-ил)-1H-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-3-(5-фторпиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-3-(3-хлор-5-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-3-(5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-3-(6-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-3-(5-фтор-6-гидроксипиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-3-(5-гидрокси-6-метилпиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-3-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-3-(5-гидрокси-3-пентафторсульфанил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она;
 5-(4-амино-1-(1-(1-оксо-4-фенил-1H-изохромен-3-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)никотинитрила;
 3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(4-аминоциклогекс-1-ен-1-ил)-1H-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-3-(трифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она;
 3-(1-(2,6-диамино-9H-пурин-9-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она;
 4-фенил-3-(1-(тиено[2,3-d]пиримидин-4-иламино)этил)-1H-изохромен-1-она;
 2-амино-N-(1-(1-оксо-4-фенил-1H-изохромен-3-ил)этил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид;
 3-(1-(4-амино-3-(1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-3-(1H-индазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-изохромен-1-она;
 3-(1-(4-амино-3-(3-амино-1H-индазол-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1H-

тиламино)ацетил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(1-метилпиперидин-4-карбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(азетидин-3-карбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(1-метилазетидин-3-карбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-хлор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-гидрокси-5-(трифторметил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-хлор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-гидрокси-5-(трифторметил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(азетидин-3-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(1-(циклопропилметил)азетидин-3-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(3-(диметиламино)проп-1-ин-1-ил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(5-гидрокси-4-метилпиридин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(5-гидрокси-2-метилпиридин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(5-гидрокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-7-метил-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-7-хлор-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-хлор-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-фтор-4-фенил-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-бензил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(пиридин-2-ил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-(азетидин-3-ил)-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-изопропил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1Н-изохромен-1-она;

3-(1-(4-амино-3-(5-гидрокси-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-4-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-изохромен-1-она;

или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Применение соединения по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения расстройства, где требуется ингибирование фермента фосфоинозитид-3-киназы (PI3K).

10. Применение по п.9, где расстройство представляет собой астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), идиопатический легочный фиброз (ИЛФ).

