

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036876**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.12.30

(21) Номер заявки
201790267

(22) Дата подачи заявки
2010.11.03

(51) Int. Cl. **C07D 311/34** (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ PI3K КИНАЗЫ

(31) **2690/CHE/2009; 1429/CHE/2010;
61/364,661**

(32) **2009.11.05; 2010.05.24; 2010.07.15**

(33) **IN; IN; US**

(43) **2017.10.31**

(62) **201290209; 2010.11.03**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**РИЗЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ С.А.
(CH)**

(72) Изобретатель:
**Мутуппаланиппан Мейяппан,
Висванадха Срикант, Бабу
Говиндараджулу (IN), Ваккаланка
Сваруп Кумар В.С. (CH)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) EP-A1-0245518

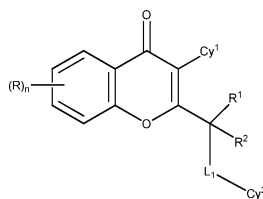
DAIA G. Elena et al. The directed lithiation of some 3-acylchromone acetals. Tetrahedron Letters 39 (1998) 1215-1218, табл. 1, последнее соединение, схема 2, соединение 6

IJIMA Ikuo et al. Synthesis utilising the β -carbonyl system. Part 5.¹ A synthesis directed towards the fungal xanthone bikaverin. Chemical Society, Letchworth, 1979, no. 12, p. 3190-3195, с. 3191, соединение 6a, 6b

US-A1-20040082638

ELLIS G.P. et al. Benzopyrones.¹ Synthesis and antiallergic properties of some N-tetrazolylcarboxamides and related compounds. Journal of Medicinal Chemistry, 1978, Vol. 21, No. 11, с. 1120-1126, табл. 1, соединение 27, 28

(57) В изобретении предложены соединения формулы (I), представляющие собой ингибиторы протеинкиназы PI3K, фармацевтические композиции, содержащие их, а также их применение.



(I)

B1**036876****036876****B1**

Настоящая заявка заявляет о приоритете предварительной заявки на патент Индии № 2690/CHE/2009 от 5 ноября 2009 г. и 1429/CHE/2010 от 24 мая 2010 г., а также предварительной заявки на патент США № 61/364661 от 15 июля 2010 г., каждая из которых включена в настоящую заявку путем ссылки.

Область техники

В настоящем изобретении представлены модуляторы протеинкиназы PI3K, фармацевтические композиции, содержащие их, а также их применение.

Уровень техники

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

В целом, протеинкиназы представляют группу структурно связанных фосфорил трансфераз, обладающих постоянной структурой и каталитическими функциями. Эти ферменты модифицируют белки путем химического присоединения фосфатных групп (фосфорилирования). Фосфорилирование включает отщепление фосфатной группы от АТФ и ковалентное присоединение ее к аминокислотам, имеющим свободную гидроксильную группу, таким как серин, треонин или тирозин. Фосфорилирование обычно приводит к функциональному изменению белка-мишени (субстрата) путем изменения ферментной активности, клеточной локализации или связи с другими белками. До 30% всех белков может быть модифицировано за счет действия киназ.

Этот класс белков классифицируется на подгруппы в зависимости от субстрата, с которым они взаимодействуют, такие как тирозинкиназа, серин/треонин киназа, гистидинкиназа и т.п. Эти белки могут также классифицироваться на основании их локализации на рецепторные тирозинкиназы (РТК) или нерецепторные тирозинкиназы.

Рецепторные тирозинкиназы (РТК) имеют внеклеточную часть, трансмембранный домен и внутриклеточную часть, тогда как нерецепторные тирозинкиназы являются полностью внутриклеточными. Сигнальная трансдукция, опосредованная рецепторными тирозинкиназами, обычно инициируется внеклеточным взаимодействием со специфическим фактором роста (лигандом) с последующей димеризацией рецептора, стимуляцией собственной активности белка тирозинкиназы и фосфорилированием аминокислотных остатков. Результирующее конформационное изменение приводит к образованию комплексов с рядом цитоплазматических сигнальных молекул и облегчает огромное количество ответов, таких как деление клеток, дифференцировка, метаболические эффекты и изменения во внеклеточной среде.

Известно, что протеинкиназы регулируют широкий ряд биологических процессов, таких как клеточный рост, выживание и дифференцировка, формирование органов и морфогенез, неоваскуляризация, восстановление и регенерация тканей. Помимо функции в нормальных тканях/органах, многие протеинкиназы также играют специализированные роли в носителе заболеваний человека, включая рак. Подмножество протеинкиназ (также упоминаемых как онкогенные протеинкиназы) при дисрегуляции могут вызывать образование и рост опухоли и вносить вклад в сохранение и прогрессию опухоли (Blume-Jensen P. et al., Nature 2001, 411(6835):355-365). Поэтому онкогенные протеинкиназы представляют собой одну из крупнейших и наиболее привлекательных групп белков-мишеней для терапевтического вмешательства и разработки лекарств.

Считается, что рецепторные и нерецепторные протеинкиназы являются привлекательными мишенями для открытия низкомолекулярных лекарств, благодаря их воздействию на клеточную физиологию и сигналинг. Поэтому дисрегуляция активности протеинкиназы приводит к изменению клеточных реакций, включая неконтролируемый рост клеток, связанный с раком. Помимо онкологических признаков, измененный киназный сигналинг вовлечен во множество других патологических заболеваний. Они включают, но не ограничиваясь этим, иммунологические заболевания, сердечнососудистые заболевания, воспалительные заболевания и дегенеративные заболевания.

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

Фосфатидилинозитол (далее используется аббревиатура PI) является одним из множества фосфолипидов, содержащихся в клеточных мембранах. В последние годы стало понятно, что PI играет важную роль во внутриклеточной сигнальной трансдукции. Клеточный сигналинг через 3'-фосфорилированные фосфоинозитиды вовлечен в различные клеточные процессы, например злокачественные преобразования, сигналинг фактора роста, воспаление и иммунитет (Rameh et al. (1999) J. Biol Chem, 274:8347-8350). Фермент, ответственный за образование этих фосфорилированных сигнальных продуктов, фосфатидилинозитол 3-киназа (также упоминаемая как киназа PI3 или PI3K), был изначально определен как вещество, обладающее активностью в отношении вирусных онкогенных белков и рецепторных тирозин-

киназ фактора роста, которые фосфорилируют фосфатидилинозитол (PI) и ее фосфорилированные производные по 3'-гидроксилу инозитольного кольца (Panayotou et al. (1992) Trends Cell Biol 2:358-60).

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

Семейство PI3K состоит из четырех различных классов: классы I, II и III являются липидкиназами, тогда как члены класса IV являются Ser/Thr протеинкиназами.

Члены класса I семейства PI3K являются димерами регуляторной и каталитической субъединиц. Семейство класса I состоит из четырех изоформ, определяемых по каталитическим субъединицам α , β , γ и δ (см. Engelman J.A., Nat Rev Genet 2006;7:606-19; Carnero A., Curr Cancer Drug Targets 2008; 8:187-98; Vanhaesebroeck B., Trends Biochem Sci 2005; 30:194-204). Класс I может быть подразделен на два под-класса: Ia, образованный комбинацией p110 α β и δ и регуляторной субъединицы (p85, p55 или p50) и Ib, образованный регуляторными субъединицами p110 γ и p101. Регуляторная субъединица p85 содержит 2 домена гомологии Src, которые связываются с фосфотирозинами и приносят присоединенную каталитическую субъединицу p110 в комплексы, расположенные в мембране вокруг рецептора. Активация PI3K индуцируется факторами роста и инсулиновым таргетингом каталитической субъединицы на мембрану, где она находится в непосредственной близости со своими субстратами, в основном, PIP2. Альтернативно, GTP-связанный Ras может связываться и активировать субъединицы p110 p85-независимым образом. Фосфоинозитид 3-киназы (PI3K) класса I являются липидкиназами, которые фосфорилируют фосфатидил-инозитидные липиды (PI) в положении D3 инозитольного кольца, с получением липидных вторичных мессенджеров (PIP). Продукты действия PI3K, в основном, PI(3,4,5)-P3 (PIP3), в очень малых количествах присутствуют в покоящихся клетках, но они быстро вырабатываются при стимуляции клетки, и включены в регуляцию нескольких биологических реакций, включая митогенез, апоптоз, везикулярный транспорт и цитоскелетную перегруппировку. Результатом повышения уровня PIP3 является активация 3-фосфоинозитид-зависимой протеинкиназы-1 и ее субстрата АКТ, которая запускает большинство биологических действий этого пути. Фосфатаза и тензиновый гомолог в хромосоме 10 (PTEN) является липидной фосфатазой, которая является основным отрицательным регулятором пути дефосфорилирования PIP3 до PI(4,5)-P2 (PIP2). Класс II проявляет способность фосфорилировать PI и PI-4 фосфат *in vitro*. Класс III, состоящий только из члена Vps34, фосфорилирует PI в положении 3 с образованием PI 3-фосфата. Vps34 участвует в транспортировке белков Гольджи, аутофагии и активации мишени рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR) за счет аминокислот (см. Backer J.M. Biochem J 2008; 410:1-17), эти классы обычно являются устойчивыми к ингибиторам PI3K класса I. Тем не менее, класс IV является важным, поскольку он включает основные белки перекрестной активности для ингибиторов класса I. Этот класс включает ферменты, участвующие в сигнальной трансдукции и реакции на повреждение ДНК, такие как mTOR, ДНК-зависимая протеинкиназа (ДНК-РК) или АТМ. Этот четвертый класс PI3K-связанных ферментов содержит каталитическое ядро, аналогичное PI3K, которое может учитываться для перекрестного ингибирования "селективными" соединениями класса I. Однако небольшие отличия, особенно в шарнирной области, и раскрытие PI3K-связанных структур могут привести к точной регуловке различных паралогических селективных членов PI3K (см. Expert Opin. Investig. Drugs (2009) 18(9): 1265-1277).

В настоящее время рассматриваются данные, показывающие, что ферменты PI3K класса Ia участвуют в онкогенезе широкого разнообразия видов рака человека, прямо или косвенно (Vivanco and Sawyers, Nature Reviews Cancer, 2002, 2, 489-501). Например, субъединица p110a усиливается в некоторых опухолях, таких как опухоль яичника (Shayesteh et al., Nature Genetics. 1999, 21: 99-102) и шейки (Ma et al., Oncogene, 2000, 19: 2739-2744). В последнее время активирование мутаций на каталитическом центре p110a связывается с различными другими опухолями, такими как опухоли колоректальной зоны, груди и легких (Samuels et al., Science, 2004, 304, 554). Мутации в p85a, связанные с опухолями, были также установлены в карциномах, таких как рак яичника и толстой кишки (Philp et al., Cancer Research, 2001, 61,

7426-7429). Помимо этих непосредственных эффектов, предполагается, что активация PI3K класса 1a участвует в онкогенных событиях, возникающих выше в сигнальных путях, например, путем лиганд-зависимой или лиганд-независимой активации рецепторных тирозинкиназ, системы GPCR или интегринов (Vara et al., *Cancer Treatment Reviews*, 2004, 30, 193-204). Примеры таких восходящих сигнальных путей включают сверхэкспрессию рецепторной тирозинкиназы Erb2 в различных опухолях, что приводит к активации PI3L-опосредованных путей (Harari et al., *Oncogene*, 2000, 19, 6102-6114) и сверхэкспрессии онкогенного Ras (Kauffmann-Zeh et al., *Nature*, 1997, 385, 544-548). Кроме того, РВК класса 1a может косвенно участвовать в онкогенезе, обусловленном различными нисходящими сигнальными событиями. Например, снижение действия фосфатазы PTEN, подавляющей опухоль, которая катализирует превращение PI(3,4,5)P3 обратно в PI(4,5)P2, связано с очень широким рядом опухолей путем дерегулирования PI3K-опосредованной выработки PI(3,4,5)P3 (Simpson and Parsons, *Exp. Cell Res.* 2001, 264, 29-41). Далее, увеличение действия других PI3K-опосредованных сигнальных событий, предположительно, способствует различным видам рака, например, путем активации Akt (Nicholson and Anderson, *Cellular Signalling*, 2002, 14, 381-395).

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

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

В недавнем обзоре Romina Marone et al. описана активация сигнального каскада PI3K, обладающая положительным действием на рост, выживание и пролиферацию клеток. Конститутивная повышающая регуляция сигналинга PI3K может обладать пагубным действием на клетки, что приводит к неконтролируемой пролиферации, усиленной миграции и росту, не зависящему от адгезии. Эти события благоприятствуют не только образованию злокачественных опухолей, но также развитию воспалительных и аутоиммунных заболеваний, что показывает роль PI3L в различных заболеваниях, включая хроническое воспаление и аллергию, сердечнососудистые заболевания, рак и метаболические нарушения (см. *Biochimica et Biophysica Acta* 1784 (2008) 159-185).

Несколько компонентов пути PI3-киназа/Akt/PTEN участвуют в онкогенезе.

Помимо рецепторных тирозинкиназ фактора роста, интегрин-зависимая клеточная адгезия и рецепторы, связанные с G-белком, активируют PI3K прямо или косвенно через молекулы адаптера. Функциональное снижение PTEN (наиболее часто мутированный ген подавления опухолей в карциноме после p53), онкогенные мутации киназы PI3 (Samuels et al. (2004) *Science* 304:554), амплификация PI3-киназы и сверхэкспрессия Akt были установлены во многих злокачественных образованиях. Кроме того, устойчивый сигналинг по пути PI3-киназа/Akt посредством стимулирования рецептора инсулин-подобного фактора роста является механизмом устойчивости к ингибиторам рецептора эпидермального фактора роста, таким как AG1478 и трастузумаб. Было обнаружено, что онкогенные мутации p110α достаточно часто встречаются при твердых опухолях толстой кишки, груди, мозга, печени, яичников, желудка, легких и головы и шеи. Аномалии PTEN обнаружены при глиобластоме, меланоме, раке простаты, эндометрия, яичников, груди, легких, головы и шеи, гепатоцеллюлярном раке и раке щитовидной железы.

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

PKC-связанная протеинкиназа, PKB, активируется PI3-киназой (Burgering et al. (1995) *Nature*, 376:599-602).

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

Ингибирование киназы PI3 класса I вызывает апоптоз, блокирует ангиогенез, индуцированный опухолью *in vivo*, и увеличивает радиочувствительность некоторых опухолей. По меньшей мере два соединения, LY294002 и вортманнин, широко используются как ингибиторы PI3-киназы. Однако эти соединения являются неспецифичными ингибиторами PI3K, поскольку они не различают четыре члена киназ PI3 класса I. Например, значения IC₅₀ вортманнина (патент США № 6703414) по отношению к каждой из различных киназ PI3 класса I находится в диапазоне 1-10 наномоль/л (нМ). LY294002 (2-(4-морфолинил)-8-фенил-4Н-1-бензопиран-4-он) является хорошо известным специфичным ингибитором киназ PI3 класса I и обладает противораковыми свойствами (Chiosis et al. (2001) *Bioorganic & Med. Chem. Lett.* 11:909-913; Vlahos et al. (1994) *J. Biol. Chem.* 269(7):5241-5248; Walker et al. (2000) *Mol. Cell* 6:909-919; Fruman et al. (1998) *Ann Rev Biochem*, 67:481-507).

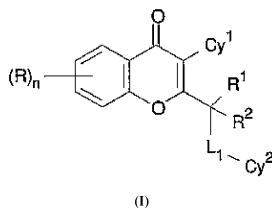
Патентная литература, относящаяся к различным группам мировых исследований, включает такие патенты и/или заявки на патент, а именно US 6608056; US 6608053; US 6838457; US 6770641; US 6653320; US 6403588; WO 2004017950; US 2004092561; WO 2004007491; WO 2004006916; WO 2003037886; US 2003149074; WO 2003035618; WO 2003034997; US 2003158212; EP 1417976; US 2004053946; JP 2001247477; JP 08175990; JP 08176070; WO 97/15658, US 7173029; US 7037915; US 6703414; WO 2006/046031; WO 2006/046035; WO 2006/046040; WO 2007/042806; WO 2007/042810; WO 2004/017950; US 2004/092561; WO 2004/007491; WO2004/006916; WO 2003/037886; US 2003/149074; WO 2003/035618; WO 2003/034997; включая US 2008/0207611 о связывающей активности p110 альфа; US 2008/0039459; US 2008/0076768; WO 2008/073785; WO 2008/070740; US20090270430A1; US2006270673 A1; WO2009129211A1; US2009 0263398A1; US20090263397A1; WO2009129259A2; US7605160; US7605155; US7608622; US20090270621; US20090270445; US20090247567A1; US7592342; US2009 0239847A1; US7595320; US20090247538A1; US20090239936A1; US7595330; US20090239859A1; WO2009117482A1; WO2009117097A1; US20090247565A1; WO2009 120094A2; US20090258852A1; US7601724; WO2009126635A1; US7601718; US7598245; US20090239859A1 US20090247554; US20090238828; WO2009114874A2; WO2009114870A2; US20090234132A1; WO2009112565A1; US20090233950A1; US20090233926A1; US7589101; WO2009111547A1; WO2009111531A1; WO2009109867A2 и WO2009105712A1.

Обзоры и исследования, касающиеся PI3K и путей родственных протеинкиназ, представлены в публикациях Pixu Liu et al. (*Nature Reviews Drug Discovery*, 2009, 8, 627-644); Nathan T. et al. (*Mol Cancer Ther.*, 2009; 8 (1) Jan., 2009); Romina Marone et al. (*Biochimica et Biophysica Acta* 1784 (2008) 159-185) и B. Markman et al. (*Annals of oncology Advance access published August 2009*). Все эти патенты и/или заявки на патент и описание литературы включены в настоящий документ путем ссылки в полном объеме для всех целей.

Несмотря на то что были достигнуты определенные успехи в области киназ и, в частности, касаемо роли, которую PI3K и родственные протеинкиназы играют в заболеваниях человека, остаются задачи, касающиеся комплексности вовлеченных мишеней, белковой структуры киназ, вопросов специфичности различных ингибиторов киназ, побочных эффектов и заданных клинических преимуществ, ожидаемых от ингибиторов PI3K. Соответственно, все еще существует неудовлетворенная и острая потребность в низкомолекулярных модуляторах киназ для регулирования и/или модулирования трансдукции киназ, в частности, PI3K и родственных протеинкиназ, для лечения заболеваний и нарушений, связанных с киназа-опосредованными событиями.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются полезными как модуляторы протеинкиназы PI3K и, в частности, ингибиторами PI3K. В одном варианте соединения настоящего изобретения имеет формулу



или его фармацевтически приемлемая соль, где
в каждом случае R независимо выбран из водорода, галогена, $-OR^a$, или замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила;

R^1 и R^2 могут быть одинаковыми или различными, и они независимо выбраны из водорода, галогена и замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила;

Cy^1 является моноциклическим замещенным или незамещенным C_{6-12} арилом;

Cy^2 выбран из замещенного или незамещенного C_{6-12} арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

L_1 представляет собой $-S(=O)_q-$ или $-NR^a-$;

в каждом случае R^a представляет собой водород, или замещенный или незамещенный (C_{1-6}) алкил;

p является целым числом от 1 до 4 и

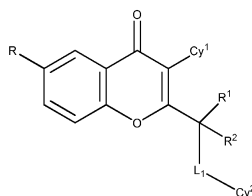
q равен 0, 1 или 2,

причем термин "замещенный" относится к замещению любым из или любой комбинацией из следующих заместителей, которые независимо выбраны из гидроксид, галогена, карбоксила, циано, нитро, оксо ($=O$), тио ($=S$), (C_{1-8}) алкила, (C_{1-8}) алкокси, (C_{2-10}) алкенила, (C_{2-12}) алкинила, (C_{6-20}) арила, (C_{6-20}) арил (C_{1-8}) алкила, (C_{3-12}) циклоалкила, (C_{3-12}) циклоалкил (C_{1-8}) алкила, (C_{3-8}) циклоалкенила, (C_{3-8}) циклоалкенил (C_{1-8}) алкила, гетероарила, гетероарил (C_{1-8}) алкила, гетероцикла, гетероцикл (C_{1-8}) алкила, гуанидина, $-COOR^x$, $-C(O)R^x$, $-C(S)R^x$, $-C(O)NR^xR^y$, $-C(O)ONR^xR^y$, $-NR^yR^z$, $-NR^xCONR^yR^z$, $-N(R^x)SOR^y$, $-N(R^x)SO_2R^y$, $-(=N-N(R^x)R^y)$, $-NR^xC(O)OR^y$, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(O)R^y$, $-NR^xC(S)R^y$, $-NR^xC(S)NR^yR^z$, $-SONR^xR^y$, $-SO_2NR^xR^y$, $-OR^x$, $-OR^xC(O)NR^yR^z$, $-OR^xC(O)OR^y$, $-OC(O)R^x$, $-OC(O)NR^xR^y$, $-R^xNR^yC(O)R^z$, $-R^xOR^y$, $-R^xC(O)OR^y$, $-R^xC(O)NR^yR^z$, $-R^xC(O)R^x$, $-R^xOC(O)R^y$, $-SR^x$, $-SOR^x$, $-SO_2R^x$ и $-ONO_2$, где (i) R^x , R^y и R^z в каждой из вышеперечисленных групп выбраны из водорода, (C_{1-8}) алкила, (C_{1-8}) алкокси, (C_{2-10}) алкенила, (C_{2-12}) алкинила, (C_{6-20}) арила, (C_{6-20}) арил (C_{1-8}) алкила, (C_{3-12}) циклоалкила, (C_{3-12}) циклоалкил (C_{1-8}) алкила, (C_{3-8}) циклоалкенила, (C_{3-8}) циклоалкенил (C_{1-8}) алкила, гетероарила, гетероарил (C_{1-8}) алкила, гетероцикла, гетероцикл (C_{1-8}) алкила, или любые два из R^x , R^y и R^z могут быть объединены с образованием насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое может включать один или более гетероатомов, независимо выбранных из O, S и NR^x , где R^x представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

"гетероарил" относится к 5-14-членному ароматическому кольцу, имеющему один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S; и

"гетероцикл" относится к 3-15-членному неароматическому кольцу, имеющему один или более атомов, выбранных из N, O и S.

Другой вариант является соединением, имеющим формулу (I-A)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

в каждом случае R независимо выбран из водорода, галогена, $-OR^a$, CN, замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила;

R^1 и R^2 могут быть одинаковыми или различными, и они независимо выбраны из водорода, галогена и замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила;

Cy^1 является моноциклическим замещенным или незамещенным C_{6-12} арилом;

Cy^2 выбран из замещенного или незамещенного гетероарила;

L_1 представляет собой $-S(=O)_q-$ или $-NR^a-$;

в каждом случае R^a представляет собой водород, или замещенный или незамещенный (C_{1-6}) алкил;

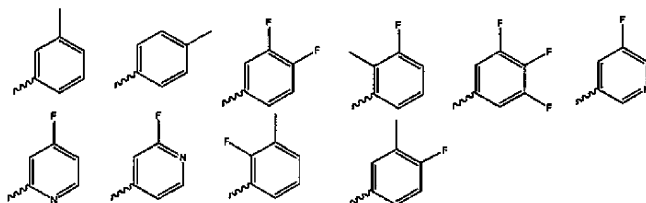
q равен 0, 1 или 2.

Другой вариант является соединением, имеющим формулу (I), (I-A), где R выбран из водорода, галогена, замещенного или незамещенного C₁₋₆ алкила или OR^a.

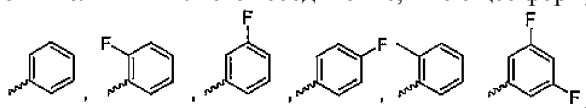
Другой вариант является соединением, имеющим формулу (I), (I-A), где R выбран из водорода, галогена или OR^a.

Дополнительно предпочтительным является соединение, имеющее формулу (I), (I-A), где Cu^1 выбран из замещенного или незамещенного C_{6-12} арила.

Иллюстративные примеры необязательно замещенных групп Su^1 включают группы, представленные ниже



Дополнительно предпочтительным является соединение, имеющее формулу (I), где Su^1 выбран из



Дополнительно предпочтительным является соединение, имеющее формулу (I), где Su^1 является замещенным или незамещенным фенилом.

Дополнительно предпочтительным является соединение, имеющее формулу (I), где Su^1 является замещенным фенилом.

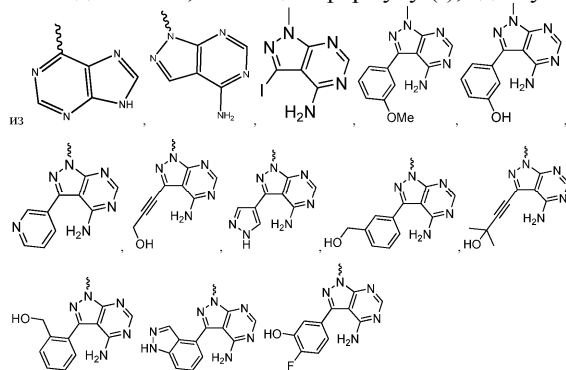
Дополнительно предпочтительным является соединение, имеющее формулу (I), где Cu^1 является 2-метилфенилом или 3-фторфенилом.

Другой вариант является соединением, имеющим формулу (I), где R^1 и R^2 независимо представляют водород или замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил.

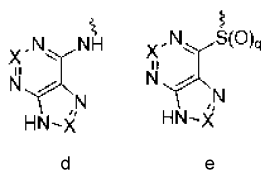
Другой вариант является соединением, имеющим формулу (I), где L_1 выбран из $-S(=O)_q-$ или $-NR^a-$.

Другой вариант является соединением, имеющим формулу (I), где q равен 0.

Другой вариант является соединением, имеющим формулу (I), где Cu^2 выбран



Другой вариант является соединением, имеющим формулу (I), где Su^1 выбран из

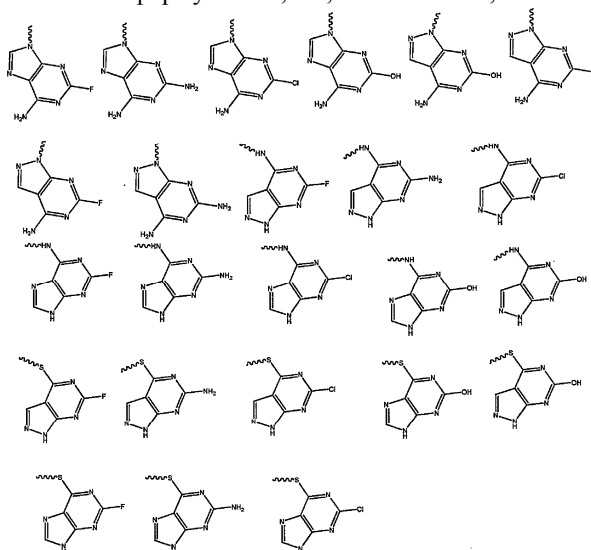


где X является CR^3 и

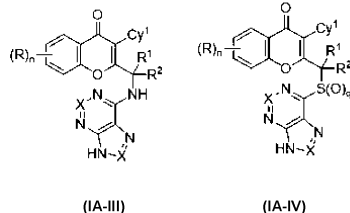
R³ независимо выбран из водорода, гидроксигруппы, галогена, карбоксила, циано, нитро, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкиенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкиенила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного гетероциклилалкильного кольца, замещенного или незамещенного гетероарилалкила, замещенного или незамещенного гетероциклического кольца, замещенного или незамещенного гуанидина, -COOR^x, -C(O)R^x, -C(S)R^x, -C(O)NR^xR^y, -C(O)ONR^xR^y, -NR^yR^z, -NR^xCONR^yR^z, -N(R^x)SOR^y, -N(R^x)SO₂R^y, -(=N-N(R^x)R^y), -NR^xC(O)OR^y, -NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -NR^xC(S)R^y, -NR^xC(S)NR^yR^z, -SONR^xR^y, -SO₂NR^xR^y, -OR^x, -OR^xC(O)NR^yR^z, -OR^xC(O)OR^y, -OC(O)R^x, -OC(O)NR^xR^y.

$-R^xNR^yC(O)R^z$, $-R^xOR^y$, $-R^xC(O)OR^y$, $-R^xC(O)NR^yR^z$, $-R^xC(O)R^x$, $-R^xOC(O)R^y$, $-SR^x$, $-SOR^x$, $-SO_2R^x$, $-ONO_2$, где R^x , R^y и R^z в каждой из вышеперечисленных групп могут быть водородом, замещенным или незамещенным алкилом, замещенным или незамещенным алкокси, замещенным или незамещенным алкенилом, замещенным или незамещенным алкинилом, замещенным или незамещенным арилом, замещенным или незамещенным арилалкилом, замещенным или незамещенным циклоалкилом, замещенным или незамещенным циклоалкенилом, замещенным или незамещенным амином, замещенным или незамещенным арилом, замещенным или незамещенным гетероарилом, замещенным гетероциклилалкильным кольцом, замещенным или незамещенным гетероарилалкилом или замещенным или незамещенным гетероциклическим кольцом, или любые два из R^x , R^y и R^z могут объединяться с образованием замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое может необязательно включать гетероатомы, которые могут быть одинаковыми или различными, и выбраны из O, NR^x или S.

Например, Su^2 , представленный формулами a, b c, d или e выше, может быть



Другой вариант является соединением, имеющим формулу (IA-III) или (IA-IV).



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R в каждом случае независимо выбран из водорода, галогена, $-OR^a$, CN, замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила;

R^1 и R^2 могут быть одинаковыми или различными и независимо выбраны из водорода, галогена и замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила;

Su^1 является моноциклической группой, выбранной из замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенной или незамещенной гетероциклической группы, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

в каждом случае X независимо выбран из CR^3 или N;

в каждом случае R^3 независимо выбран из водорода, гидроксид, галогена, карбоксила, циано, нитро, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного арилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенилалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного гетероарилалкила, замещенного или незамещенного гетероциклического кольца, замещенного гетероциклилалкильного кольца, замещенного или незамещенного гуанидина, $-COOR^x$, $-C(O)R^x$, $-C(S)R^x$, $-C(O)NR^xR^y$, $-C(O)ONR^xR^y$, $-NR^yR^z$, $-NR^xCONR^yR^z$, $-N(R^x)SOR^y$, $-N(R^x)SO_2R^y$, $-(=N-N(R^x)R^y)$, $-NR^xC(O)OR^y$, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(O)R^y$, $-NR^xC(S)R^y$, $-NR^xC(S)NR^yR^z$, $-SONR^xR^y$, $-SO_2NR^xR^y$, $-OR^x$, $-OR^xC(O)NR^yR^z$, $-OR^xC(O)OR^y$, $-OC(O)R^x$, $-OC(O)NR^xR^y$, $-R^xNR^yC(O)R^z$, $-R^xOR^y$, $-R^xC(O)OR^y$, $-R^xC(O)NR^yR^z$, $-R^xC(O)R^x$, $-R^xOC(O)R^y$, $-SR^x$, $-SOR^x$, $-SO_2R^x$ и $-ONO_2$, где R^x , R^y и R^z в каждой из вышеперечисленных групп может быть водородом, замещенным или незамещенным алкилом, замещенным или незамещенным алкокси, замещенным или незамещенным алкенилом, замещенным или незамещенным алкинилом, замещенным или незамещенным арилом, замещенным или незамещенным арилалкилом, замещенным или незамещенным циклоалкилом, замещенным или незамещенным циклоалкенилом, замещенным или незамещенным амином, замещенным или незамещенным арилом, замещенным или незамещенным гетероарилом, замещенным гетероциклилалкильным кольцом, замещенным или незамещенным гетероарилалкилом или замещенным или незамещенным гетероциклическим кольцом, или любые два из R^x , R^y и R^z могут объединяться с образованием замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое может необязательно включать гетероатомы, которые могут быть одинаковыми или различными, и выбраны из O, NR^x или S.

алкинилом, замещенным или незамещенным арилом, замещенным или незамещенным арилалкилом, замещенным или незамещенным циклоалкилом, замещенным или незамещенным циклоалкилалкилом, замещенным или незамещенным циклоалкенилом, замещенным или незамещенным гетероарилом, замещенным или незамещенным гетероарилалкилом, замещенным или незамещенным гетероциклическим кольцом, замещенным или незамещенным гетероциклилалкильным кольцом или замещенным или незамещенным амином, или любые два из R^x , R^y и R^z могут объединяться с образованием замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое может необязательно включать гетероатомы, которые могут быть одинаковыми или различными, и выбраны из O, NR^x (например, R^x может быть водородом или замещенным или незамещенным алкилом) или S;

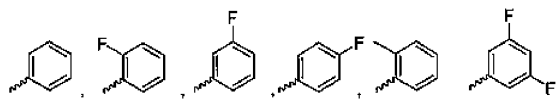
p является целым числом от 1 до 4 и

q равен 0, 1 или 2.

Другой вариант является соединением, имеющим формулу (IA-III) или (IA-IV), где R выбран из водорода, галогена, замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила или OR^a .

Другой вариант является соединением, имеющим формулу (IA-III) или (IA-IV), где R выбран из водорода, галогена или OR^a .

Другой вариант является соединением, имеющим формулу (IA-III) или (IA-IV), где Cy^1 выбран из

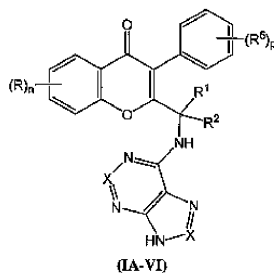


Другой вариант является соединением, имеющим формулу (IA-III) или (IA-IV), где p равен 1.

Другой вариант является соединением, имеющим формулу (IA-III) или (IA-IV), где R^1 и R^2 независимо представляют водород или замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил.

Другой вариант является соединением, имеющим формулу (IA-III) или (IA-IV), где X является CR^3 , и в каждом случае R^3 независимо является водородом, галогеном, гидроксильной группой или NH_2 .

Другой вариант является соединением формулы (IA-VI)



или его фармацевтически приемлемой солью, где

R , R^1 , R^2 и X являются такими, как определено выше, в отношении формул (I) и (IA-III);

в каждом случае R^5 является водородом, C_{1-6} алкилом или галогеном и

p равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

Другой вариант является соединением, имеющим формулу (IA-VI), где p равен 0.

Другой вариант является соединением, имеющим формулу (IA-VI), где p равен 1, и R является галогеном (таким как фтор).

Другой вариант является соединением, имеющим формулу (IA-VI), где p равен 0.

Другой вариант является соединением, имеющим формулу (IA-VI), где p равен 1, и R^5 является 3-фтором или 2-метилом.

Другой вариант является соединением, имеющим формулу (IA-VI), где R^1 является метилом, а R^2 является водородом.

Другой вариант является соединением, имеющим формулу (IA-VI), где R^1 является этилом, а R^2 является водородом.

Другой вариант является соединением, имеющим формулу (IA-VI), где R^1 и R^2 являются водородом.

Другой вариант является соединением, имеющим формулу (IA-VI), где в каждом случае X независимо выбран из C-H, C-F, C-Cl, C- NH_2 или C-OH.

Дополнительно предпочтительным является соединение формулы (IA-VI), где X является C-H.

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

2-((9H-Пурин-6-илтио)метил)-3-фенил-4H-хромен-4-он;

2-((9H-Пурин-6-илтио)метил)-6-бром-3-фенил-4H-хромен-4-он;

2-(1-(9H-Пурин-6-илтио)этил)-6-бром-3-фенил-4H-хромен-4-он;

(S)-2-(1-(9H-пурин-6-иламино)этил)-6-бром-3-фенил-4H-хромен-4-он;

2-((9H-пурин-6-иламино)метил)-6-бром-3-фенил-4H-хромен-4-он;

2-((9H-пурин-6-иламино)метил)-3-фенил-4H-хромен-4-он;

2-((9Н-пурин-6-иламино)метил)-3-(2-фторфенил)-4Н-хромен-4-он;
 2-((9Н-пурин-6-иламино)метил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он;
 (S)-2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он;
 (R)-2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он;

(S)-2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-6-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-он;

(S)-2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-3-фенил-4Н-хромен-4-он;

(S)-2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он;

2-((9Н-пурин-6-иламино)метил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он;

2-((9Н-пурин-6-иламино)метил)-6-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-он;

(R)-2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он;

6-Фтор-3-(3-фторфенил)-2-(1-(4-метоксифениламино)этил)-4Н-хромен-4-он;
 и их фармацевтически приемлемые соли.

Таблица 1

При мер	Структура	При мер	Структура	При мер	Структура	При мер	Структура
1		9		18		27	
2		10		18a		28	
2a		11		19		29	
3		12		20		30	
4		13		21		31	
4a		14		22		32	
5		15		23		33	
6		16		24		34	
7		17		25		35	
8		17a		26		36	

37		47		56		59	
38		48		57		60	
39		49		57a		61	
40		50		57b		62	
41		51		57c		63	
42		51a		57d		64	
43		52		57e		65	
44		53		57f		66	
45		54		57g		66a	
46		55		58		67	
68		77		86		93	

69		78		86a		94	
70		79		87		95	
71		80		88		95a	
72		81		88a		96	
73		82		89		96a	
74		82a		90		97	
75		83		90a		98	
76		84		91		99	
76a		85		92		100	

101		110		120a		128	
102		111		121		129	
102a		112		121a		130	
103		113		122		131	
104		114		123		132	
105		115		124		133	
106		116		125		134	
107		117		126		135	
107a		118		126a		136	

108		119		127		137	
109		120		127a		138	
139		149		159		169	
140		150		160		170	
141		151		161		171	
142		152		162		172	
143		153		163		173	
144		154		164		174	
145		155		165		175	
146		156		166		176	
147		157		167		177	
148		158		168		178	
179							

Другой вариант настоящего изобретения является способом ингибирования PI3K у пациента путем введения этому пациенту эффективного количества, по меньшей мере, одного соединения настоящего изобретения (например, соединения формулы (I), (IA-III), (IA-IV), или (IA-VI), как определено выше).

Другой вариант настоящего изобретения является способом лечения пролиферативного заболевания путем моделирования протеинкиназы (такой как PI3K) введением пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества, по меньшей мере, одного соединения настоящего изобретения. В

одном варианте соединения настоящего изобретения ингибирует протеинкиназу (такую как PI3K).

Другой вариант настоящего изобретения является способом лечения пролиферативного заболевания путем моделирования протеинкиназы (такой как PI3K) введением пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества, по меньшей мере, одного соединения настоящего изобретения, в комбинации (одновременно или последовательно), по меньшей мере, с одним другим противораковым средством. В одном варианте соединения формулы (I), (IA-III), (IA-IV), или (IA-VI) ингибирует протеинкиназу (такую как PI3K).

Более конкретно, соединения формулы (I), (IA-III), (IA-IV), или (IA-VI) и их фармацевтически приемлемые сложные эфиры или соли могут вводиться для лечения, предупреждения и/или облегчения заболеваний или нарушений, опосредованных PI3K и родственными протеинкиназами, включая, но не ограничиваясь этим, рак и другие пролиферативные заболевания или нарушения.

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

карциному, включая карциному мочевого пузыря, груди, толстой кишки, почек, печени, легких, включая мелкоочечный рак легких, пищевода, желчного пузыря, яичников, поджелудочной железы, желудка, шейки матки, щитовидной железы, простаты и кожи, включая карциному сквамозных клеток;

гемопэтические опухоли лимфоидной линии, включая лейкемию, острый лимфоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, лимфому В-клеток, лимфому Т-клеток, лимфому Ходжкина, лимфому Неходжкина, лимфому волосковых клеток и лимфому Буркетта;

гемопэтические опухоли миелоидной линии, включая острую и хроническую миелогенную лейкемию, миелодиспластический синдром и промиелоцитарную лейкемию;

опухоли мезенхимального происхождения, включая фибросаркому рабдомиосаркому;

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

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

За счет ключевой роли протеинкиназ в регуляции клеточной пролиферации в целом, ингибиторы протеинкиназы настоящего изобретения могут действовать как обратимые цитостатические агенты, которые могут быть полезными для лечения любых болезненных процессов, которые характеризуются аномальной клеточной пролиферацией, например доброкачественной гиперплазии предстательной железы, наследственного аденоматозного полипоза, нейро-фиброматоза, атеросклероза, фиброза легких, артрита, псориаза, гломерулонефрита, рестеноза после ангиопластики или сосудистой хирургии, гипертрофического формирования рубца, воспалительных заболеваний кишечника, отторжения при трансплантации, эндотоксического шока и грибковых инфекций.

Соединения настоящего изобретения, как модуляторы апоптоза, являются полезными для лечения рака (включая, но не ограничиваясь этим, вышеупомянутые типы), вирусных инфекций (включая, но не ограничиваясь этим, вирус герпеса, поксвируса, вирус Эпштейна-Барра, вирус Синдбиса и аденовирусы), профилактики развития СПИДа у ВИЧ-инфицированных лиц, аутоиммунных заболеваний (включая, но не ограничиваясь этим, системную красную волчанку, волчанку, аутоиммунный гломерулонефрит, ревматоидный артрит, псориаз, воспалительные заболевания кишечника и аутоиммунный сахарный диабет), нейродегенеративных заболеваний (включая, но не ограничиваясь этим, болезнь Альцгеймера, деменцию, связанную со СПИДом, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, пигментный ретинит, спинальную мышечную атрофию и мозжечковую дегенерацию), миелодиспластического синдрома, апластической анемии, ишемической травмы, связанной с инфарктом миокарда, инсульта и реперфузии, аритмии, атеросклероза, заболеваний печени, вызванных токсинами или алкоголем, гематологических заболеваний (включая, но не ограничиваясь этим, хроническую анемию и апластическую анемию), дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата (включая, но не ограничиваясь этим, остеопороз и артрит), аспирином-чувствительного риносинусита, муковисцидоза, рассеянного склероза, болезни почек и боли при раке.

Соединения настоящего изобретения могут модулировать уровень синтеза клеточной РНК и ДНК. Поэтому эти агенты являются полезными для лечения вирусных инфекций (включая, но не ограничиваясь этим, ВИЧ, вирус папилломы человека, вирус герпеса, поксвируса, вирус Эпштейна-Барра, вирус Синдбиса и аденовируса).

Соединения настоящего изобретения являются полезными для химиопрофилактики рака. Химиопрофилактика определяется как замедление развития инвазивного рака путем блокирования иницирующих мутагенных событий или путем блокирования развития предраковых клеток, которые являются уже поврежденными, или ингибирование рецидива опухоли. Эти соединения также являются полезными для замедления ангиогенеза опухоли и метастаза. Один вариант настоящего изобретения является способом ингибирования ангиогенеза опухоли или метастаза у нуждающегося пациента путем введения эффективного количества одного или более соединений настоящего изобретения.

Другой вариант настоящего изобретения является способом лечения заболеваний, связанных с иммунной системой (например, аутоиммунных заболеваний), заболеваний или нарушений, включающих

воспаление (например, астмы, хронического обструктивного заболевания легких, ревматоидного артрита, воспалительного заболевания кишечника, гломерулонефрита, нейровоспалительных заболеваний, рассеянного склероза, увеита и нарушений иммунной системы), рака и других пролиферативных заболеваний, заболевания или нарушения печени, заболевания или нарушения почек. Этот способ включает введение эффективного количества одного или более соединений настоящего изобретения.

Примеры иммунных нарушений включают псориаз, ревматоидный артрит, васкулиты, воспалительное заболевание кишечника, дерматит, остеоартрит, бронхиальную астму, воспалительные заболевания мышц, аллергический ринит, вагинит, интерстициальный цистит, склеродермию, остеопороз, экзему, отторжение аллогенных или ксеногенных трансплантатов (органов, костного мозга, стволовых клеток и других клеток и тканей), заболевание "трансплантат против хозяина", системную красную волчанку, воспалительные заболевания, диабет I типа, легочный фиброз, дерматомиозит, синдром Шегрена, тиреоидит (например, Хасимото и аутоиммунный тиреоидит), миастению, аутоиммунную гемолитическую анемию, рассеянный склероз, муковисцидоз, хронический рецидивирующий гепатит, первичный билиарный цирроз печени, аллергический конъюнктивит и аллергический дерматит.

В одном варианте соединения, описанные в настоящем документе, используются в качестве иммуносуппрессантов для предотвращения отторжения трансплантата, отторжения аллогенных или ксеногенных трансплантатов (органы, костный мозг, стволовые клетки, другие клетки и ткани) и/или заболевания "трансплантат против хозяина". В других вариантах отторжение трансплантата является результатом пересадки ткани или органа. В дополнительных вариантах заболевание "трансплантат против хозяина" является результатом пересадки костного мозга или стволовых клеток. Один вариант является способом предотвращения или снижения риска отторжения трансплантата, отторжения аллогенного или ксеногенного трансплантата (органа, костного мозга, стволовых клеток, других клеток и тканей) или заболевания "трансплантат против хозяина" путем введения эффективного количества одного или более соединений настоящего изобретения.

Соединения настоящего изобретения являются также полезными в комбинации (при совместном или последовательном введении) с известными противораковыми способами лечения, такими как лучевая терапия, или с цитостатическими или цитоксическими или противораковыми средствами, такими как, например, но не ограничиваясь этим, ДНК-взаимодействующие средства, такие как цисплатин или доксорубин; ингибиторы топоизомеразы II, такие как этопозид; ингибиторы топоизомеразы I, такие как СРТ-11 или топотекан; тубулин-взаимодействующие средства, такие как паклитаксел, доцетаксел или эпотилоны (например, иксабепилон), природного или синтетического происхождения; гормональными средствами, такими как тамоксифен; ингибиторами тимидилат синтазы, такими как 5-фторурацил; и антиметаболитами, такими как метотрексат, другими ингибиторами тирозинкиназы, такими как Iressa и OSI-774; ингибиторами ангиогенеза; ингибиторами EGF; ингибиторами VEGF; ингибиторами CDK; ингибиторами SRC; ингибиторами c-Kit; ингибиторами Her1/2 и моноклональными антителами, направленными против рецепторов фактора Роста, такими как эрбитукс (EGF) и герцептин (Her2), а также другими модуляторами протеинкиназы.

Соединения настоящего изобретения также полезны в комбинации (при совместном или последовательном введении) с одним или более стероидных противовоспалительных лекарств, нестероидных противовоспалительных лекарств (NSAID) или иммуноселективных противовоспалительных производных (ImSAID).

В настоящем изобретении дополнительно представлена фармацевтическая композиция, включающая одно или более соединений настоящего изобретения (таких как соединения, имеющие формулу (I), IA-III), (IA-IV), (IA-VI), вместе с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтическая композиция может дополнительно включать один или более активных компонентов, идентифицированных выше, таких как другие противораковые средства. В одном варианте фармацевтическая композиция включает терапевтически эффективное количество одного или более соединений формулы (I), (IA-III), (IA-IV), или (IA-VI).

Другой вариант является способом лечения лейкоза у нуждающегося пациента путем введения терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения. Например, соединения настоящего изобретения являются эффективными для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), неходжкинской лимфомы (NHL), острого миелоидного лейкоза (AML), множественной миеломы (MM), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL) и незаживающей неходжкинской лимфомы (I-NHL).

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

Подробное описание

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

Термин "алкил" относится к углеводородному радикалу прямого или разветвленного строения, со-

стоящему только из атомов углерода и водорода, не содержащему ненасыщенности, имеющему от одного до восьми атомов углерода, и который присоединен к остальной части молекулы посредством одинарной связи, например метил, этил, н-пропил, 1-метилэтил (изопропил), н-бутил, н-пентил и 1,1-диметилэтил (трет-бутил). Термин "(C₁₋₆) алкил" относится к алкильной группе, как определено выше, имеющей до 6 атомов углерода.

Термин "алкенил" относится к алифатической углеводородной группе, содержащей двойную углерод-углеродную связь, и который может иметь прямую или разветвленную цепь, имеющую от 2 до 10 атомов углерода, например этенил, 1-пропенил, 2-пропенил (аллил), изопропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил и 2-бутенил. Термин "(C₂₋₆) алкенил" относится к алкенильной группе, как определено выше, имеющей до 6 атомов углерода.

Термин "алкинил" относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, имеющему, по меньшей мере, одну тройную углерод-углеродную связь, и имеющему от 2 до 12 атомов углерода (предпочтительными являются радикалы, имеющие от 2 до 10 атомов углерода), например этинил, пропинил и бутинил. Термин "(C₂₋₆) алкинил" относится к алкинильной группе, как определено выше, имеющей до 6 атомов углерода.

Термин "алкокси" обозначает алкильную, циклоалкильную или циклоалкилалкильную группу, как определено выше, присоединенную через кислородный мостик к остальной части молекулы. Термин "замещенный алкокси" относится к алкоксигруппе, в которой алкильная составляющая является замещенной (т.е. -О-(замещенный алкил), где термин "замещенный алкил" является таким же, как определено выше для "алкила". Например, "алкокси" относится к группе -О-алкил, включающей от 1 до 8 углеродных атомов прямого, разветвленного, циклического строения и их комбинаций, присоединенной к исходной структуре через кислород. Примеры включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси, циклопропилокси и циклогексилокси.

Термин "циклоалкил" обозначает неароматическую моно- или мультициклическую кольцевую систему, имеющую от 3 до 12 атомов углерода, такую как циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Примеры мультициклических циклоалкильных групп включают пергидронафтиловую, адамантиловую и норборниловую группу, мостиковые циклические группы и спиробициклические группы, например спиро(4,4)нон-2-ил. Термин "(C₃₋₈) циклоалкил" относится к циклоалкильной группе, как определено выше, имеющей до 8 атомов углерода.

Термин "циклоалкилалкил" относится к циклическому содержащему кольцо радикалу, содержащему от 3 до 8 атомов углерода, напрямую присоединенных к алкильной группе, которая затем присоединена к основной структуре любым углеродом в алкильной группе, что приводит к образованию стабильной структуры, такой как циклопропилметил, циклобутилэтил и циклопентилэтил.

Термин "циклоалкенил" относится к циклическому содержащему кольцо радикалу, содержащему от 3 до 8 атомов углерода, по меньшей мере, с одной двойной углерод-углеродной связью, такому как циклопропенил, циклобутенил и циклопентенил. Термин "циклоалкенилалкил" относится к циклоалкенильной группе, напрямую присоединенной к алкильной группе, которая затем присоединяется основной структуре по любому углероду алкильной группы, что приводит к образованию устойчивой структуры.

Термин "арил" относится к ароматическому радикалу, имеющему от 6 до 20 атомов углерода, такому как фенил, нафтил, тетрагидронафтил, инданил и бифенил.

Термин "арилалкил" относится к ариловой группе, как определено выше, напрямую связанной с алкильной группой, как определено выше, например -CH₂C₆H₅ и -C₂H₅C₆H₅.

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

Термин "гетероциклил" относится к гетероциклическому кольцевому радикалу, как определено выше. Гетероциклический кольцевой радикал может быть присоединен к основной структуре через любой гетероатом или атом углерода, что приводит к созданию устойчивой структуры.

Термин "гетероциклилалкил" относится к гетероциклическому кольцевому радикалу, как определено выше, напрямую связанному с алкильной группой. Гетероциклилалкильный радикал может быть присоединен к основной структуре через атом углерода алкильной группы, что приводит к образованию устойчивой структуры. Примеры таких гетероциклоалкильных радикалов включают, не ограничиваясь, диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидро-

Термин "гало", "галид" или, альтернативно, "галоген" означает фтор, хлор, бром или йод. Термины "галоалкил", "галоалкенил", "галоалкинил" и "галоалкокси" включают алкильные, алкенильные, алкинильные и алкоксиструктуры, которые замещены одной или более галогрупп или их комбинацией. На-

пример, термины "фторалкил" и "фторалкокси" включают галоалкильные и галоалкоксигруппы, соответственно, в которых галогеном является фтор.

Термин "защитная группа" или "PG" относится к заместителю, который используется для блокировки или защиты определенной функциональной группы. Другие функциональные группы соединения могут остаться активными. Например, "защитная группа для аминогруппы" является заместителем, прикрепленным к аминогруппе, блокирующим или защищающим аминную функциональность соединения. Применимые защитные группы для аминогрупп включают, но не ограничиваясь этим, ацетил, трифтор-ацетил, трет-бутоксикарбонил (BOC), бензилоксикарбонил (CBz) и 9-фторенилметиленоксикарбонил (Fmoc). Аналогично, "защитная группа для гидроксигруппы" относится к заместителю гидроксигруппы, который блокирует или защищает гидроксильную функциональность. Подходящие защитные группы для гидроксигрупп включают, но не ограничиваясь этим, ацетил и силлил. Термин "защитная группа для карбоксигруппы" относится к заместителю карбоксигруппы, который блокирует или защищает карбоксильную функциональность. Подходящие защитные группы для карбоксигрупп включают, но не ограничиваясь этим, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$, цианозтил, 2-(триметилсиллил)этил, 2-(триметилсиллил)этоксиметил, 2-(п-толуолсульфонил)этил, 2-(п-нитрофенилсульфенил)этил, 2-(дифенилфосфино)этил и нитроэтил. Общее описание защитных групп и их применение описано в книге T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

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

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

"Уходящая группа или атом" является любой группой или атомом, которые в условиях реакции отщепляются от исходного материала, промотируя реакцию на заданном центре. Подходящими примерами таких групп, если не указано иное, являются атомы галогенов, мезилокси, п-нитробензолсульфонилокси и тозилокси группы.

Термин "пролекарство" относится к соединениям, которые являются неактивными промежуточными веществами соединений, которые превращаются в свою активную форму в организме в ходе нормальных метаболических процессов. Разработка пролекарства обсуждается, главным образом, в публикации Hardma, et al. (Eds.), Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed., с. 11-16 (1996). Детальное рассмотрение представлено в публикациях Higuchi, et al., *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14, ASCD Symposium Series, и Roche (ed.), *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987). Для примера, пролекарства могут превращаться в фармакологически активную форму путем гидролиза, например, сложноэфирной или амидной связи, с образованием или предоставлением функциональной группы у конечного продукта. Пролекарства могут быть разработаны так, чтобы реагировать с эндогенными соединениями с образованием водорастворимых конъюгатов, что дополнительно усиливает фармакологические свойства этого соединения, например увеличивает циркуляторный период полувыведения. Альтернативно, пролекарства могут быть разработаны так, чтобы подвергаться ковалентной модификации по функциональной группе, например, с глюкоуроновой кислотой, сульфатом, глютатионом, аминокислотами или ацетатом. Полученный конъюгат может быть инактивирован или экскретирован с мочой, или обладать большим действием по сравнению с исходным соединением. Высокомолекулярные конъюгаты также могут экскретироваться с желчью, подвергаясь ферментативному расщеплению, и выделяться обратно в кровоток, таким образом, эф-

фективно увеличивая биологический период полувыведения исходного введенного соединения.

Термин "сложный эфир" относится к соединениям, которые образованы по реакции между кислотой и спиртом с отщеплением воды. Сложный эфир может быть представлен общей формулой $RCOOR'$.

Предполагается, что эти пролекарства и сложные эфиры также охватываются настоящим изобретением.

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

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

Фармацевтически приемлемые соли, образующие часть настоящего изобретения, включают соли, полученные из неорганических оснований, таких как Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn и Mn; соли органических оснований, такие, как N,N'-диэтилэтилендиамин, глюкамин, триэтиламин, холин, гидроксид, дициклогексиламин, метформин, бензиламин, триалкиламин и тиамин; хиральные основания, такие как алкилфениламин, глицинол и фенил глицинол; соли природных аминокислот, такие, как глицин, аланин, валин, лейцин, изолейцин, норлейцин, тирозин, цистин, цистеин, метионин, пролин, гидроксипролин, гистидин, омитин, лизин, аргинин и серин; четвертичные аммониевые соли соединений настоящего изобретения с алкилгалогенидами или алкилсульфатами, такие как MeI and $(Me)_2SO_4$; неприродных аминокислот, таких, как D-изомеры или замещенные аминокислоты; гуанидина или замещенного гуанидина, где заместители выбраны из нитро, amino, алкила, алкенила, алкинила, аммония, или замещенные аммониевые соли и алюминиевые соли. Соли могут включать соли присоединения кислот, где это уместно, которые являются сульфатами, нитратами, фосфатами, перхлоратами, боратами, гидрогалогенидами, ацетатами, тартратами, малеатами, цитратами, фумаратами, сукцинатами, пальмитатами, метансульфонатами, бензоатами, салицилатами, бензолсульфонатами, аскорбатами, глицерофосфатами и кетоглутаратами.

Если для физических свойств, таких как молекулярный вес, или для химических свойств, таких как химическая формула, используется диапазон, то подразумеваются включенными все комбинации и подкомбинации диапазонов и конкретных вариантов. Термин "около" при упоминании числа или числового диапазона означает, что число или числовой диапазон упоминается в приближении относительно экспериментальной вариативности (или в пределах статистической экспериментальной ошибки), и поэтому число или числовой диапазон могут варьировать, например, от 1 до 15% от указанного числа или числового диапазона. Термин "включение" (и родственные термины, такие как "включают" или "включает", или "имеет", или "содержит") включает те варианты, например вариант любой композиции вещества, композиции, способа или процесса и т.п., который "состоит из" или "состоит, в основном, из" указанных характеристик.

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

Используемые в настоящем документе аббревиатуры имеют обычное значение в рамках химической и биологической наук.

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

Термины "совместное введение", "введение в комбинации с" и другие грамматические эквиваленты, используемые в настоящем документе, включают введение животному двух или более агентов так, что оба агента и/или их метаболиты присутствуют в организме животного одновременно. Совместное введение включает одновременное введение в отдельных композициях, введение в различное время в отдельных композициях или введение в композиции, в которой присутствуют оба агента.

Термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" означает такое количество соединения, описанного в настоящем документе, которое является достаточным для действия в заданном применении, включая, не ограничиваясь, лечение заболевания, как определено ниже. Терапевтически эффективное количество может варьировать в зависимости от намеченного применения (in vitro или in vivo), или пациента и болезненного состояния, подлежащего лечению, например веса и возраста пациента, серьезности болезненного состояния, способа введения и т.п., что легко может определить специалист в данной области. Этот термин также относится к дозировке, вызывающей конкретную

реакцию в целевых клетках, например снижение адгезии тромбоцитов и/или клеточной миграции. Конкретная доза варьирует в зависимости от конкретного выбранного соединения, режимов введения, возможности введения в комбинации с другими соединениями, времени введения, ткани, в которую осуществляется введение, и физической системы доставки, осуществляющей это введение.

При использовании в настоящем документе, "лечение" или "облегчение" используются взаимозаменяемо. Эти термины относятся к подходу для получения благотворных или желаемых результатов, включая, не ограничиваясь, терапевтическую полезность и/или профилактическую полезность. Под терапевтической полезностью понимается уничтожение или улучшение основного заболевания, подлежащего лечению. Также терапевтическая полезность достигается при уничтожении или улучшении одного или более физиологических симптомов, связанных с основным заболеванием, так, что такое улучшение наблюдается у пациента, несмотря на то, что пациент все еще болен этим заболеванием. Для профилактической полезности композиции могут вводиться пациенту, имеющему риск развития конкретного заболевания, или пациенту, у которого наблюдается один или более физиологических симптомов заболевания, даже если не был поставлен диагноз этого заболевания.

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

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

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

"Сигнальная трансдукция" является процессом, во время которого стимулирующие или ингибирующие сигналы передаются в клетку и внутри нее для возбуждения внутриклеточной реакции. Модулятор пути сигнальной трансдукции относится к соединению, которое модулирует активность одного или более клеточных белков, соответствующих тому же особому пути сигнальной трансдукции. Модулятор может увеличивать (агонист) или подавлять (антагонист) активность сигнальной молекулы.

Термин "селективное ингибирование" или "селективно ингибирует" в отношении биологически активного агента относится к способности этого агента селективно снижать целевую сигнальную активность по сравнению с нецелевой сигнальной активностью, за счет прямого или косвенного взаимодействия с мишенью.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" или "фармацевтически приемлемый наполнитель" включает, но не ограничиваясь этим, любой и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические средства и агенты замедления абсорбции, один или более пригодных разбавителей, наполнителей, солей, дезинтегрирующих средств, связующих, смазок, глицеролов, смачивающих агентов, матриц для контролируемого высвобождения, красителей/ароматизаторов, носителей, формообразующих средств, буферов, стабилизаторов, солюбилизаторов и их комбинаций. В той мере, в какой обычные среды или агенты являются несовместимыми с активным компонентом, их применение в терапевтических композициях настоящего изобретения является подразумеваемым. Дополнительные активные компоненты также могут вводиться в состав композиций.

В некоторых вариантах одно или более из рассматриваемых соединений связывается специфически с киназой PI3 или протеинкиназой, выбранной из группы, состоящей из mTog, ДНК-зависимой протеинкиназы (номер доступа белка Pubmed (PPAN) AAA79184), Ab1 тирозинкиназы (CAA52387), Bcr-Ab1, киназы гемопоэтических клеток (PPAN CAI19695), Src (PPAN CAA24495), рецептора васкулярного эндотелиального фактора роста 2 (PPAN ABB 82619), рецептора эпидермального фактора роста (PPAN AG43241), рецептора EPH B4 (PPAN EAL23820), рецептора фактора стволовых клеток (PPAN AAF22141), рецептора тирозин-протеин-киназы TIE-2 (PPAN Q02858), fins-связанной тирозинкиназы 3 (PPAN NP_004110), альфа-рецептора фактора роста, полученного из тромбоцитов (PPAN NP_990080), RET (PPAN CAA73131) и любых других родственных протеинкиназ, а также их функциональных мутантов.

В некоторых вариантах IC₅₀ описываемого соединения для pi 10α, pi 10β, pi 10γ или pi 10δ составляет менее чем около 1 мкМ, менее чем около 100 нМ, менее чем около 50 нМ, менее чем около 10 нМ, менее чем около 1 нМ или даже менее чем около 0,5 нМ. В некоторых вариантах IC₅₀ описываемого соединения для mTog составляет менее чем около 1 мкМ, менее чем около 100 нМ, менее чем около 50 нМ, менее чем около 10 нМ, менее чем около 1 нМ или даже менее чем около 0,5 нМ. В некоторых других

вариантах одно или более из описываемых соединений проявляет двойственную связывающую специфичность и способно ингибировать РІЗ киназу (например, РІЗ киназу класса І), а также протеинкиназу (например, mTog) со значениями IC_{50} менее чем около 1 мкМ, менее чем около 100 нМ, менее чем около 50 нМ, менее чем около 10 нМ, менее чем около 1 нМ или даже менее чем около 0,5 нМ.

В некоторых вариантах соединения настоящего изобретения обладают одной или более функциональных характеристик, описанных в настоящем документе. Например, одно или более указанных соединений специфически связывается с РІЗ киназой. В некоторых вариантах IC_{50} указанного соединения для $pi\ 10\alpha$, $pi\ 10\beta$, $pi\ 10\gamma$ или $pi\ 10\delta$ составляет менее чем около 1 мкМ, менее чем около 100 нМ, менее чем около 50 нМ, менее чем около 10 нМ, менее, чем около 1 нМ, менее чем около 0,5 нМ, менее, чем около 100 пМ или менее, чем около 50 пМ.

В некоторых вариантах одно или более указанных соединений может селективно ингибировать один или более членов типа І или класса І фосфатидилинозитол 3-киназ (РІЗ-киназ) со значением IC_{50} около 100 нМ, 50 нМ, 10 нМ, 5 нМ, 100 пМ, 10 пМ или 1 пМ, или менее, рассчитанное по анализу киназы *in vitro*.

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

В другом аспекте ингибитор, селективно ингибирующий один или более членов РІЗ-киназ типа І, или ингибитор, селективно ингибирующий один или более сигнальных путей, опосредованных РІЗ-киназами типа І, альтернативно, может пониматься как соединение, демонстрирующее 50% ингибирующей концентрации (IC_{50}) по сравнению с данным типом РІЗ-киназ типа І, которое, по меньшей мере, в 10 раз, по меньшей мере, в 20 раз, по меньшей мере, в 50 раз, по меньшей мере, в 100 раз, по меньшей мере, в 1000 раз, или меньше, чем IC_{50} ингибитора по сравнению с остальными РІЗ-киназами типа І.

При использовании в настоящем документе термин "селективный ингибитор РІЗ-киназы δ " в основном, относится к соединению, которое ингибирует активность изоэста РІЗ-киназы δ более эффективно, чем других изоэстов семейства РІЗК. Поэтому соединение, селективно ингибирующее РІЗ-киназу δ является более селективным для РІЗ-киназы δ , чем обычные ингибиторы РІЗК, такие как вортманнин и LY294002, которые являются "неселективными ингибиторами РІЗК".

Ингибирование РІЗ-киназы δ может иметь терапевтическую пользу при лечении различных состояний, например состояний, характеризующихся воспалительной реакцией, включая, но не ограничиваясь этим, аутоиммунные заболевания, аллергические заболевания и артритные заболевания. Важно, что ингибирование функции РІЗ-киназы δ не влияет на биологические функции, такие как выживаемость и фертильность.

Термин "воспалительная реакция", используемый в настоящем документе, характеризуется покраснением, жаром, опуханием и болью (т.е. воспалением) и обычно включает повреждение или разрушение тканей. Воспалительная реакция обычно является локализованной, защитной реакцией, вызванной поражением или разрушением тканей, которая служит для разрушения, разбавления или закупорки (изоляции) повреждающего агента и поврежденной ткани. Воспалительные реакции заметно связаны с притоком лейкоцитов и/или хемотаксисом лейкоцитов (например, нейтрофилов). Воспалительные реакции могут быть результатом инфекции патогенных организмов и вирусов, неинфекционных способов, таких как травма или реперфузия после инфаркта миокарда или удара, иммунные реакции на чужеродные антигены и аутоиммунные заболевания. Воспалительные реакции, восприимчивые к лечению способами и соединениями согласно настоящему изобретению, включают состояния, связанные с реакциями специфической защитной системы, а также состояния, связанные с реакциями неспецифической защитной системы.

Терапевтические способы настоящего изобретения включают способы для улучшения состояний, связанных с активацией воспалительных клеток. "Активация воспалительных клеток" относится к возбуждению посредством стимула (включая, но не ограничиваясь этим, цитокины, антигены или ауто-антитела) пролиферативной клеточной реакции, выработке растворимых медиаторов (включая, но не

ограничиваясь этим, цитокины, кислородные радикалы, ферменты, простаноиды или вазоактивные амины) или экспрессии поверхностью клеток новых или увеличенного количества медиаторов (включая, но не ограничиваясь этим, основные антигены гистосовместимости или молекулы клеточной адгезии) в воспалительных клетках (включая, но не ограничиваясь этим, моноциты, макрофаги, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, гранулоциты (полиморфоядерные лейкоциты, включая нейтрофилы, базофилы и эозинофилы), мастоциты, дендритные клетки, клетки Лангерганса и эндотелиальные клетки). Специалистам в данной области понятно, что активация одного или комбинации этих фенотипов в этих клетках может способствовать инициации, сохранению или обострению воспалительного состояния.

"Аутоиммунное заболевание", при использовании в настоящем документе, относится к любой группе нарушений, в которых поражение ткани связано с гуморальной или клеточно-опосредованной реакцией на собственные компоненты организма. "Отторжение трансплантата", при использовании в настоящем документе, относится к любой иммунной реакции, направленной против пересаженной ткани (включая органы или клетки (например, костный мозг), характеризующейся снижением функции пересаженной и окружающих тканей, болью, опуханием, лейкоцитозом и тромбоцитопенией). "Аллергическое заболевание", при использовании в настоящем документе, относится к любым симптомам, повреждению тканей или снижению функции ткани в результате аллергии. "Артритное заболевание", при использовании в настоящем документе, относится к любому заболеванию, которое характеризуется воспалительным поражением суставов, свойственным различным этиологиям. "Дерматит", при использовании в настоящем документе, относится к любому из обширного семейства заболеваний кожи, которые характеризуются воспалением кожи, свойственным различным этиологиям.

Как описано выше, термин "селективный ингибитор Р13-киназы δ ", в основном, относится к соединению, которое ингибирует активность изозима Р13-киназы δ более эффективно, чем других изозимов семейства Р13К. Относительные эффективности соединений в качестве ингибиторов активности ферментов (или другой биологической активности) могут быть установлены путем определения концентраций, при которых каждое соединение ингибирует активность до заранее определенного уровня, с последующим сравнением результатов. Обычно, предпочтительное определение является концентрацией, ингибирующей 50% активности в биохимическом анализе, т.е. 50% ингибирующая концентрация или "IC₅₀". Определение IC₅₀ может быть выполнено с использованием стандартных методик, известных в данной области. В целом, IC₅₀ может быть определена путем измерения активности данного фермента в присутствии ряда концентраций исследуемого ингибитора. Экспериментально полученные значения активности фермента затем наносятся на график зависимости от используемых концентраций ингибитора. Концентрация ингибитора, демонстрирующая 50% активности фермента (по сравнению с активностью в отсутствие любого ингибитора) считается значением IC₅₀. Аналогично, другие ингибирующие концентрации могут быть определены путем соответствующих определений активности. Например, в некоторых случаях может потребоваться определение 90% ингибирующей активности, т.е. IC₉₀, и т.п.

Соответственно, селективный ингибитор Р13-киназы δ альтернативно можно понимать как соединение, демонстрирующее 50% ингибирующей концентрации (IC₅₀) по отношению к Р13-киназе δ , которое, по меньшей мере, в 10 раз, в другом аспекте - по меньшей мере, в 20 раз и в другом аспекте - по меньшей мере, в 30 раз ниже, чем значение IC₅₀ по отношению к любому или ко всем другим членам класса I семейства Р13К. В альтернативном варианте настоящего изобретения термин "селективный ингибитор Р13-киназы δ " можно понимать как соединение, демонстрирующее IC₅₀ по отношению к Р13-киназе δ , которое, по меньшей мере, в 50 раз, в другом аспекте - по меньшей мере, в 100 раз, и в дополнительном аспекте - по меньшей мере, в 200 раз, и в другом аспекте - по меньшей мере, в 500 раз ниже чем IC₅₀ по отношению к любому или ко всем другим членам класса I семейства Р13К. Селективный ингибитор Р13-киназы δ обычно вводится в таких количествах, чтобы селективно ингибировать активность Р13-киназы δ , как описано выше.

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

тение, описаны ниже или станут очевидными специалистам в данной области.

Фармацевтические композиции.

В настоящем изобретении представлены фармацевтические композиции, включающие одно или более соединений настоящего изобретения. Фармацевтическая композиция может включать один или более дополнительных активных компонентов, как описано в настоящем документе. Фармацевтическая композиция может вводиться для любого нарушения, описанного в настоящем документе.

В некоторых вариантах настоящего изобретения представлены фармацевтические композиции для лечения заболеваний или состояний, связанных с нежелательным, сверхактивным, вредным или разрушительным иммунным ответом у млекопитающих. Такой нежелательный иммунный ответ может быть связан с или быть результатом, например, астмы, эмфиземы, бронхита, псориаза, аллергии, анафилаксии, ауто-иммунных нарушений, ревматоидного артрита, реакции "трансплантат против хозяина" и красной волчанки. Фармацевтические композиции настоящего изобретения могут использоваться для лечения других респираторных заболеваний, включая, но не ограничиваясь этим, заболевания, поражающие доли легких, плевральную полость, бронхи, трахею, верхние дыхательные пути или дыхательные нервы и мышцы.

В некоторых вариантах настоящего изобретения представлены фармацевтические композиции для лечения заболеваний, таких как гиперпролиферативное заболевание, включая, но не ограничиваясь этим, рак, такой как острый миелоидный лейкоз, рак вилочковой железы, мозга, легких, плоскоклеточный рак, рак кожи, глаз, ретинобластому, внутриглазную меланому, рак полости рта и ротоглотки, мочевого пузыря, желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, мочевого пузыря, молочной железы, шейки матки, головы, шеи, почек, печени, яичников, предстательной железы, толстой кишки, пищевода, яичек, гинекологический рак, рак щитовидной железы, ЦНС, ПНС, связанный со СПИДом (например, лимфома и саркома Капоши) или вирусно-индуцированный рак. В некоторых вариантах указанные фармацевтические композиции предназначены для лечения нераковых гиперпролиферативных заболеваний, таких как доброкачественная гиперплазия кожи (например, псориаз), рестеноз или простата (например, доброкачественная гипертрофия предстательной железы (ДГПЖ)).

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

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

В настоящем изобретении дополнительно представлена композиция для предотвращения имплантации blastocytov у млекопитающих.

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

Указанные фармацевтические композиции могут вводиться по отдельности или в комбинации с одним или более других агентов, которые также обычно вводятся в форме фармацевтических композиций. При необходимости указанные соединения и другие агенты могут быть смешаны в композицию, или оба компонента могут быть введены в отдельные композиции для их комплексного применения по отдельности или в разное время.

Способы включают введение ингибитора самостоятельно или в комбинации, описанной в настоящем документе, и в каждом случае необязательно включая один или более подходящих разбавителей, наполнителей, солей, дезинтегрирующих средств, связующих, смазок, глидантов, смачивающих агентов, матриц для контролируемого высвобождения, красителей/ароматизаторов, носителей, формообразующих средств, буферов, стабилизаторов, солюбилизаторов и их композиций.

Препараты для различных фармацевтических композиций хорошо известны в данной области. См., например, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Ninth Edition, McGraw Hill, 2003; Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The

Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999); все из которых включены в настоящую заявку путем ссылки в полном объеме.

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

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

Способы введения.

В способах настоящего изобретения ингибирующие соединения могут вводиться различными путями. Например, фармацевтические композиции могут быть предназначены для инъекций, для перорального, назального, трансдермального или другого способа введения, включая, например, внутривенные, внутрикожные, внутримышечные, интрааммарные, интраперитонеальные, интратекальные, интраокулярные, ретробульбарные, интрапальмонарные (например, аэрозольные лекарства) или подкожные инъекции (включая введение депо для продолжительного высвобождения, например введение капсулы под селезенку, в мозг или в роговицу); сублингвальное, анальное или вагинальное введение, или хирургическая имплантация, например введение капсулы под селезенку, в мозг или в роговицу. Лечение может состоять из единичной дозы или множества доз за определенный период времени. В целом, способы настоящего изобретения включают введение эффективных количеств модулятора настоящего изобретения вместе с одним или более фармацевтически приемлемых разбавителей, консервантов, солюбилизаторов, эмульгаторов, адъювантов и/или носителей, как описано выше.

Указанная фармацевтическая композиция может, например, быть в форме, подходящей для орального введения, такой как таблетки, капсулы, пилюли, порошок, композиции непрерывного высвобождения, растворы, суспензии, для парентеральной инъекции в виде стерильного раствора, суспензии или эмульсии, для местного применения, такой как мазь или крем, или для ректального введения в виде суппозитория. Фармацевтическая композиция может быть в единых лекарственных формах, пригодных для разового введения точной дозировки. Фармацевтические композиции включают обычный фармацевтический носитель или наполнитель, и соединение согласно настоящему изобретению в качестве активного компонента. Кроме того, они могут включать другие медицинские или фармацевтические средства, носители и адъюванты.

В одном аспекте настоящего изобретения представлены способы перорального введения фармацевтической композиции настоящего изобретения. Пероральные твердые лекарственные формы описаны, в основном, в публикации Remington Pharmaceutical Sciences, выше в главе 89. Твердые лекарственные формы включают таблетки, капсулы, пилюли, пастилки или лепешки, а также облатки или гранулы. Также для составления композиций могут использоваться липосомальное или протеиноидное инкапсулирование (как, например, протеиноидные микросферы, описанные в патенте США № 4925673). Липосомальное инкапсулирование может включать липосомы, которые являются производными различных полимеров (например, патент США № 5013556). Композиция может включать соединение настоящего изобретения и инертные компоненты, которые защищают от разрушения в желудке, и которые обеспечивают высвобождение биологически активного материала в кишечнике.

Токсичность и терапевтическая эффективность соединений, селективных в отношении Р13-киназы δ , может определяться стандартными фармацевтическими приемами на клеточных культурах или на экспериментальных животных, например, при определении LD₅₀ (дозы, летальной для 50% популяции) и ED₅₀ (дозы, терапевтически эффективной для 50% популяции). Кроме того, эта информация может определяться в клеточных культурах или на экспериментальных животных, дополнительно обработанных другими терапиями, включая, но не ограничиваясь этим, облучение, химиотерапевтические средства, фотодинамическую терапию, радиочастотное иссечение, антиангиогенные средства и их комбинации.

Количество вводимого соединения зависит от млекопитающего, подлежащего лечению, серьезности заболевания или состояния, скорости введения, характера соединения и мнения предписывающего врача. Однако эффективная дозировка находится в диапазоне от около 0,001 до около 100 мг на кг веса тела в день, предпочтительно от около 1 до около 35 мг/кг/день, в виде единой дозы или частями. Для 70 кг человека это составляет от около 0,05 до 7 г/день, предпочтительно от около 0,05 до около 2,5 г/день. В некоторых случаях могут быть более правильными уровни дозировки, находящиеся ниже нижнего предела указанного диапазона, тогда как в других случаях могут использоваться гораздо большие дози-

ровки, не вызывающие вредных побочных эффектов, например, путем разделения этих больших доз на несколько небольших доз для введения в течение дня.

В некоторых вариантах соединение настоящего изобретения вводится в виде разовой дозы. Как правило, такое введение осуществляется путем инъекции, например внутривенной инъекции, для быстрого введения агента. Однако при необходимости могут использоваться другие способы. Разовая доза соединения настоящего изобретения может использоваться для лечения острого состояния.

При практическом применении способов настоящего изобретения фармацевтические композиции обычно предоставляются в дозировках в диапазоне от 1 пг соединения/кг веса тела до 1000 мг/кг, от 0,1 до 100 мг/кг, от 0,1 до 50 мг/кг и от 1 до 20 мг/кг, вводимых в ежедневных дозах или в эквивалентных дозах за более продолжительные или более короткие интервалы, например через день, дважды в неделю, раз в неделю или два или три раза в день. Ингибирующие композиции могут вводиться в виде первоначального болюса с последующей непрерывной инфузией для поддержания терапевтических циркулирующих концентраций лекарственного вещества. Специалисты в данной области легко могут оптимизировать эффективные дозировки и режимы введения, что определяется врачебной практикой и клиническим состоянием пациента, подлежащего лечению. Частота введения доз зависит от фармакокинетических параметров агентов и способа введения. Оптимальная фармацевтическая композиция определяется специалистом в данной области в зависимости от способа введения и заданной дозировки [см., например, публикацию Remington's Pharmaceutical Sciences, с. 1435-1712, описание которой включено в настоящий документ путем ссылки]. Такие композиции могут влиять на физическое состояние, стабильность, скорость высвобождения *in vivo* и скорость выведения *in vivo* вводимых агентов. В зависимости от способа введения, подходящая дозировка может быть рассчитана в соответствии с весом тела, площадью поверхности организма или размером органа. Дальнейшее уточнение расчетов необходимо для определения соответствующей дозы для лечения, включающего каждую из вышеупомянутых композиций, и оно выполняется специалистом в данной области обычными способами без лишних экспериментов, особенно в свете информации о дозировках и анализах, описанных в настоящем документе, а также фармакокинетических данных, наблюдаемых в клинических испытаниях на человеке. Соответствующие дозировки могут быть установлены использованием определенных анализов для определения уровней дозировки в крови в сочетании с учетом лечащим врачом соответствующих факторов, которые изменяют действие лекарств, например специфической активности, серьезности симптомов и реакцией пациента, возрастом, состоянием, весом тела, полом и рационом пациента, временем введения и другими клиническими факторами. По мере выполнения исследований будет появляться дополнительная информация относительно соответствующих уровней дозировок и продолжительности лечения различных заболеваний и состояний, которые могут лечиться способами настоящего изобретения.

В некоторых вариантах соединение настоящего изобретения вводится в виде многократных доз. Дозирование может составлять один, два, три, четыре, пять, шесть или более шести раз в день. Дозирование может составлять около одного раза в месяц, одного раза в две недели, раз в неделю или через день. В другом варианте соединения настоящего изобретения и другой агент вводятся вместе, примерно от одного раза в день до около 6 раз в день. В другом варианте введение соединения настоящего изобретения и другого агента продолжается примерно в течение менее 7 дней. В другом варианте введение продолжается в течение более 6, 10, 14, 28 дней, двух месяцев, шести месяцев или одного года. В некоторых случаях непрерывное введение достигается и сохраняется так долго, как это необходимо.

Введение агентов настоящего изобретения может продолжаться так долго, как это необходимо. В некоторых вариантах агент настоящего изобретения вводится в течение более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 или 28 дней. В некоторых вариантах агент настоящего изобретения вводится в течение менее чем 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 дней или 1 дня. В некоторых вариантах агент настоящего изобретения вводится постоянно в непрерывном режиме, например, для лечения хронических заболеваний.

Эффективное количество соединения настоящего изобретения может вводиться разовой или многократной дозами с использованием одного из режимов введения агентов, имеющих аналогичное действие, включая, ректальное, буккальное, интраназальное и трансдермальное введение, введение внутриартериальными инъекциями, внутривентриально, парентерально, внутримышечно, подкожно, орально, локально или путем ингаляции.

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

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

Ингибиторы настоящего изобретения могут ковалентно или нековалентно связываться с молекулой носителя, включая, но не ограничиваясь этим, линейный полимер (например, полиэтиленгликоль, полилизин, декстран и т.п.), и полимер с разветвленной цепью (см. патенты США №№ 4289872 и 5229490;

публикацию РСТ № WO 93/21259), липид, холестериную группу (такую как стероид) или углевод или олигосахарид. Конкретные примеры носителей для применения в фармацевтических композициях настоящего изобретения включают полимеры на основе углеводов, таких как трегалоза, манит, ксилит, сахароза, лактоза, сорбит, декстраны, такие как циклодекстран, целлюлоза и производные целлюлозы. Также подразумевается применение липосом, микрокапсул или микросфер, соединений-включений или других типов носителей.

Другие носители включают присоединение к одному или более водорастворимых полимеров, таких как полиоксиэтиленгликоль или полипропиленгликоль, как описано в патентах США №№ 4640835, 4496689, 4301144, 4670417, 4791192 и 4179337. Другие пригодные полимерные носители, известные в данной области, включают монометокси-полиэтиленгликоль, поли-(N-винилпирролидон)полиэтиленгликоль, пропиленгликоля гомополимеры, полипропиленоксид-этиленоксидный сополимер, полиоксидирированные полиолы (например, глицерин) и поливиниловый спирт, а также смеси этих полимеров.

Получение производных с бифункциональными агентами является полезным для поперечного сшивания соединения настоящего изобретения с матрицей подложки или носителем. Один такой носитель является полиэтиленгликолем (ПЭГ). Группа ПЭГ может иметь любой подходящий молекулярный вес и может быть прямого или разветвленного строения. Средний молекулярный вес ПЭГ может находиться в диапазоне от около 2 до около 100 кДа, в другом аспекте от около 5 до около 50 кДа, и в другом аспекте от около 5 до около 10 кДа. Группы ПЭГ обычно связываются с соединениями настоящего изобретения путем ацилирования, восстановительного алкилирования, присоединения Михаэля, тиолового алкилирования или других химиоселективных способов конъюгации/сшивания реактивной группы на группе ПЭГ (например, альдегидной, amino, сложноэфирной, тиоловой, α-галоацетиловой, малеимидо- или гидразиногруппе) с реактивной группой на заданном ингибирующем соединении (например, альдегидной, amino, сложноэфирной, тиоловой, α-галоацетиловой, малеимидо- или гидразиногруппой). Агенты поперечного связывания могут включать, например, сложные эфиры с 4-азидосалициловой кислотой, гомобифункциональные имидоэфиры, включая дисукцинимидиловые эфиры, такие как 3,3'-дителиобис(сукцинимидилпропионат) и бифункциональные малеимиды, такими как бис-N-малеимидо-1,8-октан. Агенты для получения производных, таких как метил-3-[(п-азидофенил)дителиолпропиоимидат] дают фотоактивируемые промежуточные соединения, способные образовывать поперечные связи в присутствии света. Альтернативно, реактивные водорастворимые матрицы, такие как бромциан-активируемые углеводы, и реактивные субстраты, описанные в патентах США №№ 3969287; 3691016; 4195128; 4247642; 4229537; и 4330440 могут использоваться для иммобилизации ингибитора.

Способы лечения.

В настоящем изобретении представлены также способы применения соединений или фармацевтических композиций настоящего изобретения для лечения болезненных состояний, включая, но не ограничиваясь этим, заболевания, связанные с дисфункцией одного или более типов Р1З киназы.

Подробное описание состояний и нарушений, опосредованных активностью киназы р1 10δ представлено далее в публикациях WO 2001/81346 и US 2005/043239, которые включены в настоящий документ путем ссылки в полном объеме для всех целей.

Способы лечения, представленные в настоящем документе, включают введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения. В одном варианте настоящего изобретения представлен способ лечения воспалительного нарушения, включая аутоиммунные заболевания млекопитающих. Способ включает введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарства, сольвата, гидрата или производного.

Нарушения, заболевания или состояния, которые могут лечиться соединениями, представленными в настоящем документе, включают, но не ограничиваясь этим, воспалительные и аллергические заболевания, включая системную анафилаксию и нарушения гиперчувствительности, атопический дерматит, крапивницу, аллергию на лекарства, аллергию на укусы насекомых, пищевую аллергию (в том числе целиакию и т.п.), анафилаксию, сывороточную болезнь, реакцию на лекарства, аллергию на яды насекомых, аллергическая пневмония, ангионевротический отек, множественную эритему, синдром Стивенса-Джонсона, атопический кератоконъюнктивит, венерический кератоконъюнктивит, гигантский папиллярный конъюнктивит и мастоцитоз;

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

васкулит и синдром Бехчета;

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

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

аутоиммунные заболевания и воспалительные состояния, включая, но не ограничиваясь этим, острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ), болезнь Аддисона, антифосфолипидный синдром (АФС), апластическую анемию, аутоиммунный гепатит, целиакию, болезнь Крона, сахарный диабет (типа 1), синдром Гудпасчера, болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре (СГБ), синдром Рейнауада, болезнь Хасимото, красную волчанку, системную красную волчанку (СКВ), рассеянный склероз, миастению, синдром опсоклонуса-миоклонуса (ОМС), неврит зрительного нерва, тиреоидит Орда, пемфигус, полиартриты, первичный билиарный цирроз печени, псориаз, ревматоидный артрит, псориатический артрит, подагрический артрит, спондилит, реактивный артрит, хронический или острый гломерулонефрит, волчаночный нефрит, синдром Рейтера, артериит Такаясу, височный артериит (также известный как "гигантский артериит"), теплую аутоиммунную гемолитическую анемию, гранулематоз Вегенера, алопецию, болезнь Шагаса, синдром хронической усталости, вегетативную дистонию, эндометриоз, гнойный гидраденит, интерстициальный цистит, нейромиотонию, саркоидоз, склеродермию, неспецифический язвенный колит, болезнь соединительной ткани, аутоиммунное воспаление легких, аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунное воспалительное заболевание глаз, витилиго и вульводинию. Другие заболевания включают резорбцию костной ткани и тромбоз;

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

лихорадку;

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

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

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

генитальные и репродуктивные состояния, включая эректильную дисфункцию;

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

неврологические расстройства, включая болезнь Альцгеймера;

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

боль, миалгию в результате инфекции;

почечные нарушения;

глазные нарушения, включая глаукому;

инфекционные заболевания, включая ВИЧ;

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

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

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

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

воспалительные заболевания центральной или периферической нервной системы, включая, но не ограничиваясь этим, менингит (например, острый гнойный менингит), энцефалит, и повреждение головного мозга или спинного мозга в связи с незначительными травмами;

синдром Сьоргрена; заболевания, сопровождающиеся диapedезом лейкоцитов; алкогольный гепатит, бактериальную пневмонию, внебольничную пневмонию (ВП), пневмоцистную пневмонию (ПЦП), заболевание, опосредованное комплексом антиген-антитело; гиповолемический шок, гиперчувствительность острого и замедленного типа; болезненные состояния, связанные с лейкоцитарной дискразией и метастазами; термическую травму, синдром, связанный с переливанием гранулоцитов; цитокин-индуцированную токсичность; инсульт; панкреатит; инфаркт миокарда; инфекцию респираторно-синцитиального вируса (RSV) и травмы спинного мозга.

В некоторых вариантах рак или раковые заболевания, которые могут лечиться способами, представленными в настоящем документе, включают, но не ограничиваясь этим, лейкемии, включая, но не

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

хронические лейкозы, включая, но не ограничиваясь этим, хронический миелоцитарный (гранулоцитарный) лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз и лейкоз волосковых клеток;

истинную полицитемию;

лимфомы, включая, но не ограничиваясь этим, болезнь Ходжкина и неходжкинскую болезнь;

множественные миеломы, включая, но не ограничиваясь этим, вялотекущую множественную миелому, несекреторную миелому, остеосклеротическую миелому, лейкоз плазматических клеток, одиночную плазмочитому и экстрамедуллярную плазмочитому;

макроглобулинемию Вальденстрёма;

моноклональную гаммопатию неопределенного значения;

доброкачественную моноклональную гаммопатию;

заболевание тяжелых цепей;

саркому костной и соединительной тканей, включая, но не ограничиваясь этим, саркому костей, остеосаркому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную гигантскую опухоль, фибросаркому костей, хордому, периостальную саркому, саркому мягких тканей, ангиосаркому (гемангиосаркому), фибросаркому, саркому Капоши, лейомиосаркому, липосаркому, лифангиосаркому, метастатический рак, неврилемому, рабдомиосаркому и синовиальную саркому;

опухоли головного мозга, включая, но не ограничиваясь этим, глиому, астроцитому, глиому ствола головного мозга, эпендимому, олигодендроглиому, неглиальную опухоль, акустическую неврину, краниофарингиому, медуллобластому, менингиому, пинеоцитому, пинеобластому и первичную лимфому мозга;

рак молочной железы, включая, но не ограничиваясь этим, аденокарциному молочной железы, очаговый (мелкоклеточный) рак, внутрипротоковый рак, медуллярный рак молочной железы, коллоидный рак груди, трубчатый рак молочной железы, папиллярный рак молочной железы, первичный рак, болезнь Педжета и воспалительный рак груди;

рак надпочечников, включая, но не ограничиваясь этим, феохромоцитому и рак коры надпочечников;

рак щитовидной железы, включая, но не ограничиваясь этим, папиллярный или фолликулярный рак щитовидной железы, медуллярный рак щитовидной железы и анапластический рак щитовидной железы;

рак поджелудочной железы, включая, но не ограничиваясь этим, инсулиному, гастриному, глюкагоному, випому, соматостатин-секретирующие опухоли, карциноид или опухоли островковых клеток;

рак гипофиза, включая, но не ограничиваясь этим, болезнь Кушинга, пролактин-секретирующие опухоли, акромегалию и несахарный диабет;

рак глаз, включая, но не ограничиваясь этим, глазные меланомы, такие как меланома диафрагмы, меланома хориоидеи и меланома мерцательного тела, и ретинобластома;

рак влагалища, включая, но не ограничиваясь этим, плоскоклеточный рак, аденокарциному и меланому;

рак вульвы, включая, но не ограничиваясь этим, плоскоклеточный рак, меланому, аденокарциному, базально-клеточный рак, саркому и болезнь Педжета;

рак шейки матки, включая, но не ограничиваясь этим, плоскоклеточный рак и аденокарциному;

рак матки, включая, но не ограничиваясь этим, рак эндометрия и саркому матки;

рак яичников, включая, но не ограничиваясь этим, эпителиальный рак яичников,

пограничные опухоли, опухоли половых клеток и стромальные опухоли;

рак пищевода, включая, но не ограничиваясь этим, плоскоклеточный рак, аденокарциному, лимфоидный кистозный рак, мукоэпидермоидный рак, аденосквамозный рак, саркому, меланому, плазмочитому, бородавчатый рак и овсяно-клеточный (мелкоклеточный) рак;

рак желудка, включая, но не ограничиваясь этим, аденокарциному, образование некротических (полиповидных) язв с неприятным запахом, язву, поверхностное распространение, диффузное распространение, злокачественную лимфому, липосаркому, фибросаркому и карциносаркому;

рак ободочной кишки;

рак прямой кишки;

рак печени, включая, но не ограничиваясь этим, гепатоцеллюлярную карциному и гепатобластому;

рак желчного пузыря, включая, но не ограничиваясь этим, аденокарциному;

холангиокарциному, включая, но не ограничиваясь этим, папиллярную, нодулярную и диффузную;

рак легких, включая, но не ограничиваясь этим, немелкоклеточный рак легких, карциному сквамозных клеток (эпидермоидную карциному), аденокарциному, крупноклеточную карциному и мелкоклеточный рак легких;

рак яичек, включая, но не ограничиваясь этим, терминальную опухоль, семиному, анапластическую, классическую (обычную), сперматоцитарную, несеминому, эмбриональную карциному, рак тератомы и хориокарциному (опухоль желточного мешка);

рак простаты, включая, но не ограничиваясь этим, аденокарциному, лейомиосаркому и рабдомиосаркому;

рак почек;

рак ротовой полости, включая, но не ограничиваясь этим, плоскоклеточный рак;

базальный рак;

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

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

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

рак почек, включая, но не ограничиваясь этим, рак клеток почек и аденокарциному;

гипернефрому, фибросаркому и рак переходных клеток (почечной лоханки и/или мочеточника);

опухоль Вильмса;

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

См. публикации Fishman et al., 1985, *Medicine*, 2d Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia and Murphy et al., 1997, *Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery*, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., United States of America.

Следует понимать, что способы лечения настоящего изобретения являются полезными в области медицины человека и ветеринарной медицины. Так, пациентом, подлежащим лечению, может быть млекопитающее, предпочтительно человек, или другие животные. Для ветеринарных целей пациенты включают, но не ограничиваясь этим, сельскохозяйственных животных, включая коров, овец, свиней, лошадей и коз; домашних животных, таких как собаки и кошки; экзотических и/или животных зоопарка; лабораторных животных, включая мышей, крыс, кроликов, морских свинок и хомяков; и домашних птиц, таких как куры, индюки, утки и гуси.

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

В другом аспекте один или более указанных способов являются эффективными для снижения антиген-специфичной выработки IgG3 и/или IgGM *in vivo* примерно в 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 7,5 раз, 10 раз, 25 раз, 50 раз, 100 раз, 250 раз, 500 раз, 750 раз или около 1000 раз или более.

В одном аспекте один или более указанных способов являются эффективными для улучшения симптомов, связанных с ревматоидным артритом, включая, но не ограничиваясь этим, снижение припухлости суставов, снижение анти-коллагенового уровня в сыворотке крови и/или сокращение патологии суставов, таких как резорбция костей, повреждение хрящей, паннус и/или воспаление. В другом аспекте указанные способы являются эффективными для снижения воспаления лодыжки, по меньшей мере, примерно на 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 50%, 60% или от около 75 до 90%. В другом аспекте указанные способы являются эффективными для снижения воспаления колена, по меньшей мере, примерно на 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 50%, 60% или от около 75 до 90% или более. В другом аспекте

указанные способы являются эффективными для снижения уровня коллагена анти-типа II в сыворотке крови, по меньшей мере, примерно на 10%, 12%, 15%, 20%, 24%, 25%, 30%, 35%, 50%, 60%, 75%, 80%, 86%, 87% или около 90% или более. В другом аспекте указанные способы являются эффективными для снижения показателей гистопатологии лодыжки примерно на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80%, 90% или более. В другом аспекте указанные способы являются эффективными для снижения показателей гистопатологии колена примерно на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80%, 90% или более.

В других вариантах настоящего изобретения предложены способы применения соединений или фармацевтических композиций для лечения респираторных заболеваний, включая, но не ограничиваясь этим, заболевания, поражающие доли легких, плевральную полость, бронхи, трахею, верхние дыхательные пути или дыхательные нервы и мышцы. Например, представлены способы для лечения обструктивного заболевания легких. Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) является зонтичным термином для группы заболеваний дыхательных путей, характеризующихся обструкцией или ограничением потока воздуха. Состояния, включенные в этот зонтичный термин: хронические бронхиты, эмфизема и бронхоэктазия.

В другом варианте соединения, описанные в настоящем документе, используются для лечения астмы. Также соединения или фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут использоваться для лечения эндотоксикоза и сепсиса. В одном варианте соединения или фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, используются для лечения ревматоидного артрита (РА). В другом варианте соединения или фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, используются для лечения контактного или атопического дерматита. Контактный дерматит включает простой контактный дерматит, фототоксический дерматит, аллергический дерматит, фотоаллергический дерматит, контактную крапивницу, системные дерматиты контактного типа и т.п. Простой контактный дерматит может возникать при нанесении на кожу слишком большого количества вещества или если кожа является чувствительной к определенным веществам. Атопический дерматит, иногда называемый экземой, является видом дерматита, атопическим кожным заболеванием.

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

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

Пациенты, которые могут проходить лечение соединениями настоящего изобретения или их фармацевтически приемлемыми солями, сложными эфирами, пролекарствами, сольватами, гидратами или производными указанных соединений, в соответствии со способами настоящего изобретения, включают, например, пациентов с диагнозом псориаз, рестеноз, атеросклероз, доброкачественная гипертрофия простаты, рак молочной железы, такой как карцинома из эпителия протоков в железистой ткани молочной железы, рак мозга, слизистый рак, трубчатая карцинома и воспалительный рак молочной железы; рак яичников, в том числе эпителиальная опухоль яичников, такая как аденокарцинома в яичнике и аденокарцинома, которая мигрировала из яичника в брюшную полость, рак матки, рак шейки матки, такой как аденокарцинома шейки матки, в том числе эпителиальный плоскоклеточный рак и аденокарцинома, рак простаты, такой как рак простаты, выбранный из следующих: аденокарцинома или аденокарцинома, которая мигрировала в кость; рак поджелудочной железы, такой как карцинома эпителия в ткани протока поджелудочной железы и аденокарцинома в протоке поджелудочной железы; рак мочевого пузыря, та-

кой как переходно-клеточный рак мочевого пузыря, карцинома уротелия (переходная карцинома), опухоли в клетках уротелия, ограничивающих мочевой пузырь, плоскоклеточный рак, аденокарцинома, и мелкоклеточный рак; лейкемия, такая как острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, лейкоз ворсистых клеток, миелодисплазия, миелопролиферативные расстройства, острый миелобластный лейкоз (ОМЛ), хронический миелолейкоз (ХМЛ), мастоцитоз, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), множественная миелома (ММ) и миелодиспластический синдром (МДС); рак костей; рак легких, такой как немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), который разделен на плоскоклеточный рак, аденокарциному, и крупноклеточную недифференцированную карциному и мелкоклеточный рак легкого; рак кожи, такой как карцинома базальных клеток, меланома, плоскоклеточный рак и актинический кератоз, который является состоянием кожи, иногда перерастающим в плоскоклеточный рак; ретинобластома глаз; кожная или внутриглазная меланома, первичный рак печени (рак, который начинается в печени); рак почек, рак щитовидной железы, такой как папиллярный, фолликулярный, медуллярный и анапластический; лимфома, связанная со СПИДом, такая как диффузная крупноклеточная лимфома В-клеток, иммунобластная лимфома В-клеток и лимфома мелких клеток с нерасщепленным ядром, саркома Капоши, вирусно-индуцированные раки, в том числе вируса гепатита В (ВГВ), вируса гепатита С (ВГС) и гепатоцеллюлярная карцинома; лимфотропный вирус человека типа 1 (ЛТВЧ-1) и возрастная Т-клеточная лейкемия/лимфома; вирус папилломы человека (ВПЧ), рак шейки матки, рак центральной нервной системы (ЦНС), такой как первичная опухоль головного мозга, которая включает в себя глиомы (астроцитому, анапластическую астроцитому или мультиформную глиобластому), олигодендроглиому, эпендимому, менингиому, лимфому, шванному и медуллобластому; раковые заболевания периферической нервной системы (ПНС), такие как акустические невриномы и злокачественная опухоль оболочек периферических нервов (ЗООПН), включая нейрофибромы и шванномы, злокачественная фиброзная цитома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, злокачественная менингиома, злокачественная мезотелиома, и злокачественные смешанные опухоли Мюллера, рак полости рта и ротоглотки, такой как гипоглоточный рак, рак гортани, рак носоглотки и рак ротоглотки; рак желудка, такой как лимфома, стромальная опухоль желудка и карциноидная опухоль; рак яичек, такой как опухоль половых клеток (ОПК), которая включает семинозные, несеминозные и половые стромальные опухоли, в том числе опухоль клеток Лейдига и опухоли клеток Сертоли; рак тимуса, такой как тимома, рак вилочковой железы, болезнь Ходжкина, карциноиды неходжкинской лимфомы или карциноидные опухоли; рак прямой кишки; а также рак толстой кишки.

Настоящее изобретение также связано со способом лечения диабета у млекопитающих, включающим введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарства, сольвата, гидрата или производного.

Кроме того, соединения, описанные в настоящем документе, могут использоваться для лечения угревой болезни.

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

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

Кроме того, соединения, описанные в настоящем документе, могут использоваться для лечения бурсита, волчанки, острого рассеянного энцефаломиелита (ОРЭМ), болезни Аддисона, антифосфолипидного синдрома (АФС), апластической анемии, аутоиммунного гепатита, целиакии, болезни Крона, сахарного диабета (типа 1), синдрома Гудпасчера, Базедовой болезни, синдрома Гийена-Барре (СГБ), болезни Хашимото, воспалительных заболеваний кишечника, системной красной волчанки, миастении, синдрома миоклонуса опсиклонуса (ОМС), неврита зрительного нерва, тиреоидита Орда, остеоартрита, увеоретинита, пузырчатки, полиартритов, первичного билиарного цирроза печени, синдрома Рейтера, артериита Такаясу, временного артериита, тепловой аутоиммунной гемолитической анемии, гранулематоза Вегенера, алопеции, болезни Шагаса, синдрома хронической усталости, вегетативной дистонии, эндометриоза, гнойного гидраденита, интерстициального цистита, нейромиотонии, саркоидоза, склеродермии, неспецифического язвенного колита, витилиго, вульводинии, аппендицита, артериита, артрита, блефарита, бронхиолита, бронхита, цервицита, холангита, холецистита, хориоамнионита, колита, конъюнктивита, цистита, дакриoadенита, дерматомиозита, эндокардита, эндометрита, энтерита, энтероколита, эпикондилита, эпидидимита, фасциита, фиброзита, гастрита, гастроэнтерита, воспаления десен, гепатита, гидраденита, илеита, ирита, ларингита, мастита, менингита, миелита, миокардита, миозита, нефрита, омфалита, оофорита, орхита, остеомиелита, отита, панкреатита, паротита, перикардита, перитонита, фарин-

гита, плеврита, флебита, пневмонита, проктита, простатита, пиелонефрита, ринита, сальпингита, синусита, стоматита, синовита, тендинита, тонзиллита, увеита, вагинита, васкулита или вульвита.

Настоящее изобретение также связано со способом лечения сердечно-сосудистых заболеваний у млекопитающих, включающим введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарства, сольвата, гидрата или производного. Примеры сердечно-сосудистых состояний включают, но не ограничиваясь этим, атеросклероз, рестеноз, окклюзию сосудов и обструктивное заболевание сонной артерии.

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

В другом аспекте настоящего изобретения представлены способы лечения офтальмических заболеваний путем введения одного или более указанных соединений или фармацевтических композиций в глаза пациента.

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

В некоторых вариантах киназой является липидкиназа или протеинкиназа. В некоторых вариантах киназа выбрана из группы, состоящей из PI3 киназ, включающей различные изоформы, такие как PI3 киназа α , PI3 киназа β , PI3 киназа γ , PI3 киназа δ ; ДНК-PK; mTor; Abl, VEGFR, рецептор эфрина B4 (EphB4); тирозинкиназа рецептора ТЕК (HE2); FMS-связанная тирозинкиназа 3 (FLT-3); рецептор фактора роста тромбоцитов (PDGFR); RET; ATM; ATR; hSmg-1; Hck; Src; рецептор эпидермального фактора роста (EGFR); KIT; инсулиновый рецептор (IR) и IGFIR.

Настоящее изобретение дополнительно представляет способы модулирования активности PI3 киназы путем взаимодействия PI3 киназы с таким количеством соединения настоящего изобретения, которого достаточно для модулирования активности этой PI3 киназы. Модулированием может быть ингибирование или активация активности PI3 киназы. В некоторых вариантах настоящего изобретения представлены способы ингибирования активности PI3 киназы путем взаимодействия PI3 киназы с таким количеством соединения настоящего изобретения, которого достаточно для ингибирования активности этой PI3 киназы. В некоторых вариантах настоящего изобретения представлены способы ингибирования активности PI3 киназы. Такое ингибирование может иметь место в растворе, в клетке, экспрессирующей одну или более PI3 киназ, в ткани, включающей клетки, которые экспрессируют одну или более PI3 киназ, или в организме, экспрессирующем одну или более PI3 киназ. В некоторых вариантах настоящего изобретения представлены способы ингибирования активности PI3 киназы в организме животного (включая мле-

копитающих, таких как человек) путем взаимодействия указанного организма животного с таким количеством соединения настоящего изобретения, которого достаточно для ингибирования активности этой РІЗ киназы в указанном организме животного.

Способность соединений настоящего изобретения лечить артрит может быть продемонстрирована на модели коллаген-индуцированного артрита на мышах [Kakimoto, et al., *Cell. Immunol.*, 142:326-337 (1992)], на модели коллаген-индуцированного артрита на крысах [Knoerzer, et al., *Toxicol. Pathol.*, 25:13-19-(1997)], на модели адьювантного артрита на крысах [Halloran, et al., *Arthritis Rheum.*, 39:810-819 (1996)], на модели артрита, индуцированного оболочками стрептококковых клеток, на крысах [Schimmer, et al., *J. Immunol.*, 160:1466-1477 (1998)], или на модели ревматоидного артрита человека на ТКИН-мышях [Oppenheimer-Marks, et al., *J. Clin. Invest.*, 101: 1261-1272(1998)].

Способность соединений настоящего изобретения лечить артрит Лайма может быть продемонстрирована в соответствии со способом, описанным в публикации Gross, et al., *Science*, 218:703-706, (1998).

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

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

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

Способность соединений настоящего изобретения лечить аутоиммунные диабеты может быть продемонстрирована на модели на голых мышах в соответствии со способом, описанным в публикации Hasagawa, et al., *Int. Immunol.*, 6:831-838 (1994), или на модели стрептозотоцин-индуцированного диабета на мышах, в соответствии со способом, описанным в публикации Herrold, et al., *Cell Immunol.*, 157:489-500 (1994).

Способность соединений настоящего изобретения лечить воспалительное поражение печени может быть продемонстрирована на модели поражения печени на мышах, в соответствии со способом, описанным в публикации Tanaka, et al., *J. Immunol.*, 151:5088-5095 (1993).

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

Способность соединений настоящего изобретения лечить энтерит, индуцированный облучением, может быть продемонстрирована на модели абдоминальной иррадиации на крысах, в соответствии со способом, описанным в публикации Panes, et al., *Gastroenterology*, 108:1761-1769 (1995).

Способность селективных ингибиторов РІЗК дельта лечить лучевой пневмонит может быть продемонстрирована на модели легочной иррадиации на мышах, в соответствии со способом, описанным в публикации Hallahan, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci (USA)*, 94:6432-6437 (1997).

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

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

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

Способность соединений настоящего изобретения лечить спазм мозговых сосудов может быть продемонстрирована на модели экспериментального ваз спазма на крысах, в соответствии со способом, описанным в публикации Oshiro, et al., *Stroke*, 28:2031-2038 (1997).

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

Способность соединений настоящего изобретения лечить отторжение трансплантата может быть продемонстрирована на модели отторжения сердечного аллотрансплантата на мышах, в соответствии со способом, описанным в публикации Isobe, et al., *Science*, 255:1125-1127 (1992), на модели почечной капсулы щитовидной железы на мышах, в соответствии со способом, описанным в публикации Talento, et al., *Transplantation*, 55:418-422 (1993), на модели ренального аллотрансплантата яванских макаков, в соответствии со способом, описанным в публикации Cosimi, et al., *J. Immunol.*, 144:4604-4612 (1990), на модели аллотрансплантата нервов на крысах, в соответствии со способом, описанным в публикации Naka, et al., *Muscle Nerve*, 18:93-102 (1995), на модели кожного аллотрансплантата на мышах, в соответствии со способом, описанным в публикации Gorczynski and Wojcik, *J. Immunol.*, 152:2011-2019 (1994), на модели роговичного аллотрансплантата на мышах, в соответствии со способом, описанным в публикации He, et al., *Ophthalmol. Vis. Sci.*, 35:3218-3225 (1994), или на модели ксеногенной трансплантации островковых клеток поджелудочной железы, в соответствии со способом, описанным в публикации Zeng, et al., *Transplantation*, 58:681-689 (1994).

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

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

Комплексное лечение.

В настоящем изобретении представлены также способы комплексного лечения, в которых используется известное средство модулирования других путей или другие компоненты тех же путей, или даже перекрывающиеся наборы целевых ферментов, в комбинации с соединением настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром, пролекарством, сольватом, гидратом или его производным. В одном аспекте такая терапия включает, не ограничиваясь, комбинацию указанного соединения с химиотерапевтическими средствами, терапевтическими антителами, лучевым лечением, для обеспечения синергического или аддитивного терапевтического эффекта.

В одном аспекте соединения или фармацевтические композиции настоящего изобретения могут давать синергическую или аддитивную эффективность при введении в комбинации с агентами, ингибирующими выработку или активность IgE. Такая комбинация может снижать нежелательный эффект высокого уровня IgE, связанный с использованием одного или более ингибиторов PI3Kδ, если такой эффект имеет место. Это может быть особенно полезно при лечении аутоиммунных и воспалительных нарушений (АИД), таких как ревматоидный артрит. Кроме того, введение ингибиторов PI3Kδ или PI3Kδ/γ настоящего изобретения в комбинации с ингибиторами mTOR также может демонстрировать синергию за счет усиленного ингибирования пути РБК.

В отдельном, но родственном аспекте настоящего изобретения представлено комплексное лечение заболевания, связанного с PI3Kδ, включающее введение ингибитора PI3Kδ и агента, ингибирующего выработку или активность IgE. Другие типичные ингибиторы PI3Kδ являются применимыми для этой комбинации, и они описаны, например, в патенте США № 6800620. Такое комплексное лечение особенно полезно для лечения аутоиммунных и воспалительных заболеваний (АИД), включая, но не ограничиваясь этим, ревматоидный артрит.

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

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

Соединения настоящего изобретения могут входить в композиции или вводиться пациенту в сочетании с другими средствами, которые действуют для ослабления симптомов воспалительных состояний, таких как энцефаломиелит, астма и другие заболевания, описанные в настоящем документе. Эти средства включают нестероидные противовоспалительные лекарства (NSAIDs), например ацетилсалициловую кислоту; ибупрофен; напроксен; индометацин; набуметон; толметин и т.п. Кортикостероиды использу-

ются для снижения воспаления и подавления активности иммунной системы. Наиболее часто прописываемым лекарством этого типа является преднизон. Хлорохин (арален) или гидроксихлорохин (плаквенил) также могут быть очень полезными для некоторых пациентов с волчанкой. Их наиболее часто прописывают при кожных и суставных симптомах волчанки. Азатиоприн (имуран) и циклофосфамид (цитоксан) подавляют воспаление и склонны к подавлению иммунной системы. Другие агенты, например метотрексат и циклоспорин, используются для регуляции симптомов волчанки. Антикоагулянты используются для предотвращения быстрого свертывания крови. Их ассортимент варьирует от аспирина в очень низких концентрациях, который предотвращает слипание тромбоцитов, до гепарина/кумадина.

В другом аспекте настоящее изобретение связано также с фармацевтической композицией для ингибирования аномального клеточного роста у млекопитающих, которая включает определенное количество соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарства, сольвата, гидрата или его производного в комбинации с определенным количеством противоракового средства (например, химиотерапевтического средства). В настоящее время в данной области известно много химиотерапевтических средств, которые могут использоваться в комбинации с соединениями настоящего изобретения.

В некоторых вариантах химиотерапевтические средства выбраны из группы, состоящей из митотических ингибиторов, алкилирующих агентов, антиметаболитов, интеркалирующих антибиотиков, ингибиторов фактора роста, ингибиторов клеточного цикла, ферментов, ингибиторов топоизомеразы, модификаторов биологической реакции, анти-гормонов, ингибиторов ангиогенеза и антиандрогенов. Неограничивающими примерами являются химиотерапевтические средства, цитотоксичные агенты, непептидные маленькие молекулы, такие как Гливек (иматиниб мезилат), Велкад (бортезомиб), Иресса (гефитиниб), Сприцел (дазатиниб) и Адриамицин, а также носители химиотерапевтических агентов. Неограничивающие примеры химиотерапевтических средств включают алкилирующие агенты, такие как тиотепа и циклофосфамид (ЦитоксанTM); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфат; азиридины такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, в том числе альтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилентифосфорамид и триметилломеламин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, холофосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлоретамин, мехлоретамин оксида гидрохлорид, мелфалан, новембихин, фенестерин, преднимустин, трифосфамид, урамустин; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин, ранимустин; антибиотики, такие как аклациномизин, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицин, кактиномицин, калихеамицин, карабицин, карминомицин, карзинофиллин, КазодекTM, хромомицин, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубицин, эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицин, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицин, пепломицин, потфиромицин, пуромидин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностаин, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-ФУ), аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; пуриновые аналоги, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиюгуанин; пиримидиновые аналоги, такие как анцитабин, азациитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин, андрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпитиостанол, мепитиостан, тестостерон; анти-надпочечники, такие как аминоклютид, митотан, трилостан; подкрепители фолиевой кислоты, такие как фролиновая кислота; ацеглатон; альдофосфамид гликозид; аминоклевулиновая кислота; амсакрин; бестрабуцил, бисантрон; эдтраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; элфомитин; эллиптиния ацетат; этоглуцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лонидамин; митогуазон; митоксантрон; мопидамол; нитракрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; PSK.RTM; разоксан; сизофиран; спирогерманий; теназоновая кислота; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид ("Ара-С"); циклофосфамид; тиотепа; таксаны, например паклитаксел (ТаксолTM, Bristol-Myers Squibb Oncology, Принстон, Нью-Джерси) и доцетаксел (ТаксотерTM, Rhone-Poulenc Rorer, Антоний, Франция); ретиноевая кислота; эсперамицин; капецитабин; и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из выше перечисленных. Также в качестве пригодных химиотерапевтических средств улучшения клеток включены анти-гормональные средства, которые регулируют или ингибируют действие гормонов на опухоли, такие как анти-эстрогены, включая, например, тамоксифен (НолвадексTM), ралоксифен, ароматаза-ингибирующие 4(5)-имидазолы, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY 117018, онапристон и торемифен (Фарестон); и анти-андрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид (Казодек), лейпролид и гозерелин (Золадекс); хлорамбуцил; гемцитабин; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; платиновые аналоги, такие как цисплатин и карбоплатин; винбластин; платина; этопозид (VP-16); изофосфамид; митомицин С; митоксантрон; винкристин; винорелбин; навелбин; новантрон; тенипозид; дауномицин; аминоклютид; икселода; ибандронат; кампротексин-11 (ЦПТ-11); ингибитор топоизомеразы RFS 2000; диформетилорнитин (ДФМО), 17-этинилэстрадиол, диэтилстильбэстрол, тестостерон, преднизон, флуоксиместерон, мегестролацетат, метилпреднизолон, метил-тестостерон, преднизолон,

триацинолон, хлортианизен, гидроксипрогестерон, аминоклутетимид, медроксипрогестеронацетат, ингибиторы матрикс-металлопротеиназы, ингибиторы EGFR, ингибиторы Pan Her, ингибиторы VEGF, включая такие антитела VEGF, как авастин, и низкомолекулярные вещества, такие как ZD6474 и SU6668, ваталаниб, BAY-43-9006, SU11248, CP-547632 и CEP-7055. Анти-Her2 антитела (такие как герцептин производства Genentech) также могут использоваться. Пригодные ингибиторы EGFR включают гефитиниб, эрлотиниб и цетуксимаб. Ингибиторы Pan Her включают канертиниб, EKB-569 и GW-572016. Дополнительно пригодные противораковые средства включают, но не ограничиваясь этим, ингибиторы Src, ингибиторы киназы MEK-1, ингибиторы киназы MAPK, ингибиторы киназы PI3 и ингибиторы PDGF, такие как иматиниб. Также включены антиангиогенные и антивазкулярные средства, которые, нарушая приток крови к твердым опухолям, отключают покоящиеся раковые клетки, лишая их питания. Кастрация, которая также предотвращает пролиферацию андроген-зависимых карцином, также может использоваться. Также включены ингибиторы IGF1R, ингибиторы нерцепторных и рецепторных тирозинкиназ и ингибиторы интегринового сигналинга. Дополнительные противораковые средства включают стабилизаторы микротрубочек, 7-О-метилтиометилпаклитаксел (описанный в патенте США № 5646176), 4-дезацетил-4-метилкарбонатпаклитаксел, 3'-трет-бутил-3'-N-трет-бутилоксикарбонил-4-дезацетил-3'-дефенил-3'-N-дебензоил-4-О-метоксикарбонил-паклитаксел (описанные в публикации США № 09/712352, зарегистрированной 14 ноября 2000 г.), C-4 метил карбонат паклитаксел, эпотион А, эпотион В, эпотион С, эпотион D, дезоксиэпотион А, дпзоксиэпотион В, [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-дигидрокси-8,8,10,12,16-пентаметил-3-[1-метил-2-(2-метил-4-тиазолил)этилен]-4-аза-17-оксабицикло[14.1.0]гептадекан-5,9-дион (описанный в WO 99/02514), [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(аминометил)-4-тиазолил]-1-метилэтилен]-7,11-дигидрокси-8,8,10,12,16-пентаметил-4,17-диоксабицикло[14.1.0]гептадекан-5,9-дион (как описано в патенте США № 6262094) и их производные; и средства, разрушающие микротрубочки. Также пригодны ингибиторы CDK, антипролиферативные ингибиторы клеточного цикла, эпидофиллотоксин; антинеопластические ферменты; модификаторы биологической реакции; ингибиторы роста; антигормональные терапевтические средства; лейковорин; тегафур и гемопозитические факторы роста.

Дополнительные цитотоксические средства включают гексаметил меламин, идатрексат, L-аспарагиназу, камптотecin, топотекан, производные пиридобензоиндола, интерфероны и интерлейкины. При необходимости соединения или фармацевтические композиции настоящего изобретения могут использоваться в комбинации с обычно прописываемыми противораковыми лекарствами, такими как Герцептин®, Авастин®, Эрбитукс®, Ритуксан®, Таксол®, Аримидекс®, Таксотер® и Велкад®.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу применения соединений или фармацевтических композиций в комбинации с лучевой терапией для ингибирования аномального клеточного роста или лечения гиперпролиферативных нарушений у млекопитающих. Процедуры применения лучевой терапии известны в данной области, и эти процедуры могут использоваться в комплексной терапии, описанной в настоящем документе. Введение соединения настоящего изобретения в этой комплексной терапии может быть определено так, как описано в настоящем документе.

Лучевая терапия может применяться одним из нескольких способов или комбинацией способов, включая, без ограничения, терапию внешними лучами, внутреннюю лучевую терапию, излучение имплантируемых источников, стереотаксическую радиохирургию, системную лучевую терапию, радиотерапию и постоянную или временную интерстициальную брахитерапию. Термин "брахитерапия", используемый в настоящем документе, относится к лучевой терапии, которая применяется при помощи пространственно ограниченного радиоактивного материала, внедренного в организм в опухоль или возле нее, или в другой участок пролиферативного заболевания ткани. Подразумевается, что этот термин включает, без ограничений, воздействие радиоактивных изотопов (например, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32 и радиоактивных изотопов Lu). Пригодные источники радиации для использования в качестве средств, изменяющих клетку, в настоящем изобретении включают твердые вещества и жидкости. В качестве неограничивающего примера источником радиации может быть радионуклид, такой как I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 в качестве твердого источника, I-125 в качестве жидкого источника, или другие радионуклиды, испускающие протоны, бета-частицы, гамма-излучение или другие терапевтические лучи. Радиоактивным материалом также может быть жидкость, полученная из любых 5 растворов радионуклидов, например раствора I-125 или I-131, или радиоактивная жидкость может быть получена при помощи суспензии подходящей жидкости, содержащей небольшие частицы твердых радионуклидов, таких как Au-198, Y-90. Более того, радионуклид(ы) может быть внедрен в гель или радиоактивные микросферы.

Не ограничиваясь какой-либо теорией, соединения настоящего изобретения могут воздействовать на аномальные клетки, более чувствительные к обработке радиацией, в целях уничтожения и/или ингибирования роста таких клеток. Соответственно, настоящее изобретение дополнительно относится к способу сенсibilизации аномальных клеток млекопитающих для лечения радиацией, который включает введение млекопитающему такого количества соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарства, сольвата, гидрата или его производного, которое является эффективным для сенсibilизации аномальных клеток для лечения радиацией. Количество со-

единения, соли или сольвата в этом способе может быть определено в соответствии со средствами определения эффективных количеств таких соединений, описанными в настоящем документе.

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

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

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

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

Другие типичные терапевтические средства, пригодные для комплексной терапии, включают, но не ограничиваясь этим, агенты, описанные выше, лучевую терапию, гормональные антагонисты, гормоны и их рилизинг-факторы, тироиды и антитироидные лекарства, эстрогены и прогестины, андрогены, адренотропные гормоны; адренотропные стероиды и их синтетические аналоги; ингибиторы синтеза и действия адренотропных гормонов, инсулин, оральные гипогликемические агенты, и фармакологию эндокринной поджелудочной железы, агенты, действующие на кальцификацию и ремоделирование кости: кальций, фосфат, паратироидный гормон, витамин D, кальцитонин, витамины, такие как водорастворимые витамины, комплекс витаминов В, аскорбиновая кислота, жирорастворимые витамины, витамины А, К и Е, факторы роста, цитокины, хемокины, агонисты и антагонисты мускариновых рецепторов; агенты антихолинэстеразы; агенты, действующие на нервно-мышечные соединения и/или вегетативные ганглии; симпатомиметические лекарства и агонисты или антагонисты ад-

ренических рецепторов и агонисты и антагонисты рецепторов 5-гидрокситриптамина (5-ГТ, серотонин).

Терапевтические агенты также включают средства против боли и воспалений, такие как гистамин и антагонисты гистамина, брадикинин и антагонисты брадикинина, 5-гидрокситриптамин (серотонин), липидные вещества, полученные при биотрансформации продуктов селективного гидролиза мембранных фосфолипидов, эйкозаноиды, простагландины, тромбоксаны, бейкотриены, аспирин, нестероидные противовоспалительные средства, обезболивающие-жаропонижающие средства, агенты, ингибирующие синтез простагландинов и тромбоксанов, селективные ингибиторы индуцируемой циклооксигеназы, селективные ингибиторы индуцируемой циклооксигеназы-2, физиологически активные вещества, гормоны паракрина, соматостатин, гастрин, цитокины, опосредующие взаимодействия, входящие в гуморальную и клеточную иммунную реакцию, липид-производные физиологически активные вещества, эйкозаноиды, β -адренергические агонисты, ипратропий, глюкокортикоиды, метилксантины, блокираторы натриевого канала, агонисты опиоидных рецепторов, блокираторы кальциевого канала, стабилизаторы мембран и ингибиторы лейкотриена.

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

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

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

Более того, в представленных в настоящем документе способах подразумеваются терапевтические агенты, используемые для иммуномодулирования, такие как иммуномодуляторы, иммуноподавляющие агенты, толерогены и иммуностимулирующие средства. Кроме того, терапевтические агенты, действующие на кровь и кроветворные органы, гематопоетические средства, факторы роста, минералы и витамины, антикоагулянты, тромболиты и антитромбоцитарные лекарства.

Дополнительные терапевтические средства, которые могут комбинироваться с соединениями настоящего изобретения, можно найти в публикации Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics", десятое издание, под редакцией Hardman, Limbird and Gilman или в публикации Physician's Desk Reference, которые включены в настоящую заявку путем ссылки в полном объеме.

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

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

В одном варианте способы настоящего изобретения могут включать введения композиций, включающих селективный ингибитор Р13-киназы δ настоящего изобретения с определенным цитокином, лимфокином, другим гематопэтическим фактором, тромболитическим или антитромботическим фактором или противовоспалительным средством до, во время или после введения селективного ингибитора Р13-киназы δ . Специалист в данной области может легко определить, будет ли определенный цитокин, лимфокин, гематопэтический фактор, тромболитический или анти-тромботический фактор и/или противовоспалительный агент усиливать или дополнять действие или применение селективного ингибитора Р13-киназы δ при лечении.

Более конкретно, и без ограничений, способы настоящего изобретения могут включать введение селективного ингибитора Р13-киназы δ с одним или более агентов из TNF, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IFN, G-CSF, Meg-CSF, GM-CSF, тромбопоэтина, фактора стволовых клеток и эритропоэтина. Композиции настоящего изобретения могут также включать другие известные ангиопоэтины, такие как Ang-2, Ang4 и Ang-Y, факторы роста, такие как костный морфогенный белок-1, костный морфогенный белок-2, костный морфогенный белок-3, костный морфогенный белок-4, костный морфогенный белок-5, костный морфогенный белок-6, костный морфогенный белок-7, костный морфогенный белок-8, костный морфогенный белок-9, костный морфогенный белок-10, костный морфогенный белок-11, костный морфогенный белок-12, костный морфогенный белок-13, костный морфогенный белок-14, костный морфогенный белок-15, рецептор костного морфогенного белка 1A, рецептор костного морфогенного белка 1B, мозговой нейротрофический фактор, мерцательный нейротрофический фактор, рецептор мерцательного нейротрофического фактора а, цитокин-индуцированный нейтрофильный хемотактический фактор 1, цитокин-индуцированный нейтрофильный хемотактический фактор 2 альфа, цитокин-индуцированный нейтрофильный хемотактический фактор 2 бета, бета эндотелиальный клеточный фактор роста, эндотелии 1, эпидермальный фактор роста, эпителиальный нефтрофильный аттрактант, фибробластный фактор роста 4, фибробластный фактор роста 5, фибробластный фактор роста 6, фибробластный фактор роста 7, фибробластный фактор роста 8, фибробластный фактор роста 8b, фибробластный фактор роста 8с, фибробластный фактор роста 9, фибробластный фактор роста 10, кислотный фибробластный фактор роста, основной фибробластный фактор роста, рецептор 1a нейрофического фактора, полученный из глиальной клеточной линии, рецептор a2 нейрофического фактора, полученный из глиальной клеточной линии, белок, связанный с ростом, белок а, связанный с ростом, белок.бета, связанный с ростом, белок.гамма, связанный с ростом, гепарин-связанный эпидермальный фактор роста, гепатоцитарный фактор роста, рецептор гепатоцитарного фактора роста, инсулин-подобный фактор роста I, рецептор инсулин-подобного фактора роста, инсулин-подобный фактор роста II, инсулин-подобный фактор роста, связывающий белок, фактор роста кератиноцитов, ингибирующий фактор лейкемии, альфа-рецептор ингибирующего фактора лейкемии, фактор роста нервов, рецептор фактора роста нервов, нейротрофин-3, нейротрофин-4, фактор роста плаценты, фактор роста плаценты 2, фактор роста эндотелиальных клеток из тромбоцитов, фактор роста из тромбоцитов, цепочка фактора роста А из тромбоцитов, фактор роста AA из тромбоцитов, фактор роста АВ из тромбоцитов, цепочка фактора роста В из тромбоцитов, фактор роста ВВ из тромбоцитов, рецептор фактора роста а из тромбоцитов, рецептор фактора роста бета из тромбоцитов, стимулирующий фактор роста пре-В-клеток, фактор стволовых клеток, рецептор фактора стволовых клеток, трансформирующий фактор роста альфа, трансформирующий фактор роста бета, трансформирующий фактор роста бета 1, трансформирующий фактор роста бета 1.2, трансформирующий фактор роста бета 2, трансформирующий фактор роста бета 3, трансформирующий фактор роста бета 5, латентный трансформирующий фактор роста бета 1, трансформирующий фактор роста бета, связывающий белок I, трансформирующий фактор роста бета, связывающий белок II, трансформирующий фактор роста бета, связывающий белок III, рецептор фактора некроза опухоли типа I, рецептор фактора некроза опухоли типа II, активирующий плазминогенный рецептор урокиназного типа и химерные белки, а также их биологически или иммунологически активные фрагменты.

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

Типичные соединения настоящего изобретения включают соединения, указанные выше в табл. 1, а

также их фармацевтически приемлемые соли. Настоящее изобретение не следует толковать как ограничивающееся ими.

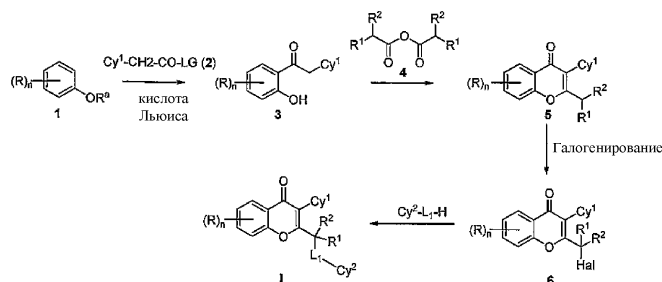
Общий способ получения соединений настоящего изобретения

Соединения настоящего изобретения могут быть получены по следующим способам. Если не указано иное, то все переменные (например, R, R¹, R², Li, Cy¹ и Cy²), при использовании в представленной ниже формуле, следует понимать как представляющие те группы, которые описаны выше в отношении формулы (I). Эти способы могут точно так же применяться для других соединений формулы IA, IA-I, IA-II, IA-III и/или IA-FV.

Схема 1.

На этой схеме представлен общий способ синтеза соединений формулы (I), где все переменные R, R¹, R², Li, Cy¹ и Cy² являются такими, как описано выше в отношении формулы (I).

Схема 1



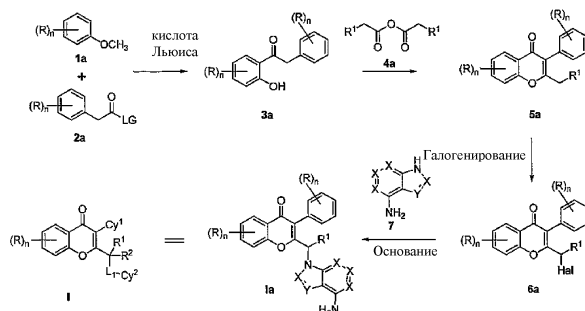
Соединение формулы (1), где Ra является водородом или алкилом, может быть превращено в соединение формулы (3) по реакции с соединением формулы (2), где LG является уходящей группой, такой как галоген или ациловая группа, в присутствии кислоты Льюиса, такой как хлорид алюминия или трифторид бора. Соединение формулы (3) может быть превращено в соединение формулы (5) по реакции ацилирования Костанеки, т.е. путем обработки ангидридом формулы (4), где R¹ и R² являются водородом или замещенным или незамещенным C₁₋₆ алкилом, в присутствии основания (см. Von Kostanecki, S., Rzycki, A., в Ber. 1901, 34, 102 и Baker, W. в J. Chem. Soc, 1933, 1381). Соединение формулы (5) может быть затем превращено в соединение формулы (6) с использованием подходящих условий галогенирования, известных специалистам в данной области. Например, путем использования брома в полярном растворителе, таком как уксусная кислота или N,N-диметилформамид или путем использования N-галосукцинимиды в присутствии соответствующего радикального инициатора, такого как азабис(изобутиронитрил) или перекись бензоила. Соединение формулы (6) может затем реагировать с соединением формулы Cy²-Li-H в присутствии соответствующего неорганического основания, такого как карбонат калия или гидрид натрия, или органического основания, такого как триэтиламин или N,N-диизопропилэтиламин, для получения заданного соединения формулы (I), где R¹ и R² являются водородом или C₁-C₆ алкилом, Cy¹ является моноциклическим или бициклическим замещенным или незамещенным арилом, и L₁, R и Cy² являются такими же, как описано выше в отношении формулы (I).

Схема 1A.

На этой схеме представлен общий способ синтеза соединения формулы (I), где Cy¹ является

Cy² является . X является CR^a или N, и все переменные R, R¹, R², L₁ и R^a являются такими, как описано выше, в отношении формулы (I).

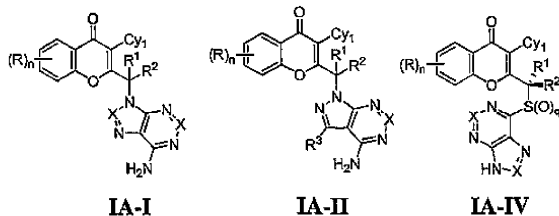
Схема 1A



Исходя из соответствующего производного анизоль (1a) и производного фенилуксусной кислоты (2a) могут быть синтезированы соединения формулы (6a), как описано на схеме 1, для синтеза соединения формулы (6). Соединение формулы (6a) может реагировать с соединением формулы (7), где X выбирается из CH или N, а другой X может быть таким же или другим, и Y выбирается из N, Ch, C-Hal или C-Ar, или C-Het, в присутствии основания для получения заданного соединения формулы (I), где Cy¹ явля-

ется  Cy^2 является  X является CR^a или N , и все переменные R , R^1 , R^2 , L_1 и R^a являются такими, как описано выше в отношении формулы (I).

Используя такие же способы, как описано выше на схемах 1 и 1А с определенными модификациями, известными специалистами в данной области, можно синтезировать соединения формулы IA-I и/или IA-II



где переменные следует понимать как представляющие такие группы, которые описаны выше в отношении формулы IA-I, IA-II и/или IA-FV, используя соответствующие промежуточные вещества и реактивы.

Например, как показано ниже

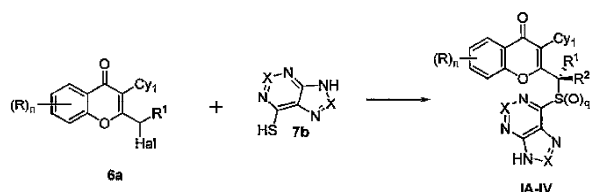
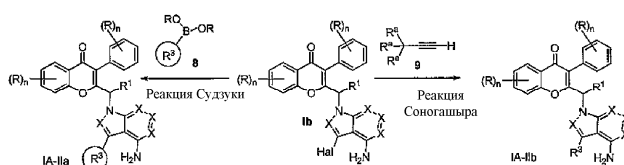


Схема 1B.

На этой схеме представлен способ получения соединений формулы IA-II, где R^1 и R^2 являются водородом или замещенным или незамещенным C_{1-6} алкилом, R^3 является замещенным или незамещенным арилом или гетероарилом, Cy^1 является моноциклическим замещенным или незамещенным арилом и R является таким же, как описано выше в отношении формулы (I).

Схема 1B



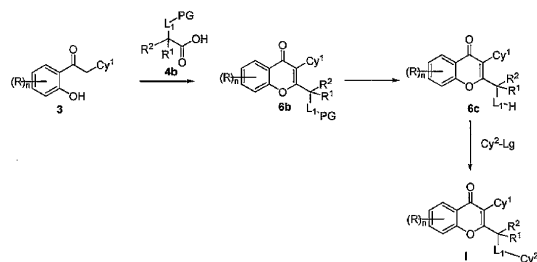
Как показано на схеме 1B, соединение формулы (1a), где $\text{Y}=\text{C}-\text{Hal}$, т.е. соединение формулы (Ib) может быть дополнительно подвержено реакции Сузуки для получения соединения формулы (IA-IIa), где R^3 является замещенным или незамещенным арилом или гетероарилом.

Так, соединение формулы (Ib) может реагировать с бороновой кислотой или ее эфиром формулы (8), где кольцо R^3 является замещенным или незамещенным арилом или гетероароматическим или гетероароматическим кольцом, в присутствии соответствующего палладиевого катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлоропалладий(II) в присутствии основания, такого как карбонат щелочного металла, для получения соединения формулы (IA-IIa). Альтернативно, в условиях реакции Соногашира, соединение формулы (Ib) может реагировать с соединением формулы (9), где R^a является таким же, как описано выше, в отношении формулы (I), в присутствии палладиевого катализатора, для получения соединения формулы (IA-IIb), где R^3 является замещенным или незамещенным алкинилом. Реакция Сузуки и реакция Соногашира могут быть выполнены в стандартных тепловых условиях или необязательно могут быть осуществлены с помощью микроволнового излучения.

Схема 2.

На этой схеме представлен способ получения соединения формулы I, где R^1 и R^2 являются водородом или замещенным или незамещенным C_{1-6} алкилом, Cy^1 является моноциклическим замещенным или незамещенным арилом, и L_1 , R и Cy^2 являются такими же, как описано выше, в отношении формулы (I).

Схема 2



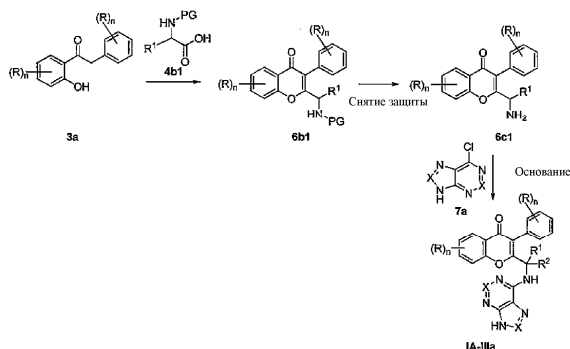
Соединение формулы (3) может быть превращено в соединение формулы (6b) по реакции с соединением формулы (4b), где L_1 является функциональной группой с гетероатомом, а PG является защитной группой, в присутствии сложноэфирного связывающего реагента, такого как 2-(1H-7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметил урония гексафторфосфат (НАТУ) или 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметил урония гексафторфосфат (НВТУ). Снятие защиты с соединения формулы (6b) может дать соединение формулы (6c). Соединение формулы (6c) затем может реагировать с соединением формулы Cy^2-Lg , где Lg является хорошей уходящей группой, такой как галоген, в присутствии соответствующего основания, такого, как карбонат калия или гидрид натрия, для получения заданных соединений формулы (I), где R^1 и R^2 являются водородом или замещенным или незамещенным C_{1-6} алкилом, Cy^1 является моноциклическим замещенным или незамещенным арилом, а L_1 , R и Cy^2 являются такими же, как описано выше, в отношении формулы (I).

Схема 2А.

На этой схеме представлен способ получения соединения формулы IA-IIIa, где R^1 и R^2 являются водородом или замещенным или незамещенным C_{1-6} алкилом, Cy^1 является замещенным или незамещенным

фенилом, Cy^2 является , L_1 является NH, а R, n и Cy^2 являются такими же, как описано выше, в отношении формулы (IA-III).

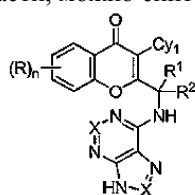
Схема 2А



Соединение формулы (3a) может реагировать с N-защищенной аминокислотой формулы (4b1) в присутствии сложноэфирного связывающего агента, такого как 2-(1H-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметил урония гексафторфосфат (НАТУ) или 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметил урония гексафторфосфат (НВТУ) для получения соединения формулы (6b1). Защитную группу с аминогруппы соединения (6b1) можно снять для получения соединения формулы (6c1). Соединение формулы (6c1) по реакции с соединением формулы (7a) дает соединение формулы (IA-IIIa), где R^1 и R^2 являются водородом или замещенным или незамещенным C_{1-6} алкилом, Cy^1 является замещенным или незамещенным

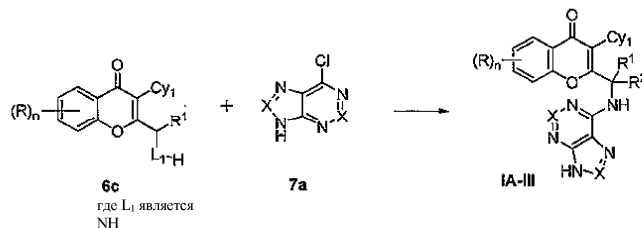
фенилом, Cy^2 является , L_1 является NH и R, n и Cy^2 являются такими же, как описано выше, в отношении формулы (IA-III). Необязательно связывание (6c1) по реакции с соединением формулы (7a) может быть выполнено в отсутствие основания, при помощи микроволнового излучения.

Используя такие же способы, как описано выше на схемах 2 и 2А с определенными модификациями, известными специалистам в данной области, можно синтезировать соединения формулы IA-III



IA-III

где переменные следует понимать как представляющие такие группы, которые описаны выше, в отношении формулы IA-III и/или IA-IV, используя соответствующие промежуточные вещества и реактивы. Например, как показано ниже



Экспериментальная часть.

Если не упомянуто иное, то выделение продукта реакции включает распределение реакционной смеси между водной и органической фазами, указанными в круглых скобках, разделение и высушивание над Na_2SO_4 органического слоя и выпаривание растворителя для получения остатка. RT означает комнатную температуру (25-28°C).

Термины "растворитель", "органический растворитель" и "инертный растворитель" означают растворитель, инертный в условиях реакции, описанный в связи с ней, включая, например, бензол, толуол, ацетонитрил, тетрагидрофуран ("ТГФ"), диметилформамид ("ДМФ"), хлороформ, метиленхлорид (или дихлорметан), диэтиловый эфир, метанол, N-метилпирролидон ("NMP"), пиридин и т.п. Если не указано обратное, то растворители, используемые в реакциях, описанных в настоящем документе, являются инертными органическими растворителями. Если не указано обратное, то каждый грамм лимитирующего реагента, один кубический сантиметр (или мл) растворителя составляет объемный эквивалент.

Выделение и очистка химических соединений и промежуточных веществ, описанные в настоящем документе, могут быть выполнены, при необходимости, любым подходящим способом разделения или очистки, таким как, например, фильтрация, экстракция, кристаллизация, колоночная хроматография, тонкослойная хроматография или толстослойная хроматография, или комбинацией этих способов. Конкретные иллюстрации пригодных способов разделения и выделения могут быть получены по ссылке на примеры, представленные ниже. Однако могут использоваться также другие аналогичные способы разделения или выделения. Если не указано иное, то очистка включает колоночную хроматографию с использованием силикагеля в качестве неподвижной фазы и смеси петролейного эфира (кипящего при 60-80°C) и этилацетата или дихлорметана и метанола соответствующей полярности в качестве подвижных фаз.

При необходимости, (R)- и (S)-изомеры соединений настоящего изобретения, при их наличии, могут быть разделены способами, известными специалистам в данной области, например, путем образования диастереоизомерных солей или комплексов, которые могут быть разделены, например, кристаллизацией; путем образования диастереоизомерных производных, которые могут быть разделены, например, кристаллизацией, газожидкостной или жидкостной хроматографией; селективной реакцией одного энантиомера с энантиомер-специфичным реагентом, например ферментативным окислением или восстановлением с последующим разделением модифицированного и немодифицированного энантиомеров; или газожидкостной или жидкостной хроматографией в хиральной среде, например на хиральной подложке, такой как диоксид кремния со связанным хиральным лигандом или в присутствии хирального растворителя. Альтернативно, конкретный энантиомер может быть синтезирован путем асимметричного синтеза, с использованием оптически активных реагентов, субстратов, катализаторов или растворителей, или путем превращения одного энантиомера в другой посредством асимметричного превращения.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут необязательно взаимодействовать с фармацевтически приемлемой кислотой для получения соответствующих кислотно-аддитивных солей.

Многие необязательно замещенные исходные соединения и другие реагенты являются доступными в продаже, например, производства компании Sigma Aldrich Chemical Company Alfa Aesar (), или легко могут быть получены специалистом в данной области с использованием обычных способов синтеза. Например, различные применяемые бороновые кислоты могут быть закуплены из различных источников.

Соединения настоящего изобретения могут быть, как правило, синтезированы путем соответствующей комбинации общеизвестных способов синтеза. Методики, пригодные для синтеза этих химических соединений являются очевидными и доступными для специалиста в данной области, на момент раскрытия настоящего изобретения.

Соединения настоящего изобретения могут быть синтезированы соответствующей комбинацией известных в данной области способов синтеза. Описание, представленное ниже, предназначено для иллюстрации некоторых из многочисленных способов, пригодных для применения при получении соединений настоящего изобретения, и не является ограничивающим рамки реакций или реакционных последовательностей, которые могут использоваться для получения соединений настоящего изобретения.

Примеры и препараты, представленные ниже, дополнительно иллюстрируют и служат примером соединений настоящего изобретения и способов получения таких соединений. Следует понимать, что

рамки настоящего изобретения никоим образом не ограничиваются рамками следующих примеров и препаратов. В следующих примерах молекулы с одним хиральным центром, если не указано иное, существуют в виде рацемической смеси. Молекулы с двумя или более хиральными центрами, если не указано иное, существуют в виде рацемической смеси диастереомеров. Отдельные энантиомеры/диастереомеры могут быть получены способами, известными специалистам в данной области.

Промежуточное соединение 1. 1-(5-Бром-2-гидроксифенил)-2-фенилэтанон.

Фенилуксусную кислоту (1,09 г, 8,0 ммоль) растворили в 5 мл дихлорметана. К этой смеси добавили оксалилхлорид (1,01 г, 8,0 ммоль) и ДМФ (3 капли) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Растворитель выпарили и растворили в 5 мл дихлорметана. К этой смеси добавили 4-броманизол (1 г, 5,34 ммоль) и охладили до 0°C. При 0°C добавили AlCl_3 (1,06 г, 8,0 ммоль) и нагрели реакционную смесь до комнатной температуры, перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь погасили добавлением 2н. раствора HCl и экстрагировали этилацетатом, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (1 г, выход 66%). Т.пл.: 83-86°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, CDCl_3 , 400 М Гц): δ 11,56 (с, 1H), 8,01 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,64 (дд, $J=8,8, 2,5$ Гц, 1H), 7,32 (т, 2H), 7,29 (м, 3H), 6,96 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,43 (с, 2H).

Промежуточное соединение 2. 6-Бром-2-метил-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

Промежуточное соединение 1 (8,9 г, 30,56 ммоль) поместили в круглодонную колбу и добавили к нему искусный ангидрид (59 мл) и ацетат натрия (17,5 г, 213 ммоль), и дефлегмировали смесь в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь погасили добавлением ледяной воды. Образовавшееся твердое вещество отфильтровали и промыли водой. Продукт высушили под вакуумом для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (9,4 г, выход 97%). Т.пл.: 119-121°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, CDCl_3 , 400 М Гц): δ 8,35 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,75 (дд, $J=11,3, 2,4$ Гц, 1H), 7,46 (т, 2H), 7,39 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,28 (м, 2H), 2,32 (с, 3H).

Промежуточное соединение 3. 6-Бром-2-(бромметил)-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 2 (4,5 г, 14,27 ммоль) в четыреххлористом углероде (60 мл) добавили N-бромсукцинимид (2,5 г, 14,27 ммоль) и нагрели до 80°C. К реакционной смеси при 80°C добавили азобисизобутиронитрил (45 мг). Через 12 ч реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили дихлорметаном и промыли водой. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт перекристаллизовали из этилацетата: петролейного эфира (5:95) для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (3,3 г, выход 59%). Т.пл.: 172-175°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, CDCl_3 , 400 М Гц): δ 8,35 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,80 (дд, $J=8,8, 2,4$ Гц, 1H), 7,50-7,36 (м, 6H), 4,23 (с, 2H).

Промежуточное соединение 4. 2-Метил-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 2 (3 г, 9,51 ммоль) в этаноле (30 мл) добавили формиат аммония (6 г, 95,18 ммоль) и палладий на углероде (10%, 300 мг), и дефлегмировали раствор в течение 2 ч. Раствор отфильтровали через целит, разбавили этилацетатом, промыли 10% раствором бикарбоната натрия (100 мл), высушили над сульфатом натрия и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (1,98 г, выход 86%). ^1H -ЯМР (δ ppm, CDCl_3 , 400 М Гц): δ 8,17 (дд, $J=7,9, 1,4$ Гц, 1H), 7,61 (дт, $J=8,5, 1,5$ Гц, 1H), 7,38-7,28 (м, 5H), 7,25 (м, 2H), 2,25 (с, 3H).

Промежуточное соединение 5. 2-(Бромметил)-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 4 (1,9 г, 8,07 ммоль) в четыреххлористом углероде (30 мл) добавили N-бромсукцинимид (1,43 г, 8,07 ммоль) и нагрели до 80°C. К реакционной смеси при 80°C добавили азобисизобутиронитрил (20 мг). Через 12 ч реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили дихлорметаном и промыли водой. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (1,62 г, выход 65%). ^1H -ЯМР (δ ppm, DMCO-D_6 , 400 М Гц): δ 8,06 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,87 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,53-7,41 (м, 4H), 7,35 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 4,37 (с, 2H).

Промежуточное соединение 6. 1-(5-Бром-2-гидроксифенил)-2-(4-фторфенил)этанон.

4-Фторфенилуксусную кислоту (12,3 г, 79,79 ммоль) растворили в 30 мл дихлорметана. К этой смеси добавили оксалилхлорид (10,17 г, 79,79 ммоль) и ДМФ (3 капли) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Растворитель выпарили и растворили в 30 мл дихлорметана. К этой смеси добавили 4-броманизол (10 г, 53,47 ммоль) и охладили до 0°C. При 0°C добавили AlCl_3 (10,6 г, 79,79 ммоль) и нагрели реакционную смесь до комнатной температуры, перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь погасили добавлением 2н. раствора HCl и экстрагировали этилацетатом, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом/петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (6,1 г, выход 37%). ^1H -ЯМР (δ ppm, CDCl_3 , 400 М Гц): δ 12,05 (с, 1H), 7,96 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,58 (дд, $J=8,9, 2,4$ Гц, 1H), 7,24 (дт, $J=5,4, 1,9$ Гц, 2H), 7,09 (дт, $J=8,6, 2,1$ Гц, 2H), 6,79 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 4,27

(с, 2H).

Промежуточное соединение 7. 6-Бром-3-(4-фторфенил)-2-метил-4Н-хромен-4-он.

Промежуточное соединение 6 (6,1 г, 19,73 ммоль) поместили в круглодонную колбу и добавили к нему уксусный ангидрид (40 мл) и ацетат натрия (11,3 г, 137,75 ммоль), и дефлегмировали смесь в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь погасили добавлением ледяной воды. Образовавшееся твердое вещество отфильтровали и промыли водой. Продукт высушили под вакуумом для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (4,1 г, выход 63%). ^1H -ЯМР (δ ppm, CDCl_3 , 400 М Гц): δ 8,35 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,77 (дд, $J=8,8, 1,9$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,27 (т, $J=5,7$ Гц, 2H), 7,17 (т, $J=8,6$ Гц, 2H), 2,33 (с, 3H).

Промежуточное соединение 8. 6-Бром-2-(бромметил)-3-(4-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 7 (2 г, 6,00 ммоль) в четыреххлористом углероде (20 мл) добавили N-бромсукцинимид (1,06 г, 5,95 ммоль) и нагрели до 80°C. К реакционной смеси при 80°C добавили азобисизобутиронитрил (20 мг). Через 12 ч реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили дихлорметаном и промыли водой. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (1,20 г, выход 50%). ^1H -ЯМР (δ ppm, DMCO-D_6 , 400 М Гц): δ 8,35 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,81 (дд, $J=8,9, 2,4$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,38 (дт, $J=5,4, 2,0$ Гц, 2H), 7,20 (т, $J=8,6$ Гц, 2H), 4,22 (с, 2H).

Промежуточное соединение 9. 3-(4-Фторфенил)-2-метил-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 7 (1,5 г, 4,50 ммоль) в этаноле (15 мл) добавили формиат аммония (2,8 г, 45,02 ммоль) и палладий на углероде (10%, 15 мг), и дефлегмировали раствор в течение 4 ч. Раствор отфильтровали через целит, разбавили этилацетатом, промыли 10% раствором бикарбоната натрия (100 мл), высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом/петролевым эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (0,8 г, выход 72%). ^1H -ЯМР (δ ppm, CDCl_3 , 400 М Гц): δ 8,71 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,69 (т, $J=7,35$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,42 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,29 (т, $J=9,5$ Гц, 2H), 7,16 (т, $J=8,5$ Гц, 2H), 2,33 (с, 3H).

Промежуточное соединение 10. 2-(Бромметил)-3-(4-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 9 (0,80 г, 3,146 ммоль) в четыреххлористом углероде (10 мл) добавили N-бромсукцинимид (0,560 г, 3,146 ммоль) и нагрели до 80°C. К реакционной смеси при 80°C добавили азобисизобутиронитрил (8 мг). Через 12 ч реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили дихлорметаном и промыли водой. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,7 г, выход 67%). ^1H -ЯМР (δ ppm, DMCO-D_6 , 400 М Гц): δ 8,23 (дд, $J=7,9, 1,3$ Гц, 1H), 7,74 (дт, $J=8,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,45 (м, 3H), 7,19 (т, $J=8,7$ Гц, 2H), 4,24 (с, 2H).

Промежуточное соединение 11. 1-(5-Бром-2-гидроксифенил)-2-о-толилэтанон.

2-Метилфенилуксусную кислоту (9,60 г, 64,15 ммоль) растворили в 10 мл дихлорметана. К этой смеси добавили оксалилхлорид (7 мл, 80,19 ммоль) и ДМФ (3 капли) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Растворитель выпарили и растворили в 100 мл дихлорметана. К этой смеси добавили 4-броманизол (10 г, 53,47 ммоль) и охладили до 0°C. При 0°C добавили AlCl_3 (10,6 г, 80,19 ммоль) и нагрели реакционную смесь до комнатной температуры, перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь погасили добавлением 2н. раствора HCl и экстрагировали этилацетатом, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом: петролевым эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (5,5 г, выход 33%). ^1H -ЯМР (δ ppm, DMCO-d_6 , 400 М Гц): δ 11,52 (с, 1H), 8,02 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,65 (дд, $J=8,8, 2,5$ Гц, 1H), 7,16 (м, 4H), 6,97 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,47 (с, 2H), 2,14 (с, 3H).

Промежуточное соединение 12. 6-Бром-2-метил-3-о-толил-4Н-хромен-4-он.

Промежуточное соединение 11 (5,5 г, 16,38 ммоль) поместили в круглодонную колбу и добавили к нему уксусный ангидрид (50 мл) и ацетат натрия (9,40 г, 114,69 ммоль) и дефлегмировали смесь в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь погасили добавлением ледяной воды. Образовавшееся твердое вещество отфильтровали и промыли водой. Продукт высушили под вакуумом для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (1,8 г, выход 30%). ^1H -ЯМР (δ ppm, CDCl_3 , 400 М Гц): δ 8,35 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,35-7,26 (м, 3H), 7,09 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,15 (с, 3H).

Промежуточное соединение 13. 6-Бром-2-(бромметил)-3-о-толил-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 12 (0,20 г, 0,607 ммоль) в уксусной кислоте (3 мл) добавили бром (0,03 мл, 1,21 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до 60°C. Через 3 ч реакционную смесь охладили до комнатной температуры, погасили добавлением воды. Образовавшийся осадок отфильтровали и высушили под пониженным давлением для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,176 г, выход 71%). ^1H -ЯМР (δ ppm, DMCO-D_6 , 400 М Гц):

δ 8,35 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,87 (дд, $J=8,9$, 2,3 Гц, 1H), 7,45 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,39 (м, 3H), 7,17 (д, $J=7,3$ Гц), 7,12 (д, $J=7,5$ Гц) (общий 1H), 4,20 (д, $J=10,8$ Гц), 4,08 (д, $J=10,7$ Гц) (общий, 2H), 2,17 (с, 3H).

Промежуточное соединение 14. 6-Бром-2-этил-3-фенил-4H-хромен-4-он.

Промежуточное соединение 1 (2,0 г, 6,86 ммоль) поместили в круглодонную колбу и добавили к нему триэтиламин (16 мл) и пропионовый ангидрид (2,80 г, 21,50 ммоль), и дефлегмировали смесь в течение 22 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь подкислили добавлением 1н. раствора HCl, экстрагировали этилацетатом, промыли раствором бикарбоната натрия, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролевым эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого грязновато-белого вещества (0,78 г, выход 31%). ^1H -ЯМР (δ ppm, $\text{DMSO}-D_6$, 400 М Гц): δ 8,10 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,97 (дд, $J=8,9$, 2,4 Гц, 1H), 7,68 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,46 (м, 3H), 7,27 (д, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,55 (к, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,19 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 15. 6-Бром-2-(1-бромэтил)-3-фенил-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 14 (1,0 г, 3,03 ммоль) в четыреххлористом углероде (25 мл) добавили N-бромсукцинимид (0,540 г, 3,03 ммоль) и нагрели до 80°C. К реакционной смеси при 80°C добавили азобисизобутиронитрил (5 мг). Через 12 ч реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили дихлорметаном и промыли водой. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,6 г, выход 50%). ^1H -ЯМР (δ ppm, $\text{DMSO}-D_6$, 400 М Гц): δ 8,11 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,04 (дд, $J=8,9$, 2,5 Гц, 1H), 7,78 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,51 (м, 3H), 7,32 (дд, $J=8,1$, 1,7 Гц, 2H), 4,97 (к, $J=6,8$ Гц, 1H), 1,96 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 16. (S)-трет-Бутил 1-(6-бром-4-оксо-3-фенил-4H-хромен-2-ил)этилкарбамат.

К раствору промежуточного соединения 1 (5 г, 17,17 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавили триэтиламин (5,2 г, 51,52 ммоль), а затем L-N-Вос-аланин (3,5 г, 18,89 ммоль). К этой смеси добавили HATU (13 г, 34,34 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь погасили добавлением воды и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролевым эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого желтого вещества (1,6 г, выход 21%). ^1H -ЯМР (δ ppm, $\text{DMSO}-D_6$, 400 М Гц): δ 8,10 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,99 (дд, $J=8,9$, 2,5 Гц, 1H), 7,62 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,47 (м, 3H), 7,29 (д, $J=7,0$ Гц, 2H), 4,49 (к, $J=6,9$ Гц, 1H), 1,33 (с, 9H), 1,29 (д, $J=7,1$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 17. (S)-2-(1-Аминоэтил)-6-бром-3-фенил-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 16 (0,81 г, 1,821 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавили трифторуксусную кислоту (1,4 мл, 18,21 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, подщелочили раствором бикарбоната натрия, экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения неочищенного указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,675 г). ^1H -ЯМР (δ ppm, $\text{DMSO}-D_6$, 400 М Гц): δ 8,10 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,00 (дд, $J=8,9$, 2,5 Гц, 1H), 7,69 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,46 (м, 4H), 7,30 (д, $J=7,0$ Гц, 2H), 7,28 (м, 1H), 3,78 (к, $J=6,7$ Гц, 1H), 1,29 (д, $J=6,7$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 18. трет-Бутил(6-бром-4-оксо-3-фенил-4H-хромен-2-ил)метилкарбамат.

К раствору промежуточного соединения 1 (2 г, 6,86 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавили триэтиламин (2,08 г, 51,52 ммоль), а затем N-Вос-глицин (1,3 г, 7,55 ммоль). К этой смеси добавили HATU (5,2 г, 13,67 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь погасили добавлением воды и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролевым эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого желтого вещества (1,0 г, выход 33%). ^1H -ЯМР (δ ppm, $\text{DMSO}-D_6$, 400 М Гц): δ 8,12 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,99 (дд, $J=8,9$, 2,5 Гц, 1H), 7,59 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,476 (м, 4H), 7,31 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 4,06 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 1,37 (с, 9H).

Промежуточное соединение 19. 2-(Аминоэтил)-6-бром-3-фенил-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 18 (0,440 г, 1,02 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавили трифторуксусную кислоту (3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, подщелочили раствором бикарбоната натрия, экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения неочищенного указанного в заголовке соединения в виде коричневой жидкости (0,400 г). Неочищенный продукт использовали для следующего этапа.

Промежуточное соединение 20. 1-(2-Гидрокси-5-метоксифенил)-2-фенилэтанон.

Фенилуксусную кислоту (7,39 г, 54,28 ммоль) растворили в 50 мл дихлорметана.

К этой смеси добавили оксалилхлорид (4,74 г, 54,28 ммоль) и ДМФ (3 капли) при 0°C и перемешивали.

вали в течение 30 мин. Растворитель выпарили и растворили в 30 мл дихлорметана. К этой смеси добавили 4-метоксианизол (10 г, 53,47 ммоль) и охладили до 0°C. При 0°C добавили AlCl_3 (9,63 г, 72,37 ммоль) и нагрели реакционную смесь до комнатной температуры, перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь погасили добавлением 2н. раствора HCl и экстрагировали этилацетатом, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде желтой жидкости (4,3 г, выход 49%). ^1H -ЯМР (δ ppm, DMCO-D_6 , 400 М Гц): δ 11,30 (с, 1H), 7,42 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,33-7,21 (м, 5H), 7,17 (дд, $J=9,0, 3,1$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 3,74 (с, 3H).

Промежуточное соединение 21. 6-Метокси-2-метил-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

Промежуточное соединение 20 (4 г, 16,51 ммоль) поместили в круглодонную колбу и добавили к нему уксусный ангидрид (40 мл) и ацетат натрия (9,48 г, 115,57 ммоль), и дефлегмировали смесь в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь погасили добавлением ледяной воды. Образовавшееся твердое вещество отфильтровали и промыли водой. Продукт высушили под вакуумом для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого желтого вещества (3 г, выход 68%). ^1H -ЯМР (δ ppm, CDCl_3 , 400 М Гц): δ 7,60 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,45 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 7,37 (м, 2H), 7,29 (м, 3H), 3,89 (с, 3H), 2,31 (с, 3H).

Промежуточное соединение 22. 2-(Бромметил)-6-метокси-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 21 (2,0 г, 7,501 ммоль) в четыреххлористом углероде (25 мл) добавили N-бромсукцинимид (1,30 г, 7,510 ммоль) и нагрели до 80°C. К реакционной смеси при 80°C добавили азобисизобутиронитрил (25 мг). Через 12 ч реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили дихлорметаном и промыли водой. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения неочищенного указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (2,6 г). ^1H -ЯМР (δ ppm, DMCO-D_6 , 400 М Гц): δ 7,68 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,53 (м, 5H), 7,34 (д, $J=6,7$, 2H), 4,36 (с, 2H), 3,85 (с, 3H).

Промежуточное соединение 23. 1-(5-Бром-2-гидроксифенил)-2-(2-фторфенил)этанон.

2-Фторфенилуксусную кислоту (2,96 г, 19,24 ммоль) растворили в 50 мл дихлорметана. К этой смеси добавили оксалилхлорид (2,1 мл, 24,05 ммоль) и ДМФ (3 капли) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Растворитель выпарили и растворили в 30 мл дихлорметана. К этой смеси добавили 4-броманизол (3,0 г, 16,03 ммоль) и охладили до 0°C. При 0°C добавили AlCl_3 (3,21 г, 24,05 ммоль) и нагрели реакционную смесь до комнатной температуры, перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь погасили добавлением 2н. раствора HCl и экстрагировали этилацетатом, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (4,0 г, выход 81%). ^1H -ЯМР (δ ppm, CDCl_3 , 400 М Гц): δ 11,97 (с, 1H), 8,01 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,58 (дд, $J=8,8, 2,31$ Гц, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,23 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,17 (м, 2H), 6,92 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,33 (с, 2H).

Промежуточное соединение 24. 6-Бром-2-этил-3-(2-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Промежуточное соединение 23 (1,1 г, 3,55 ммоль) поместили в круглодонную колбу и добавили к нему триэтиламин (10 мл) и пропионовый ангидрид (1,44 г, 11,13 ммоль), и дефлегмировали смесь в течение 22 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь подкислили добавлением 1н. раствора HCl , экстрагировали этилацетатом, промыли раствором бикарбоната натрия, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,800 г, выход 65%). ^1H -ЯМР (δ ppm, DMCO-d_6 , 400 М Гц): δ 8,10 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,00 (дд, $J=9,0, 2,5$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,36 (м, 3H), 2,54 (м, 2H), 1,19 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 25. 6-Бром-2-(1-бромэтил)-3-(2-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 24 (0,620 г, 1,785 ммоль) в четыреххлористом углероде (10 мл) добавили N-бромсукцинимид (0,317 г, 1,785 ммоль) и нагрели до 80°C. К реакционной смеси при 80°C добавили азобисизобутиронитрил (15 мг). Через 12 ч реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили дихлорметаном и промыли водой. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества, состоящего из двух атроп-изомеров (0,625 г). ^1H -ЯМР (δ ppm, DMCO-D_6 , 400 М Гц): δ 8,13 (т, $J=2,3$ Гц, 1H), [8,07 (дд, $J=2,4, 1,0$ Гц), 8,04 (дд, $J=2,5, 1,1$ Гц), 1H], 7,81 (дд, $J=8,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,39 (м, 3H), [4,99 (к, $J=6,8$ Гц), 4,93 (к, $J=6,8$ Гц), 1H], [1,99 (к, $J=6,8$ Гц), 1,44 (к, $J=6,8$ Гц), 3H].

Промежуточное соединение 26. 6-Бром-3-(2-фторфенил)-2-метил-4Н-хромен-4-он.

Промежуточное соединение 23 (5 г, 16,17 ммоль) поместили в круглодонную колбу и добавили к нему уксусный ангидрид (40 мл) и ацетат натрия (9,2 г, 82,03 ммоль), и дефлегмировали смесь в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь погасили добавлением ледяной воды. Образовавшееся твердое вещество отфильтровали и промыли водой. Продукт высушили под ва-

куумом для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого грязновато-белого вещества (3,81 г, выход 71%). ^1H -ЯМР (δ ppm, CDCl_3 , 400 М Гц): δ 8,34 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,76 (дд, $J=8,8$, 2,2 Гц, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,18 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 2,30 (с, 3H).

Промежуточное соединение 27. 6-Бром-2-(бромметил)-3-(2-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 26 (2,0 г, 6,00 ммоль) в четыреххлористом углероде (20 мл) добавили N-бромсукцинимид (1,0 г, 6,00 ммоль) и нагрели до 80°C. К реакционной смеси при 80°C добавили азобисизобутиронитрил (25 мг). Через 12 ч реакционную смесь охладил до комнатной температуры, разбавили дихлорметаном и промыли водой. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения неочищенного указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (1,86 г). ^1H -ЯМР (δ ppm, DMCO-D_6 , 400 М Гц): δ 8,34 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,82 (дд, $J=8,9$, 2,3 Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,38 (т, $J=6,2$ Гц, 1H), 7,29 (м, 2H), [4,22 (д, $J=11,0$ Гц), 4,17 (д, $J=11,1$ Гц), 2H].

Промежуточное соединение 28. 2-Этил-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 24 (1,0 г, 3,03 ммоль) в этаноле (10 мл) добавили формиат аммония (1,9 г, 30,14 ммоль) и палладий на углероде (10%, 100 мг), и дефлегмировали раствор в течение 4 ч. Раствор отфильтровали через целит, разбавили этилацетатом, промыли 10% раствором бикарбоната натрия (100 мл), высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролевым эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,50 г, выход 66%). ^1H -ЯМР (δ ppm, CDCl_3 , 400 М Гц): δ 8,24 (дд, $J=7,9$, 1,4 Гц, 1H), 7,68 (дт, $J=8,6$, 1,6 Гц, 1H), 7,48-7,35 (м, 5H), 7,28 (дд, $J=8,3$, 1,4 Гц, 2H), 2,62 (к, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,28 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 29. 2-(1-Бромэтил)-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 28 (0,550 г, 2,20 ммоль) в четыреххлористом углероде (10 мл) добавили N-бромсукцинимид (0,392 г, 2,20 ммоль) и нагрели до 80°C. К реакционной смеси при 80°C добавили азобисизобутиронитрил (5 мг). Через 12 ч реакционную смесь охладил до комнатной температуры, разбавили дихлорметаном и промыли водой. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения неочищенного указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,680 г, выход 94%). ^1H -ЯМР (δ ppm, CDCl_3 , 400 М Гц): δ 8,24 (дд, $J=8,0$, 1,7 Гц, 1H), 7,74 (дт, $J=7,2$, 1,6 Гц, 1H), 7,57 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,49-7,26 (м, 6H), 4,99 (к, $J=6,9$ Гц, 1H), 1,99 (д, $J=6,9$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 30. 6-Бром-3-фенил-2-пропил-4Н-хромен-4-он.

Промежуточное соединение 1 (3,0 г, 10,30 ммоль) поместили в круглодонную колбу и добавили к нему триэтиламин (30 мл) и масляный ангидрид (5,12 г, 32,37 ммоль), и дефлегмировали смесь в течение 22 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь подкислили добавлением 1н. раствора HCl, экстрагировали этилацетатом, промыли раствором бикарбоната натрия, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролевым эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (2,0 г, выход 56%). ^1H -ЯМР (δ ppm, DMCO-d_6 , 400 М Гц): δ 8,10 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,97 (дд, $J=8,9$, 2,5 Гц, 1H), 7,68 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,46 (м, 3H), 7,26 (дд, $J=8,2$, 1,3 Гц, 2H), 2,49 (т, $J=1,6$ Гц, 2H), 1,66 (м, 2H), 0,84 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 31. 3-Фенил-2-пропил-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 30 (1,5 г, 4,37 ммоль) в этаноле (15 мл) добавили формиат аммония (2,7 г, 43,70 ммоль) и палладий на углероде (10%, 100 мг), и дефлегмировали раствор в течение 2 ч. Раствор отфильтровали через целит, разбавили этилацетатом, промыли 10% раствором бикарбоната натрия (100 мл), высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролевым эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,43 г, выход %). ^1H -ЯМР (δ ppm, CDCl_3 , 400 М Гц): δ 8,24 (дд, $J=7,9$, 1,5 Гц, 1H), 7,68 (дт, $J=7,2$, 1,6 Гц, 1H), 7,46-7,35 (м, 5H), 7,27 (дд, $J=7,2$, 1,5 Гц, 2H), 2,57 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,78 (м, 2H), 0,93 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 32. 2-(1-Бромпропил)-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 31 (0,900 г, 3,40 ммоль) в четыреххлористом углероде (15 мл) добавили N-бромсукцинимид (0,606 г, 3,40 ммоль) и нагрели до 80°C. К реакционной смеси при 80°C добавили азобисизобутиронитрил (9 мг). Через 12 ч реакционную смесь охладил до комнатной температуры, разбавили дихлорметаном и промыли водой. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,880 г, выход 75%). ^1H -ЯМР (δ ppm, CDCl_3 , 400 М Гц): δ 8,24 (дд, $J=8,0$, 1,6 Гц, 1H), 7,74 (дт, $J=7,2$, 1,7 Гц, 1H), 7,55 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,49-7,20 (м, 6H), 4,71 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 2,33 (м, 2H), 0,97 (д, $J=7,4$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 33. 1-(5-Бром-2-гидроксифенил)-2-(3-фторфенил)этанон.

3-Фторфенилуксусную кислоту (4,90 г, 32,07 ммоль) растворили в 50 мл дихлорметана. К этой смеси добавили оксалилхлорид (3,5 мл, 40,08 ммоль) и ДМФ (3 капли) при 0°C и перемешивали в течение 30

мин. Растворитель выпарили и растворили в 50 мл дихлорметана. К этой смеси добавили 4-броманизол (5,0 г, 26,72 ммоль) и охладили до 0°C. При 0°C добавили AlCl_3 (5,3 г, 40,08 ммоль) и нагрели реакционную смесь до комнатной температуры, перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь погасили добавлением 2н. раствора HCl и экстрагировали этилацетатом, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролевым эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (6,6 г, выход 80%). ^1H -ЯМР (δ ppm, CDCl_3 , 400 МГц): δ 12,02 (с, 1H), 7,94 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,57 (дд, $J=8,9$, 2,41 Гц, 1H), 7,36 (м, 1H), 7,04 (м, 3H), 6,90 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,28 (с, 2H).

Промежуточное соединение 34. 6-Бром-2-этил-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Промежуточное соединение 33 (3,0 г, 9,70 ммоль) поместили в круглодонную колбу и добавили к нему триэтиламин (30 мл) и пропионовый ангидрид (3,94 г, 30,37 ммоль), и дефлегмировали смесь в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь подкислили добавлением 1н. раствора HCl , экстрагировали этилацетатом, промыли раствором бикарбоната натрия, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролевым эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (1,30 г, выход 39%). ^1H -ЯМР (δ ppm, DMSO-d_6 , 400 МГц): δ 8,10 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,99 (дд, $J=8,9$, 2,4 Гц, 1H), 7,69 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,51 (к, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,25 (дт, $J=10,8$, 2,4 Гц, 1H), 7,15 (т, $J=12,2$ Гц, 2H), 2,57 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,20 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 35. 2-Этил-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 34 (1,0 г, 2,88 ммоль) в этаноле (10 мл) добавили формиат аммония (1,81 г, 28,80 ммоль) и палладий на углероде (10%, 80 мг) и дефлегмировали раствор в течение 2 ч. Раствор отфильтровали через целит, разбавили этилацетатом, промыли 10% раствором бикарбоната натрия (100 мл), высушили над сульфатом натрия и концентрировали для получения неочищенного указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества (0,792 г). ^1H -ЯМР (δ ppm, CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,05 (дд, $J=7,9$, 1,3 Гц, 1H), 7,83 (дт, $J=8,6$, 1,6 Гц, 1H), 7,67 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,24 (дт, $J=8,8$, 2,5 Гц, 1H), 7,15 (т, $J=12,3$ Гц, 2H), 2,55 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,20 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 36. 2-(1-Бромэтил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 35 (0,700 г, 2,60 ммоль) в четыреххлористом углероде (10 мл) добавили N-бромсукцинимид (0,464 г, 2,60 ммоль) и нагрели до 80°C. К реакционной смеси при 80°C добавили азобисизобутиронитрил (10 мг). Через 12 ч реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили дихлорметаном и промыли водой. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения неочищенного указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,820 г, выход 91%). ^1H -ЯМР (δ ppm, DMSO-d_6 , 400 МГц): δ 8,06 (дд, $J=7,9$, 1,1 Гц, 1H), 7,89 (дт, $J=8,4$, 1,3 Гц, 1H), 7,77 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,31 (дт, $J=8,6$, 2,1 Гц, 1H), 7,19 (т, $J=9,0$ Гц, 2H), 5,02 (к, $J=6,8$ Гц, 1H), 1,97 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 37. 3-(2-Фторфенил)-2-метил-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 26 (0,5 г, 1,50 ммоль) в этаноле (5 мл) добавили формиат аммония (0,945 г, 15,0 ммоль) и палладий на углероде (10%, 40 мг) и дефлегмировали раствор в течение 2 ч. Раствор отфильтровали через целит, разбавили этилацетатом, промыли 10% раствором бикарбоната натрия (100 мл), высушили над сульфатом натрия и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,302 г, выход 79%). ^1H -ЯМР (δ ppm, CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,05 (дд, $J=7,9$, 1,5 Гц, 1H), 7,84 (м, 1H), 7,67 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,37 (дт, $J=7,3$, 1,7 Гц, 1H), 7,29 (м, 2H), 2,26 (с, 3H).

Промежуточное соединение 38. 2-(Бромметил)-3-(2-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 37 (0,300 г, 1,17 ммоль) в четыреххлористом углероде (10 мл) добавили N-бромсукцинимид (0,210 г, 1,17 ммоль) и нагрели до 80°C. К реакционной смеси при 80°C добавили азобисизобутиронитрил (15 мг). Через 12 ч реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили дихлорметаном и промыли водой. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения неочищенного указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,281 г, выход 71%).

Промежуточное соединение 39. 2-Этил-3-(2-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 24 (0,770 г, 2,21 ммоль) в этаноле (10 мл) добавили формиат аммония (1,39 г, 22,18 ммоль) и палладий на углероде (10%, 60 мг) и дефлегмировали раствор в течение 2 ч. Раствор отфильтровали через целит, разбавили этилацетатом, промыли 10% раствором бикарбоната натрия (100 мл), высушили над сульфатом натрия и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (0,560 г, выход 94%). ^1H -ЯМР (δ ppm, CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,05 (дд, $J=7,9$, 1,5 Гц, 1H), 7,85 (дт, $J=7,3$, 1,7 Гц, 1H), 7,69 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,52 (м, 2H), 7,36 (м, 2H), 2,52 (м, 2H), 1,19 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 40. 2-(1-Бромэтил)-3-(2-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 39 (0,600 г, 2,27 ммоль) в четыреххлористом углероде (10

мл) добавили N-бромсукцинимид (0,404 г, 2,27 ммоль) и нагрели до 80°C. К реакционной смеси при 80°C добавили азобисизобутиронитрил (15 мг). Через 12 ч реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили дихлорметаном и промыли водой. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения неочищенного указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,420 г, выход 53%). ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 М Гц): δ 8,07 (дд, J=7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,92 (дт, J=8,4, 1,3 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,56 (м, 2H), 7,41 (м, 3H), [4,99 (к, J=6,8 Гц), 4,93 (к, J=6,7 Гц, 1H)], [2,00 (д, J=6,8 Гц), 1,95 (д, J=6,8 Гц), 3H].

Промежуточное соединение 41. 6-Бром-3-(2-фторфенил)-2-пропил-4H-хромен-4-он.

Промежуточное соединение 23 (2,0 г, 6,46 ммоль) поместили в круглодонную колбу и добавили к нему триэтиламин (20 мл) и масляный ангидрид (3,19 г, 20,25 ммоль), и дефлегмировали смесь в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь подкислили добавлением 1н. раствора HCl, экстрагировали этилацетатом, промыли раствором бикарбоната натрия, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролевым эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости (1,60 г, выход 69%).

Промежуточное соединение 42. 3-(2-Фторфенил)-2-пропил-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 41 (1,60 г, 4,43 ммоль) в этаноле (15 мл) добавили формиат аммония (2,79 г, 63,03 ммоль) и палладий на углероде (10%, 130 мг) и дефлегмировали раствор в течение 2 ч. Раствор отфильтровали через целит, разбавили этилацетатом, промыли 10% раствором бикарбоната натрия (100 мл), высушили над сульфатом натрия и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневой жидкости (1,0 г, выход 81%). ¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 М Гц): δ 8,05 (дд, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,84 (дт, J=8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,51 (к, J=7,7 Гц, 2H), 7,34 (м, 3H), 2,49 (м, 2H), 1,68 (к, J=7,4 Гц, 2H), 1,17 (т, J=7,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 43. 2-(1-Бромпропил)-3-(2-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 42 (1,00 г, 3,59 ммоль) в четыреххлористом углероде (20 мл) добавили N-бромсукцинимид (0,639 г, 3,59 ммоль) и нагрели до 80°C. К реакционной смеси при 80°C добавили азобисизобутиронитрил (15 мг). Через 12 ч реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили дихлорметаном и промыли водой. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения неочищенного указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,700 г, выход 54%). ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 М Гц): δ 8,07 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,91 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,56 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,36 (м, 3H), [4,69 (т, J=7,6 Гц), 4,64 (т, J=7,5 Гц, 1H)], 2,38 (м, 2H), [0,97 (т, J=7,3 Гц), 0,88 (т, J=7,2 Гц), 3H].

Промежуточное соединение 44. 6-Бром-3-(3-фторфенил)-2-пропил-4H-хромен-4-он.

Промежуточное соединение 33 (3,0 г, 9,70 ммоль) поместили в круглодонную колбу и добавили к нему триэтиламин (3 мл) и масляный ангидрид (4,55 г, 30,37 ммоль) и дефлегмировали смесь в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь подкислили добавлением 1н. раствора HCl, экстрагировали этилацетатом, промыли раствором бикарбоната натрия, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом/петролевым эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости (0,794 г, выход 23%). ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 М Гц): δ 8,10 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,51 (к, J=8,0 Гц, 1H), 7,26 (дт, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 7,14 (дт, J=9,9, 2,3 Гц, 2H), 2,55 (м, 2H), 1,68 (к, J=7,5 Гц, 2H), 0,85 (т, J=7,5 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 45. 3-(3-Фторфенил)-2-пропил-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 44 (0,750 г, 2,07 ммоль) в этаноле (10 мл) добавили формиат аммония (1,30 г, 20,76 ммоль) и палладий на углероде (10%, 80 мг) и дефлегмировали раствор в течение 2 ч. Раствор отфильтровали через целит, разбавили этилацетатом, промыли 10% раствором бикарбоната натрия (100 мл), высушили над сульфатом натрия и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости (0,51 г, выход 87%). ¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 М Гц): δ 8,05 (дд, J=8,0, 1,3 Гц, 1H), 7,83 (дт, J=8,4, 1,3 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,24 (дт, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 7,14 (т, J=8,1 Гц, 2H), 2,53 (м, 2H), 1,69 (м, 2H), 0,85 (т, J=7,3 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 46. 2-(1-Бромпропил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 45 (0,48 г, 1,70 ммоль) в четыреххлористом углероде (10 мл) добавили N-бромсукцинимид (0,302 г, 1,70 ммоль) и нагрели до 80°C. К реакционной смеси при 80°C добавили азобисизобутиронитрил (10 мг). Через 12 ч реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили дихлорметаном и промыли водой. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения неочищенного указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,540 г, выход 88%). ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 М Гц): δ 8,07 (дд, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,89 (дт, J=8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,75 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,57 (к, J=8,0 Гц, 2H), 7,32 (дт, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,17 (дт, J=8,4, 2,3 Гц, 2H), 4,70 (т, J=7,5 Гц, 1H), 2,34 (м, 1H), 2,20 (м, 1H), 0,92 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 47. 6-Бром-3-(4-фторфенил)-2-пропил-4Н-хромен-4-он.

Промежуточное соединение 6 (3,0 г, 9,70 ммоль) поместили в круглодонную колбу и добавили к нему триэтиламин (30 мл) и масляный ангидрид (4,55 г, 30,37 ммоль) и дефлегмировали смесь в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь подкислили добавлением 1н. раствора HCl, экстрагировали этилацетатом, промыли раствором бикарбоната натрия, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролевым эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости (2,55 г, выход 71%). ¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): δ 8,33 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,7, 5,6 Гц, 2H), 7,15 (т, J=8,7 Гц, 2H), 2,55 (т, J=7,5 Гц, 2H), 1,77 (м, 2H), 0,93 (т, J=7,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 48. 3-(4-Фторфенил)-2-пропил-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 47 (1,00 г, 2,76 ммоль) в этаноле (10 мл) добавили формиат аммония (1,70 г, 27,60 ммоль) и палладий на углеводе (10%, 80 мг) и дефлегмировали раствор в течение 1 ч. Раствор отфильтровали через целит, разбавили этилацетатом, промыли 10% раствором бикарбоната натрия (100 мл), высушили над сульфатом натрия и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости (0,750 г, выход 96%). ¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): δ 8,23 (дд, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,69 (дт, J=8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,41 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,25 (м, 2H), 7,15 (т, J=8,7 Гц, 2H), 2,56 (т, J=7,5 Гц, 2H), 1,78 (м, 2H), 0,94 (т, J=7,3 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 49. 2-(1-Бромпропил)-3-(4-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 48 (0,700 г, 2,47 ммоль) в четыреххлористом углеводе (10 мл) добавили N-бромсукцинимид (0,441 г, 2,47 ммоль) и нагрели до 80°C. К реакционной смеси при 80°C добавили азобисизобутиронитрил (7 мг). Через 12 ч реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили дихлорметаном и промыли водой. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения неочищенного указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (1,1 г). ¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 МГц): δ 8,23 (дд, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,74 (дт, J=8,4, 1,3 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,45 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,19 (т, J=8,7 Гц, 2H), 4,68 (т, J=7,7 Гц, 1H), 2,31 (м, 2H), 0,97 (т, J=7,3 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 50. 1-(5-Фтор-2-гидроксифенил)-2-фенилэтанон.

Фенилуксусную кислоту (8,09 г, 59,46 ммоль) растворили в 15 мл дихлорметана.

К этой смеси добавили оксалилхлорид (5,2 мл, 59,46 ммоль) и ДМФ (3 капли) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Растворитель выпарили и растворили в 15 мл дихлорметана. К этой смеси добавили 4-фторанизол (5,0 г, 39,64 ммоль) и охладили до 0°C. При 0°C добавили AlCl₃ (7,92 г, 59,46 ммоль) и нагрели реакционную смесь до комнатной температуры, перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь погасили добавлением 2н. раствора HCl и экстрагировали этилацетатом, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролевым эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (5,1 г, выход 56%). ¹H-ЯМР (δ ppm, DMSO-d₆, 400 МГц): δ 11,43 (с, 1H), 7,77 (дд, J=9,5, 3,2 Гц, 1H), 7,42 (дт, J=8,7, 3,2 Гц, 1H), 7,33 (т, J=7,3 Гц, 2H), 7,26 (м, 3H), 7,01 (к, J=4,6 Гц, 1H), 4,42 (с, 2H).

Промежуточное соединение 51. 6-Фтор-3-фенил-2-пропил-4Н-хромен-4-он.

Промежуточное соединение 50 (1,6 г, 6,94 ммоль) поместили в круглодонную колбу и добавили к нему триэтиламин (16 мл) и масляный ангидрид (3,43 г, 21,72 ммоль) и дефлегмировали смесь в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь подкислили добавлением 1н. раствора HCl, экстрагировали этилацетатом, промыли раствором бикарбоната натрия, высушили над сульфатом натрия и концентрировали.

Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролевым эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости (1,40 г, выход 71%). ¹H-ЯМР (δ ppm, DMSO-d₆, 400 МГц): δ 7,79 (дд, J=10,2, 4,3 Гц, 1H), 7,73 (дт, J=6,4, 3,1 Гц, 2H), 7,46 (т, J=6,9 Гц, 2H), 7,42 (м, 1H), 7,26 (дд, J=8,3, 1,5 Гц, 2H), 2,52 (т, J=7,4 Гц, 2H), 1,70 (м, 2H), 0,84 (т, J=7,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 52. 2-(1-Бромпропил)-6-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 51 (1,30 г, 4,60 ммоль) в четыреххлористом углеводе (20 мл) добавили N-бромсукцинимид (0,818 г, 4,60 ммоль) и нагрели до 80°C. К реакционной смеси при 80°C добавили азобисизобутиронитрил (10 мг). Через 12 ч реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили дихлорметаном и промыли водой. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения неочищенного указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (1,40 г, выход 84%). ¹H-ЯМР (δ ppm, DMSO-d₆, 400 МГц): δ 7,88 (дд, J=9,2, 4,3 Гц, 1H), 7,80-7,71 (м, 2H), 7,52-7,42 (м, 3H), 7,29 (д, J=6,8 Гц, 2H), 4,68 (т, J=7,6 Гц, 1H), 2,34-2,15 (м, 2H), 0,91 (т, J=7,3 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 53. 6-Бром-2-этил-3-(4-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Промежуточное соединение 6 (3,0 г, 9,70 ммоль) поместили в круглодонную колбу и добавили к нему триэтиламин (30 мл) и пропионовый ангидрид (3,94 г, 30,37 ммоль) и дефлегмировали смесь в те-

чение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь подкислили добавлением 1н. раствора HCl, экстрагировали этилацетатом, промыли раствором бикарбоната натрия, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (1,60 г, выход 47%). ^1H -ЯМР (δ ppm, CDCl_3 , 400 М Гц): δ 8,33 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,76 (дд, $J=8,8$, 2,4 Гц, 1H), 7,38 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,24 (дд, $J=5,5$, 2,0 Гц, 2H), 7,16 (дт, $J=11,4$, 2,8 Гц, 2H), 2,61 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,27 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 54. 2-Этил-3-(4-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 53 (1,00 г, 2,88 ммоль) в этаноле (10 мл) добавили формиат аммония (1,70 г, 27,60 ммоль) и палладий на углероде (10%, 80 мг) и дефлегмировали раствор в течение 1 ч. Раствор отфильтровали через целит, разбавили этилацетатом, промыли 10% раствором бикарбоната натрия (100 мл), высушили над сульфатом натрия и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости (0,640 г, выход 83%). ^1H -ЯМР (δ ppm, CDCl_3 , 400 М Гц): δ 8,24 (дд, $J=8,0$, 1,5 Гц, 1H), 7,69 (дт, $J=8,6$, 1,7 Гц, 1H), 7,48 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,41 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,24 (м, 2H), 7,15 (т, $J=8,7$ Гц, 1H), 2,62 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,28 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 55. 2-(1-Бромэтил)-3-(4-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 54 (0,600 г, 2,23 ммоль) в четыреххлористом углероде (15 мл) добавили N-бромсукцинимид (0,398 г, 2,23 ммоль) и нагрели до 80°C. К реакционной смеси при 80°C добавили азобисизобутиронитрил (10 мг). Через 12 ч реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили дихлорметаном и промыли водой. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения неочищенного указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,10 г), которое использовали на следующем этапе.

Промежуточное соединение 56. 2-Этил-6-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

Промежуточное соединение 50 (3,0 г, 13,63 ммоль) поместили в круглодонную колбу и добавили к нему триэтиламин (30 мл) и пропионовый ангидрид (5,30 г, 40,78 ммоль) и дефлегмировали смесь в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь подкислили добавлением 1н. раствора HCl, экстрагировали этилацетатом, промыли раствором бикарбоната натрия, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (2,27 г, выход 65%). ^1H -ЯМР (δ ppm, DMCO-d_6 , 400 М Гц): δ 7,79 (дд, $J=7,1$, 4,4 Гц, 1H), 7,73 (дт, $J=7,7$, 3,1 Гц, 2H), 7,46 (т, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,40 (м, 1H), 7,27 (дд, $J=8,2$, 1,4 Гц, 2H), 2,55 (к, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,19 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 57. 2-(1-Бромэтил)-6-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 56 (1,0 г, 3,72 ммоль) в четыреххлористом углероде (20 мл) добавили N-бромсукцинимид (0,662 г, 3,72 ммоль) и нагрели до 80°C. К реакционной смеси при 80°C добавили азобисизобутиронитрил (10 мг). Через 12 ч реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили дихлорметаном и промыли водой. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения неочищенного указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (1,37 г). ^1H -ЯМР (δ ppm, DMCO-d_6 , 400 М Гц): δ 7,89 (дд, $J=9,2$, 4,3 Гц, 1H), 7,79 (дт, $J=8,3$, 3,2 Гц, 2H), 7,73 (дд, $J=8,3$, 3,1 Гц, 2H), 7,51-7,42 (м, 3H), 7,32 (д, $J=6,6$ Гц, 2H), 4,97 (к, $J=6,8$ Гц, 1H), 1,96 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 58. 3-(3-Метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.

К раствору 3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (0,522 г, 2,0 ммоль) в ДМФ (10 мл), этаноле (5 мл) и воде (5 мл) добавили 3-метоксифенилбромовую кислоту (0,395 г, 2,59 ммоль) и карбонат натрия (1,05 г, 10 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили тетракис трифенилфосфин палладий (0,455 г, 0,39 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь нейтрализовали 1,5н. раствором HCl, экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого грязновато-белого вещества (0,130 г, выход 27%). ^1H -ЯМР (δ ppm, DMCO-d_6 , 400 М Гц): δ 13,57 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,46 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,04 (дд, $J=8,0$, 1,8 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H).

Промежуточное соединение 59. 1-(2-Гидроксифенил)-2-фенилэтанон.

К раствору промежуточного соединения 1 (1,00 г, 3,43 ммоль) в этаноле (10 мл) добавили формиат аммония (2,16 г, 34,34 ммоль) и палладий на углероде (10%, 100 мг) и дефлегмировали раствор в течение 1 ч. Раствор отфильтровали через целит, разбавили этилацетатом, промыли 10% раствором бикарбоната натрия (100 мл), высушили над сульфатом натрия и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости (0,560 г, выход 77%). ^1H -ЯМР (δ ppm, CDCl_3 , 400 М Гц): δ 11,80 (с, 1H), 8,02 (дд, $J=5,7$, 1,7 Гц, 1H), 7,54 (дт, $J=8,6$, 1,7 Гц, 1H), 7,33 (м, 5H), 6,98 (м, 2H), 4,43 (с, 2H).

Промежуточное соединение 60. 6-Бром-2-этил-3-о-толил-4Н-хромен-4-он.

Промежуточное соединение 11 (3,0 г, 9,83 ммоль) поместили в круглодонную колбу и добавили к нему триэтиламин (25 мл) и пропионовый ангидрид (4,00 г, 30,76 ммоль) и дефлегмировали смесь в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь подкислили добавлением 1н. раствора HCl, экстрагировали этилацетатом, промыли раствором бикарбоната натрия, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости (0,700 г, выход 20%). ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 М Гц): δ 7,73 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 7,34 (т, J=4,8 Гц, 1H), 7,22-7,14 (м, 4H), 2,63 (к, J=7,5 Гц, 2H), 0,94 (т, J=7,5 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 61. 2-Этил-3-о-толил-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 60 (0,950 г, 2,76 ммоль) в этаноле (15 мл) добавили формиат аммония (1,73 г, 27,60 ммоль) и палладий на углероде (10%, 80 мг) и дефлегмировали раствор в течение 1 ч. Раствор отфильтровали через целит, разбавили этилацетатом, промыли 10% раствором бикарбоната натрия (100 мл), высушили над сульфатом натрия и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости (0,620 г, выход 85%). ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 М Гц): δ 8,05 (дд, J=7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,83 (дт, J=8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,50 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,30 (д, J=4,3 Гц, 2H), 7,26 (м, 1H), 7,13 (д, J=7,2 Гц, 1H), 2,46 (м, 2H), 1,15 (т, J=7,6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 62. 2-(2-Фторфенил)-1-(2-гидроксифенил)этанон.

К раствору промежуточного соединения 23 (9,0 г, 29,13 ммоль) в этаноле (90 мл) добавили формиат аммония (18,3 г, 291,13 ммоль) и палладий на углероде (10%, 0,50 г) и дефлегмировали раствор в течение 1 ч. Раствор отфильтровали через целит, разбавили этилацетатом, промыли 10% раствором бикарбоната натрия (100 мл), высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости (3,5 г, выход 52%). ¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 М Гц): δ 12,08 (с, 1H), 7,90 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,51 (дт, J=7,2, 1,4 Гц, 1H), 7,31-7,23 (м, 2H), 7,15-7,08 (м, 2H), 7,01 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,96 (т, J=8,0 Гц, 1H), 4,36 (с, 2H).

Промежуточное соединение 63. трет-Бутил (3-(2-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)метилкарбамат.

К раствору промежуточного соединения 62 (2 г, 8,68 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавили триэтиламин (2,6 г, 26,06 ммоль), а затем N-Вос-глицин (1,8 г, 10,27 ммоль). К этой смеси добавили HATU (6,6 г, 17,37 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь погасили добавлением воды и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого желтого вещества (0,72 г, выход 23%). ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 8,06 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,87 (дт, J=7,0, 1,6 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,53 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,48-7,35 (м, 3H), 7,30 (м, 2H), 4,04 (д, J=5,9 Гц, 2H), 1,36 (с, 9H).

Промежуточное соединение 64. 2-(Аминометил)-3-(2-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 63 (0,700 г, 1,89 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавили трифторуксусную кислоту (3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, подщелочили раствором бикарбоната натрия, экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневой жидкости (0,440 г, 86%). ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 8,06 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,87 (дт, J=8,5, 1,3 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,52 (м, 2H), 7,40 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,31 (м, 2H), 3,51 (с, 2H).

Промежуточное соединение 65. 2-(3-Фторфенил)-1-(2-гидроксифенил)этанон.

К раствору промежуточного соединения 33 (11,0 г, 35,58 ммоль) в этаноле (110 мл) добавили формиат аммония (22,4 г, 355,83 ммоль) и палладий на углероде (10%, 0,550 г), и дефлегмировали раствор в течение 1 ч. Раствор отфильтровали через целит, разбавили этилацетатом, промыли 10% раствором бикарбоната натрия (100 мл), высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости (5,6 г, выход 70%). ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 11,68 (с, 1H), 8,00 (дд, J=8,3, 1,6 Гц, 1H), 7,54 (дт, J=8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,38 (м, 1H), 7,14-7,04 (м, 3H), 6,99 (м, 2H), 4,48 (с, 2H).

Промежуточное соединение 66. 1-(5-Фтор-2-гидроксифенил)-2-(2-фторфенил)этанон.

2-Фторфенилуксусную кислоту (2,0 г, 13,14 ммоль) растворили в 20 мл дихлорметана. К этой смеси добавили оксалилхлорид (1,66 г, 13,14 ммоль) и ДМФ (3 капли) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Растворитель выпарили и растворили в 20 мл дихлорметана. К этой смеси добавили 4-фторанизол (1,10 г, 8,76 ммоль) и охладили до 0°C. При 0°C добавили AlCl₃ (1,75 г, 13,14 ммоль) и нагрели реакционную смесь до комнатной температуры, перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь погасили добавлением 2н. раствора HCl и экстрагировали этилацетатом, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацета-

том:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (1,17 г, выход 54%). ^1H -ЯМР (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$, 400 М Гц): δ 11,25 (с, 1H), 7,73 (дд, $J=9,5$, 3,2 Гц, 1H), 7,43 (дт, $J=8,8$, 3,1 Гц, 1H), 7,35 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,03 (дд, $J=9,1$, 4,6 Гц, 1H), 4,50 (с, 2H).

Промежуточное соединение 67. 2-Этил-6-фтор-3-(2-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Промежуточное соединение 66 (1,1 г, 4,43 ммоль) поместили в круглодонную колбу и добавили к нему триэтиламин (10 мл) и пропионовый ангидрид (1,80 г, 13,86 ммоль) и дефлегмировали смесь в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь подкислили добавлением 1н. раствора HCl , экстрагировали этилацетатом, промыли раствором бикарбоната натрия, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,800 г, выход 63%). ^1H -ЯМР (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$, 400 М Гц): δ 7,82 (дд, $J=9,0$, 4,4 Гц, 1H), 7,75 (м, 2H), 7,50 (м, 1H), 7,37-7,28 (м, 3H), 2,56 (м, 2H), 1,19 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 68. 2-(1-Бромэтил)-6-фтор-3-(2-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 67 (0,790 г, 2,75 ммоль) в четыреххлористом углероде (15 мл) добавили N -бромсукцинимид (0,491 г, 2,75 ммоль) и нагрели до 80°C . К реакционной смеси при 80°C добавили азобисизобутиронитрил (10 мг). Через 12 ч реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили дихлорметаном и промыли водой. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения неочищенного указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,824 г). ^1H -ЯМР (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$, 400 М Гц): δ [7,93 (д, $J=4,3$ Гц), 7,91 (д, $J=4,2$ Гц, 1H), 7,83 (дт, $J=8,2$, 3,1 Гц, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,56 (м, 1H), 7,41 (м, 3H), [5,00 (к, $J=6,9$ Гц), 4,93 (к, $J=6,9$ Гц, 1H), [1,99 (д, $J=6,9$ Гц), 1,95 (д, $J=6,8$ Гц), 3H).

Промежуточное соединение 69. 1-(5-Бром-2-гидроксифенил)-2-(3,5-дифторфенил)этанон.

3,5-Дифторфенилуксусную кислоту (5,0 г, 29,0 ммоль) растворили в 50 мл дихлорметана. К этой смеси добавили оксалилхлорид (3,8 мл, 43,57 ммоль) и ДМФ (3 капли) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Растворитель выпарили и растворили в 50 мл дихлорметана. К этой смеси добавили 4-броманизол (5,42 г, 29,0 ммоль) и охладили до 0°C . При 0°C добавили AlCl_3 (5,80 г, 47,57 ммоль) и нагрели реакционную смесь до комнатной температуры, перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь погасили добавлением 2н. раствора HCl и экстрагировали этилацетатом, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (7,21 г, выход 77%). ^1H -ЯМР (δ ppm, $\text{DMSO}-D_6$, 400 М Гц): δ 11,44 (с, 1H), 7,98 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,65 (дд, $J=8,9$, 2,6 Гц, 1H), 7,13 (тт, $J=9,1$, 2,4 Гц, 1H), 7,02 (м, 3H), 4,50 (с, 2H).

Промежуточное соединение 70. 2-(3,5-Дифторфенил)-1-(2-гидроксифенил)этанон.

К раствору промежуточного соединения 69 (7,20 г, 22,01 ммоль) в этаноле (70 мл) добавили формиат аммония (13,8 г, 220,17 ммоль) и палладий на углероде (10%, 0,250 г) и дефлегмировали раствор в течение 1 ч. Раствор отфильтровали через целит, разбавили этилацетатом, промыли 10% раствором бикарбоната натрия (100 мл), высушили над сульфатом натрия и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого желтого вещества (4,1 г, выход 76%).

^1H -ЯМР (δ ppm, $\text{DMSO}-D_6$, 400 М Гц): δ 11,58 (с, 1H), 7,97 (дд, $J=8,3$, 1,6 Гц, 1H), 7,55 (дт, $J=8,5$, 1,5 Гц, 1H), 7,14 (тт, $J=7,5$, 2,2 Гц, 1H), 7,03-6,96 (м, 4H), 4,52 (с, 2H).

Промежуточное соединение 71. 3-(3,5-Дифторфенил)-2-этил-4H-хромен-4-он.

Промежуточное соединение 70 (2,0 г, 8,08 ммоль) поместили в круглодонную колбу и добавили к нему триэтиламин (20 мл) и пропионовый ангидрид (3,26 г, 25,2 ммоль) и дефлегмировали смесь в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь подкислили добавлением 1н. раствора HCl , экстрагировали этилацетатом, промыли раствором бикарбоната натрия, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белой жидкости (1,65 г, выход 72%). ^1H -ЯМР (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$, 400 М Гц): δ 8,05 (дд, $J=7,9$, 1,2 Гц, 1H), 7,84 (дт, $J=8,5$, 1,4 Гц, 1H), 7,68 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,51 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,30 (тт, $J=7,2$, 2,2 Гц, 1H), 7,07 (д, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,58 (к, $J=7,5$ Гц, 1H), 1,21 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 72. 2-(1-Бромэтил)-3-(3,5-дифторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 71 (1,60 г, 5,58 ммоль) в четыреххлористом углероде (20 мл) добавили N -бромсукцинимид (0,994 г, 5,58 ммоль) и нагрели до 80°C . К реакционной смеси при 80°C добавили азобисизобутиронитрил (30 мг). Через 12 ч реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили дихлорметаном и промыли водой. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения неочищенного указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (1,95 г, выход 96%). ^1H -ЯМР (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$, 400 М Гц): δ 8,06 (дд, $J=7,9$, 1,5 Гц, 1H), 7,90 (дт, $J=8,6$, 1,6 Гц, 1H), 7,78 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,55 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,38 (тт, $J=9,5$, 2,3 Гц, 1H), 7,10 (дд, $J=8,3$, 2,2 Гц, 2H), 5,05 (к, $J=6,8$ Гц, 1H), 1,97 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 73. 1-(5-Фтор-2-гидроксифенил)-2-(3-фторфенил)этанон.

3-Фторфенилуксусную кислоту (7,33 г, 47,56 ммоль) растворили в 25 мл дихлорметана. К этой смеси добавили оксалилхлорид (7,54 г, 59,46 ммоль) и ДМФ (3 капли) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Растворитель выпарили и растворили в 25 мл дихлорметана. К этой смеси добавили 4-фторанизол (5,00 г, 39,64 ммоль) и охладили до 0°C. При 0°C добавили AlCl_3 (7,95 г, 59,46 ммоль) и нагрели реакционную смесь до комнатной температуры, перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь погасили добавлением 2н. раствора HCl и экстрагировали этилацетатом, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (4,5 г, выход 45%). ^1H -ЯМР (δ ppm, DMSO-d_6 , 400 МГц): δ 11,34 (с, 1H), 7,75 (дд, $J=9,4$, 3,1 Гц, 1H), 7,42 (м, 2H), 7,12 (м, 3H), 7,05 (дд, $J=9,0$, 4,5 Гц, 1H), 4,47 (с, 2H).

Промежуточное соединение 74. 2-Этил-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Промежуточное соединение 73 (3,00 г, 12,08 ммоль) поместили в круглодонную колбу и добавили к нему триэтиламин (25 мл) и пропионовый ангидрид (4,92 г, 37,82 ммоль) и дефлегмировали смесь в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь подкислили добавлением 1н. раствора HCl , экстрагировали этилацетатом, промыли раствором бикарбоната натрия, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (1,80 г, выход 52%). ^1H -ЯМР (δ ppm, DMSO-d_6 , 400 МГц): δ 7,80 (м, 1H), 7,76 (м, 2H), 7,51 (дд, $J=8,0$, 6,4 Гц), 7,22 (м, 1H), 7,18 (м, 2H), 2,56 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,20 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 75. 2-(1-Бромэтил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 74 (1,80 г, 6,28 ммоль) в четыреххлористом углероде (20 мл) добавили N-бромсукцинимид (1,11 г, 6,28 ммоль) и нагрели до 80°C. К реакционной смеси при 80°C добавили азобисизобутиронитрил (10 мг). Через 12 ч реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили дихлорметаном и промыли водой. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения неочищенного указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (1,25 г, выход 55%). ^1H -ЯМР (δ ppm, DMSO-d_6 , 400 МГц): δ 7,91 (дд, $J=9,2$, 4,3 Гц, 1H), 7,81 (дт, $J=8,2$, 2,8 Гц, 1H), 7,74 (дд, $J=8,3$, 3,1 Гц, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,32 (дт, $J=8,5$, 2,4 Гц, 1H), 7,19 (м, 2H), 5,00 (к, $J=6,8$ Гц, 1H), 1,97 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 76. 3-(3-Фторфенил)-2-метил-4Н-хромен-4-он.

Промежуточное соединение 65 (1,50 г, 6,51 ммоль) поместили в круглодонную колбу и добавили к нему уксусный ангидрид (15 мл) и ацетат натрия (3,74 г, 45,60 ммоль) и дефлегмировали смесь в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь погасили добавлением ледяной воды. Образовавшееся твердое вещество отфильтровали и промыли водой. Продукт высушили под вакуумом для получения указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (1,1 г, выход 68%).

^1H -ЯМР (δ ppm, DMSO-d_6 , 400 МГц): δ 8,05 (дд, $J=7,9$, 1,6 Гц, 1H), 7,83 (м, 1H), 7,66 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,24-7,13 (м, 3H), 2,29 (с, 3H).

Промежуточное соединение 77. 2-(Бромметил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 76 (1,00 г, 3,99 ммоль) в четыреххлористом углероде (10 мл) добавили N-бромсукцинимид (0,711 г, 3,99 ммоль) и нагрели до 80°C. К реакционной смеси при 80°C добавили азобисизобутиронитрил (10 мг). Через 12 ч реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили дихлорметаном и промыли водой. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения неочищенного указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,990 г, выход 74%). ^1H -ЯМР (δ ppm, DMSO-d_6 , 400 МГц): δ 8,07 (дд, $J=8,1$, 1,6 Гц, 1H), 7,89 (м, 1H), 7,73 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,56 (м, 2H), 7,32 (дт, $J=8,4$, 2,3 Гц, 1H), 7,23 (м, 2H), 4,40 (с, 2H).

Промежуточное соединение 78. 3-(3-Фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиримидин-4-амин.

К раствору 3-йод-1Н-пиразоло[3,4-с]пиримидин-4-амина (1,50 г, 5,74 ммоль) в ДМФ (12 мл), этаноле (7 мл) и воде (7 мл) добавили 3-фторфенилбороновую кислоту (1,6 г, 49 ммоль) и карбонат натрия (3,0 г, 28,73 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили тетраakis трифенилфосфин палладий (1,90 г, 1,72 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь нейтрализовали 1,5н. раствором HCl , экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом/дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого желтого вещества (0,240 г, выход 18%). ^1H -ЯМР (δ ppm, DMSO-d_6 , 400 МГц): δ 13,66 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,50 (д, $J=7,6$, 1,2 Гц, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,31 (м, 1H).

Промежуточное соединение 79. 3-(3-Фтор-5-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-с]пиримидин-4-амин.

К раствору 3-йод-1Н-пиразоло[3,4-с]пиримидин-4-амина (0,700 г, 2,68 ммоль) в ДМФ (10 мл), этаноле (5 мл) и воде (5 мл) добавили 3-фтор-5-метоксифенилбороновую кислоту (0,592 г, 3,48 ммоль) и карбонат натрия (1,42 г, 13,40 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили тетраakis трифенилфосфин палладий (0,588 г, 0,509 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реак-

ционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого желтого вещества (0,260 г, выход 37%). ^1H -ЯМР (δ ppm, DMSO-d_6 , 400 М Гц): δ 13,64 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,03 (м, 2H), 6,93 (тд, $J=11,1, 2,3$ Гц, 1H), 3,83 (с, 3H).

Промежуточное соединение 80. 3-(4-Фтор-3-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.

К раствору 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (0,500 г, 1,91 ммоль) в ДМФ (8 мл), этаноле (4 мл) и воде (4 мл) добавили 4-фтор-3-метоксифенилбороновую кислоту (0,423 г, 2,49 ммоль) и карбонат натрия (1,01 г, 9,57 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили тетраakis трифенилфосфин палладий (0,436 г, 0,377 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого желтого вещества (0,240 г, выход 48%). ^1H -ЯМР (δ ppm, DMSO-d_6 , 400 М Гц): δ 13,64 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,54 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 3,82 (с, 3H).

Промежуточное соединение 81. 3-(3-Фтор-4-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.

К раствору 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (1,00 г, 3,83 ммоль) в ДМФ (12 мл), этаноле (7 мл) и воде (7 мл) добавили 3-фтор-4-метоксифенилбороновую кислоту (0,781 г, 4,59 ммоль) и карбонат натрия (2,03 г, 19,15 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили тетраakis трифенилфосфин палладий (0,872 г, 0,754 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого коричневого вещества (0,136 г, выход 14%). ^1H -ЯМР (δ ppm, DMSO-d_6 , 400 М Гц): δ 13,53 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,45 (м, 2H), 7,33 (т, $J=8,6$ Гц, 1H), 3,89 (с, 3H).

Промежуточное соединение 82. 3-(3-Хлор-5-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.

К раствору 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (0,700 г, 2,68 ммоль) в ДМФ (10 мл), этаноле (6 мл) и воде (6 мл) добавили 3-хлор-5-метоксифенилбороновую кислоту (0,600 г, 3,21 ммоль) и карбонат натрия (1,40 г, 13,40 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили тетраakis трифенилфосфин палладий (0,610 г, 0,528 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого желтого вещества (0,198 г, выход 27%). ^1H -ЯМР (δ ppm, DMSO-d_6 , 400 М Гц): δ 13,66 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,24 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,11 (т, $J=2,1$ Гц, 1H), 3,83 (с, 3H).

Промежуточное соединение 83. 3-(3-(Трифторметокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.

К раствору 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (1,00 г, 3,83 ммоль) в ДМФ (14 мл), этаноле (7 мл) и воде (7 мл) добавили 3-трифторметоксифенилбороновую кислоту (1,025 г, 4,97 ммоль) и карбонат натрия (2,02 г, 19,15 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили тетраakis трифенилфосфин палладий (0,871 г, 0,754 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого желтого вещества (0,465 г, выход 41%). ^1H -ЯМР (δ ppm, DMSO-d_6 , 400 М Гц): δ 13,71 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,70 (м, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,46 (тд, $J=7,9, 1,4$ Гц, 1H).

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

К раствору 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (1,00 г, 3,83 ммоль) в ДМФ (14 мл), этаноле (7 мл) и воде (7 мл) добавили 4-метоксифенилбороновую кислоту (0,873 г, 5,746 ммоль) и карбонат натрия (2,03 г, 19,15 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили тетраakis трифенилфосфин палладий (0,871 г, 0,754 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого грязновато-белого вещества (0,250 г, выход 27%). ^1H -ЯМР (δ ppm, DMSO-d_6 , 400 М Гц): δ 13,46 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,59 (тд, $J=9,5, 2,8$ Гц, 2H) 7,11 (тд, $J=11,6, 2,6, 2\text{H}$), 3,81 (с, 3H).

Промежуточное соединение 85. 3-(4-Фтор-2-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.

К раствору 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (1,00 г, 3,83 ммоль) в ДМФ (14 мл), этано-

ле (7 мл) и воде (7 мл) добавили 4-фтор-2-метоксифенилбороновую кислоту (0,846 г, 4,979 ммоль) и карбонат натрия (2,06 г, 19,15 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили тетраakis трифенилфосфин палладий (0,754 г, 0,652 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого грязновато-белого вещества (0,350 г, выход 35%). ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 М Гц): δ 13,46 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,40 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=11,5, 2,9 Гц, 1H), 6,91 (дт, J=8,4, 2,4 Гц 1H), 3,78 (с, 3H).

Промежуточное соединение 86. 3-(4-Хлор-3-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.

К раствору 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (0,430 г, 1,65 ммоль) в ДМФ (3,6 мл), этаноле (1,8 мл) и воде (1,8 мл) добавили 4-хлор-3-метоксифенилбороновую кислоту (0,400 г, 2,145 ммоль) и карбонат натрия (0,873 г, 19,15 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили тетраakis трифенилфосфин палладий (0,374 г, 0,313 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого зеленого вещества (0,060 г, выход 10%). ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 М Гц): δ 13,62 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,56 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,23 (д, J=8,1 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H).

Промежуточное соединение 87. 3-(2-Хлор-5-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.

К раствору 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (1,0770 г, 4,12 ммоль) в ДМФ (10 мл), этаноле (5 мл) и воде (5 мл) добавили 2-хлор-5-метоксифенилбороновую кислоту (1,00 г, 5,364 ммоль) и карбонат натрия (2,186 г, 20,63 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили тетраakis трифенилфосфин палладий (0,905 г, 0,783 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого зеленого вещества (0,090 г, выход 16%). ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 М Гц): δ 13,61 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,51 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,06 (д, J=2,6 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H).

Промежуточное соединение 88. 3-(3,4-Метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.

К раствору 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (1,00 г, 3,83 ммоль) в ДМФ (10 мл), этаноле (5 мл) и воде (5 мл) добавили 3,4-диметоксифенилбороновую кислоту (1,04 г, 5,746 ммоль) и карбонат натрия (2,03 г, 19,15 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили тетраakis трифенилфосфин палладий (0,872 г, 0,754 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого желтого вещества (0,220 г, выход 21%). ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 М Гц): δ 13,46 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,19 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,1 Гц, 1H), 3,81 (с, 6H).

Промежуточное соединение 89. 6-Фтор-2-метил-3-фенил-4H-хромен-4-он.

Промежуточное соединение 50 (50 г, 0,217 моль) поместили в круглодонную колбу и добавили к нему уксусный ангидрид (424 мл) и ацетат натрия (124 г, 1,51 моль), и дефлегмировали смесь в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь погасили добавлением ледяной воды. Образовавшееся твердое вещество отфильтровали и промыли водой. Продукт высушили под вакуумом для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого бесцветного вещества (44 г, выход 80%). ¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 М Гц): δ 7,87 (дд, J=8,3, 3,0 Гц, 1H), 7,47-7,35 (м, 5H), 7,29 (м, 2H), 2,32 (с, 3H).

Промежуточное соединение 90. 2-(Бромметил)-6-фтор-3-фенил-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 89 (44 г, 0,16 моль) в четыреххлористом углероде (400 мл) добавили N-бромсукцинимид (29,1 г, 0,16 моль) и нагрели до 80°C. К реакционной смеси при 80°C добавили азобисизобутиронитрил (500 мг). Через 12 ч реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили дихлорметаном и промыли водой. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения неочищенного указанного в заголовке соединения в виде бледножелтого твердого вещества (40,2 г, выход 75%). ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 М Гц): δ 7,87 (дд, J=8,1, 3,0 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=9,1, 4,2 Гц, 1H), 7,50-7,37 (м, 6H), 4,24 (с, 2H).

Промежуточное соединение 91. 6-Фтор-3-(3-фторфенил)-2-метил-4H-хромен-4-он.

Промежуточное соединение 73 (24 г, 0,096 моль) поместили в круглодонную колбу и добавили к нему уксусный ангидрид (230 мл) и ацетат натрия (55,2 г, 0,673 моль) и дефлегмировали смесь в течение

12 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь погасили добавлением ледяной воды. Образовавшееся твердое вещество отфильтровали и промыли водой. Продукт высушили под вакуумом для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого коричневого вещества (26 г, количественный выход). ^1H -ЯМР (δ ppm, CDCl_3 , 400 М Гц): δ 7,87 (дд, $J=8,2$, 3,0 Гц, 1H), 7,48-7,36 (м, 3H), 7,10-6,99 (м, 3H), 2,33 (с, 3H).

Промежуточное соединение 92. 2-(Бромметил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 91 (39 г, 0,143 моль) в четыреххлористом углероде (400 мл) добавили N-бромсукцинимид (25,5 г, 0,143 ммоль) и нагрели до 80°C. К реакционной смеси при 80°C добавили азобисизобутиронитрил (500 мг). Через 12 ч реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили дихлорметаном и промыли водой. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения неочищенного указанного в заголовке соединения в виде бледно-коричневого твердого вещества (27 г, выход 54%). ^1H -ЯМР (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$, 400 М Гц): δ 7,87 (дд, $J=8,1$, 3,0 Гц, 1H), 7,69 (дд, $J=9,2$, 5,1 Гц, 1H), 7,49 (м, 2H), 7,18-7,10 (м, 3H), 4,23 (с, 2H).

Промежуточное соединение 93. 1-(4-Бром-2-фторфенил)этанол.

К ледяному раствору метилмагния йодида, полученному из магния (1,7 г, 73,88 ммоль) и метилйодида (4,58 мл, 73,88 ммоль) в диэтиловом эфире (50 мл) добавили 4-бром-2-фторбензальдегид (5 г, 24,62 ммоль) в диэтиловом эфире (10 мл) и нагрели до комнатной температуры. Через 12 ч реакционную смесь охладили до 0°C, погасили разбавленной HCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения указанного в заголовке соединения в виде жидкости красного цвета (5 г, выход 94%). ^1H -ЯМР (δ ppm, CDCl_3 , 400 М Гц): δ 7,40 (т, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,30 (дд, $J=8,3$, 1,7 Гц, 1H), 7,21 (дд, $J=9,9$, 1,9 Гц, 1H), 5,17 (к, $J=6,4$ Гц, 1H), 1,49 (д, $J=6,5$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 94. 1-(4-Бром-2-фторфенил)этанон.

К раствору промежуточного соединения 93 (5,0 г, 22,82 ммоль) в ДМФ (25 мл) добавили пиридиния дихромат (12,8 г, 34,23 ммоль) при комнатной температуре. Через 12 ч реакционную смесь погасили водой, разбавили этилацетатом и отфильтровали через целит. Органический слой промыли насыщенным соевым раствором и высушили над сульфатом натрия, концентрировали под пониженным давлением для получения указанного в заголовке соединения в виде жидкости красного цвета (4,1 г, выход 84%). ^1H -ЯМР (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$, 400 М Гц): δ 7,76 (т, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,73 (дд, $J=10,8$, 1,8 Гц, 1H), 7,55 (дд, $J=5,2$, 1,8 Гц, 1H), 2,55 (с, 3H).

Промежуточное соединение 95. 6-Бром-3-метил-1H-индазол.

К раствору промежуточного соединения 94 (3,7 г, 17,04 ммоль) в 1,2-этандиоле (25 мл) добавили гидразингидрат (1,65 мл, 34,09 ммоль) при комнатной температуре и нагрели до 165°C. Через 12 ч реакционную смесь охладили до комнатной температуры, погасили водой, и отфильтровали выпавшее в осадок твердое вещество, высушили под вакуумом для получения указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (2,5 г, выход 72%). ^1H -ЯМР (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$, 400 М Гц): δ 12,74 (с, 1H), 7,67 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,19 (дд, $J=8,6$, 1,4 Гц, 1H), 2,46 (с, 3H).

Промежуточное соединение 96. трет-Бутил 6-бром-3-метил-1H-индазол-1-карбоксилат.

К раствору промежуточного соединения 95 (10,0 г, 47,39 ммоль) в ацетонитриле (100 мл), охлажденному до 20°C, добавили Вос-ангидрид (10,3 г, 34,09 ммоль), а затем DMAP (0,579 г, 4,73 ммоль) и триэтиламин (4,7 г, 47,39 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре. Через 12 ч реакционную смесь концентрировали и погасили водой, а выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровали и высушили под вакуумом для получения указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (10,3 г, выход 70%). ^1H -ЯМР (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$, 400 М Гц): δ 8,19 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,54 (дд, $J=8,5$, 1,7 Гц, 1H), 2,50 (с, 3H), 1,62 (с, 9H).

Промежуточное соединение 97. 3-Метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол.

К раствору промежуточного соединения 95 (1,0 г, 4,73 ммоль) в диоксане (16 мл) добавили бис(пинакалото)дибор (1,3 г, 5,21 ммоль) и ацетат калия (0,930 г, 9,47 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили бис(дифенилфосфиноферроцен)дихлор палладий- CH_2Cl_2 (0,387 г, 0,473 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролеинным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (1,1 г, выход 91%), которое использовали на следующем этапе.

Промежуточное соединение 98. трет-Бутил 3-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-1-карбоксилат.

К раствору промежуточного соединения 96 (2,70 г, 8,67 ммоль) в диоксане (44 мл) добавили бис(пинакалото)дибор (2,4 г, 9,54 ммоль) и ацетат калия (1,70 г, 17,35 ммоль), и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили бис(дифенилфосфиноферроцен)дихлор палладий- CH_2Cl_2 (0,354 г, 0,433 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через

целит и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (2,70 г, выход 87%). ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 М Гц): δ 8,46 (с, 1H), 7,82 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,0 Гц, 1H), 2,51 (с, 3H), 1,62 (с, 9H).

Промежуточное соединение 99. 1-(4-Бром-2-фторфенил)пропан-1-ол.

К ледяному раствору этилмагния йодида, полученному из магния (2,39 г, 98,51 ммоль) и этилийодида (7,88 мл, 98,51 ммоль) в диэтиловом эфире (50 мл) добавили 4-бром-2-фторбензальдегид (5 г, 24,62 ммоль) в диэтиловом эфире (10 мл) и нагрели до комнатной температуры. Через 12 ч реакционную смесь охладил до 0°C, погасили разбавленной HCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения указанного в заголовке соединения в виде жидкости красного цвета (5,8 г, выход 99%), которое использовали на следующем этапе.

Промежуточное соединение 100. 1-(4-Бром-2-фторфенил)пропан-1-он.

К раствору промежуточного соединения 99 (5,8 г, 24,89 ммоль) в ДМФ (30 мл) добавили пиридиния дихромат (14,04 г, 37,33 ммоль) при комнатной температуре. Через 12 ч реакционную смесь погасили водой, разбавили этилацетатом и отфильтровали через целит. Органический слой промыли насыщенным соевым раствором и высушили над сульфатом натрия, концентрировали под пониженным давлением для получения указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости (4,4 г, выход 76%). ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 М Гц): δ 7,78 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,38 (м, 2H), 2,55 (м, 2H), 1,21 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 101. 6-Бром-3-этил-1H-индазол.

К раствору промежуточного соединения 100 (4,3 г, 18,53 ммоль) в ДМСО (4,5 мл) добавили гидразингидрат (17,3 мл, 357,7 ммоль) при комнатной температуре и нагрели до 130°C. Через 22 ч реакционную смесь охладил до комнатной температуры, погасили водой, и отфильтровали выпавшее в осадок твердое вещество, высушили под вакуумом для получения указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (3,8 г, выход 91%). ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 М Гц): δ 12,73 (с, 1H), 7,70 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,66 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=8,5, 1,5 Гц, 1H), 2,92 (к, J=7,6 Гц, 2H), 1,30 (т, J=7,6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 102. трет-Бутил 6-бром-3-этил-1H-индазол-1-карбоксилат.

К раствору промежуточного соединения 101 (3,0 г, 13,32 ммоль) в ацетонитриле (30 мл), охлажденному до 20°C, добавили Вос-ангидрид (5,81 г, 26,65 ммоль), а затем DMAP (0,162 г, 1,33 ммоль) и триэтиламин (1,34 г, 13,32 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре. Через 12 ч реакционную смесь концентрировали и погасили водой, а выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали и высушили под вакуумом для получения указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (4,04 г, выход 93%). ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 М Гц): δ 8,31 (с, 1H), 7,54 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=8,4, 1,3 Гц, 1H), 2,99 (к, J=7,6 Гц, 2H), 1,71 (с, 9H), 1,42 (т, J=7,6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 103. трет-Бутил 3-этил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-1-карбоксилат.

К раствору промежуточного соединения 102 (1,50 г, 4,61 ммоль) в диоксане (24 мл) добавили бис(пинакалато)дибор (1,40 г, 5,53 ммоль) и ацетат калия (0,9050 г, 9,22 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили бис(дифенилфосфиноферроцен)дихлор палладий-CH₂Cl₂ (0,188 г, 0,230 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (1,46 г, выход 85%). ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 М Гц): δ 8,47 (с, 1H), 7,86 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,0 Гц, 1H), 2,98 (к, J=7,6 Гц, 2H), 1,62 (с, 9H), 1,31 (с, 12H), 1,30 (т, J=7,6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 104. 6-Бром-3-гидрокси-3-метилиндолин-2-он.

К ледяному раствору метилмагния йодида, полученному из магния (1,7 г, 70,78 ммоль) и метилиодида (4,40 мл, 70,78 ммоль) в диэтиловом эфире (60 мл) добавили 6-бромизатин (4 г, 17,69 ммоль) в ТГФ (120 мл) и нагрели до комнатной температуры. Через 12 ч реакционную смесь охладил до 0°C, погасили разбавленной HCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (4,2 г, выход 93%). ¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 М Гц): δ 10,34 (с, 1H), 7,23 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 6,93 (д, J=1,6 Гц, 1H), 5,92 (с, 1H), 1,33 (с, 3H).

Промежуточное соединение 105. 6-Бром-3-метил-1H-индол.

К раствору промежуточного соединения 104 (3,0 г, 12,48 ммоль) в ТГФ (120 мл), охлажденному до 0°C, добавили бор-диметилсульфид (2М в ТГФ, 62,44 ммоль) и нагрели до 50°C. Через 12 ч реакционную смесь охладил до 0°C, погасили метанолом и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (1,15 г, выход 44%). ¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 М Гц): δ 10,85 (с, 1H), 7,48 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,12 (т, J=1,1 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=8,4, 1,8

Гц, 1Н), 2,22 (с, 3Н).

Промежуточное соединение 106. 3-Метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол.

К раствору промежуточного соединения 105 (1,10 г, 5,23 ммоль) в диоксане (33 мл) добавили бис(пинакалото)дибор (1,60 г, 6,28 ммоль) и ацетат калия (1,54 г, 15,70 ммоль), и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили бис(дифенилфосфиноферроцен)дихлор палладий- CH_2Cl_2 (0,128 г, 0,157 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,651 г, выход 48%). ^1H -ЯМР (δ ppm, DMSO-d_6 , 400 М Гц): δ 10,81 (с, 1Н), 7,68 (с, 1Н), 7,45 (д, $J=7,9$ Гц, 1Н), 7,28 (д, $J=7,9$ Гц, 1Н), 7,19 (с, 1Н), 2,23 (с, 3Н), 1,28 (с, 12Н).

Промежуточное соединение 107. 3-(2,3-Дигидробензофуран-5-ил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин.

К раствору 3-йод-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина (0,70 г, 2,68 ммоль) в ДМФ (10 мл), этаноле (6 мл) и воде (6 мл) добавили 2,3-дигидробензофуран-5-бороновую кислоту (0,527 г, 3,21 ммоль) и карбонат натрия (0,852 г, 8,04 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили палладия тетракастрифенилфосфин (0,610 г, 0,528 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого коричневого вещества (0,198 г, выход 29%). ^1H -ЯМР (δ ppm, DMSO-d_6 , 400 М Гц): δ 13,42 (с, 1Н), 8,18 (с, 1Н), 7,48 (с, 1Н), 7,36 (д, $J=8,1$ Гц, 1Н), 6,90 (д, $J=8,2$ Гц, 1Н), 4,61 (д, $J=8,7$ Гц, 2Н), 3,27 (д, $J=8,7$ Гц, 2Н).

Промежуточное соединение 108. трет-Бутил 6-бром-2-метил-1Н-бензо[*d*]имидазол-1-карбоксилат.

К раствору 6-бром-2-метилбензимидазола (1,00 г, 4,737 ммоль) в дихлорметане (20 мл), охлажденному до 20°C, добавили Вос-ангидрид (1,034 г, 4,737 ммоль), а затем DMAP (0,057 г, 0,473 ммоль) и триэтиламин (0,479 г, 4,73 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре. Через 12 ч реакционную смесь концентрировали и погасили водой, а выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровали и высушили под вакуумом для получения указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества в виде смеси двух региоизомеров (1,22 г, выход 83%). ^1H -ЯМР (δ ppm, DMSO-d_6 , 400 М Гц): δ 8,00 (д, $J=1,9$ Гц, 0,53Н), 7,80 (д, $J=7,5$ Гц, 0,47Н), 7,78 (с, 0,47Н), 7,55 (д, $J=8,5$ Гц, 0,53Н), 7,47 (м, 1Н), 2,69 (с, 1,4Н), 2,68 (с, 1,6Н), 1,63 (с, 9Н).

Промежуточное соединение 109. трет-Бутил-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-1-карбоксилат.

К раствору промежуточного соединения 108 (0,500 г, 1,606 ммоль) в диоксане (24 мл) добавили бис(пинакалото)дибор (0,489 г, 1,928 ммоль) и ацетат калия (0,946 г, 9,64 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили бис(дифенилфосфиноферроцен)дихлор палладий- CH_2Cl_2 (0,196 г, 0,241 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества в виде смеси двух региоизомеров (0,324 г, выход 56%). ^1H -ЯМР (δ ppm, DMSO-d_6 , 400 М Гц): δ 8,42 (с, 0,65Н), 8,15 (с, 0,35Н), 7,92 (д, $J=8,3$ Гц, 0,35Н), 7,78 (д, $J=8,1$ Гц, 1Н), 7,69 (д, $J=7,9$ Гц, 0,65Н), 2,88 (с, 3Н), 1,72 (с, 5,85Н), 1,71 (с, 3,5 Н), 1,35 (с, 12Н).

Промежуточное соединение 110. 4-Бром-2,6-дифторфенол.

К раствору 2,6-дифторфенола (10,0 г, 76,86 ммоль) в ДМФ (60 мл) добавили N-бромсукцинимид (13,68 г, 76,86 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-желтой жидкости (15,1 г, выход 93%). ^1H -ЯМР (δ ppm, DMSO-d_6 , 400 М Гц): δ 10,49 (с, 1Н), 7,35 (д, $J=6,2$ Гц, 2Н).

Промежуточное соединение 111. 5-Бром-1,3-дифтор-2-метоксибензол.

К раствору промежуточного соединения 110 (15,0 г, 71,73 ммоль) в ацетоне (60 мл) добавили карбонат калия (29,75 г, 215,32 ммоль) при 0°C, а затем метилиодид (22 мл, 358,86 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-желтой жидкости (11 г, выход 68%). ^1H -ЯМР (δ ppm, DMSO-D_6 , 400 М Гц): δ 7,08 (д, $J=7,8$ Гц, 2Н).

Промежуточное соединение 112. 2-(3,5-Дифтор-4-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан.

К раствору промежуточного соединения 111 (2,0 г, 8,968 ммоль) в диоксане (40 мл) добавили бис(пинакалото)дибор (2,73 г, 10,76 ммоль) и ацетат калия (2,64 г, 26,90 ммоль), и дегазировали систему

в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили бис(дифенилфосфиноферроцен)дихлор палладий- CH_2Cl_2 (0,219 г, 0,269 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакцию смесь отфильтровали через целит и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде желтой жидкости (2,2 г, выход 90%). ^1H -ЯМР (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$, 400 М Гц): δ 7,318 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 4,02 (с, 3H), 1,32 (с, 12H).

Промежуточное соединение 113. 3-(3,5-Дифтор-4-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.

К раствору 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (1,0 г, 3,83 ммоль) в ДМФ (10 мл), этаноле (5 мл) и воде (5 мл) добавили промежуточное соединение 112 (1,55 г, 5,74 ммоль) и карбонат натрия (1,21 г, 11,49 ммоль), и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили тетракистрифенилфосфин палладий (0,221 г, 0,19 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакцию смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого желтого вещества (0,210 г, выход 19%). ^1H -ЯМР (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$, 400 М Гц): δ 13,66 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,36 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 6,96 (шс, 2H), 3,97 (с, 3H).

Промежуточное соединение 114. 6-Бром-1,3-диметил-1H-индазол(а) и 6-бром-2,3-диметил-2H-индазол(б).

К раствору промежуточного соединения 95 (2 г, 9,47 ммоль) в ТГФ (30 мл), охлажденному до 0°C, добавили гидрид натрия (0,454 г, 60% в парафиновом масле, 11,37 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. Добавили метилиодид (2,0 г, 14,21 ммоль) и нагрели до комнатной температуры. Через 12 ч реакцию смесь охладили до комнатной температуры, погасили водой, экстрагировали этилацетатом и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. Фракция I (114a, 0,90 г, выход 43%). ^1H -ЯМР (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$, 400 М Гц): δ 7,87 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,20 (дд, $J=9,5$, 1,5 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,44 (с, 3H). Фракция II (114b, 0,80 г, выход 38%). ^1H -ЯМР (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$, 400 М Гц): δ 7,72 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,20 (дд, $J=8,8$, 1,6 Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 2,58 (с, 3H).

Промежуточное соединение 115. 1,3-Диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол.

К раствору промежуточного соединения 114a (0,90 г, 4,00 ммоль) в диоксане (14 мл) добавили бис(пинакалато)дибор (1,1 г, 4,4 ммоль) и ацетат калия (0,785 г, 8,0 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили бис(дифенилфосфиноферроцен)дихлор палладий- CH_2Cl_2 (0,163 г, 0,200 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакцию смесь отфильтровали через целит и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,85 г, выход 78%). ^1H -ЯМР (δ ppm, CDCl_3 , 400 М Гц): δ 7,84 (с, 1H), 7,65 (д, $J=8,0$, 0,7 Гц, 1H), 7,53 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,03 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 1,38 (с, 12H).

Промежуточное соединение 116. 2,3-Диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-индазол.

К раствору промежуточного соединения 114b (0,80 г, 3,55 ммоль) в диоксане (14 мл) добавили бис(пинакалато)дибор (0,992 г, 3,90 ммоль) и ацетат калия (0,697 г, 7,10 ммоль), и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили бис(дифенилфосфиноферроцен)дихлор палладий- CH_2Cl_2 (0,145 г, 0,177 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакцию смесь отфильтровали через целит и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,80 г, выход 83%). ^1H -ЯМР (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$, 400 М Гц): δ 7,85 (с, 1H), 7,62 (дд, $J=8,3$, 0,8 Гц, 1H), 7,19 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,05 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 1,29 (с, 12H).

Пример 1. 2-[(6-Амино-9H-пурин-9-ил)метил]-6-бром-3-фенил-4H-хромен-4-он.

К раствору аденина (0,685 г, 5,07 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавили карбонат калия (0,701 г, 5,07 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 3 (1 г, 2,53 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого грязновато-белого вещества (0,496 г, выход 43%). Т.пл.: 207-209°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, $\text{DMSO}-D_6$, 400 М Гц): δ 8,11 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J=10,4$ Гц, 2H), 7,92 (дд, $J=9,0$, 2,4 Гц, 1H), 7,48-7,39 (м, 6H), 7,21 (с, 2H), 5,33 (с, 2H). Масса: 448,20 (M^+).

Пример 2. 6-Бром-2-(морфолинометил)-3-фенил-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 3 (0,30 г, 0,761 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавили морфолин

(0,066 г, 0,761 ммоль) при комнатной температуре и дефлегмировали в течение 12 ч. Реакционную смесь охладили, разбавили водным бикарбонатным раствором и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролевым эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,40 г, выход 79%). ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 МГц): δ 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,45-7,39 (м, 3H), 7,29 (д, J=7,0 Гц, 2H), 3,50 (т, J=4,2 Гц, 4H), 3,40 (с, 2H), 2,32 (шс, 4H).

Пример 2а. 6-Бром-2-(морфолинометил)-3-фенил-4H-хромен-4-она гидрохлорид.

К раствору примера 2 (0,10 г, 0,249 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавили хлороводородную кислоту в диэтиловом эфире (2 мл) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Образовавшийся осадок отфильтровали, промыли пентаном и высушили для получения указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (0,110 г, выход 99%). Т.пл.: 229-230°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 МГц): δ 8,13 (с, 1H), 8,06 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,48 (м, 3H), 7,32 (д, J=6,9 Гц, 2H), 4,35 (шс, 2H), 3,80 (шс, 4H), 3,59 (с, 2H), 3,25 (шс, 2H). Масса: 402,04 (M⁺+1-HCl).

Пример 3. 2-[(6-Амино-9H-пурин-9-ил)метил]-3-фенил-4H-хромен-4-он.

К раствору примера 1 (0,1 г, 0,22 ммоль) в метаноле (10 мл) добавили палладий на углероде (10 мг) и гидрогенировали раствор при комнатной температуре под давлением водорода 5 кг/см² в течение 3 ч. Раствор отфильтровали через целит и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом/дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого бледно-желтого вещества (0,030 г, выход 37%). Т.пл.: 173-175°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 МГц): δ 8,10 (д, J=12,5 Гц, 1H), 8,05 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,77 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,48-7,41 (м, 6H), 7,22 (с, 2H), 5,34 (с, 2H), Масса: 370,05 (M⁺+1).

Пример 4. 2-(Морфолинометил)-3-фенил-4H-хромен-4-он.

К раствору примера 2 (0,1 г, 0,249 ммоль) в метаноле (10 мл) добавили палладий на углероде (20 мг) и гидрогенировали раствор при комнатной температуре под давлением водорода 5 кг/см² в течение 4 ч. Раствор отфильтровали через целит и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролевым эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,080 г, выход 87%). ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 МГц): δ 8,08 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,90 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,55 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,49 (м, 3H), 7,31 (д, J=6,5 Гц, 2H), 3,72 (шс, 4H), 3,42 (шс, 6H).

Пример 4а. 2-(Морфолинометил)-3-фенил-4H-хромен-4-она гидрохлорид.

К раствору примера 4 (0,065 г, 0,202 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавили хлороводородную кислоту в диэтиловом эфире (2 мл) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Образовавшийся осадок отфильтровали, промыли пентаном и высушили для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,043 г, выход 60%). Т.пл.: 208-209°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 МГц): δ 11,42 (шс, 1H), 8,08 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,90 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,55 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,49-7,44 (м, 3H), 7,33 (д, J=7,3 Гц, 2H), 4,24 (шс, 2H), 3,81 (шс, 5H), 3,08 (шс, 3H). 322,10 (M⁺+1-HCl).

Пример 5. 2-[(1H-Бензо[d]имидазол-1-ил)метил]-6-бром-3-фенил-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 3 (0,10 г, 0,258 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавили бензимидазол (0,059 г, 0,507 ммоль) при комнатной температуре и дефлегмировали в течение 2 ч. Реакционную смесь охладили, разбавили водным бикарбонатным раствором и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролевым эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (0,040 г, выход 40%). Т.пл.: 192-197°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 МГц): δ 8,15 (с, 1H), 8,10 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,92 (дд, J=8,9, 2,3 Гц, 1H), 7,63 (м, 1H), 7,54 (м, 4H), 7,41 (д, J=6,8 Гц, 2H), 7,18 (м, 3H), 5,43 (с, 2H). 432,77 (M⁺+1).

Пример 6. 6-Бром-2-[(4-метил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил]-3-фенил-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 3 (0,10 г, 0,258 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавили 4-метилбензимидазол (0,066 г, 0,507 ммоль) при комнатной температуре и дефлегмировали в течение 2 ч. Реакционную смесь охладили, разбавили водным бикарбонатным раствором и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролевым эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (0,040 г, выход 35%). Т.пл.: 176-179°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 МГц): δ 8,10 (с, 1H), 8,09 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,92 (дд, J=9,0, 2,5 Гц, 1H), 7,55 (м, 4H), 7,41 (д, J=6,8 Гц, 2H), 7,08 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,98 (м, 2H), 5,43 (с, 2H), 2,49 (с, 3H). Масса: 445,13 (M⁺).

Пример 7. 2-[(1H-Бензо[d]имидазол-1-ил)метил]-3-фенил-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 5 (0,10 г, 0,317 ммоль) в диоксане (2 мл) добавили бензимидазол (0,074 г, 0,634 ммоль) при комнатной температуре и дефлегмировали в течение 12 ч. Реакционную смесь охладили, разбавили водным бикарбонатным раствором и экстрагировали этилацетатом. Ор-

ганический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого желтого вещества (0,050 г, выход 44%). Т.пл.: 186-191°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 8,16 (с, 1H), 8,04 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,78 (т, J=8,3 Гц, 1H), 7,64 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,54-7,42 (м, 7H), 7,18 (с, 3H), 5,43 (с, 2H). Масса: 352,83 (M⁺).

Пример 8. 2-[(4-Метил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил]-3-фенил-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 5 (0,10 г, 0,317 ммоль) в диоксане (2 мл) добавили 4-метилбензимидазол (0,083 г, 0,634 ммоль) при комнатной температуре и дефлегмировали в течение 12 ч. Реакционную смесь охладил, разбавил водным бикарбонатным раствором и экстрагировал этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом/дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого желтого вещества (0,060 г, выход 51%). Т.пл.: 204-208°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 8,11 (с, 1H), 8,04 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,77 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,55 (м, 7H), 7,08 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,99 (д, J=7,6 Гц, 2H), 5,40 (с, 2H), 2,48 (с, 3H). Масса: 367,25 (M⁺+1).

Пример 9. 2-[(6-Хлор-9H-пурин-9-ил)метил]-3-фенил-4H-хромен-4-он.

К раствору 6-хлорпурина (0,146 г, 0,951 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавили карбонат калия (0,131 г, 0,951 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 5 (0,150 г, 0,475 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом/дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде коричнево-желтого вещества (0,053 г, выход 28%). Т.пл.: 187-190°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 8,71 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,05 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,79 (дт, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,50 (т, J=7,9 Гц, 2H), 7,43 (м, 5H), 5,53 (с, 2H). 389,09 (M⁺+1).

Пример 10. 6-Бром-2-[(6-хлор-9H-пурин-9-ил)метил]-3-фенил-4H-хромен-4-он.

К раствору 6-хлорпурина (0,117 г, 0,761 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавили карбонат калия (0,105 г, 0,761 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 3 (0,150 г, 0,380 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде коричнево-желтого вещества (0,041 г, выход 22%). Т.пл.: 234-236°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 8,71 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,11 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,94 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,41 (м, 5H), 5,52 (с, 2H). Масса: 466,79 (M⁺-1).

Пример 11. 2-[(9H-Пурин-6-илтио)метил]-3-фенил-4H-хромен-4-он.

К раствору 6-меркаптопурина (0,162 г, 0,951 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавили карбонат калия (0,131 г, 0,951 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 5 (0,150 г, 0,475 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,061 г, выход 33%). Т.пл.: 208-209°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 13,56 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,05 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,81 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,50 (м, 4H), 7,39 (д, J=6,8 Гц, 2H), 4,62 (с, 2H). Масса: 386,78 (M⁺).

Пример 12. 2-[(1H-Имидазол-1-ил)метил]-3-фенил-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 5 (0,10 г, 0,317 ммоль) в диоксане (2 мл) добавили имидазол (0,043 г, 0,634 ммоль) при комнатной температуре и дефлегмировали в течение 12 ч. Реакционную смесь охладил, разбавил водным бикарбонатным раствором и экстрагировал этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде коричнево-желтого твердого вещества (0,040 г, выход 41%). Т.пл.: 168-171°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 8,06 (дд, J=7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,83 (дт, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,58 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,51 (м, 4H), 7,36 (дд, J=8,0 Гц, 2H), 7,12 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,10 (с, 2H). Масса: 303,29 (M⁺+1).

Пример 13. 2-[(9H-Пурин-6-илтио)метил]-6-бром-3-фенил-4H-хромен-4-он.

К раствору 6-меркаптопурина (0,097 г, 0,570 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавили карбонат калия (0,079 г, 0,570 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 3 (0,150 г, 0,380 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хромато-

графией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде серого твердого вещества (0,050 г, выход 28%). Т.пл.: 214-218°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 13,54 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,95 (дд, J=8,9, 2,3 Гц, 1H), 7,59 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,45 (т, 3H), 7,34 (д, J=6,5 Гц, 2H), 4,62 (с, 2H). Масса: 465,11 (M⁺).

Пример 14. 2-((4-Амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-6-бром-3-фенил-4H-хромен-4-он.

К раствору 4-аминопиразоло[3,4-d]пиримидина (0,102 г, 0,761 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавили карбонат калия (0,105 г, 0,761 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 3 (0,150 г, 0,380 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневатого-желтого твердого вещества (0,031 г, выход 18%). Т.пл.: 236-240°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 8,16 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,89 (дд, J=8,8, 2,2 Гц, 1H), 7,72 (шс, 2H), 7,40 (м, 6H), 5,41 (с, 2H). Масса: 449,78 (M⁺+1).

Пример 15. 2-[(6-Амино-9H-пурин-9-ил)метил]-6-бром-3-(4-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору аденина (0,0983 г, 0,727 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавили карбонат калия (0,125 г, 0,727 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 8 (0,150 г, 0,364 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,030 г, выход 18%). Т.пл.: 238-242°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 8,10 (с, 2H), 8,06 (с, 1H), 7,93 (дд, J=8,9, 2,2 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,45 (т, J=8,2 Гц, 2H), 7,29 (т, J=8,8 Гц, 2H), 7,22 (с, 2H), 5,34 (с, 2H). Масса: 466,11 (M⁺).

Пример 16. 2-[(6-Амино-9H-пурин-9-ил)метил]-3-(4-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору аденина (0,121 г, 0,899 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавили карбонат калия (0,155 г, 0,899 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 10 (0,150 г, 0,450 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,040 г, выход 22%). Т.пл.: 212-216°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 8,11 (с, 2H), 8,07 (с, 1H), 8,05 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,78 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,50 (м, 4H), 7,29 (м, 4H), 5,34 (с, 2H). Масса: 388,21 (M+1).

Пример 17. 6-Бром-3-(4-фторфенил)-2-(морфолинометил)-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 8 (0,150 г, 0,364 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавили морфолин (0,0634 г, 0,728 ммоль) при комнатной температуре и дефлегмировали в течение 4 ч. Реакционную смесь охладили, разбавили водным бикарбонатным раствором и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,50 г, выход 32%). ¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 М Гц): δ 8,35 (с, 1H), 7,81 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,39 (м, 3H), 7,18 (т, J=7,7 Гц, 2H), 3,80 (шс, 6H), 2,64 (шс, 4H).

Пример 17а. 6-Бром-3-(4-фторфенил)-2-(морфолинометил)-4H-хромен-4-она гидрохлорид.

К раствору примера 17 (0,050 г, 0,1192 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавили хлороводородную кислоту в диэтиловом эфире (2 мл) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Образовавшийся осадок отфильтровали, промыли пентаном и высушили для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,030 г, выход 55%). Т.пл.: 232-236°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 8,13 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,06 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,80 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,38 (м, 4H), 4,24 (шс, 2H), 3,83 (шс, 4H), 3,62 (шс, 2H), 3,08 (шс, 2H). Масса: 419,75 (M⁺+1-HCl).

Пример 18. 3-(4-Фторфенил)-2-(морфолинометил)-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 10 (0,150 г, 0,450 ммоль) в диоксане (5 мл) добавили морфолин (0,0784 г, 0,90 ммоль) при комнатной температуре и дефлегмировали в течение 12 ч. Реакционную смесь охладили, разбавили водным бикарбонатным раствором и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,80 г, выход 52%). ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 М Гц): δ 8,06 (дд, J=7,9, 1,0 Гц, 1H), 7,84 (дт, J=8,3, 1,2 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,51 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,36 (дт, J=6,0, 2,9 Гц, 2H), 7,28 (т, J=8,9 Гц, 2H), 3,50 (шс, 4H), 3,39 (шс, 2H), 2,49 (шс, 4H).

Пример 18а. 3-(4-Фторфенил)-2-(морфолинометил)-4Н-хромен-4-она гидрохлорид.

К раствору Примера 18 (0,080 г, 0,235 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавили хлороводородную кислоту в диэтиловом эфире (2 мл) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Образовавшийся осадок отфильтровали, промыли пентаном и высушили для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,080 г, выход 90%). Т.пл.: 225-229°C. ¹Н-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 8,08 (д, J=6,6 Гц, 1Н), 7,95 (т, J=7,3 Гц, 1Н), 7,78 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 7,55 (т, J=7,6 Гц, 1Н), 7,38 (м, 4Н), 4,30 (шс, 2Н), 3,88 (шс, 6Н), 3,12 (шс, 2Н). Масса: 340,09 (M⁺+1-HCl).

Пример 19. 2-[(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)метил]-6-бром-3-о-толил-4Н-хромен-4-он.

К раствору аденина (0,099 г, 0,735 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавили карбонат калия (0,101 г, 0,735 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 13 (0,150 г, 0,367 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,046 г, выход 27%). Т.пл.: 252-255°C. ¹Н-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 8,11 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 8,03 (с, 1Н), 7,97 (с, 1Н), 7,94 (дд, J=8,9, 2,4 Гц, 1Н), 7,54 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,31-7,22 (м, 6Н), 5,22 (с, 2Н), 2,00 (с, 3Н). Масса: 463,85 (M+1).

Пример 20. 7-[(6-Бром-4-оксо-3-фенил-4Н-хромен-2-ил)метил]-1,3-диметил-1Н-пурин-2,6(3Н,7Н)-дион.

К раствору теofilлина (0,137 г, 0,761 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавили карбонат калия (0,105 г, 0,761 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 3 (0,150 г, 0,380 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролевым эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,040 г, выход 21%). Т.пл.: 253-255°C. ¹Н-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 8,11 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 8,03 (с, 1Н), 7,94 (дд, J=8,9, 2,4 Гц, 1Н), 7,52 (д, J=9,1 Гц, 1Н), 7,42 (м, 3Н), 7,31 (д, J=6,6 Гц, 1Н), 5,51 (с, 2Н), 3,13 (с, 6Н). Масса: 492,69 (M+).

Пример 21. 2-(1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)этил)-6-бром-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

К раствору аденина (0,266 г, 1,969 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавили карбонат калия (0,272 г, 1,969 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 15 (0,400 г, 0,984 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,200 г, выход 44%). Т.пл.: 230-231°C. ¹Н-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 8,45 (с, 1Н), 8,08 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 8,02 (с, 1Н), 7,99 (дд, J=8,9, 2,4 Гц, 1Н), 7,68 (д, J=8,9 Гц, 1Н), 7,47 (м, 3Н), 7,35 (д, J=6,5 Гц, 1Н), 7,20 (с, 2Н), 5,69 (к, J=7,2 Гц, 1Н), 1,88 (д, J=7,2 Гц, 3Н). Масса: 463,92 (M+1).

Пример 22. 2-(1-(9Н-Пурин-6-илтио)этил)-6-бром-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

К раствору 6-меркаптопурина (0,251 г, 1,477 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавили карбонат калия (0,255 г, 1,846 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 15 (0,300 г, 0,738 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-зеленого твердого вещества (0,130 г, выход 37%). Т.пл.: 234-237°C. ¹Н-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 13,54 (с, 1Н), 8,40 (с, 1Н), 8,37 (с, 1Н), 8,10 (д, J=2,5 Гц, 1Н), 7,99 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1Н), 7,77 (д, J=8,9 Гц, 1Н), 7,39 (м, 4Н), 7,26 (с, 2Н), 5,47 (к, J=7,2 Гц, 1Н), 1,79 (д, J=7,1 Гц, 3Н). Масса: 478,83 (M⁺).

Пример 23. 2-(1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)этил)-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

К раствору примера 21 (0,080 г, 0,173 ммоль) в метаноле (10 мл) добавили палладий на углеороде (10%, 16 мг) и гидрогенировали раствор при комнатной температуре под давлением водорода 5 кг/см² в течение 24 ч. Раствор отфильтровали через целит и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,025 г, выход 38%). Т.пл.: 254-257°C. ¹Н-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 8,46 (с, 1Н), 8,03 (с, 1Н), 8,01 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 7,83 (дт, J=7,3, 1,7 Гц, 1Н), 7,65 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 7,50 (м, 4Н), 7,37 (дд, J=8,1, 1,7 Гц, 1Н), 7,22 (с, 2Н), 5,67 (к, J=7,3 Гц, 1Н), 1,89 (д, J=7,2 Гц, 3Н). Масса: 384,19 (M+1).

Пример 24. (S)-2-(1-(9Н-Пурин-6-иламино)этил)-6-бром-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 17 (0,20 г, 0,581 ммоль) в трет-бутаноле (6 мл) добавили N,N-диизопропилэтиламин (0,2 мл, 1,162 ммоль) и 6-бромпурин (0,087 г, 0,435 ммоль) и дефлегмировали в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавили водой и экстрагировали этилацетатом.

Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом/этилацетатом для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,065 г, выход 24%). Т.пл.: 151-154°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 12,94 (с, 1H), 8,09 (шс, 3H), 7,94 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,42 (м, 6H), 5,22 (шт, 1H), 1,82 (д, J=6,4 Гц, 3H). Масса: 463,99 (M+1).

Пример 25. 2-((9H-Пурин-6-иламино)метил)-6-бром-3-фенил-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 19 (0,20 г, 0,605 ммоль) в трет-бутаноле (4 мл) добавили N,N-диизопропилэтиламин (0,2 мл, 1,211 ммоль) и 6-бромпурин (0,096 г, 0,484 ммоль) и дефлегмировали в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом: этилацетатом для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,065 г, выход 24%). Т.пл.: 151-154°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 12,90 (с, 1H), 8,20 (мс, 4H), 7,91 (дд, J=9,0, 2,5 Гц, 1H), 7,49-7,35 (м, 6H), 4,64 (шс, 2H). Масса: 448,17 (M⁺).

Пример 26. 2-(1-(4-Амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-бром-3-фенил-4H-хромен-4-он.

К раствору 4-аминопиразоло[3,4-d]пиримидина (0,299 г, 2,215 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавили карбонат калия (0,382 г, 2,769 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 15 (0,450 г, 1,107 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом/дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,80 г, выход 16%). Т.пл.: 239-240°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 8,10 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,97 (дд, J=8,9, 2,4 Гц, 1H), 7,69 (шс, 2H), 7,60 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,31 (шс, 3H), 7,12 (шс, 2H), 5,83 (к, J=7,1 Гц, 1H), 1,83 (д, J=7,0 Гц, 3H). Масса: 461,96 (M⁺).

Пример 27. 2-((6-Амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-метокси-3-фенил-4H-хромен-4-он.

К раствору аденина (0,234 г, 1,738 ммоль) в ДМФ (6 мл) добавили карбонат калия (0,240 г, 1,738 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 22 (0,300 г, 0,869 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом/дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (0,052 г, выход 15%). Т.пл.: 197-198°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 8,08 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,47 (м, 7H), 7,35 (дд, J=9,0, 3,1 Гц, 1H), 7,19 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 3,83 (с, 3H). Масса: 400,03 (M⁺+1).

Пример 28. 2-(1-(6-Амино-9H-пурин-9-ил)этил)-6-бром-3-(2-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору аденина (0,190 г, 1,408 ммоль) в ДМФ (6 мл) добавили карбонат калия (0,194 г, 1,408 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 25 (0,300 г, 0,704 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом/дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества, состоящего из смеси двух атроп-изомеров (0,082 г, выход 24%). Т.пл.: 256-258°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ [8,47 (с), 8,38 (с), 1H], 8,09 (д, J=2,5 Гц, 1H), [8,05 (дд, J=9,0, 3,0 Гц), 8,00 (дд, J=9,0, 2,5 Гц), 1H], [8,01 (с), 7,91 (с), 1H], [7,81 (д, J=9,0 Гц), 7,69 (д, J=8,9 Гц), 1H], 7,50 (м, 2H), 7,34 (м, 2H), [7,22 (с), 7,16 (с), 2H], [5,71 (к, J=7,0 Гц), 5,64 (к, J=7,2 Гц), 1H], 1,96 (д, J=7,2 Гц), 1,86 (д, J=7,2 Гц), 3H]. Масса: 481,73 (M+1).

Пример 29. 2-((6-Амино-9H-пурин-9-ил)метил)-6-бром-3-(2-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору аденина (0,131 г, 0,970 ммоль) в ДМФ (4 мл) добавили карбонат калия (0,133 г, 0,970 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 27 (0,200 г, 0,485 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом/дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,031 г, выход 14%). Т.пл.: 231-233°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 8,11 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,96 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 7,54 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,30 (м, 4H), [5,42 (д, J=16,5 Гц), 5,30 (д, J=16,5 Гц) 2H]. Масса: 466,23 (M⁺).

Пример 30. 2-(1-(4-Амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-фенил-4H-хромен-4-он.

К раствору 4-аминопиразоло[3,4-d]пиримидина (0,279 г, 2,58 ммоль) в ДМФ (7 мл) добавили карбонат калия (0,357 г, 2,58 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой

смеси добавили промежуточное соединение 29 (0,340 г, 1,03 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом/дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,80 г, выход 16%). Т.пл.: 226-227°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 8,09 (с, 1H), 8,04 (дд, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,82 (дт, J=8,6, 1,6 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,51 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,31 (шс, 3H), 5,83 (к, J=7,0 Гц, 1H), 1,84 (д, J=7,0 Гц, 3H). Масса: 383,40 (M⁺).

Пример 31. 2-(1-(6-Амино-9H-пурин-9-ил)пропил)-3-фенил-4H-хромен-4-он.

К раствору аденина (0,190 г, 1,408 ммоль) в ДМФ (6 мл) добавили карбонат калия (0,194 г, 1,408 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 32 (0,300 г, 0,704 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом/дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,082 г, выход 24%). Т.пл.: 223-225°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 8,54 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,03 (дд, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,86 (дт, J=7,1, 1,6 Гц), 7,78 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,51 (м, 4H), 7,33 (дд, J=7,8, 1,6 Гц, 2H), 7,23 (с, 2H), 5,52 (т, J=7,3 Гц, 1H), 2,49 (м, 2H), 0,74 (т, J=7,3 Гц, 3H). Масса: 398,12 (M+1).

Пример 32. 2-(1-(6-Амино-9H-пурин-9-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору аденина (0,233 г, 1,728 ммоль) в ДМФ (6 мл) добавили карбонат калия (0,238 г, 1,728 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 36 (0,300 г, 0,864 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом/дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,200 г, выход 57%). Т.пл.: 155-158°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 8,46 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,02 (дд, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,84 (дт, J=8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,27-7,19 (м, 5H), 5,70 (к, J=7,2 Гц, 1H), 1,90 (д, J=7,2 Гц, 3H). Масса: 402,25 (M+1).

Пример 33. 2-((6-Амино-9H-пурин-9-ил)метил)-3-(2-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору аденина (0,227 г, 1,68 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавили карбонат калия (0,232 г, 1,68 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 38 (0,280 г, 0,840 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом/дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,046 г, выход 13%). Т.пл.: 202-205°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 8,08 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,05 (дд, J=5,0, 1,8 Гц, 1H), 7,81 (дт, J=8,5, 1,7 Гц, 1H), 7,53-7,441 (м, 4H), 7,30 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,26 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,22 (с, 2H), [5,43 (д, J=16,4 Гц), 5,30 (д, J=16,4 Гц), 2H]. Масса: 387,83 (M⁺).

Пример 34. 2-(1-(6-Амино-9H-пурин-9-ил)этил)-3-(2-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору аденина (0,179 г, 1,32 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавили карбонат калия (0,183 г, 1,68 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 40 (0,230 г, 0,662 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом/дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,080 г, выход 30%). Т.пл.: 247-250°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ [8,48 (с), 8,39 (с), 1H], [8,05 (с), 7,91 (с), 1H], 8,03 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,86 (м, 2H), 7,53 (м, 3H), 7,36-7,18 (м, 4H), 5,68 (к, J=7,3 Гц, 1H), [1,97 (д, J=7,2 Гц), 1,87 (д, J=7,1 Гц), 3H]. Масса: 402,32 (M+1).

Пример 35. 2-(1-(6-Амино-9H-пурин-9-ил)пропил)-3-(2-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору аденина (0,524 г, 3,87 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавили карбонат калия (0,535 г, 3,87 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 43 (0,700 г, 1,93 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом/дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,060 г, выход 7%). Т.пл.: 160-163°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ [8,57 (с), 8,45 (с), 1H], [8,08 (с), 7,92 (с), 1H], 8,03 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,89 (м, 2H), 7,54 (м, 3H), 7,35-7,17 (м, 4H), [5,48 (т, J=7,9 Гц), 5,46 (т, J=7,0 Гц), 1H], 2,48 (м, 2H), [0,82 (т, J=7,4 Гц), 0,75 (т, J=7,3 Гц), 3H]. Масса: 416,04 (M+1).

Пример 36. 2-(1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)пропил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору аденина (0,404 г, 2,99 ммоль) в ДМФ (12 мл) добавили карбонат калия (0,413 г, 2,99 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 46 (0,540 г, 1,49 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом/дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневатожелтого твердого вещества (0,115 г, выход 19%). Т.пл.: 102-107°C. ¹Н-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 МГц): δ 8,54 (с, 1Н), 8,03 (с, 1Н), 8,01 (д, J=10,1 Гц, 1Н), 7,87 (т, J=8,4 Гц, 1Н), 7,79 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,52 (т, J=7,6 Гц, 2Н), 7,28 (м, 3Н), 7,18 (д, J=7,4 Гц, 2Н), 5,51 (т, J=7,9 Гц, 1Н), 2,39 (м, 2Н), 0,76 (т, J=7,3 Гц, 3Н). Масс: 415,97 (M⁺).

Пример 37. 2-(1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)пропил)-3-(4-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору аденина (0,389 г, 2,87 ммоль) в ДМФ (12 мл) добавили карбонат калия (0,497 г, 2,87 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 49 (0,520 г, 1,43 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч.

Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом/дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,55 г, выход 9%). Т.пл.: 223-227°C. ¹Н-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 МГц): δ 8,54 (с, 1Н), 8,05 (с, 1Н), 8,03 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1Н), 7,86 (дт, J=7,1, 1,6 Гц, 1Н), 7,78 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 7,51 (дт, J=8,0, 1,1 Гц, 1Н), 7,38 (т, J=8,1 Гц, 2Н), 7,30 (т, J=8,8 Гц, 2Н), 7,23 (с, 2Н), 5,50 (т, J=7,7 Гц, 1Н), 2,39 (м, 2Н), 0,76 (т, J=7,3 Гц, 3Н). Масс: 416,11 (M+1).

Пример 38. 2-(1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)пропил)-6-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

К раствору аденина (0,374 г, 2,76 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавили карбонат калия (0,382 г, 2,76 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 52 (0,500 г, 1,38 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом/дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,110 г, выход 19%). Т.пл.: 266-272°C. ¹Н-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 МГц): δ 8,54 (с, 1Н), 8,04 (с, 1Н), 7,92 (дд, J=9,3, 4,3 Гц, 1Н), 7,78 (дт, J=8,6, 3,2 Гц, 1Н), 7,70 (дд, J=8,3, 5,3 Гц, 1Н), 7,46 (м, 3Н), 7,32 (д, J=6,4 Гц, 2Н), 7,21 (с, 2Н), 5,53 (т, J=7,7 Гц, 1Н), 2,39 (м, 2Н), 0,74 (т, J=7,3 Гц, 3Н). Масс: 416,11 (M+1).

Пример 39. 2-(1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)этил)-3-(4-фтофенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору аденина (0,412 г, 3,05 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавили карбонат калия (0,527 г, 3,81 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 55 (0,530 г, 1,52 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом/дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,050 г, выход 8%). Т.пл.: 210-212°C. ¹Н-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 МГц): δ 8,46 (с, 1Н), 8,03 (с, 1Н), 8,02 (дд, J=8,1, 1,5 Гц, 1Н), 7,83 (дт, J=7,1, 1,5 Гц, 1Н), 7,67 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 7,50 (т, J=7,7 Гц, 1Н), 7,41 (д, J=8,6 Гц, 1Н), 7,39 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,30 (т, J=8,9 Гц, 2Н), 7,23 (с, 1Н), 5,68 (к, J=6,9 Гц, 1Н), 1,90 (д, J=7,2 Гц, 3Н). Масс: 402,32 (M+1).

Пример 40. 2-(1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)этил)-6-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

К раствору аденина (0,389 г, 2,88 ммоль) в ДМФ (12 мл) добавили карбонат калия (0,398 г, 2,88 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 57 (0,500 г, 1,44 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом/дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,210 г, выход 36%). Т.пл.: 264-269°C. ¹Н-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 МГц): δ 8,46 (с, 1Н), 8,02 (с, 1Н), 7,80 (дд, J=9,1, 4,4 Гц, 1Н), 7,74 (м, 2Н), 7,48 (м, 3Н), 7,36 (дд, J=8,0, 1,7 Гц, 2Н), 7,21 (с, 1Н), 5,68 (к, J=7,2 Гц, 1Н), 1,88 (д, J=7,2 Гц, 3Н). Масс: 402,11 (M+1).

Пример 41. 2-(1-(4-Амино-3-(3-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 58 (0,498 г, 2,06 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавили карбонат калия (0,356 г, 2,50 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 29 (0,340 г, 1,03 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоноч-

ной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,160 г, выход 32%). Т.пл.: 176-178°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 8,09 (с, 1H), 8,04 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,83 (т, J=7,0 Гц, 1H), 7,63 (д, J=6,5 Гц, 2H), 7,51 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,46 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,33 (м, 3H), 7,12 (м, 4H), 7,06 (дд, J=8,2, 2,3 Гц, 1H), 5,98 (к, J=6,7 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 1,90 (д, J=7,0 Гц, 3H). Масса: 490,10 (M+1).

Пример 42. 2-(1-(4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-фенил-4H-хромен-4-он.

К раствору примера 41 (0,130 г, 0,265 ммоль) в дихлорметане (26 мл) добавили BBr₃ (1M в дихлорметане, 2,6 мл) при 0°C, и нагрели реакционную смесь до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь погасили 1,5н. раствором HCl и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,070 г, выход 56%). Т.пл.: 212-216°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 9,78 (с, 1H), 8,24 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,05 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,85 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,53 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,36-7,02 (м, 9H), 6,90 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,03 (к, J=6,9 Гц, 1H), 1,91 (д, J=7,3 Гц, 3H). Масса: 476,17 (M+1).

Пример 43. 2-((9H-Пурин-6-иламино)метил)-3-фенил-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 59 (1,50 г, 7,06 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавили триэтиламин (2,9 г, 21,20 ммоль), а затем N-Вос-глицин (1,3 г, 7,77 ммоль). К этой смеси добавили HATU (5,3 г, 14,13 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь погасили добавлением воды и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролевым эфиром для получения изофлавонового промежуточного соединения (1,12 г). К раствору этого промежуточного соединения (0,60 г) в дихлорметане (10 мл) добавили трифторуксусную кислоту (2,5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, подщелочили раствором бикарбоната натрия, экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения аминного промежуточного соединения (0,38 г). К раствору этого аминного промежуточного соединения (0,37 г, 1,47 ммоль) в трет-бутаноле (6 мл) добавили N,N-диизопропилэтиламин (0,5 мл, 2,94 ммоль) и 6-хлорпурин (0,226 г, 1,47 ммоль) и дефлегмировали в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:этилацетатом для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,131 г, выход 24%). Т.пл.: 155-158°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 12,96 (с, 1H), 8,14-8,040 (м, 4H), 7,77 (т, J=8,2 Гц, 1H), 7,48-7,36 (м, 7H), 4,60 (шс, 2H). Масса: 369,91 (M⁺).

Пример 44. 2-(1-(6-Амино-9H-пурин-9-ил)этил)-3-о-толил-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 61 (0,610 г, 2,30 ммоль) в уксусной кислоте (8 мл) добавили бром (0,23 мл, 4,61 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до 60°C. Через 6 ч реакционную смесь охладили до комнатной температуры, погасили добавлением воды. Образовавшийся осадок отфильтровали и высушили под пониженным давлением для получения бромсодержащего промежуточного соединения (0,700 г). Это промежуточное соединение (0,650 г, 1,88 ммоль) добавили к раствору аденина (0,510 г, 3,77 ммоль) и карбоната калия (0,521 г, 3,77 ммоль) в ДМФ (15 мл). Через 12 ч реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества в виде атроп-изомеров (0,030 г, выход 4%). Т.пл.: 202-205°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 8,42 (д, J=3,5 Гц, 1H), [8,07 (с), 7,95 (с), 1H], 8,04 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,84 (к, J=7,2 Гц, 1H), [7,70 (д, J=8,2 Гц), 7,68 (д, J=8,1 Гц), 1H], 7,51 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,35-7,20 (м, 6H), 5,56 (м, 1H), [2,09 (с), 1,90 (с), 3H], [1,95 (д, J=7,1 Гц), 1,84 д, J=7,3 Гц, 3H]. Масса: 397,77 (M⁺).

Пример 45. 2-((9H-Пурин-6-иламино)метил)-3-(2-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 64 (0,330 г, 1,22 ммоль) в трет-бутаноле (4 мл) добавили N,N-диизопропилэтиламин (0,42 мл, 2,45 ммоль) и 6-бромпурин (0,195 г, 0,980 ммоль) и дефлегмировали в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:этилацетатом для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,040 г, выход 8%). Т.пл.: 143-147°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 12,90 (с, 1H), 8,20 (шс, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,05 (дд, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,79 (дт, J=8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,51-7,41 (м, 4H), 7,28 (м, 2H), 4,64 (шс, 2H). Масса: 387,90 (M⁺).

Пример 46. 2-((9H-Пурин-6-иламино)метил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 65 (1,50 г, 6,51 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавили

триэтиламин (2,7 г, 19,54 ммоль), а затем N-Вос-глицин (1,3 г, 7,81 ммоль). К этой смеси добавили НАТУ (4,9 г, 13,03 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь погасили добавлением воды и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения изофлавонового промежуточного соединения (0,80 г). К раствору этого промежуточного соединения (0,80 г) в дихлорметане (10 мл) добавили трифторуксусную кислоту (1,5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, подщелочили раствором бикарбоната натрия, экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения аминного промежуточного соединения (0,471 г). К раствору этого аминного промежуточного соединения (0,30 г, 1,14 ммоль) в трет-бутаноле (6 мл) добавили N,N-диизопропилэтиламин (0,5 мл, 2,94 ммоль) и 6-бромпурин (0,177 г, 0,891 ммоль) и дефлегмировали в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:этилацетатом для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,235 г, выход 55%). Т.пл.: 211-214°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 12,97 (с, 1H), 8,20 (шс, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,06 (дд, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,78 (дт, J=8,4, 1,3 Гц, 1H), 7,49 (м, 3H), 7,27-7,17 (м, 3H), 4,10 (q, J=5,3 Гц, 1H), 3,16 (д, J=5,0 Гц, 2H). Масса: 387,90 (M⁺).

Пример 47. (S)-2-(1-(9H-Пурин-6-иламино)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 65 (2,0 г, 8,68 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавили триэтиламин (3,6 г, 26,06 ммоль), а затем N-Вос-аланин (1,97 г, 10,42 ммоль). К этой смеси добавили НАТУ (6,6 г, 17,37 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь погасили добавлением воды и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролейным эфиром для получения изофлавонового промежуточного соединения (1,70 г). К раствору этого промежуточного соединения (1,7 г) в дихлорметане (20 мл) добавили трифторуксусную кислоту (3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, подщелочили раствором бикарбоната натрия, экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения аминного промежуточного соединения (0,641 г). К раствору этого аминного промежуточного соединения (0,30 г, 1,05 ммоль) в трет-бутаноле (6 мл) добавили N,N-диизопропилэтиламин (0,36 мл, 2,17 ммоль) и 6-бромпурин (0,168 г, 0,847 ммоль) и дефлегмировали в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:этилацетатом для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,041 г, выход 10%). Т.пл.: 135-138°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 12,95 (с, 1H), 8,15 (т, J=6,8 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,03 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,81 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,49 (т, J=7,3 Гц, 2H), 7,25 (м, 3H), 5,19 (шм, 1H), 1,56 (д, J=6,9 Гц, 3H). Масса: 402,18 (M⁺+1).

Пример 48. 2-(1-(6-Амино-9H-пурин-9-ил)этил)-6-фтор-3-(2-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору аденина (0,443 г, 3,28 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавили карбонат калия (0,453 г, 3,28 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 68 (0,600 г, 1,64 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества, состоящего из смеси двух атроп-изомеров (0,082 г, выход 24%). Т.пл.: 245-248°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ [8,49 (с), 8,39 (с), 1H], [8,05 (с), 7,91 (с), 1H], 7,92 (м, 1H), 7,81 (м, 2H), 7,52 (м, 2H), 7,36 (м, 4H), [5,69 (к, J=7,2 Гц), 5,64 (к, J=7,2 Гц), 1H], 1,96 (д, J=7,1 Гц), 1,86 (д, J=7,2 Гц), 3H]. Масса: 419,82 (M⁺).

Пример 49. 2-(1-(6-Амино-9H-пурин-9-ил)этил)-3-(3,5-дифторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору аденина (0,370 г, 2,73 ммоль) в ДМФ (8 мл) добавили карбонат калия (0,378 г, 2,73 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 72 (0,500 г, 1,36 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества (0,121 г, выход 21%). Т.пл.: 267-269°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 8,45 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,01 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,85 (т, J=8,5 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,52 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,30 (т, J=9,4 Гц, 1H), 7,23 (с, 2H), 7,11 (д, J=7,6 Гц, 2H), 5,70 (к, J=7,2 Гц, 1H), 1,91 (д, J=7,1 Гц, 3H).

Масса: 419,82 (M^+).

Пример 50. 2-(1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)этил)-6-фтор-3-(3-фтофенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору аденина (0,370 г, 2,73 ммоль) в ДМФ (8 мл) добавили карбонат калия (0,378 г, 2,73 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 75 (0,500 г, 1,36 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества (0,150 г, выход 26%). Т.пл.: 252-255°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, DMCO-D_6 , 400 М Гц): δ 8,46 (с, 1Н), 8,02 (с, 1Н), 7,82 (дд, $J=9,2$, 4,4 Гц, 1Н), 7,76 (дд, $J=8,0$, 3,0 Гц, 1Н), 7,72 (тд, $J=6,8$, 3,6 Гц, 1Н), 7,51 (к, $J=7,8$ Гц, 1Н), 7,28-7,18 (м, 5Н), 5,70 (к, $J=7,0$ Гц, 1Н), 1,89 (д, $J=7,2$ Гц, 3Н). Масса: 420,03 (M^++1).

Пример 51. 2-(1-(4-Амино-3-(3-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 58 (0,484 г, 2,01 ммоль) в ДМФ (6 мл) добавили карбонат калия (0,345 г, 2,50 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 36 (0,350 г, 1,00 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,302 г, выход 59%). ^1H -ЯМР (δ ppm, DMCO-D_6 , 400 М Гц): δ 8,07 (с, 1Н), 8,04 (дд, $J=7,9$, 1,4 Гц, 1Н), 8,02 (дт, $J=6,9$, 1,4 Гц, 1Н), 7,67 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 7,53 (т, $J=7,9$ Гц, 1Н), 7,46 (т, $J=7,9$ Гц, 1Н), 7,31 (шс, 1Н), 7,19 (д, $J=7,7$ Гц, 1Н), 7,10 (т, $J=2,1$ Гц, 1Н), 7,07 (дт, $J=8,6,4,0$ Гц, 2Н), 6,90 (шс, 2Н), 6,05 (к, $J=6,9$ Гц, 1Н), 3,80 (с, 3Н), 1,90 (д, $J=7,1$ Гц, 3Н).

Пример 51a. 2-(1-(4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору примера 51 (0,150 г, 0,290 ммоль) в дихлорметане (25 мл) добавили VBBr_3 (1М в дихлорметане, 1,5 мл) при 0°C, и нагрели реакционную смесь до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь погасили 1,5н. раствором HCl и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества серого цвета (0,110 г, выход 75%). Т.пл.: 282-285°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, DMCO-D_6 , 400 М Гц): δ 9,69 (с, 1Н), 8,06 (с, 1Н), 8,05 (дд, $J=8,0$, 1,6 Гц, 1Н), 7,86 (дт, $J=7,2$, 1,6 Гц, 1Н), 7,68 (т, $J=8,2$ Гц, 1Н), 7,53 (дт, $J=8,0$, 0,9 Гц, 1Н), 7,34 (т, $J=8,0$ Гц, 1Н), 7,29 (шс, 1Н), 7,06-6,84 (м, 6Н), 6,03 (к, $J=7,1$ Гц, 1Н), 1,89 (д, $J=7,1$ Гц, 3Н). Масса: 493,95 (M^+).

Пример 52. 2-((4-Амино-3-(3-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 58 (0,765 г, 3,17 ммоль) в ДМФ (7 мл) добавили карбонат калия (0,548 г, 3,96 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 5 (0,500 г, 1,58 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,280 г, выход 37%). Т.пл.: 111-115°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, DMCO-D_6 , 400 М Гц): δ 8,23 (с, 1Н), 8,05 (дд, $J=8,0$, 1,4 Гц, 1Н), 7,77 (дт, $J=8,5$, 1,5 Гц, 1Н), 7,49-7,31 (м, 8Н), 7,20 (д, $J=7,6$ Гц, 1Н), 7,12 (с, 1Н), 7,04 (дд, $J=8,0$, 2,1 Гц, 1Н), 5,51 (с, 2Н), 3,80 (с, 3Н). Масса: 475,89 (M^+).

Пример 53. 2-((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

К раствору примера 52 (0,150 г, 0,315 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавили VBBr_3 (1М в дихлорметане, 1,5 мл) при 0°C, и нагрели реакционную смесь до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь погасили 1,5н. раствором HCl и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,040 г, выход 27%). Т.пл.: 154-158°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, DMCO-D_6 , 400 М Гц): δ 9,69 (с, 1Н), 8,22 (с, 1Н), 8,06 (дд, $J=7,8$, 1,2 Гц, 1Н), 7,49 (т, $J=7,3$ Гц, 1Н), 7,44 (д, $J=8,5$ Гц, 1Н), 7,37-7,29 (м, 6Н), 7,03 (д, $J=7,9$ Гц, 2Н), 6,86 (дд, $J=8,3$, 1,6 Гц, 1Н), 5,49 (с, 2Н). Масса: 462,03 (M^++1).

Пример 54. 2-((4-Амино-3-(3-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 58 (0,278 г, 1,15 ммоль) в ДМФ (6 мл) добавили карбонат калия (0,363 г, 2,62 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси

добавили промежуточное соединение 77 (0,350 г, 1,05 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества (0,220 г, выход 40%). Т.пл.: 175-178°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 8,21 (с, 1H), 8,05 (дд, J=8,0, 1,7 Гц, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,45 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,18-7,08 (м, 5H), 7,04 (дд, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 3,80 (с, 3H). Масса: 493,81 (M⁺).

Пример 55. 2-((4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору примера 54 (0,200 г, 0,383 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавили BBr₃ (1M в дихлорметане, 2,0 мл) при 0°C и нагрели реакционную смесь до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь погасили 1,5н. раствором HCl и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,070 г, выход 36%). Т.пл.: 280-283°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 9,69 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,06 (дд, J=8,2, 1,7 Гц, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,39 (м, 2H), 7,17 (м, 2H), 7,11 (дт, J=8,7, 2,2 Гц, 1H), 7,02 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,86 (дд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 5,53 (с, 2H). Масса: 479,88 (M⁺).

Пример 56. (R)-2-(1-(9H-Пурин-6-иламино)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 65 (1,00 г, 4,34 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавили триэтиламин (1,8 г, 13,02 ммоль), а затем N-Вос-D-аланин (0,986 г, 5,21 ммоль). К этой смеси добавили HATU (3,3 г, 8,68 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь погасили добавлением воды и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом:петролевым эфиром для получения изофлавонового промежуточного соединения (1,70 г). К раствору этого промежуточного соединения (0,8 г) в дихлорметане (10 мл) добавили трифторуксусную кислоту (3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, подщелочили раствором бикарбоната натрия, экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения аминного промежуточного соединения (0,410 г). К раствору этого аминного промежуточного соединения (0,41 г, 1,52 ммоль) в трет-бутаноле (7 мл) добавили N,N-диизопропилэтиламин (0,53 мл, 3,04 ммоль) и 6-бромпурин (0,242 г, 1,21 ммоль) и дефлегмировали в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:этилацетатом для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,130 г, выход 21%). Т.пл.: 274-276°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 12,96 (с, 1H), 8,14-8,01 (м, 4H), 8,11 (с, 1H), 7,81 (дт, J=8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,49 (м, 2H), 7,25-7,19 (м, 3H), 5,18 (шм, 1H), 1,56 (д, J=7,0 Гц, 3H). Масса: 402,04 (M⁺+1).

Пример 57. (S)-2-(1-(9H-Пурин-6-иламино)этил)-6-фтор-3-фенил-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 50 (2,50 г, 10,85 ммоль) в дихлорметане (25 мл) добавили триэтиламин (4,5 г, 32,57 ммоль), а затем N-Вос-L-аланин (2,46 г, 13,03 ммоль). К этой смеси добавили HATU (8,25 г, 21,71 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь погасили добавлением воды и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом: петролевым эфиром для получения изофлавонового промежуточного соединения (1,45 г). К раствору этого промежуточного соединения (1,40 г) в дихлорметане (20 мл) добавили трифторуксусную кислоту (1,4 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, подщелочили раствором бикарбоната натрия, экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения аминного промежуточного соединения (0,850 г). К раствору этого аминного промежуточного соединения (0,450 г, 1,52 ммоль) в трет-бутаноле (7 мл) добавили N,N-диизопропилэтиламин (0,55 мл, 3,17 ммоль) и 6-хлорпурин (0,194 г, 1,27 ммоль) и дефлегмировали в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом: этилацетатом для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,100 г, выход 15%). Т.пл.: 196-198°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 12,95 (с, 1H), 8,11 (м, 3H), 7,69 (м, 3H), 7,42 (м, 5H), 5,20 (шм, 1H), 1,54 (д, J=6,7 Гц, 3H). Масса: 402,18 (M⁺+1).

Пример 57a. 2-((4-Амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-фенил-4H-хромен-4-

он.

К раствору 3-йод-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина (1,404 г, 5,36 ммоль) в ДМФ (28 мл) добавили карбонат калия (1,85 г, 13,4 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 5 (2,11 г, 6,70 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (1,10 г, выход 41%). ¹Н-ЯМР (δ ppm, ДМСО-*D*₆, 400 М Гц): δ 8,18 (с, 1Н), 8,06 (дд, *J*=8,0, 1,6 Гц, 1Н), 7,77 (м, 1Н), 7,50 (дт, *J*=8,0, 0,9 Гц, 1Н), 7,41-7,30 (м, 6Н), 5,44 (с, 2Н).

Пример 57b. 2-(1-(4-Амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил)-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

К раствору 3-йод-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина (6,0 г, 23 ммоль) в ДМФ (110 мл) добавили карбонат калия (7,94 г, 57,2 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 29 (9,5 г, 28,76 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (2,0 г, выход 17%). ¹Н-ЯМР (δ ppm, ДМСО-*D*₆, 400 М Гц): δ 8,12 (дд, *J*=7,9, 1,6 Гц, 1Н), 8,10 (с, 1Н), 7,91 (м, 1Н), 7,68 (д, *J*=8,2 Гц, 1Н), 7,60 (дт, *J*=7,9, 0,9 Гц, 1Н), 7,36 (м, 3Н), 7,18 (м, 2Н), 5,93 (к, *J*=7,1 Гц, 1Н), 1,91 (д, *J*=7,1 Гц, 3Н).

Пример 57с. 2-(1-(4-Амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору 3-йод-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина (1,30 г, 5,299 ммоль) в ДМФ (23 мл) добавили карбонат калия (1,80 г, 13,24 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 36 (2,3 г, 6,62 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,800 г, выход 24%). ¹Н-ЯМР (δ ppm, ДМСО-*D*₆, 400 М Гц): δ 8,04 (д, *J*=1,6 Гц, 1Н), 8,02 (с, 1Н), 7,94 (с, 1Н), 7,86 (дт, *J*=8,0, 1,5 Гц, 1Н), 7,66 (д, *J*=8,4 Гц, 1Н), 7,53 (т, *J*=7,5 Гц, 1Н), 7,29 (м, 1Н), 7,09 (дт, *J*=7,7, 2,4 Гц, 1Н), 6,88 (м, 1Н), 5,93 (к, *J*=7,0 Гц, 1Н), 1,83 (д, *J*=7,1 Гц, 3Н).

Пример 57d. 2-((4-Амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)метил)-6-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

К раствору 3-йод-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина (1,0 г, 3,01 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавили *N,N*-диизопропилэтиламин (0,5 мл, 6,02 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 90 (1,3 г, 5,11 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,351 г, выход 23%). ¹Н-ЯМР (δ ppm, ДМСО-*D*₆, 400 М Гц): δ 8,17 (с, 1Н), 7,76-7,63 (м, 2Н), 7,55 (дд, *J*=9,1, 4,2 Гц, 1Н), 7,39-7,28 (м, 5Н), 5,44 (с, 2Н).

Пример 57е. 2-(1-(4-Амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил)-6-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

К раствору 3-йод-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина (12,8 г, 49,03 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавили карбонат цезия (18,7 г, 57,62 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 57 (10 г, 28,81 ммоль) и перемешивали в течение 17 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (3,8 г, выход 25%). ¹Н-ЯМР (δ ppm, ДМСО-*D*₆, 400 М Гц): δ 8,02 (с, 1Н), 7,72 (м, 3Н), 7,28 (м, 3Н), 7,09 (шс, 2Н), 5,86 (к, *J*=7,1 Гц, 1Н), 1,82 (д, *J*=7,0 Гц, 3Н).

Пример 57f. 2-(1-(4-Амино-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору 3-йод-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина (10,9 г, 41,90 ммоль) в ДМФ (45 мл) добавили карбонат цезия (16,0 г, 49,30 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 75 (9,0 г, 24,65 ммоль) и перемешивали в течение 17 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соеди-

нения в виде светло-желтого твердого вещества (3,2 г, выход 24%). ^1H -ЯМР (δ ppm, $\text{DMSO-}d_6$, 400 М Гц): δ 8,01 (с, 1H), 7,81-7,69 (м, 3H), 7,28 (с, 1H), 7,08 (дт, $J=8,5$, 1,8 Гц, 1H), 6,88 (шс, 2H), 5,93 (к, $J=7,0$ Гц, 1H), 1,83 (д, $J=7,0$ Гц, 3H).

Пример 57g. 2-(1-(4-Амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пропил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (1,44 г, 5,52 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавили карбонат калия (0,763 г, 5,52 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 46 (1,0 г, 2,76 ммоль) и перемешивали в течение 17 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,440 г, выход 29%). ^1H -ЯМР (δ ppm, $\text{DMSO-}d_6$, 400 М Гц): δ 8,04 (дд, $J=7,9$, 1,4 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,87 (м, 1H), 7,68 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,53 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,29 (шс, 1H), 7,09 (дт, $J=8,9$, 1,6 Гц, 1H), 6,88 (м, 2H), 5,72 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 2,42 (квинтет, $J=7,4$ Гц, 2H), 0,75 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

Пример 58. 2-((4-Амино-3-(пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-фенил-4H-хромен-4-он.

К раствору примера 57a (0,250 г, 0,50 ммоль) в ДМФ (5 мл), этаноле (2,5 мл) и воде (2,5 мл) добавили 3-пиридинилбороновую кислоту (0,080 г, 0,65 ммоль) и карбонат натрия (0,264 г, 2,5 ммоль), и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили тетраakis трифенилфосфин палладий (0,109 г, 0,095 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,030 г, выход 13%). Т.пл.: 253-255°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, $\text{DMSO-}d_6$, 400 М Гц): δ 8,78 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,65 (дд, $J=4,7$, 1,3 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,05 (дд, $J=7,9$, 1,6 Гц, 1H), 8,00 (тд, $J=7,9$, 1,9 Гц, 1H), 7,77 (д, $J=7,2$, 1,7 Гц, 1H), 7,54-7,43 (м, 3H), 7,37-7,30 (м, 5H), 7,12 (шс, 2H), 5,54 (с, 2H). Масс-спектр: 447,19 ($M^+ + 1$).

Пример 59. 2-((4-Амино-3-(3-гидроксипроп-1-инил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-фенил-4H-хромен-4-он.

К раствору примера 57a (0,180 г, 0,363 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавили пропаргильовый спирт (0,051 г, 0,436 ммоль), диизопропиламин (0,31 мл, 1,81 ммоль), йодид меди(I) (7 мг, 0,036 ммоль) и тетраakis трифенилфосфин палладий (0,042 г, 0,0363 ммоль), и дегазировали систему в течение 30 мин, и нагревали с дефлегматором в течение 4 ч. Реакционную смесь отфильтровали через слой целита и промыли этилацетатом. Фильтрат высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,118 г, выход 77%). Т.пл.: 171-173°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, $\text{DMSO-}d_6$, 400 М Гц): δ 8,21 (с, 1H), 8,06 (дд, $J=7,9$, 1,6 Гц, 1H), 7,77 (м, 1H), 7,50 (дт, $J=8,0$, 0,9 Гц, 1H), 7,40-7,33 (м, 6H), 5,43 (с, 2H), 4,33 (д, $J=6,1$ Гц, 2H). Масс-спектр: 423,88 (M^+).

Пример 60. 2-((4-Амино-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-фенил-4H-хромен-4-он.

К раствору примера 57a (0,500 г, 1,00 ммоль) в ДМФ (7 мл), этаноле (4 мл) и воде (4 мл) добавили N-Вос-пиразол-4-бороновой кислоты пинаколовый эфир (0,445 г, 1,51 ммоль) и карбонат натрия (0,534 г, 5,04 ммоль), и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили тетраakis трифенилфосфин палладий (0,229 г, 0,198 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,131 г, выход 29%). Т.пл.: 235-237°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, $\text{DMSO-}d_6$, 400 М Гц): δ 13,20 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,05 (дд, $J=8,0$, 1,7 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,76 (м, 1H), 7,49 (дт, $J=8,0$, 0,8 Гц, 1H), 7,39-7,31 (м, 6H), 5,45 (с, 2H). Масс-спектр: 436,20 ($M^+ + 1$).

Пример 61. 2-((4-Амино-3-(3-гидроксиметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-фенил-4H-хромен-4-он.

К раствору примера 57a (0,250 г, 0,50 ммоль) в ДМФ (5 мл), этаноле (2,5 мл) и воде (2,5 мл) добавили 3-гидроксиметилфенилбороновую кислоту (0,115 г, 0,757 ммоль) и карбонат натрия (0,267 г, 2,53 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили тетраakis трифенилфосфин палладий (0,115 г, 0,099 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,116 г, выход 44%). Т.пл.: 219-223°C. ^1H -ЯМР (δ ppm,

ДМСО- d_6 , 400 М Гц): δ 8,23 (с, 1Н), 8,05 (дд, $J=8,0$, 1,6 Гц, 1Н), 7,77 (м, 1Н), 7,58 (с, 1Н), 7,50 (м, 3Н), 7,44 (д, $J=8,5$ Гц, 1Н), 7,41-7,31 (м, 6Н), 5,52 (с, 2Н), 5,27 (т, $J=5,8$ Гц, 1Н), 4,57 (д, $J=5,7$ Гц, 2Н). Масса: 476,31 ($M^+ + 1$).

Пример 62. 2-((4-Амино-3-(1Н-индазол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4- d]пиримидин-1-ил)метил)-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

К раствору примера 57а (0,500 г, 1,00 ммоль) в ДМФ (5 мл), этаноле (2,5 мл) и воде (2,5 мл) добавили 4-индазолбороновой кислоты пинаколовый эфир (0,491 г, 2,00 ммоль) и карбонат натрия (0,533 г, 5,02 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили тетраakis трифенилфосфин палладий (0,229 г, 0,197 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,040 г, выход 8%). Т.пл.: 248-252°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, ДМСО- d_6 , 400 М Гц): δ 13,24 (с, 1Н), 8,27 (с, 1Н), 8,07 (дд, $J=7,9$, 1,6 Гц, 1Н), 8,01 (с, 1Н), 7,78 (м, 1Н), 7,63 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 7,51-7,32 (м, 10Н), 7,14 (шс, 1Н), 5,56 (с, 1Н). Масса: 486,04 ($M^+ + 1$).

Пример 63. 2-((4-Амино-3-(3-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4- d]пиримидин-1-ил)метил)-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 78 (0,150 г, 0,654 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавили карбонат калия (0,180 г, 1,30 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 5 (0,413 г, 1,30 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,130 г, выход 43%). Т.пл.: 244-247°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, ДМСО- D_6 , 400 М Гц): δ 8,23 (с, 1Н), 8,05 (дд, $J=7,9$, 1,6 Гц, 1Н), 7,77 (м, 1Н), 7,58 (м, 1Н), 7,49-7,17 (м, 10Н), 5,52 (с, 2Н). Масса: 463,92 (M^+).

Пример 64. 2-((4-Амино-3-(3-гидроксипропил)-1Н-пиразоло[3,4- d]пиримидин-1-ил)метил)-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

К раствору примера 59 (0,170 г, 0,401 ммоль) в метаноле (4 мл) добавили палладий на древесном угле (10%, 0,050 г) и гидрогенировали при давлении 5 кг/см² в течение 48 ч. Реакционную смесь отфильтровали через слой целита и промыли метанолом. Фильтрат высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,072 г, выход 42%). Т.пл.: 182-184°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, ДМСО- d_6 , 400 М Гц): δ 8,11 (с, 1Н), 8,05 (дд, $J=8,0$, 1,6 Гц, 1Н), 7,76 (м, 1Н), 7,49 (т, $J=7,1$ Гц, 1Н), 7,39-7,20 (м, 8Н), 4,62 (т, $J=4,6$ Гц, 1Н), 3,45 (к, $J=6,1$ Гц, 2Н), 2,92 (т, $J=7,4$ Гц, 2Н), 1,78 (м, 2Н). Масса: 427,87 (M^+).

Пример 65. N-(3-(4-Амино-1-((4-оксо-3-фенил-4Н-хромен-2-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4- d]пиримидин-3-ил)фенил)ацетамид.

К раствору примера 57а (0,250 г, 0,50 ммоль) в ДМФ (5 мл), этаноле (2,50 мл) и воде (2,5 мл) добавили 3-ацетамидофенилбороновую кислоту (0,116 г, 0,65 ммоль) и карбонат натрия (0,264 г, 2,50 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили тетраakis трифенилфосфин палладий (0,109 г, 0,095 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,080 г, выход 23%). Т.пл.: 122-123°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, ДМСО- d_6 , 400 М Гц): δ 10,13 (с, 1Н), 8,06 (дд, $J=7,7$, 1,4 Гц, 1Н), 7,90 (с, 1Н), 7,77 (м, 1Н), 7,57-7,47 (м, 3Н), 7,48 (м, 3Н), 7,37-7,29 (м, 6Н), 5,52 (с, 2Н), 2,05 (с, 3Н). Масса: 503,05 ($M^+ + 1$).

Пример 66. 2-((4-Амино-3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4- d]пиримидин-1-ил)метил)-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 79 (0,150 г, 0,58 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавили карбонат калия (0,160 г, 1,16 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 5 (0,366 г, 1,16 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,120 г, выход 42%). ^1H -ЯМР (δ ppm, ДМСО- D_6 , 400 М Гц): δ 8,23 (с, 1Н), 8,05 (дд, $J=8,1$, 1,5 Гц, 1Н), 7,77 (м, 1Н), 7,49 (дт, $J=8,1$, 0,9 Гц, 1Н), 7,44 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 7,38-7,30 (м, 5Н), 6,98 (м, 2Н), 6,96 (дт, $J=7,9$, 2,3 Гц, 1Н), 5,51 (с, 2Н), 3,81 (с, 3Н).

Пример 66а. 2-((4-Амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4- d]пиримидин-1-ил)метил)-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

К раствору примера 66 (0,100 г, 0,202 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавили BBr_3 (1М в дихлорметане, 1,0 мл) при 0°C и нагрели реакционную смесь до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь погасили 1,5н. раствором HCl и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,035 г, выход 36%). Т.пл.: 260-262°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, DMSO-D_6 , 400 М Гц): δ 10,16 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,06 (дд, $J=7,9$, 1,5 Гц, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,50 (дт, $J=8,0$, 1,0 Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,37-7,31 (м, 5H), 6,86 (т, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,82 (дт, $J=7,6$, 2,3 Гц, 1H), 6,65 (тд, $J=10,9$, 2,3 Гц, 1H), 5,50 (с, 2H). Масса: 480,02 ($\text{M}^+ + 1$).

Пример 67. 2-((4-Амино-3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 79 (0,150 г, 0,58 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавили карбонат калия (0,160 г, 1,16 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 77 (0,366 г, 1,16 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,120 г, выход 42%). Т.пл.: 115-117°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, DMSO-D_6 , 400 М Гц): δ 8,21 (с, 1H), 8,06 (дд, $J=8,3$, 1,7 Гц, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,39 (к, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,18 (м, 3H), 6,97 (м, 3H), 5,54 (с, 2H), 3,82 (с, 3H). Масса: 511,80 (M^+).

Пример 68. 2-((4-Амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору примера 67 (0,080 г, 0,156 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавили BBr_3 (1М в дихлорметане, 0,8 мл) при 0°C, и нагрели реакционную смесь до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь погасили 1,5н. раствором HCl и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,035 г, выход 45%). Т.пл.: 235-237°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, DMSO-D_6 , 400 М Гц): δ 10,17 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,06 (дд, $J=8,2$, 1,6 Гц, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,38 (к, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,17-7,07 (м, 3H), 6,84 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,81 (тд, $J=79,3$, 2,1 Гц, 1H), 6,66 (тд, $J=10,2$, 2,2 Гц, 1H), 5,53 (с, 2H). Масса: 497,87 (M^+).

Пример 69. 2-(1-(4-Амино-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-фенил-4H-хромен-4-он.

К раствору примера 57b (0,400 г, 0,78 ммоль) в ДМФ (8 мл), этаноле (4 мл) и воде (4 мл) добавили N-Вос-пиразол-4-бороновой кислоты пинаколовый эфир (0,344 г, 1,17 ммоль) и карбонат натрия (0,413 г, 3,9 ммоль), и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили тетраakis трифенилфосфин палладий (0,171 г, 0,148 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,070 г, выход 19%). Т.пл.: 214-217°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, DMSO-d_6 , 400 М Гц): δ 13,20 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,03 (дд, $J=8,0$, 1,6 Гц, 1H), 7,82 (м, 2H), 7,61 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,51 (дт, $J=8,0$, 0,9 Гц, 1H), (м, 3H), 7,31-6,87 (м, 5H), 5,92 (к, $J=7,1$ Гц, 1H), 1,87 (д, $J=7,1$ Гц, 3H). Масса: 449,852 (M^+).

Пример 70. 2-(1-(4-Амино-3-(1H-индазол-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-фенил-4H-хромен-4-он

К раствору примера 57b (0,500 г, 0,98 ммоль) в ДМФ (10 мл), этаноле (4 мл) и воде (4 мл) добавили 6-индазолбороновой кислоты пинаколовый эфир (0,478 г, 1,96 ммоль) и карбонат натрия (0,519 г, 4,90 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили тетраakis трифенилфосфин палладий (0,214 г, 0,185 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,050 г, выход 10%). Т.пл.: 176-178°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, DMSO-d_6 , 400 М Гц): δ 13,18 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,05 (дд, $J=8,0$, 1,6 Гц, 1H), 7,91 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,83 (м, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,63 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,52 (дт, $J=7,9$, 0,8 Гц, 1H), 7,41 (дд, $J=8,3$, 1,2 Гц, 1H), 7,31-7,16 (м, 5H), 6,01 (к, $J=6,9$ Гц, 1H), 1,92 (д, $J=7,1$ Гц, 3H). Масса: 500,04 ($\text{M}^+ + 1$).

Пример 71. 2-(1-(4-Амино-3-(3-гидрокси-3-метилбут-1-инил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-фенил-4H-хромен-4-он.

К раствору примера 57b (0,500 г, 0,981 ммоль) в ТГФ (14 мл) добавили 2-метил-3-бутин-2-ол (0,1 мл, 1,178 ммоль), диизопропиламин (0,70 мл, 4,90 ммоль), йодид меди (I) (18,6 мг, 0,098 ммоль) и тетра-

кис трифенилфосфин палладий (0,113 г, 0,098 ммоль), и дегазировали систему в течение 30 мин, и нагревали с дефлегматором в течение 4 ч. Реакционную смесь отфильтровали через слой целита и промыли этилацетатом. Фильтрат высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,311 г, выход 68%). Т.пл.: 109-113°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 8,05 (м, 3H), 7,83 (дт, J=8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,52 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,30-7,11 (м, 4H), 5,84 (к, J=7,1 Гц, 1H), 5,74 (с, 1H), 1,82 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,46 (с, 6H). Масса: 466,09 (M⁺+1).

Пример 72. 2-(1-(4-Амино-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору примера 57с (0,400 г, 0,758 ммоль) в ДМФ (5,3 мл), этаноле (2,7 мл) и воде (2,7 мл) добавили N-Вос-пиразол-4-бороновой кислоты пинаколовый эфир (0,334 г, 1,137 ммоль) и карбонат натрия (0,401 г, 3,79 ммоль), и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили тетраakis трифенилфосфин палладий (0,172 г, 0,149 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом/дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,040 г, выход 11%). Т.пл.: 223-226°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 13,22 (с, 1H), 8,03 (м, 2H), 7,85 (м, 2H), 7,68 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,52 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,07-6,93 (м, 3H), 5,92 (к, J=6,9 Гц, 1H), 1,87 (д, J=7,0 Гц, 3H). Масса: 467,84 (M⁺).

Пример 73. (S)-2-(1-(9H-Пурин-6-иламино)этил)-3-фенил-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 59 (2,0 г, 9,42 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавили триэтиламин (3,9 г, 28,26 ммоль), а затем N-Вос-аланин (1,90 г, 10,42 ммоль). К этой смеси добавили NATU (6,6 г, 17,37 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь погасили добавлением воды и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом: петролевым эфиром для получения изофлавонового промежуточного соединения (1,70 г). К раствору этого промежуточного соединения (1,7 г) в дихлорметане (20 мл) добавили трифторуксусную кислоту (3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, подщелочили раствором бикарбоната натрия, экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения аминного промежуточного соединения (0,641 г). К раствору этого аминного промежуточного соединения (0,30 г, 1,05 ммоль) в трет-бутаноле (6 мл) добавили N,N-диизопропилэтиламин (0,36 мл, 2,17 ммоль) и 6-бромпурин (0,168 г, 0,847 ммоль) и дефлегмировали в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом: этилацетатом для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,041 г, выход 10%). Т.пл.: 135-138°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 МГц): δ 12,95 (с, 1H), 8,15 (т, J=6,8 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,03 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,81 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,49 (т, J=7,3 Гц, 2H), 7,25 (м, 3H), 5,19 (шм, 1H), 1,56 (д, J=6,9 Гц, 3H). Масса: 384,12 (M⁺+1).

Пример 74. (S)-2-(1-(9H-Пурин-6-иламино)этил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 73 (2,0 г, 8,05 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавили триэтиламин (3,3 мл, 24,17 ммоль), а затем N-Вос-L-аланин (1,82 г, 9,66 ммоль). К этой смеси добавили NATU (6,12 г, 16,11 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь погасили добавлением воды и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом: петролевым эфиром для получения изофлавонового промежуточного соединения (2,15 г). К раствору этого промежуточного соединения (2,1 г) в дихлорметане (20 мл) добавили трифторуксусную кислоту (4 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, подщелочили раствором бикарбоната натрия, экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения аминного промежуточного соединения (0,700 г). К раствору этого аминного промежуточного соединения (0,450 г, 1,49 ммоль) в трет-бутаноле (7 мл) добавили N,N-диизопропилэтиламин (0,52 мл, 2,98 ммоль) и 6-хлорпурин (0,184 г, 1,194 ммоль) и дефлегмировали в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом: этилацетатом для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,060 г, выход 12%). Т.пл.: 203-206°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 МГц): δ 12,96 (с, 1H), 8,15 (м, 2H), 8,08 (с, 1H), 7,70 (м,

3Н), 7,49 (к, J=7,3 Гц, 1Н), 7,24 (м, 3Н), 5,18 (шм, 1Н), 1,55 (д, J=7,1 Гц, 3Н). Масса: 420,17 ($M^+ + 1$).

Пример 75. 2-((4-Амино-3-(1Н-индазол-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

К раствору примера 57а (0,700 г, 1,40 ммоль) в ДМФ (7 мл), этаноле (3,2 мл) и воде (3,2 мл) добавили 6-индазолбороновой кислоты пинаколовый эфир (0,687 г, 2,81 ммоль) и карбонат натрия (0,745 г, 7,03 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили тетраakis трифенилфосфин палладий (0,320 г, 0,277 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,020 г, выход 3%). Т.пл.: 140-143°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, ДМСО- d_6 , 400 М Гц): δ 13,18 (с, 1Н), 8,24 (с, 1Н), 8,13 (с, 1Н), 8,06 (дц, J=7,9, 1,6 Гц, 1Н), 7,78 (м, 2Н), 7,49-7,30 (м, 7Н), 6,89 (к, J=7,7 Гц, 1Н), 5,53 (с, 2Н). Масса: 485,76 ($M^+ + 1$).

Пример 76. 2-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 79 (0,160 г, 0,617 ммоль) в ДМФ (6 мл) добавили карбонат калия (0,171 г, 1,16 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 36 (0,429 г, 1,23 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,160 г, выход 49%). ^1H -ЯМР (δ ppm, ДМСО- D_6 , 400 М Гц): δ 8,08 (с, 1Н), 8,04 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1Н), 7,85 (м, 1Н), 7,68 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 7,53 (дт, J=7,9, 0,9 Гц, 1Н), 7,31 (шс, 1Н), 7,07 (дт, J=8,6, 2,1 Гц, 1Н), 6,97 (м, 5Н), 6,03 (к, J=7,1 Гц, 1Н), 3,82 (с, 3Н), 1,90 (д, J=7,0 Гц, 3Н).

Пример 76а. 2-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору примера 76 (0,160 г, 0,304 ммоль) в дихлорметане (25 мл) добавили BBr_3 (1М в дихлорметане, 1,6 мл) при 0°C и нагрели реакционную смесь до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь погасили 1,5н. раствором HCl и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,080 г, выход 51%). Т.пл.: 271-273°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, ДМСО- D_6 , 400 М Гц): δ 10,17 (с, 1Н), 8,06 (с, 1Н), 8,05 (дд, J=7,9, 1,4 Гц, 1Н), 7,86 (дт, J=8,5, 1,5 Гц, 1Н), 7,68 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 7,53 (т, J=7,9 Гц, 1Н), 7,28 (шс, 1Н), 7,05 (дт, J=6,8, 2,0 Гц, 1Н), 6,91 (шс, 2Н), 6,86 (с, 1Н), 6,79 (д, J=9,4 Гц, 1Н), 6,66 (тд, J=10,3, 2,1 Гц, 1Н), 6,05 (к, J=6,7 Гц, 1Н), 1,88 (д, J=7,1 Гц, 3Н). Масса: 511,80 (M^+).

Пример 77. 2-(1-(4-Амино-3-(1Н-индазол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору примера 57с (0,350 г, 1,00 ммоль) в ДМФ (8 мл), этаноле (4 мл) и воде (4 мл) добавили 4-индазолбороновой кислоты пинаколовый эфир (0,322 г, 1,32 ммоль) и карбонат натрия (0,349 г, 3,3 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили тетраakis трифенилфосфин палладий (0,150 г, 0,130 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,045 г, выход 13%). Т.пл.: 231-233°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, ДМСО- d_6 , 400 М Гц): δ 13,25 (с, 1Н), 8,10 (с, 1Н), 8,06 (м, 2Н), 7,86 (м, 1Н), 7,66 (т, J=9,0 Гц, 2Н), 7,54 (м, 2Н), 7,33 (т, J=6,7 Гц, 2Н), 7,11-7,06 (м, 3Н), 6,07 (к, J=7,1 Гц, 1Н), 1,94 (д, J=7,0 Гц, 3Н). Масса: 517,96 (M^+).

Пример 78. 2-(1-(4-Амино-3-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору примера 57с (0,350 г, 0,661 ммоль) в ДМФ (6 мл), этаноле (3 мл) и воде (3 мл) добавили 3,5-диметилпиразол-4-бороновой кислоты пинаколовый эфир (0,191 г, 0,859 ммоль) и карбонат натрия (0,350 г, 3,30 ммоль), и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили тетраakis трифенилфосфин палладий (0,150 г, 0,130 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,025 г, выход 7%). Т.пл.: 240-243°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, ДМСО- d_6 , 400 М Гц): δ 12,44 (с, 1Н), 8,04 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1Н), 8,01 (с, 1Н), 7,85 (с, 1Н), 7,61 (д,

$J=8,3$ Гц, 1Н), 7,52 (дт, $J=7,9$, 0,7 Гц, 1Н), 7,33 (шм, 1Н), 7,12-6,95 (м, 3Н), 5,97 (к, $J=7,0$ Гц, 1Н), 2,09 (с, 6Н), 1,86 (д, $J=7,0$ Гц, 3Н). Масса: 495,84 (M^+).

Пример 79. 2-(1-(4-Амино-3-(метил-1Н-индазол-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору примера 57с (0,400 г, 0,758 ммоль) в ДМФ (4 мл), этаноле (2 мл) и воде (2 мл) добавили 3-метилиндазол-6-бороновой кислоты пинаколовый эфир 97 (0,391 г, 1,517 ммоль) и карбонат натрия (0,401 г, 3,79 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили тетраakis трифенилфосфин палладий (0,172 г, 0,149 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,095 г, выход 23%). Т.пл.: 214-217°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, ДМСО- d_6 , 400 М Гц): δ 12,75 (с, 1Н), 8,08 (с, 1Н), 8,05 (дд, $J=7,9$, 1,4 Гц, 1Н), 7,86 (м, 2Н), 7,68 (д, $J=8,3$ Гц, 1Н), 7,62 (с, 1Н), 7,53 (т, $J=7,3$ Гц, 1Н), 7,33 (д, $J=8,5$ Гц, 1Н), 7,31 (шс, 1Н), 7,07 (дт, $J=8,9$, 2,1 Гц, 1Н), 6,93 (м, 2Н), 6,07 (к, $J=6,7$ Гц, 1Н), 2,51 (с, 3Н), 1,91 (д, $J=7,0$ Гц, 3Н). Масса: 532,03 ($M^+ + 1$).

Пример 80. 2-(1-(4-Амино-3-(1Н-индазол-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору примера 57с (0,500 г, 0,758 ммоль) в ДМФ (4,5 мл), этаноле (2,3 мл) и воде (2,3 мл) добавили индазол-6-бороновой кислоты пинаколовый эфир (0,462 г, 1,89 ммоль) и карбонат натрия (0,502 г, 4,74 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили тетраakis трифенилфосфин палладий (0,215 г, 0,186 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,080 г, выход 16%). Т.пл.: 206-208°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, ДМСО- d_6 , 400 М Гц): δ 13,19 (с, 1Н), 8,14 (с, 1Н), 8,08 (с, 1Н), 8,05 (дд, $J=7,9$, 1,5 Гц, 1Н), 7,90 (д, $J=8,3$ Гц, 1Н), 7,86 (м, 1Н), 7,71 (с, 1Н), 7,69 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 7,53 (т, $J=7,1$ Гц, 1Н), 7,39 (дд, $J=8,2$, 1,1 Гц, 1Н), 7,30 (м, 2Н), 7,07 (дт, $J=8,7$, 2,6 Гц, 1Н), 6,92 (шм, 2Н), 6,06 (к, $J=7,1$ Гц, 1Н), 1,91 (д, $J=7,0$ Гц, 3Н). Масса: 517,96 (M^+).

Пример 81. 2-(1-(4-Амино-3-(2-гидроксиметил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору примера 57с (0,300 г, 0,568 ммоль) в ДМФ (3 мл), этаноле (1,5 мл) и воде (1,5 мл) добавили 2-гидроксиметилфенилбороновую кислоту (0,173 г, 1,137 ммоль) и карбонат натрия (0,301 г, 2,844 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили палладия тетраakis трифенилфосфин (0,129 г, 0,112 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,090 г, выход 31%). Т.пл.: 185-189°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, ДМСО- d_6 , 400 М Гц): δ 8,09 (с, 1Н), 8,04 (дд, $J=7,9$, 1,4 Гц, 1Н), 7,84 (м, 1Н), 7,66-7,35 (м, 10Н), 7,17 (дт, $J=10,8$, 1,4 Гц, 1Н), 7,04 (м, 1Н), 6,01 (к, $J=6,7$ Гц, 1Н), 5,13 (т, $J=5,7$ Гц, 1Н), 4,54 (м, 2Н), 1,87 (д, $J=7,1$ Гц, 3Н).

Масса: 508,16 ($M^+ + 1$).

Пример 82. 2-(1-(4-Амино-3-(4-фтор-3-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 80 (0,120 г, 0,617 ммоль) в ДМФ (6 мл) добавили карбонат калия (0,128 г, 0,925 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 36 (0,323 г, 1,23 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,075 г, выход 31%). ^1H -ЯМР (δ ppm, ДМСО- D_6 , 400 М Гц): δ 8,07 (с, 1Н), 8,04 (д, $J=7,0$ Гц, 1Н), 7,85 (т, $J=7,1$ Гц, 1Н), 7,68 (д, $J=8,5$ Гц, 1Н), 7,61 (м, 1Н), 7,53 (т, $J=7,1$ Гц, 1Н), 7,36 (м, 2Н), 7,16 (м, 1Н), 7,07 (т, $J=6,7$ Гц, 1Н), 6,93 (шс, 2Н), 6,03 (к, $J=7,0$ Гц, 1Н), 3,88 (с, 3Н), 1,90 (д, $J=7,0$ Гц, 3Н).

Пример 82а. 2-(1-(4-Амино-3-(4-фтор-3-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору примера 82 (0,075 г, 0,142 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавили BBr_3 (1М в дихлорметане, 1 мл) при 0°C и нагрели реакционную смесь до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь погасили 1,5н. раствором HCl и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили

колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде бледно-зеленого твердого вещества (0,040 г, выход 55%). Т.пл.: 241-244°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 10,15 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,05 (дд, J=8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,86 (м, 1H), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,53 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,28 (м, 2H), 7,20 (дд, J=8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,05 (м, 4H), 6,04 (к, J=7,1 Гц, 1H), 1,88 (д, J=7,1 Гц, 3H). Масса: 511,94 (M⁺).

Пример 83. 2-(1-(4-Амино-3-(3-гидроксипроп-1-инил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору примера 57с (0,400 г, 0,755 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавили пропаргильовый спирт (0,051 г, 0,906 ммоль), диизопропиламин (0,53 мл, 3,77 ммоль), йодид меди(I) (14 мг, 0,075 ммоль) и тетракис трифенилфосфин палладий (0,087 г, 0,075 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин, и нагревали с дефлегматором в течение 4 ч. Реакционную смесь отфильтровали через слой целита и промыли этилацетатом. Фильтрат высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,106 г, выход 23%). Т.пл.: 171-173°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 М Гц): δ 11,36 (с, 1H), 8,19 (дд, J=7,9, 1,2 Гц, 1H), 7,70 (дт, J=8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,42 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,38 (м, 2H), 7,07 (т, J=8,2 Гц, 1H), 6,99 (м, 2H), 6,00 (к, J=7,0 Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 1,97 (д, J=7,1 Гц, 1H). Масса: 456,08 (M⁺+1).

Пример 84. 2-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-4-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 81 (0,130 г, 0,50 ммоль) в ДМФ (4 мл) добавили карбонат калия (0,139 г, 1,00 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 36 (0,350 г, 1,00 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,163 г, выход 60%). Т.пл.: 222-224°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 8,06 (с, 1H), 8,04 (дд, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,85 (м, 1H), 7,68 (дд, J=8,4 Гц, 1H), 7,52 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,37-7,28 (м, 4H), 7,07 (дт, J=8,9, 2,4 Гц, 1H), 6,93 (шс, 2H), 6,05 (к, J=7,1 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 1,89 (д, J=7,0 Гц, 3H). Масса: 525,94 (M⁺).

Пример 85. 2-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору примера 84 (0,100 г, 0,190 ммоль) в дихлорметане (4 мл) добавили BBr₃ (1M в дихлорметане, 1 мл) при 0°C и нагрели реакционную смесь до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь погасили 1,5н. раствором HCl и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде бледно-зеленого твердого вещества (0,061 г, выход 63%). Т.пл.: 244-247°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 10,19 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,04 (дд, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,85 (м, 1H), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,52 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,33 (м, 2H), 7,24 (дд, J=8,2, 1,4 Гц, 1H), 7,09-6,91 (м, 4H), 6,00 (к, J=7,0 Гц, 1H), 1,88 (д, J=7,0 Гц, 1H). Масса: 511,94 (M⁺).

Пример 86. 2-(1-(4-Амино-3-(3-хлор-5-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 82 (0,100 г, 0,362 ммоль) в ДМФ (4 мл) добавили карбонат калия (0,100 г, 0,725 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 36 (0,252 г, 0,725 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,132 г, выход 67%). ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 8,08 (с, 1H), 8,04 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,85 (м, 1H), 7,67 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,52 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,28 (шс, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,05-6,94 (м, 4H), 6,03 (к, J=7,0 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 1,90 (д, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 86а. 2-(1-(4-Амино-3-(3-хлор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору примера 86 (0,100 г, 0,184 ммоль) в дихлорметане (4 мл) добавили BBr₃ (1M в дихлорметане, 1 мл) при 0°C и нагрели реакционную смесь до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь погасили 1,5н. раствором HCl и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде бледно-зеленого твердого вещества (0,032 г, выход 33%). Т.пл.: 122-124°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 10,19 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,04 (дд, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,86 (м, 1H), 7,67 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,53 (т, J=7,1 Гц, 1H), 7,28 (шс, 1H), 7,06-6,87 (м, 6H), 6,03 (к, J=6,9 Гц, 1H), 1,88 (д, J=7,1 Гц, 1H).

Масса: 528,11 ($M^+ + 1$).

Пример 87. 2-(1-(4-Амино-3-(3-(трифторметокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 83 (0,200 г, 0,677 ммоль) в ДМФ (8 мл) добавили карбонат калия (0,187 г, 1,354 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 36 (0,472 г, 1,354 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,058 г, выход 15%). Т.пл.: 155-157°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, ДМСО- D_6 , 400 М Гц): δ 8,09 (с, 1H), 8,04 (дд, $J=6,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,86 (м, 1H), 7,68-7,45 (м, 8H), 7,28 (шс, 1H), 7,03-6,91 (м, 3H), 6,06 (к, $J=7,2$ Гц, 1H), 1,90 (д, $J=7,1$ Гц, 3H). Масса: 562,13 ($M^+ + 1$).

Пример 88. 2-(1-(4-Амино-3-(4-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 84 (0,200 г, 0,829 ммоль) в ДМФ (4 мл) добавили карбонат калия (0,229 г, 1,658 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 36 (0,576 г, 1,658 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,180 г, выход 43%). ^1H -ЯМР (δ ppm, ДМСО- D_6 , 400 М Гц): δ 8,05 (м, 2H), 7,85 (м, 1H), 7,68 (дд, $J=8,4, 5,7$ Гц, 1H), 7,54 (м, 3H), 7,28 (шс, 1H), 7,09-6,90 (м, 5H), 6,01 (к, $J=7,0$ Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 1,89 (д, $J=7,1$ Гц, 3H).

Пример 88а. 2-(1-(4-Амино-3-(4-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору примера 88 (0,150 г, 0,295 ммоль) в дихлорметане (4 мл) добавили BBr_3 (1М в дихлорметане, 1,5 мл) при 0°C и нагрели реакционную смесь до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь погасили 1,5н. раствором HCl и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,048 г, выход 33%). Т.пл.: 244-247°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, ДМСО- D_6 , 400 М Гц): δ 9,79 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,04 (дд, $J=8,5, 1,4$ Гц, 1H), 7,85 (м, 1H), 7,68 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,53 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,28 (шс, 1H), 7,06 (т, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,91 (шс, 2H), 6,00 (к, $J=7,1$ Гц, 1H), 1,88 (д, $J=7,0$ Гц, 3H). Масса: 492,69 ($M^+ - 1$).

Пример 89. 2-((6-Амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору аденина (0,243 г, 1,80 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавили карбонат калия (0,248 г, 1,80 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 77 (0,300 г, 0,900 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,080 г, выход 23%). Т.пл.: 224-227°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, ДМСО- D_6 , 400 М Гц): δ 8,12 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,05 (дд, $J=7,7, 1,2$ Гц, 1H), 7,79 (м, 1H), 7,55 (м, 3H), 7,28-7,21 (м, 5H), 5,36 (с, 2H). Масса: 388,04 ($M^+ + 1$).

Пример 90. 2-(1-(4-Амино-3-(4-фтор-2-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 85 (0,120 г, 0,462 ммоль) в ДМФ (6 мл) добавили карбонат калия (0,127 г, 0,924 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 36 (0,321 г, 0,924 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,080 г, выход 33%). ^1H -ЯМР (δ ppm, ДМСО- D_6 , 400 М Гц): δ 8,04 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,85 (т, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,66-7,49 (м, 4H), 7,38 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,29 (шс, 1H), 7,08-6,85 (м, 5H), 5,99 (к, $J=7,0$ Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 1,87 (д, $J=7,1$ Гц, 3H).

Пример 90а. 2-(1-(4-Амино-3-(4-фтор-2-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору примера 90 (0,080 г, 0,152 ммоль) в дихлорметане (4 мл) добавили BBr_3 (1М в дихлорметане, 0,8 мл) при 0°C, и нагрели реакционную смесь до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь погасили 1,5н. раствором HCl и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили

колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,027 г, выход 35%). Т.пл.: 235-237°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 10,66 (с, 1H), 8,04 (д, J=9,8 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,84 (т, J=7,0 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,52 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,35 (т, J=7,2 Гц, 2H), 7,10 (т, J=8,4 Гц, 1H), 6,96 (шс, 2H), 6,79 (м, 2H), 5,98 (к, J=7,0 Гц, 1H), 1,88 (д, J=7,1 Гц, 3H). Масса: 512,22 (M⁺).

Пример 91. 2-((4-Амино-3-(3-аминофенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

К раствору примера 57а (0,400 г, 0,804 ммоль) в ДМФ (10 мл), этаноле (5 мл) и воде (5 мл) добавили 3-ацетамидофенилбороновую кислоту (0,187 г, 1,045 ммоль) и карбонат натрия (0,426 г, 4,02 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили тетракис трифенилфосфин палладий (0,183 г, 0,158 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. К концентрату добавили этанол (5 мл) и концентрированную HCl (0,5 мл) и дефлегмировали в течение 2 ч. Реакционную смесь подщелочили раствором карбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,140 г, выход 38%). Т.пл.: 157-159°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 М Гц): δ 8,21 (с, 1H), 8,06 (дд, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,77 (дт, J=8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,49 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,37-7,29 (м, 5H), 7,17 (т, J=7,7 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,71 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,65 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,51 (с, 2H), 5,34 (с, 2H). Масса: 460,84 (M⁺).

Пример 92. 2-((4-Амино-3-(3-метил-1H-индазол-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

К раствору примера 57а (0,462 г, 0,930 ммоль) в ДМФ (6 мл), этаноле (3 мл) и воде (3 мл) добавили N-Вос-метилиндазол-6-бороновой кислоты пинаколовый эфир 98 (0,500 г, 1,39 ммоль) и карбонат натрия (0,295 г, 2,79 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили тетракис трифенилфосфин палладий (0,057 г, 0,046 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,120 г, выход 26%). Т.пл.: 294-295°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 12,74 (с, 1H), 8,24 (с, 2H), 8,06 (дд, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,49 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,38-7,32 (м, 6H), 5,53 (с, 2H), 2,51 (с, 3H). Масса: 499,90 (M⁺).

Пример 93. 2-(1-(4-Амино-3-(2-аминопиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору примера 57с (0,350 г, 0,663 ммоль) в ДМФ (4 мл), этаноле (2 мл) и воде (2 мл) добавили 2-аминопиримидин-5-бороновую кислоту (0,184 г, 1,327 ммоль) и карбонат натрия (0,351 г, 3,318 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили палладия тетракис трифенилфосфин (0,151 г, 0,130 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,045 г, выход 14%). Т.пл.: 264-268°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 М Гц): δ 8,38 (с, 2H), 8,05 (с, 1H), 8,03 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,85 (м, 1H), 7,68 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,52 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,29 (шс, 1H), 7,07-6,93 (м, 5H), 5,99 (к, J=7,0 Гц, 1H), 1,88 (д, J=7,0 Гц, 3H). Масса: 494,86 (M⁺).

Пример 94. 2-(1-(4-Амино-3-(1H-индол-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору примера 57с (0,350 г, 0,663 ммоль) в ДМФ (4 мл), этаноле (2 мл) и воде (2 мл) добавили 6-индолбороновой кислоты пинаколовый эфир (0,213 г, 1,327 ммоль) и карбонат натрия (0,351 г, 3,318 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили палладия тетракис трифенилфосфин (0,151 г, 0,130 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,050 г, выход 15%). Т.пл.: 222-225°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 М Гц): δ 11,27 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,05 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,86 (м, 1H), 7,69 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,53 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,45 (т, J=2,8 Гц, 1H), 7,28 (м, 2H), 7,06-6,89 (м, 3H), 6,50 (с, 1H), 6,04 (к, J=7,1 Гц, 1H), 1,91 (д, J=7,1 Гц, 3H). Масса: 516,84 (M⁺).

Пример 95. 2-(1-(4-Амино-3-(4-хлор-3-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 86 (0,90 г, 0,3262 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавили карбонат калия (0,090 г, 0,653 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 36 (0,227 г, 0,653 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде зеленого твердого вещества (0,055 г, выход 31%). ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 МГц): δ 8,08 (с, 1H), 8,04 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,85 (м, 1H), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,29 (шс, 1H), 7,25 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,1, 1,8 Гц, 1H), 7,08 (дт, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,92 (шс, 2H), 6,02 (к, J=7,0 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 1,90 (д, J=7,1 Гц, H).

Пример 95а. 2-(1-(4-Амино-3-(4-хлор-3-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору примера 95 (0,055 г, 0,1012 ммоль) в дихлорметане (4 мл) добавили BBr₃ (1М в дихлорметане, 0,5 мл) при 0°C и нагрели реакционную смесь до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь погасили 1,5н. раствором HCl и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде бледно-зеленого твердого вещества (0,025 г, выход 86%). Т.пл.: 134-136°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 МГц): δ 10,50 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,05 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,87 (т, J=7,0 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,54 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,29 (шс, 1H), 7,21 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,07-6,93 (м, 4H), 6,07 (к, J=6,9 Гц, 1H), 1,90 (д, J=7,0 Гц, 3H). Масса: 527,76 (M⁺).

Пример 96. 2-(1-(4-Амино-3-(2-хлор-5-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 87 (0,060 г, 0,217 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавили карбонат калия (0,060 г, 0,435 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 36 (0,151 г, 0,435 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде зеленого твердого вещества (0,030 г, выход 30%). ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 МГц): δ 8,05 (с, 1H), 8,04 (дд, J=7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,85 (м, 1H), 7,63 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,55 (м, 2H), 7,32 (шс, 1H), 7,18 (м, 2H), 7,00 (д, J=3,0 Гц, 1H), 6,99 (шс, 1H), 6,02 (к, J=7,0 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 1,90 (д, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 96а. 2-(1-(4-Амино-3-(2-хлор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору примера 96 (0,030 г, 0,055 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавили BBr₃ (1М в дихлорметане, 0,27 мл) при 0°C, и нагрели реакционную смесь до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь погасили 1,5н. раствором HCl и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения в виде бледно-зеленого твердого вещества (0,018 г, выход 62%). Т.пл.: 192-195°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 МГц): δ 9,95 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,05 (дд, J=7,9, 1,2 Гц, 1H), 7,86 (м, 1H), 7,65-7,49 (м, 4H), 7,39 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,35 (шс, 1H), 7,11 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,97 (дд, J=7,6, 3,2 Гц, 1H), 6,86 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,07 (к, J=6,9 Гц, 1H), 1,88 (д, J=7,0 Гц, 3H). Масса: 527,90 (M⁺).

Пример 97. 2-(1-(4-Амино-3-(3,4-диметоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 88 (0,220 г, 0,808 ммоль) в ДМФ (8 мл) добавили карбонат калия (0,223 г, 1,61 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 36 (0,562 г, 1,61 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,163 г, выход 60%). Т.пл.: 232-235°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 МГц): δ 8,05 (с, 1H), 8,04 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,85 (м, 1H), 7,68 (дд, J=8,4 Гц, 1H), 7,52 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,29 (шс, 1H), 7,13-6,93 (м, 6H), 6,01 (к, J=7,1 Гц, 1H), 3,80 (с, 6H), 1,90 (д, J=7,1 Гц, 3H). Масса: 538,05 (M⁺+1).

Пример 98. 2-(1-(4-Амино-3-(3,4-дигидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору примера 97 (0,180 г, 0,335 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавили BBr₃ (1М в дихлорметане, 1,8 мл) при 0°C и нагрели реакционную смесь до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь погасили 1,5н. раствором HCl и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого бледного твердого вещества (0,040 г, выход 24%). Т.пл.: 193-

195°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 9,27 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 8,05 (дд, J=7,3, 1,4 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,86 (м, 1H), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,53 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,27 (шс, 1H), 7,05-6,86 (м, 5H), 6,02 (к, J=7,0 Гц, 1H), 1,87 (д, J=7,0 Гц, 3H). Масса: 509,84 (M⁺).

Пример 99. 2-((4-Амино-3-(3-метил-1H-индазол-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору примера 57с (0,477 г, 0,930 ммоль) в ДМФ (5,3 мл), этаноле (2,6 мл) и воде (2,6 мл) добавили N-Вос-3-метил-6-индазолбороновой кислоты пинаколовый эфир 98 (0,500 г, 1,395 ммоль) и карбонат натрия (0,295 г, 3,318 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили тетракис трифенилфосфин палладий (0,053 г, 0,046 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакцию смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,100 г, выход 20%). Т.пл.: 246-248°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 М Гц): δ 12,75 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,06 (дд, J=8,5, 1,8 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,51 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,39-7,31 (м, 2H), 7,18 (м, 2H), 7,12 (дт, J=8,3, 2,6 Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 2,51 (с, 3H). Масса: 517,51 (M⁺).

Пример 100. 2-(1-(4-Амино-3-(1H-индол-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору примера 57с (0,350 г, 0,663 ммоль) в ДМФ (4 мл), этаноле (2 мл) и воде (2 мл) добавили 5-индолбороновой кислоты пинаколовый эфир (0,213 г, 1,327 ммоль) и карбонат натрия (0,351 г, 3,318 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили палладия тетракис трифенилфосфин (0,151 г, 0,130 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакцию смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,044 г, выход 13%). Т.пл.: 197-199°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 М Гц): δ 11,30 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,05 (дд, J=7,9, 1,2 Гц, 1H), 7,85 (м, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,69 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,44 (т, J=2,8 Гц, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,09-6,94 (м, 3H), 6,54 (м, 1H), 6,05 (к, J=7,0 Гц, 1H), 1,91 (д, J=7,0 Гц, 3H). Масса: 516,91 (M⁺).

Пример 101. 2-(1-(4-Амино-3-(3-метил-1H-индол-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору примера 57с (0,400 г, 0,757 ммоль) в ДМФ (5 мл), этаноле (2,5 мл) и воде (2,5 мл) добавили 3-метил-5-индолбороновой кислоты пинаколовый эфир (0,292 г, 1,136 ммоль) и карбонат натрия (0,240 г, 2,272 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили палладия тетракис трифенилфосфин (0,043 г, 0,037 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакцию смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,040 г, выход 13%). Т.пл.: 171-173°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 М Гц): δ 10,96 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,04 (дд, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,85 (м, 1H), 7,68 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,52 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=8,2, 1,4 Гц, 2H), 7,20 (с, 1H), 7,08 (дт, J=11,2, 2,7 Гц, 1H), 6,93 (шс, 2H), 6,04 (к, J=7,0 Гц, 1H), 2,28 (с, 3H), 1,92 (д, J=7,0 Гц, 3H). Масса: 530,98 (M⁺).

Пример 102. трет-Бутил-(5-(4-амино-1-(1-(3-(3-фторфенил)-4-оксо-4H-хромен-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)тиофен-2-ил)метилкарбамат.

К раствору примера 57с (0,300 г, 0,566 ммоль) в диоксане (4 мл) добавили 2-N-Вос-аминометилтиофен-5-бороновую кислоту (0,186 г, 0,725 ммоль) и ацетат калия (0,168 г, 1,887 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили палладия тетракис трифенилфосфин (0,052 г, 0,045 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакцию смесь отфильтровали через целит и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,070 г, выход 20%). ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 М Гц): δ 8,06 (с, 1H), 8,05 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,85 (м, 1H), 7,65 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,55 (м, 3H), 7,32-7,22 (м, 3H), 7,12 (м, 2H), 6,98 (д, J=3,5 Гц, 1H), 6,92 (шс, 1H), 5,99 (к, J=7,1 Гц, 1H), 4,29 (д, J=6,1 Гц, 2H), 1,87 (д, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 102а. 2-(1-(4-Амино-3-(5-(аминометил)тиофен-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору примера 102 (0,070 г, 0,114 ммоль) в дихлорметане (3 мл), добавили ТФК (0,1 мл) под атмосферой азота и перемешивали при комнатной температуре. Через 3 ч реакцию смесь концентрировали, нейтрализовали раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищен-

ный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,030 г, выход 51%). Т.пл.: 275-278°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 М Гц): δ 8,06 (с, 1H), 8,05 (дд, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,85 (м, 1H), 7,66 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,53 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,28 (м, 2H), 7,09 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,05 (дт, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 6,92 (шс, 2H), 6,02 (к, J=7,1 Гц, 1H), 4,03 (с, 2H), 1,87 (д, J=7,1 Гц, 3H). Масса: 513,27 (M⁺+1).

Пример 103. 2-((4-Амино-3-(3-метил-1H-индазол-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-6-фтор-3-фенил-4H-хромен-4-он.

К раствору примера 57d (0,300 г, 0,584 ммоль) в ДМФ (3 мл), этаноле (1,5 мл) и воде (1,5 мл) добавили N-Вос-3-метил-6-индазолбороновой кислоты пинаколовый эфир 98 (0,314 г, 0,877 ммоль) и карбонат натрия (0,185 г, 1,754 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили тетраakis трифенилфосфин палладий (0,033 г, 0,029 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,012 г, выход 4%). Т.пл.: 277-279°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 М Гц): δ 12,75 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,84 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,74 (дд, J=8,2, 3,0 Гц, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,59 (дд, J=9,2, 4,2 Гц, 1H), 7,38-7,32 (м, 6H), 6,54 (с, 2H), 2,51 (с, 3H). Масса: 518,17 (M⁺+1).

Пример 104. 2-(1-(4-Амино-3-(3-метил-1H-индазол-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-фенил-4H-хромен-4-он.

К раствору примера 57b (0,350 г, 0,684 ммоль) в ДМФ (3,5 мл), этаноле (1,7 мл) и воде (1,7 мл) добавили 3-метил-6-индазолбороновой кислоты пинаколовый эфир 97 (0,353 г, 1,369 ммоль) и карбонат натрия (0,217 г, 2,05 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили палладия тетраakis трифенилфосфин (0,040 г, 0,034 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,073 г, выход 21%). Т.пл.: 249-252°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 М Гц): δ 12,75 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,05 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,85 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,62 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,51 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=9,3, 1,0 Гц, 1H), 7,29 (м, 3H), 7,15 (шс, 2H), 6,01 (к, J=7,0 Гц, 1H), 2,52 (с, 3H), 1,92 (д, J=7,0 Гц, 3H). Масса: 514,18 (M⁺+1).

Пример 105. 2-(1-(4-Амино-3-(3-метил-1H-индазол-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-фтор-3-фенил-4H-хромен-4-он.

К раствору примера 57e (0,400 г, 0,758 ммоль) в ДМФ (4 мл), этаноле (2 мл) и воде (2 мл) добавили 3-метил-6-индазолбороновой кислоты пинаколовый эфир 97 (0,391 г, 1,517 ммоль) и карбонат натрия (0,241 г, 2,27 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили палладия тетраakis трифенилфосфин (0,044 г, 0,037 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,065 г, выход 15%). Т.пл.: 253-255°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 М Гц): δ 12,75 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,85 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,75 (м, 3H), 7,63 (с, 1H), 7,35 (дд, J=8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,28 (м, 3H), 7,14 (шс, 2H), 6,00 (к, J=7,1 Гц, 1H), 2,52 (с, 3H), 1,91 (д, J=7,1 Гц, 3H). Масса: 532,03 (M⁺+1).

Пример 106. 2-(1-(4-Амино-3-(3-метил-1H-индазол-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору примера 57с (0,350 г, 0,663 ммоль) в ДМФ (4 мл), этаноле (2 мл) и воде (2 мл) добавили N-Вос-3-метил-5-индазолбороновой кислоты пинаколовый эфир (0,356 г, 0,994 ммоль) и карбонат натрия (0,210 г, 0,98 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили тетраakis трифенилфосфин палладий (0,038 г, 0,033 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде бледно-коричневого твердого вещества (0,050 г, выход 14%). Т.пл.: 254-256°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 М Гц): δ 12,79 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,04 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,85 (м, 1H), 7,69 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,60-7,49 (м, 3H), 7,29 (шс, 1H), 7,07 (дт, J=8,6, 2,3 Гц, 1H), 6,93 (шс, 2H), 6,05 (к, J=7,1 Гц, 1H), 2,51 (с, 3H), 1,91 (д, J=7,0 Гц, 3H). Масса: 532,03 (M⁺+1).

Пример 107. N-4-(4-Амино-1-(1-(3-(3-фторфенил)-4-оксо-4H-хромен-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил)ацетамид.

К раствору примера 57с (0,350 г, 0,663 ммоль) в ДМФ (3,5 мл), этаноле (1,75 мл) и воде (1,75 мл) добавили 4-ацетамидофенилбороновую кислоту (0,237 г, 1,32 ммоль) и карбонат натрия (0,211 г, 1,99

ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили тетраakis трифенилфосфин палладий (0,038 г, 0,033 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,080 г, выход 24%). ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 М Гц): δ 10,12 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,04 (дд, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,85 (м, 1H), 7,74 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,68 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,58 (м, 3H), 7,32 (м, 1H), 7,06 (дт, J=8,2, 2,4 Гц, 1H), 6,82 (м, 2H), 6,02 (к, J=7,0 Гц, 1H), 2,06 (с, 3H), 1,89 (д, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 107a. 2-(1-(4-Амино-3-(4-аминофенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору примера 107 (0,080 г, 0,149 ммоль) в этаноле (5 мл) добавили конц. HCl (0,5 мл) и дефлегмировали в течение 2 ч. Реакционную смесь подщелочили раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом/дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,020 г, выход 27%). Т.пл.: 91-94°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 М Гц): 8,04 (дд, J=8,3, 1,5 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,85 (м, 1H), 7,67 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,53 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,29 (м, 3H), 7,06 (дт, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 6,91 (шс, 1H), 6,68 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,00 (к, J=7,0 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 1,87 (д, J=7,0 Гц, 3H). Масса: 492,83 (M⁺).

Пример 108. 2-(1-(4-Амино-3-(3-метил-1H-индазол-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору примера 57f (0,400 г, 0,733 ммоль) в ДМФ (5 мл), этаноле (2,5 мл) и воде (2,5 мл) добавили N-Вос-3-метил-6-индазолбороновой кислоты пинаколовый эфир 98 (0,393 г, 1,099 ммоль) и карбонат натрия (0,233 г, 2,19 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили тетраakis трифенилфосфин палладий (0,043 г, 0,037 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,045 г, выход 11%). Т.пл.: 234-236°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 М Гц): δ 12,75 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,86-7,70 (м, 4H), 7,61 (с, 1H), 7,33 (м, 2H), 7,06 (дт, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 6,87 (м, 2H), 6,07 (к, J=7,0 Гц, 1H), 2,48 (с, 3H), 1,91 (д, J=7,1 Гц, 3H). Масса: 549,95 (M⁺).

Пример 109. 2-(1-(4-Амино-3-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 107 (0,100 г, 0,394 ммоль) в ДМФ (4 мл) добавили карбонат калия (0,109 г, 0,789 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 36 (0,217 г, 0,789 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,085 г, выход 41%). Т.пл.: 238-241°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 8,04 (с, 1H), 8,02 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,83 (м, 1H), 7,68 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,53 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,31 (м, 3H), 7,05 (т, J=8,9 Гц, 1H), 6,90 (м, 2H), 6,01 (к, J=7,0 Гц, 1H), 4,60 (т, J=8,7 Гц, 2H), 3,27 (т, J=8,6 Гц, 2H), 1,88 (д, J=7,0 Гц, 3H). Масса: 520,00 (M⁺).

Пример 110. 2-(1-(4-Амино-3-(3-этил-1H-индазол-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору примера 57с (0,400 г, 0,758 ммоль) в ДМФ (4 мл), этаноле (2 мл) и воде (2 мл) добавили N-Вос-3-этил-6-индазолбороновой кислоты пинаколовый эфир 103 (0,423 г, 1,137 ммоль) и карбонат натрия (0,241 г, 2,27 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили тетраakis трифенилфосфин палладий (0,043 г, 0,037 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,060 г, выход 15%). Т.пл.: 270-273°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 М Гц): δ 12,75 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,05 (дд, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,88 (м, 2H), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,53 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,29 (шс, 1H), 7,07 (дт, J=8,9, 1,4 Гц, 1H), 6,95 (шс, 2H), 6,07 (к, J=6, 9 Гц, 1H), 2,98 (к, J=7,5 Гц, 2H), 1,92 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,34 (т, J=7,6 Гц, 3H). Масса: 546,04 (M⁺).

Пример 111. 2-(1-(4-Амино-3-(3-метил-1H-индол-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору примера 57с (0,400 г, 0,758 ммоль) в ДМФ (4 мл), этаноле (2 мл) и воде (2 мл) добавили 3-метил-6-индолбороновой кислоты пинаколовый эфир 106 (0,390 г, 1,517 ммоль) и карбонат натрия (0,241 г, 2,27 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили палладия тетраakis трифенилфосфин (0,043 г, 0,037 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,040 г, выход 10%). Т.пл.: 269-272°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 М Гц): δ 10,91 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,05 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,85 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,63 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,53 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,28 (шс, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,06 (дт, J=9,0,2,8 Гц, 1H), 6,98 (шс, 2H), 6,04 (к, J=7,0 Гц, 1H), 2,28 (с, 3H), 1,91 (д, J=7,0 Гц, 3H). Масс: 530,99 (M⁺).

Пример 112. 2-(1-(4-Амино-3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору примера 57с (0,400 г, 0,758 ммоль) в ДМФ (4 мл), этаноле (2 мл) и воде (2 мл) добавили 2-метоксипиримидин-5-бороновую кислоту (0,233 г, 1,517 ммоль) и карбонат натрия (0,241 г, 2,27 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили палладия тетраakis трифенилфосфин (0,043 г, 0,037 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,200 г, выход 51%). Т.пл.: 224-227°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 М Гц): δ 8,72 (с, 2H), 8,09 (с, 1H), 8,04 (дд, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,84 (м, 1H), 7,69 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,52 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,12-6,95 (м, 5H), 6,03 (к, J=7,1 Гц, 1H), 1,90 (д, J=7,0 Гц, 3H). Масс: 509,99 (M⁺).

Пример 113. 4-(4-Амино-1-(1-(3-(3-фторфенил)-4-оксо-4H-хромен-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)тиофен-2-карбальдегид.

К раствору примера 57с (0,350 г, 0,663 ммоль) в ДМФ (5 мл), этаноле (2,5 мл) и воде (2,5 мл) добавили 2-формил-4-тиофенбороновую кислоту (0,155 г, 0,995 ммоль) и карбонат натрия (0,210 г, 1,98 ммоль), и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили палладия тетраakis трифенилфосфин (0,038 г, 0,033 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества (0,065 г, выход 19%). Т.пл.: 192-195°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 М Гц): δ 10,01 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,05 (дд, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,85 (м, 1H), 7,69 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,53 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,28 (шс, 1H), 7,06 (т, J=8,8 Гц, 1H), 6,93 (шс, 2H), 6,04 (к, J=7,0 Гц, 1H), 1,89 (д, J=7,0 Гц, 3H). Масс: 511,95 (M⁺).

Пример 114. 2-(1-(4-Амино-3-(5-гидроксипиримидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору примера 57с (0,300 г, 0,568 ммоль) в ДМФ (4 мл), этаноле (2 мл) и воде (2 мл) добавили 2-гидроксиметил-4-тиофенбороновую кислоту (0,133 г, 0,853 ммоль) и карбонат натрия (0,180 г, 1,70 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили палладия тетраakis трифенилфосфин (0,033 г, 0,028 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества (0,042 г, выход 14%). Т.пл.: 154-156°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 М Гц): δ 8,05 (с, 1H), 8,04 (дд, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,85 (м, 1H), 7,67 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,53 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,29 (шс, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,06 (дт, J=8,8,2,1 Гц, 1H), 6,98 (шс, 2H), 6,02 (к, J=6,9 Гц, 1H), 5,54 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,68 (д, J=5,7 Гц, 2H), 1,88 (д, J=7,0 Гц, 3H). Масс: 514,19 (M⁺+1).

Пример 115. 2-(1-(4-Амино-3-(2-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору примера 57с (0,400 г, 0,758 ммоль) в ДМФ (5 мл), этаноле (2,5 мл) и воде (2,5 мл) добавили промежуточное соединение 109 (0,407 г, 1,137 ммоль) и карбонат натрия (0,241 г, 2,274 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили палладия тетраakis трифенилфосфин (0,043 г, 0,037 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества (0,025 г, выход 6%). Т.пл.: 154-156°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆,

400 М Гц): δ 12,34 (с, 1Н), 8,07 (с, 1Н), 8,05 (дд, $J=7,9$, 1,3 Гц, 1Н), 7,83 (м, 1Н), 7,68 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 7,62 (м, 2Н), 7,53 (т, $J=7,3$ Гц, 1Н), 7,38-7,30 (м, 3Н), 7,05 (дт, $J=8,5$, 1,9 Гц, 1Н), 6,93 (шс, 1Н), 6,05 (к, $J=6,9$ Гц, 1Н), 2,50 (с, 3Н), 1,91 (д, $J=7,0$ Гц, 3Н). Масса: 531,97 (M^+).

Пример 116. 2-(1-(4-Амино-3-(3-метил-1Н-индазол-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)пропил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору примера 57г (0,400 г, 0,738 ммоль) в ДМФ (4 мл), этаноле (2 мл) и воде (2 мл) добавили N-Вос-3-метил-6-индазолбороновой кислоты пинаколовый эфир 98 (0,397 г, 1,108 ммоль) и карбонат натрия (0,157 г, 1,47 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили тетраakis трифенилфосфин палладий (0,043 г, 0,037 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,023 г, выход 6%). Т.пл.: 268-270°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, ДМСО- d_6 , 400 М Гц): δ 12,75 (с, 1Н), 8,07 (с, 1Н), 8,04 (дд, $J=7,9$, 1,5 Гц, 1Н), 7,86 (м, 2Н), 7,69 (д, $J=8,2$ Гц, 1Н), 7,64 (с, 1Н), 7,53 (т, $J=7,9$ Гц, 1Н), 7,35 (дд, $J=8,2$, 1,4 Гц, 1Н), 7,33 (шс, 1Н), 7,09 (дт, $J=8,9$, 2,2 Гц, 1Н), 6,90 (шс, 2Н), 5,85 (т, $J=6,1$ Гц, 1Н), 2,51 (с, 3Н), 2,50 (м, 2Н), 0,82 (т, $J=7,3$ Гц, 3Н). Масса: 545,96 (M^+).

Пример 117. 2-(1-(4-Амино-3-(3-метил-1Н-индол-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору примера 57b (0,290 г, 0,583 ммоль) в ДМФ (4 мл), этаноле (2 мл) и воде (2 мл) добавили 3-метил-6-индолбороновой кислоты пинаколовый эфир 106 (0,299 г, 1,163 ммоль) и карбонат натрия (0,185 г, 1,749 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили палладия тетраakis трифенилфосфин (0,033 г, 0,029 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде бледно-коричневого твердого вещества (0,014 г, выход 5%). Т.пл.: 262-265°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, ДМСО- d_6 , 400 М Гц): δ 10,92 (с, 1Н), 8,07 (с, 1Н), 8,04 (д, $J=7,9$ Гц, 1Н), 7,81 (м, 1Н), 7,64 (д, $J=7,3$ Гц, 1Н), 7,57 (с, 1Н), 7,51 (т, $J=7,6$ Гц, 1Н), 7,35-7,10 (м, 7Н), 5,97 (к, $J=7,0$ Гц, 1Н), 2,28 (с, 3Н), 1,91 (д, $J=7,0$ Гц, 3Н). Масса: 512,99 (M^+).

Пример 118. 2-((6-Амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

К раствору аденина (0,162 г, 1,20 ммоль) в ДМФ (3,5 мл) добавили карбонат калия (0,165 г, 1,20 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 90 (0,200 г, 0,600 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,040 г, выход 17%). Т.пл.: 207-209°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, ДМСО- D_6 , 400 М Гц): δ 8,09 (с, 1Н), 8,07 (с, 1Н), 7,73 (дд, $J=8,4$, 3,1 Гц, 1Н), 7,66 (дт, $J=8,1$, 3,1 Гц, 1Н), 7,59 (дд, $J=9,1$, 4,3 Гц, 1Н), 7,45-7,40 (м, 5Н), 7,22 (с, 2Н), 5,34 (с, 2Н). Масса: 388,18 (M^++1).

Пример 119. 2-((6-Амино-9Н-пурин-9-ил)метил)-6-фтор-3-(3-фтофенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору аденина (0,153 г, 1,13 ммоль) в ДМФ (3,5 мл) добавили карбонат калия (0,156 г, 1,13 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 92 (0,200 г, 0,567 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде зеленого твердого вещества (0,020 г, выход 9%). Т.пл.: 180-183°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, ДМСО- D_6 , 400 М Гц): δ 8,11 (с, 1Н), 8,07 (с, 1Н), 7,73-7,65 (м, 2Н), 7,62 (дд, $J=9,2$, 4,4 Гц, 1Н), 7,50 (к, $J=7,9$ Гц, 1Н), 7,26 (м, 5Н), 5,36 (с, 2Н). Масса: 406,10 (M^++1).

Пример 120. 2-((4-Амино-3-(3-фтор-5-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)метил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 79 (0,110 г, 0,424 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавили N,N-диизопропилэтиламин (0,109 г, 0,848 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 92 (0,298 г, 0,848 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,075 г, выход 33%). ^1H -ЯМР (δ ppm, ДМСО- D_6 , 400 М Гц): δ 8,20 (с, 1Н), 7,73-7,61 (м, 3Н), 7,38 (к, $J=7,6$ Гц, 1Н), 7,17 (м, 3Н), 6,95 (м, 3Н), 5,55 (с, 2Н), 3,82 (с, 3Н). Масса: 515,93 (M^+).

Пример 120а. 2-((4-Амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)метил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору примера 120 (0,075 г, 0,140 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавили VBBr_3 (1 М в дихлорметане, 1,0 мл) при 0°C и нагрели реакционную смесь до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь погасили 1,5н. раствором HCl и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества (0,023 г, выход 31%). Т.пл.: 127-129°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, $\text{DMSO}-\text{D}_6$, 400 М Гц): δ 10,18 (с, 1Н), 8,19 (с, 1Н), 7,74-7,61 (м, 3Н), 7,38 (к, $J=7,8$ Гц, 1Н), 7,15 (м, 3Н), 6,84 (с, 1Н), 6,81 (д, $J=8,8$ Гц, 1Н), 6,65 (д, $J=10,8$ Гц, 1Н), 5,54 (с, 2Н). Масса: 515,54 (M^+).

Пример 121. 2-(1-(4-Амино-3-(3-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)этил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 58 (0,254 г, 1,054 ммоль) в ДМФ (6 мл) добавили карбонат калия (0,331 г, 2,39 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 75 (0,350 г, 0,958 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,210 г, выход 42%). ^1H -ЯМР (δ ppm, $\text{DMSO}-\text{D}_6$, 400 М Гц): δ 8,07 (с, 1Н), 7,82 (дд, $J=9,2, 4,4$ Гц, 1Н), 7,76 (дд, $J=8,0, 3,1$ Гц, 1Н), 7,72 (дд, $J=8,2, 2,7$ Гц, 1Н), 7,46 (т, $J=7,9$ Гц, 1Н), 7,28 (шс, 1Н), 7,18 (д, $J=7,7$ Гц, 1Н), 7,10 (т, $J=2,4$ Гц, 1Н), 7,07 (м, 2Н), 6,92 (м, 2Н), 6,04 (к, $J=7,0$ Гц, 1Н), 3,80 (с, 3Н), 1,89 (д, $J=7,1$ Гц, 3Н).

Пример 121а. 2-(1-(4-Амино-3-(3-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)этил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору примера 121 (0,180 г, 0,324 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавили VBBr_3 (1 М в дихлорметане, 1,6 мл) при 0°C и нагрели реакционную смесь до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь погасили 1,5н. раствором HCl и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде серого твердого вещества (0,045 г, выход 27%). Т.пл.: 193-196°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, $\text{DMSO}-\text{D}_6$, 400 М Гц): δ 9,74 (с, 1Н), 8,17 (с, 1Н), 7,83-7,70 (м, 4Н), 7,63 (м, 1Н), 7,35 (т, $J=8,2$ Гц, 1Н), 7,31 (м, 1Н), 7,12 (м, 4Н), 6,99 (м, 2Н), 6,08 (к, $J=6,8$ Гц, 1Н), 1,90 (д, $J=7,0$ Гц, 3Н). Масса: 511,87 (M^+).

Пример 122. 2-((9Н-Пурин-6-иламино)метил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 73 (3,0 г, 12,03 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавили триэтиламин (5,0 мл, 36,11 ммоль), а затем N-Вос-глицин (2,53 г, 14,44 ммоль). К этой смеси добавили NATU (9,15 г, 24,07 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь погасили добавлением воды и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом: петролейным эфиром для получения изофлавонового промежуточного соединения (4 г). К раствору этого промежуточного соединения (4,0 г) добавили трифторуксусную кислоту (4 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, подщелочили раствором бикарбоната натрия, экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения аминного промежуточного соединения (2,5 г). К раствору этого аминного промежуточного соединения (0,500 г, 1,74 ммоль) в трет-бутаноле (8 мл) добавили N,N-диизопропилэтиламин (0,6 мл, 2,94 ммоль) и 6-хлорпурин (0,268 г, 1,74 ммоль) и дефлегмировали в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:этилацетатом для получения указанного в заголовке соединения в виде бледно-коричневого твердого вещества (0,090 г, выход 13%). Т.пл.: 229-232°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, $\text{DMSO}-\text{D}_6$, 400 М Гц): δ 12,97 (с, 1Н), 8,15 (м, 1Н), 8,13 (с, 1Н), 8,11 (с, 1Н), 7,73 (дд, $J=8,4, 3,1$ Гц, 1Н), 7,68 (м, 2Н), 7,46 (к, $J=6,4$ Гц), 7,26-7,20 (м, 3Н), 4,60 (шс, 2Н). Масса: 406,17 (M^++1).

Пример 123. 2-((9Н-Пурин-6-иламино)метил)-6-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 50 (3,0 г, 13,03 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавили триэтиламин (5,4 мл, 39,09 ммоль), а затем N-Вос-глицин (2,73 г, 15,63 ммоль). К этой смеси добавили NATU (9,90 г, 26,08 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь погасили добавлением воды и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом: петролейным эфиром для получения изофлавонового промежуточного соединения (2,5 г). К раствору этого промежуточного соединения (2,5 г) добавили трифторуксусную кислоту (3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь

концентрировали, подщелочили раствором бикарбоната натрия, экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения аминного промежуточного соединения (1,7 г). К раствору этого аминного промежуточного соединения (0,500 г, 1,85 ммоль) в трет-бутаноле (8 мл) добавили N,N-диизопропилэтиламин (0,64 мл, 3,71 ммоль) и 6-хлорпурин (0,286 г, 1,85 ммоль) и дефлегмировали в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом: этилацетатом для получения указанного в заголовке соединения в виде бледно-коричневого твердого вещества (0,070 г, выход 10%). Т.пл.: 183-186°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 МГц): δ 12,96 (с, 1H), 8,16 (м, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,73 (дд, J=8,4, 3,1 Гц, 1H), 7,67 (м, 2H), 7,45-7,35 (м, 5H), 4,59 (шс, 2H). Масса: 388,25 (M⁺+1).

Пример 124. (R)-2-(1-(9H-Пурин-6-иламино)этил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 73 (3,0 г, 12,03 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавили триэтиламин (5,0 мл, 36,11 ммоль), а затем N-Вос-D-аланин (2,70 г, 14,44 ммоль). К этой смеси добавили HATU (9,15 г, 24,07 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь погасили добавлением воды и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом: петролейным эфиром для получения изофлавонового промежуточного соединения (1,8 г). К раствору этого промежуточного соединения (1,8 г) добавили трифторуксусную кислоту (1,8 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, подщелочили раствором бикарбоната натрия, экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением для получения аминного промежуточного соединения (1,1 г). К раствору этого аминного промежуточного соединения (1,0 г, 3,31 ммоль) в трет-бутаноле (20 мл) добавили N,N-диизопропилэтиламин (1,15 мл, 6,63 ммоль) и 6-хлорпурин (0,384 г, 2,48 ммоль) и дефлегмировали в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом: этилацетатом для получения указанного в заголовке соединения в виде бледно-коричневого твердого вещества (0,100 г, выход 7%). Т.пл.: 194-197°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 МГц): δ 12,96 (с, 1H), 8,14 (м, 3H), 7,70 (м, 3H), 7,49 (к, J=7,3 Гц, 1H), 7,25 (м, 3H), 5,20 (шс, 1H), 1,55 (д, J=6,9 Гц, 3H). Масса: 419,96 (M⁺).

Пример 125. 2-((4-Амино-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-6-фтор-3-фенил-4H-хромен-4-он.

К раствору примера 57d (0,400 г, 0,77 ммоль) в ДМФ (5 мл), этаноле (2,5 мл) и воде (2,5 мл) добавили N-Вос-пиразол-4-бороновой кислоты пинаколовый эфир (0,344 г, 1,16 ммоль) и карбонат натрия (0,165 г, 1,16 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили тетракистрифенилфосфин палладий (0,027 г, 0,023 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом: дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,120 г, выход 34%). Т.пл.: 211-214°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 13,19 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,73 (дд, J=8,3, 3,1 Гц, 1H), 7,71 (дт, J=8,75, 3,1 Гц, 1H), 7,54 (дд, J=9,3, 4,3 Гц, 1H), 7,40-7,20 (м, 5H), 6,92 (шс, 2H), 5,46 (с, 2H). Масса: 454,26 (M⁺).

Пример 126. 2-(1-(4-Амино-3-(3,5-дифтор-4-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 113 (0,110 г, 0,396 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавили карбонат цезия (0,258 г, 0,792 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 36 (0,275 г, 0,792 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом: дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,122 г, выход 56%). ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 МГц): δ 8,07 (с, 1H), 8,04 (дд, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,85 (м, 1H), 7,68 (дд, J=8,3 Гц, 1H), 7,63 (м, 1H), 7,56 (м, 2H), 7,35 (с, 1H), 7,30 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,07 (дт, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 6,93 (шс, 2H), 6,04 (к, J=6,9 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 1,88 (д, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 126а. 2-(1-(4-Амино-3-(3,5-дифтор-4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору примера 126 (0,122 г, 0,224 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавили BBr₃ (1 М в дихлорметане, 1,2 мл) при 0°C и нагрели реакционную смесь до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь погасили 1,5н. раствором HCl и экстрагировали дихлормета-

ном. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,086 г, выход 72%). Т.пл.: 253-257°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 9,64 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,04 (дд, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,83 (м, 1H), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,52 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,20 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,06 (дт, J=8,7, 2,2 Гц, 1H), 6,98 (шс, 2H), 6,00 (к, J=7,0 Гц, 1H), 1,88 (д, J=7,0 Гц, 3H). Масса: 5530,14 (M⁺+1).

Пример 127. 2-((4-Амино-3-(3,5-дифтор-4-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору промежуточного соединения 113 (0,080 г, 0,288 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавили N,N-диизопропилэтиламин (0,074 г, 0,577 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 92 (0,203 г, 0,577 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,109 г, выход 68%). ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 8,20 (с, 1H), 7,73-7,52 (м, 4H), 7,38 (м, 1H), 7,30 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,16-7,07 (м, 4H), 5,53 (с, 2H), 3,96 (с, 3H).

Пример 127a. 2-((4-Амино-3-(3,5-дифтор-4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору примера 127 (0,099 г, 0,180 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавили ВВг3 (1 М в дихлорметане, 0,99 мл) при 0°C, и нагрели реакционную смесь до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь погасили 1,5н. раствором НСl и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,022 г, выход 23%). Т.пл.: 274-278°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-D₆, 400 М Гц): δ 10,20 (с, 1H), 58,18 (с, 1H), 7,72-7,60 (м, 4H), 7,38 (м, 1H), 7,20 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,17-7,10 (м, 4H), 5,51 (с, 2H). Масса: 534,06 (M⁺+1).

Пример 128. (+)-2-(1-(4-Амино-3-(3-метил-1H-индазол-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Пример 129. (-)-2-(1-(4-Амино-3-(3-метил-1H-индазол-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Два энантиомерно чистых изомера получили разделением препаративной хиральной ВЭЖХ из примера 79 на колонке CHIRALPAK IA (250×20 мм; 5 μ), используя дихлорметан:ацетонитрил:метанол (90:08:02, об./об./об.) в качестве подвижной фазы.

(+)-Изомер: грязновато-белое твердое вещество, э.и. 99,68%. Время удержания: 5,55 мин (CHIRALPAK IA, условия как описано выше). Т.пл.: 158-161°C. [α]_D²⁵ 196,56 (с=0,40, CH₂Cl₂). ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 М Гц): δ 12,74 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,05 (дд, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,86 (м, 2H), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,53 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,07 (дт, J=8,8, 2,3 Гц, 1H), 6,93 (шс, 2H), 6,07 (к, J=7,0 Гц, 1H), 2,51 (с, 3H), 1,92 (д, J=7,1 Гц, 3H). Масса: 532,39 (M⁺+1).

(-)-Изомер: грязновато-белое твердое вещество, э.и. 98,33%. Время удержания: 7,39 мин (CHIRALPAK IA, условия как описано выше). Т.пл.: 157-160°C. [α]_D²⁵ -191,54 (с=0,40, CH₂Cl₂). ¹H-ЯМР (δ ppm, ДМСО-d₆, 400 М Гц): δ 12,75 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,05 (дд, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,85 (м, 2H), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,53 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=8,3, 1,1 Гц, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,07 (дт, J=8,6, 2,1 Гц, 1H), 6,94 (шс, 2H), 6,07 (к, J=6,9 Гц, 1H), 2,51 (с, 3H), 1,92 (д, J=7,1 Гц, 3H). Масса: 532,39 (M⁺+1).

Пример 130. 2-(1-(4-Амино-3-(3,5-диметоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору примера 57с (100 мг, 0,190 ммоль) в ДМЭ (1 мл) и воде (0,5 мл) добавили 3,5-диметоксифенилбороновую кислоту (0,209 ммоль) и карбонат натрия (40 мг, 0,380 ммоль) и дегазировали систему в течение 5 мин. Под атмосферой азота добавили 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (27,8 мг, 0,038 ммоль) и нагревали смесь до 90°C в микроволновом реакторе в течение 15 мин. Анализ ЖХ-МС показал полный расход соединения примера 57с, затем добавили этилацетат (2 мл) и воду (0,5 мл).

Две фазы разделили и экстрагировали водный слой этилацетатом (1 мл). Объединенный органический слой высушили над Na₂SO₄ и упарили до сухости. Остаток очистили препаративной ТСХ, используя смесь этилацетата: петролейного эфира в соотношении 2:1 в качестве элюента для получения заданного соединения. Коричневое твердое вещество (23,4 мг, 23%). Т.пл.: 224-227°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 300 М Гц): δ 8,24 (с, 1H), 8,21 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,48 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,42 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,04 (м, 3H), 6,79 (д, J=2,3 Гц, 2H), 6,56 (т, J=2,1 Гц, 1H), 6,11 (к, J=7,2 Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 3,85 (с, 6H), 2,02 (д, J=7,1 Гц, 3H). Масса: 537,8 (M⁺).

Пример 131. 2-(1-(4-Амино-3-(4-метокси-3,5-диметилфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Соединение получили по методике, представленной выше для примера 130, заменив 3,5-диметоксифенилбороновую кислоту на 3,5-диметил-4-метоксифенилбороновую кислоту (0,209 ммоль).

Коричневое твердое вещество (20 мг, 20%). Т.пл.: 234-236°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 300 М Гц): δ 8,22 (с, 1H), 8,21 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,48 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,42 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,30 (с, 2H), 7,29 (м, 1H), 7,02-6,95 (м, 3H), 6,10 (к, J=7,1 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 2,36 (с, 6H), 2,01 (д, J=7,1 Гц, 3H). Масса: 535,9 (M⁺).

Пример 132. 2-(1-(4-Амино-3-(2-фтор-5-изопропоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Соединение получили по методике, представленной выше для примера 130, заменив 3,5-диметоксифенилбороновую кислоту на 2-фтор-5-изопропоксибензилбороновую кислоту (0,209 ммоль). Коричневое твердое вещество (50,6 мг, 48%). Т.пл.: 198-201°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 300 М Гц): δ 8,24 (с, 1H), 8,21 (дд, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,47 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=8,0, 0,9 Гц, 1H), 7,34 (м, 1H), 7,18 (т, J=9,9 Гц, 1H), 7,07-6,96 (м, 5H), 6,13 (к, J=7,1 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,53 (квintет, J=6,0 Гц, 1H), 2,01 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,35 (д, J=6,0 Гц, 6H). Масса: 553,8 (M⁺).

Пример 133. 2-(1-(4-Амино-3-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Соединение получили по методике, представленной выше для примера 130, заменив 3,5-диметоксифенилбороновую кислоту (или пинаколовый эфир бороновой кислоты) на -2, 3-дигидробензо[b][1,4]-диоксин-6-илбороновую кислоту (0,209 ммоль). Грязновато-белое твердое вещество (22 мг, 22%). Т.пл.: 225-226°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 300 М Гц): δ 8,21 (с, 1H), 8,19 (дд, J=8,1, 1,2 Гц, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,48 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,42 (дт, J=8,1, 1,2 Гц, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,19 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=8,4, 2,1 Гц, 1H), 7,03-6,95 (м, 4H), 6,09 (к, J=7,2 Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 4,31 (с, 4H), 2,00 (д, J=7,2 Гц, 3H). Масса: 535,8 (M⁺).

Пример 134. 2-(1-(4-Амино-3-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Соединение получили по методике, представленной выше для примера 130, заменив 3,5-диметоксифенилбороновую кислоту (или пинаколовый эфир бороновой кислоты) на 1-бензилпиразол-4-бороновой кислоты пинаколовый эфир (0,209 ммоль). Коричневое твердое вещество (35 мг, 33%). Т.пл.: 140-142°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 300 М Гц): δ 8,21 (с, 1H), 8,21 (дд, J=8,2, 1,5 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,67 (м, 1H), 7,47 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,40-7,32 (м, 7H), 6,98 (м, 3H), 6,05 (к, J=7,2 Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 5,38 (с, 2H), 1,98 (д, J=7,1 Гц, 3H). Масса: 557,8 (M⁺).

Пример 135. 2-(1-(4-Амино-3-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Соединение получили по методике, представленной выше для примера 130, заменив 3,5-диметоксифенилбороновую кислоту на 2-метилпиридин-4-бороновую кислоту (0,209 ммоль). Грязновато-белое твердое вещество (30 мг, 32%). Т.пл.: 266-268°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 300 М Гц): δ 8,68 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,22 (дд, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,49-7,32 (м, 5H), 7,04-6,92 (м, 3H), 6,13 (к, J=7,2 Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 2,67 (с, 3H), 2,02 (д, J=7,2 Гц, 3H). Масса: 492,8 (M⁺).

Пример 136. 2-(1-(4-Амино-3-(3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]-диоксепин-7-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Соединение получили по методике, представленной выше для примера 130, заменив 3,5-диметоксифенилбороновую кислоту на 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]-диоксепин-7-илбороновую кислоту (0,209 ммоль). Коричневое твердое вещество (15 мг, 14%). Т.пл.: 234-237°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 300 М Гц): δ 8,22 (с, 1H), 8,19 (дд, J=7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,48 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,43 (дт, J=7,8, 0,9 Гц, 1H), 7,30 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,28 (м, 2H), 7,23 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,20 (м, 3H), 6,10 (к, J=7,2 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,31 (д, J=5,7 Гц, 4H), 2,27 (т, J=5,7 Гц, 2H), 2,01 (д, J=7,2 Гц, 3H). Масса: 549,5 (M⁺).

Пример 137. 2-(1-(4-Амино-3-(6-морфолинопиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Соединение получили по методике, представленной выше для примера 130, заменив 3,5-диметоксифенилбороновую кислоту на 6-морфолинопиридин-3-илбороновую кислоту (0,209 ммоль). Коричневое твердое вещество (36 мг, 34%). Т.пл.: 269-271°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 300 М Гц): δ 8,49 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,21 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,48 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,42 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,02-6,91 (м, 3H), 6,77 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,12 (к, J=7,2 Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 3,86 (т, J=4,6 Гц, 4H), 3,61 (т, J=5,0 Гц, 4H), 2,01 (д, J=7,1 Гц, 3H). Масса: 563,8 (M⁺).

Пример 138. 2-(1-(4-Амино-3-дibenzo[b,d]фуран-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Соединение получили по методике, представленной выше для примера 130, заменив 3,5-диметоксифенилбороновую кислоту на dibenzo[b,d]фуран-4-илбороновую кислоту (0,209 ммоль). Коричневое твердое вещество (52,6 мг, 49%). Т.пл.: 238-240°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 300 М Гц): δ 8,28 (с, 1H), 8,23 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,10 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,03 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,71 (м, 2H), 7,54-7,49 (м, 4H), 7,46 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,34 (м, 1H), 7,11 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (м, 2H), 6,20 (к, J=7,1 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 2,07 (д, J=7,1 Гц, 3H). Масса: 567,8 (M⁺).

Пример 139. 2-(1-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-

фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Соединение получили по методике, представленной выше для примера 130, заменив 3,5-диметоксифенилбороновую кислоту на 4-феноксифенилбороновую кислоту (0,209 ммоль). Коричневое твердое вещество (61,9 мг, 57%). Т.пл.: 218-220°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 300 М Гц): δ 8,24 (с, 1H), 8,22 (дд, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,69 (м, 3H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,41 (м, 3H), 7,32 (м, 1H), 7,19-7,13 (м, 3H), 7,08-6,92 (м, 5H), 6,11 (к, J=7,1 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 2,02 (д, J=7,2 Гц, 3H). Масса: 569,8 (M⁺).

Пример 140. 2-(1-(4-Амино-3-(4-(бензилокси)-3-хлорфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Соединение получили по методике, представленной выше для примера 130, заменив 3,5-диметоксифенилбороновую кислоту на 4-(бензилокси)-3-хлорфенилбороновую кислоту (0,209 ммоль). Коричневое твердое вещество (58 мг, 49%). Т.пл.: 214-216°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 300 М Гц): δ 8,24 (с, 1H), 8,22 (дд, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,74 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,49-7,31 (м, 9H), 7,12 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,03 (м, 2H), 6,94 (д, J=9,3 Гц, 1H), 6,10 (к, J=7,2 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 5,24 (с, 2H), 2,00 (д, J=7,1 Гц, 3H). Масса: 618,8 (M⁺).

Пример 141. 2-(1-(4-Амино-3-(3-хлор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло [3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Соединение получили по методике, представленной выше для примера 130, заменив 3,5-диметоксифенилбороновую кислоту на 3-хлор-4-изопропоксифенилбороновую кислоту (0,209 ммоль). Коричневое твердое вещество (52,8 мг, 49%). Т.пл.: 198-200°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 300 М Гц): δ 8,24 (с, 1H), 8,22 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,70 (м, 2H), 7,51-7,47 (м, 2H), 7,42 (дт, J=8,0, 0,9 Гц, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,09 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,03-6,91 (м, 3H), 6,12 (к, J=7,1 Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 4,67 (квинтет, J=6,2 Гц, 1H), 2,01 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,44 (д, J=6,0 Гц, 6H). Масса: 570,8 (M⁺).

Пример 142. 2-(1-(4-Амино-3-(3-(диметиламино)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Соединение получили по методике, представленной выше для примера 130, заменив 3,5-диметоксифенилбороновую кислоту на 3-(диметиламино)фенилбороновую кислоту (0,209 ммоль). Коричневое твердое вещество (60 мг, 60%). Т.пл.: 218-220°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 300 М Гц): δ 8,23 (с, 1H), 8,21 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,48 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,35 (м, 1H), 7,05 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,01-6,95 (м, 4H), 6,83 (дд, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 6,11 (к, J=7,1 Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 3,01 (с, 6H), 2,02 (д, J=7,1 Гц, 3H). Масса: 520,8 (M⁺).

Пример 143. 2-(1-(4-Амино-3-(4-этокси-3-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Соединение получили по методике, представленной выше для примера 130, заменив 3,5-диметоксифенилбороновую кислоту на 4-этокси-3-фторфенилбороновую кислоту (0,209 ммоль). Коричневое твердое вещество (47,5 мг, 46%). Т.пл.: 216-218°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 300 М Гц): δ 8,24 (с, 1H), 8,22 (дд, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,49-7,35 (м, 5H), 7,13 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,07 (м, 3H), 6,10 (к, J=7,2 Гц, 1H), 5,50 (с, 2H), 4,19 (к, J=7,2 Гц, 2H), 2,01 (д, J=7,2 Гц, 3H), 1,52 (т, J=7,2 Гц, 3H). Масса: 539,8 (M⁺). Данные МС

Пример 144. 2-(1-(4-Амино-3-(4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Соединение получили по методике, представленной выше для примера 130, заменив 3,5-диметоксифенилбороновую кислоту на 4-изопропоксифенилбороновую кислоту (0,209 ммоль). Коричневое твердое вещество (23,2 мг, 23%). Т.пл.: 224-226°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 300 М Гц): δ 8,22 (с, 1H), 8,22 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,67 (м, 1H), 7,58 (дд, J=6,7, 1,9 Гц, 2H), 7,49 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,42 (дт, J=8,0, 1,0 Гц, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,04-6,98 (м, 5H), 6,12 (к, J=7,1 Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 4,65 (квинтет, J=6,1 Гц, 1H), 2,01 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,38 (д, J=6,0 Гц, 6H). Масса: 535,8 (M⁺).

Пример 145. 2-(1-(4-Амино-3-(4-трифторметокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Соединение получили по методике, представленной выше для примера 130, заменив 3,5-диметоксифенилбороновую кислоту на 4-(трифторметокси)фенилбороновую кислоту (0,209 ммоль). Коричневое твердое вещество (46,6 мг, 48%). Т.пл.: 224-226°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 300 М Гц): δ 8,26 (с, 1H), 8,22 (дд, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,74 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,70 (м, 1H), 7,48 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,40 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,33 (м, 1H), 7,04 (м, 2H), 6,93 (д, J=7,9 Гц, 2H), 6,12 (к, J=7,2 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 2,02 (д, J=7,2 Гц, 3H). Масса: 561,8 (M⁺).

Пример 146. 2-(1-(3-(4-Ацетилфенил)-4-амино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Соединение получили по методике, представленной выше для примера 130, заменив 3,5-диметоксифенилбороновую кислоту на 4-ацетилфенилбороновую кислоту (0,209 ммоль). Грязновато-белое твердое вещество (20 мг, 20%). Т.пл.: 218-221°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 300 М Гц): δ 8,26 (с, 1H), 8,22 (дд, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 8,13 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,82 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,70 (м, 1H), 7,48 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,43 (дт, J=8,0, 0,9 Гц, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,04-6,92 (м, 3H), 6,13 (к, J=7,1 Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 2,67 (с,

3Н), 2,03 (д, J=7,2 Гц, 3Н). Масса: 519,8 (M⁺).

Пример 147. 2-(1-(4-Амино-3-(4-(бензилокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Соединение получили по методике, представленной выше для примера 130, заменив 3,5-диметоксифенилбороновую кислоту на 4-(бензилокси)фенилбороновую кислоту (0,209 ммоль). Грязновато-белое твердое вещество (68,2 мг, 61%). Т.пл.: 176-178°C. ¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 300 М Гц): δ 8,22 (с, 1Н), 8,22 (дд, J=9,0, 1,6 Гц, 1Н), 7,69 (м, 1Н), 7,48-7,23 (м, 11Н), 7,12-6,92 (м, 4Н), 6,12 (к, J=7,1 Гц, 1Н), 5,37 (с, 2Н), 5,16 (с, 2Н), 2,01 (д, J=7,1 Гц, 3Н). Масса: 583,9 (M⁺).

Пример 148. 2-(1-(4-Амино-3-(4-(диметиламино)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Соединение получили по методике, представленной выше для примера 130, заменив 3,5-диметоксифенилбороновую кислоту на 4-(диметиламино)фенилбороновую кислоту (0,209 ммоль). Коричневое твердое вещество (12,6 мг, 13%). Т.пл.: 214-217°C. ¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 300 М Гц): δ 8,21 (дд, J=7,8, 1,6 Гц, 1Н), 8,21 (с, 1Н), 7,69 (м, 1Н), 7,54-7,48 (м, 3Н), 7,41 (дт, J=8,0, 0,9 Гц, 1Н), 7,31 (м, 1Н), 7,02-6,95 (м, 3Н), 6,84 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 6,09 (к, J=7,1 Гц, 1Н), 5,47 (с, 2Н), 3,02 (с, 6Н), 2,01 (д, J=7,2 Гц, 3Н). Масса: 520,89 (M⁺).

Пример 149. 2-(1-(4-Амино-3-(4-(метилсульфонил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Соединение получили по методике, представленной выше для примера 130, заменив 3,5-диметоксифенилбороновую кислоту на 4-(метилсульфонил)фенилбороновую кислоту (0,209 ммоль). Грязновато-белое твердое вещество (48,9 мг, 46%). Т.пл.: 259-262°C. ¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 300 М Гц): δ 8,27 (с, 1Н), 8,22 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1Н), 8,14 (д, J=8,5 Гц, 2Н), 7,93 (д, J=8,5 Гц, 2Н), 7,69 (м, 1Н), 7,47 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 7,43 (дт, J=8,0, 1,0 Гц, 1Н), 7,32 (м, 1Н), 7,03-6,90 (м, 3Н), 6,16 (к, J=7,1 Гц, 1Н), 5,56 (с, 2Н), 3,12 (с, 3Н), 2,02 (д, J=7,1 Гц, 3Н). Масса: 555,8 (M⁺).

Пример 150. 2-(1-(4-Амино-3-(3-этоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Соединение получили по методике, представленной выше для примера 130, заменив 3,5-диметоксифенилбороновую кислоту на 3-этоксифенилбороновую кислоту (0,209 ммоль). Грязновато-белое твердое вещество (42,6 мг, 43%). Т.пл.: 162-165°C. ¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 300 М Гц): δ 8,15 (м, 2Н), 7,38 (т, J=7,5 Гц, 1Н), 7,18 (м, 3Н), 7,11 (м, 3Н), 6,95 (м, 4Н), 6,04 (к, J=7,0 Гц, 1Н), 5,63 (с, 2Н), 4,03 (к, J=7,2 Гц, 2Н), 1,95 (д, J=6,9 Гц, 3Н), 1,39 (т, J=7,2 Гц, 3Н). Масса 521,8 (M⁺).

Пример 151. 2-(1-(4-Амино-3-(бензо[b]тиофен-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Соединение получили по методике, представленной выше для примера 130, заменив 3,5-диметоксифенилбороновую кислоту на бензо[b]тиофен-2-илбороновую кислоту (0,209 ммоль). Коричневое твердое вещество (25 мг, 24%). Т.пл.: 242-245°C. ¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 300 М Гц): δ 8,30-8,20 (м, 2Н), 7,91 (м, 2Н), 7,69 (м, 2Н), 7,50-7,25 (м, 5Н), 7,07 (м, 3Н), 6,12 (к, J=7,1 Гц, 1Н), 5,77 (с, 2Н), 2,04 (д, J=7, 2 Гц, 3Н). Масса 533,8 (M⁺).

Пример 152. 2-(1-(4-Амино-3-(5-хлортиофен-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Соединение получили по методике, представленной выше для примера 130, заменив 3,5-диметоксифенилбороновую кислоту на 5-хлортиофен-2-илбороновую кислоту (0,209 ммоль). Коричневое твердое вещество (14,5 мг, 15%). Т.пл.: 226-229°C. ¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 300 М Гц): δ 8,25 (с, 1Н), 8,21 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1Н), 7,70 (м, 1Н), 7,48 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 7,42 (дт, J=8,0, 1,1 Гц, 1Н), 7,34 (м, 1Н), 7,16 (дт, J=3,8 Гц, 1Н), 7,04 (м, 3Н), 6,96 (д, J=9,3 Гц, 1Н), 6,08 (к, J=7,1 Гц, 1Н), 5,62 (с, 2Н), 2,00 (д, J=7,1 Гц, 3Н). Масса: 517,88 (M⁺).

Пример 153. 2-(1-(4-Амино-3-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Соединение получили по методике, представленной выше для примера 130, заменив 3,5-диметоксифенилбороновую кислоту на 3,5-диметилизоксазол-4-илбороновую кислоту (0,209 ммоль). Коричневое твердое вещество (23,1 мг, 24%). Т.пл.: 218-222°C. ¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 300 М Гц): δ 8,27 (с, 1Н), 8,22 (дд, J=8,5, 1,6 Гц, 1Н), 7,69 (м, 1Н), 7,42 (м, 3Н), 7,11-6,99 (м, 3Н), 6,12 (к, J=7,2 Гц, 1Н), 5,21 (с, 2Н), 2,44 (с, 3Н), 2,29 (с, 3Н), 1,99 (д, J=7,2 Гц, 3Н). Масса: 496,9 (M⁺).

Пример 154. 2-(1-(4-Амино-3-(3-пропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Соединение получили по методике, представленной выше для примера 130, заменив 3,5-диметоксифенилбороновую кислоту на 3-пропоксифенилбороновую кислоту (0,209 ммоль). Коричневое твердое вещество (65,4, 64%). Т.пл.: 178-182°C. ¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 300 М Гц): δ 8,24 (с, 1Н), 8,22 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1Н), 7,69 (м, 1Н), 7,48-7,38 (м, 3Н), 7,31 (м, 1Н), 7,23 (м, 2Н), 7,04-6,93 (м, 4Н), 6,13 (к, J=7,2 Гц, 1Н), 5,47 (с, 2Н), 4,00 (т, J=6,6 Гц, 2Н), 2,02 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 1,86 (м, 2Н), 1,07 (т, J=7,4 Гц, 3Н). Масса: 535,8 (M⁺).

Пример 155. 2-(1-(4-Амино-3-(фуран-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Соединение получили по методике, представленной выше для примера 130, заменив 3,5-диметоксифенилбороновую кислоту на -фуран-2-илбороновую кислоту (0,209 ммоль). Коричневое твердое вещество (24,6 мг, 28%). Т.пл.: 234-236°C. ¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 300 М Гц): δ 8,22 (с, 1Н), 8,19 (дд, J=8,3, 1,7 Гц, 1Н), 7,68 (м, 1Н), 7,59 (д, J=1,5 Гц, 1Н), 7,49 (т, J=6,8 Гц, 1Н), 7,40 (т, J=7,4 Гц, 1Н), 7,31 (м, 1Н), 6,99-6,96 (м, 4Н), 6,61 (к, J=1,7 Гц, 1Н), 6,07 (к, J=7,2 Гц, 1Н), 1,99 (д, J=7,2 Гц, 3Н). Масса: 467,9 (M⁺).

Пример 156. 2-(1-(4-Амино-3-(4-этоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Соединение получили по методике, представленной выше для примера 130, заменив 3,5-диметоксифенилбороновую кислоту на 4-этоксифенилбороновую кислоту (0,209 ммоль). Коричневое твердое вещество (53,4 мг, 54%). Т.пл.: 229-232°C. ¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 300 М Гц): δ 8,22 (с, 1Н), 8,22 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 7,68 (м, 1Н), 7,59 (д, J=8,7 Гц, 2Н), 7,49 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,40 (м, 2Н), 7,06 (м, 5Н), 6,11 (к, J=7,2 Гц, 1Н), 5,62 (с, 2Н), 4,11 (к, J=7,2 Гц, 2Н), 2,02 (д, J=7,2 Гц, 3Н), 1,48 (т, J=7,2 Гц, 3Н). Масса: 521,9 (M⁺).

Пример 157. 2-(1-(4-Амино-3-(3-хлор-4-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Соединение получили по методике, представленной выше для примера 130, заменив 3,5-диметоксифенилбороновую кислоту (или пинаколовый эфир бороновой кислоты) на 3-хлор-4-метоксифенилбороновую кислоту (0,209 ммоль). Коричневое твердое вещество (30 мг, 29%). Т.пл.: 246-249°C. ¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 300 М Гц): δ 8,24 (с, 1Н), 8,22 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1Н), 7,72-7,65 (м, 2Н), 7,55 (дд, J=8,4, 2,1 Гц, 1Н), 7,49 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 7,42 (дт, J=8,0, 0,9 Гц, 1Н), 7,32 (м, 1Н), 7,09 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,04 (м, 2Н), 6,93 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 6,12 (к, J=7,3 Гц, 1Н), 5,38 (с, 2Н), 3,98 (с, 3Н), 2,01 (д, J=7,1 Гц, 3Н). Масса: 541,8 (M⁺).

Пример 158. 2-(1-(4-Амино-3-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Соединение получили по методике, представленной выше для примера 130, заменив 3,5-диметоксифенилбороновую кислоту на 3-фтор-4-изопропоксифенилбороновую кислоту (0,209 ммоль). Коричневое твердое вещество (23 мг, 22%). Т.пл.: 218-221°C. ¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 300 М Гц): δ 8,24 (с, 1Н), 8,22 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1Н), 7,70 (м, 1Н), 7,49 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 7,44-7,30 (м, 4Н), 7,14 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,03-6,91 (м, 3Н), 6,12 (к, J=7,0 Гц, 1Н), 5,43 (с, 2Н), 4,66 (квинтет, J=6,2 Гц, 1Н), 2,00 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 1,42 (д, J=6,1 Гц, 6Н). Масса: 553,8 (M⁺).

Пример 159. 2-(1-(4-Амино-3-(6-фторпиримидин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Соединение получили по методике, представленной выше для примера 130, заменив 3,5-диметоксифенилбороновую кислоту на 6-фторпиримидин-3-илбороновую кислоту (0,209 ммоль). Коричневое твердое вещество (56,6 мг, 60%). Т.пл.: 203-206°C. ¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 300 М Гц): δ 8,57 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 8,28 (с, 1Н), 8,22 (дд, J=7,9, 1,4 Гц, 1Н), 8,16 (дт, J=7,9, 2,4 Гц, 1Н), 7,70 (м, 1Н), 7,47 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 7,43 (т, J=7,9 Гц, 1Н), 7,34 (м, 1Н), 7,15 (дд, J=8,4, 2,8 Гц, 1Н), 7,04 (м, 2Н), 6,93 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 6,13 (к, J=7,1 Гц, 1Н), 5,38 (с, 2Н), 2,02 (д, J=7,1 Гц, 3Н). Масса: 496,9 (M⁺).

Пример 160. 2-(1-(4-Амино-3-(пиримидин-5-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Соединение получили по методике, представленной выше для примера 130, заменив 3,5-диметоксифенилбороновую кислоту на пиримидин-5-илбороновую кислоту (0,209 ммоль). Коричневое твердое вещество (34 мг, 37%). Т.пл.: 207-211°C. ¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 300 М Гц): δ 9,35 (с, 1Н), 9,11 (с, 2Н), 8,32 (с, 1Н), 8,22 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1Н), 7,69 (м, 1Н), 7,48 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,43 (т, J=8,0 Гц, 1Н), 7,35 (м, 1Н), 7,06 (м, 2Н), 6,95 (д, J=9,9 Гц, 1Н), 6,15 (к, J=7,1 Гц, 1Н), 5,31 (с, 2Н), 2,03 (д, J=7,1 Гц, 3Н). Масса: 479,9 (M⁺).

Пример 161. 2-(1-(4-Амино-3-(3-(метоксиметил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Соединение получили по методике, представленной выше для примера 130, заменив 3,5-диметоксифенилбороновую кислоту на 3-(метоксиметил)фенилбороновую кислоту (0,209 ммоль). Коричневое твердое вещество (60,5 мг, 61%). Т.пл.: 167-170°C. ¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 300 М Гц): δ 8,27 (м, 2Н), 7,69-7,23 (м, 8Н), 7,04-6,94 (м, 3Н), 6,12 (к, J=7,0 Гц, 1Н), 5,41 (с, 2Н), 3,48 (с, 3Н), 2,02 (д, J=7,2 Гц, 3Н). Масса: 521,9 (M⁺).

Пример 162. 2-(1-(4-Амино-3-(6-гидроксинафталин-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Соединение получили по методике, представленной выше для примера 130, заменив 3,5-диметоксифенилбороновую кислоту на 6-гидроксинафталин-2-илбороновую кислоту (0,209 ммоль). Коричневое твердое вещество (32 мг, 31%). Т.пл.: 281-285°C. ¹Н-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 300 М Гц): δ 8,26 (с,

1H), 8,22 (дд, J=9,1, 1,4 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,81 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,72-7,65 (м, 2H), 7,51 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,42 (дт, J=8,0, 0,9 Гц, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,19 (м, 2H), 7,05 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,16 (к, J=7,1 Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 2,05 (д, J=7,1 Гц, 3H). Масса: 543,8 (M⁺).

Пример 163. 2-(1-(4-Амино-3-(3-изопропоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Соединение получили по методике, представленной выше для примера 130, заменив 3,5-диметоксифенилбороновую кислоту на 3-изопропоксифенилбороновую кислоту (0,209 ммоль). Грязновато-белое твердое вещество (65 мг, 64%). Т.пл.: 153-157°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 300 М Гц): δ 8,24 (с, 1H), 8,22 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,48 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,44 (м, 2H), 7,30 (м, 1H), 7,21 (м, 2H), 7,04-6,93 (м, 4H), 6,11 (к, J=7,1 Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 4,63 (квинтет, J=6,1 Гц, 1H), 2,02 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,37 (д, J=6,1 Гц, 6H). Масса: 535,9 (M⁺).

Пример 164. 2-(1-(4-Амино-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Соединение получили по методике, представленной выше для примера 130, заменив 3,5-диметоксифенилбороновую кислоту (или пинаколовый эфир бороновой кислоты) на 1-метил-1H-пиразол-4-илбороновую кислоты пинаколовый эфир (0,209 ммоль). Желтое полутвердое вещество (30 мг, 33%). ¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 300 М Гц): δ 8,21 (дд, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,48 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,42 (дт, J=7,1, 1,8 Гц, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,00-6,93 (м, 3H), 6,06 (к, J=7,1 Гц, 1H), 5,54 (д, J=1,3 Гц, 2H), 4,00 (с, 3H), 2,01 (д, J=7,2 Гц, 3H). Масса: 481,9 (M⁺).

Пример 165. 6-Фтор-3-(3-фторфенил)-2-(1-(4-метоксифениламино)этил)-4H-хромен-4-он.

К раствору 4-метоксанилина (0,201 г, 1,637 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавили N,N-диизопропилэтиламин (0,158 г, 1,22 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 75 (0,300 г, 0,818 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с этилацетатом 1: петролейным эфиром для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого коричневого вещества (0,105 г, выход 31%). Т.пл.: 152-156°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, DMSO-D₆, 400 М Гц): δ 7,73-7,66 (м, 3H), 7,58 (к, J=7,7 Гц, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,13 (д, J=7,6 Гц, 2H), 6,61 (д, J=8,9 Гц, 2H), 6,34 (д, J=8,9 Гц, 2H), 5,72 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,22 (к, J=6,9 Гц, 1H), 3,56 (с, 3H), 1,55 (д, J=6,8 Гц, 3H). Масса: 408,27 (M⁺+1).

Пример 166. 2-(1-(4-Хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору 6-хлор-7-деазапурин 6 (0,100 г, 0,651 ммоль) в ДМФ (4 мл) добавили карбонат цезия (0,424 г, 1,302 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 36 (0,452 г, 1,302 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,105 г, выход 38%). Т.пл.: 71-75°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 М Гц): δ 8,53 (с, 1H), 8,21 (дд, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,61 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,44-7,36 (м, 3H), 7,17-7,06 (м, 3H), 6,69 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,14 (к, J=7,2 Гц, 1H), 1,90 (д, J=7,2 Гц, 3H). Масса: 420,10 (M⁺).

Пример 167. 2-(1-(4-Хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору 4-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиримидина (0,100 г, 0,711 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавили карбонат цезия (0,463 г, 1,422 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 36 (0,495 г, 1,422 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (0,080 г, выход 27%). Т.пл.: 173-176°C. ¹H-ЯМР (δ ppm, CDCl₃, 400 М Гц): δ 8,29 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,20 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,47 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,41-7,32 (м, 2H), 7,12 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,03-6,95 (м, 3H), 6,20 (к, J=7,2 Гц, 1H), 2,02 (д, J=7,2 Гц, 3H). Масса: 419,96 (M⁺+1).

Пример 168. 2-(1-(4-Хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

К раствору 4-хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиримидина (0,100 г, 0,745 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавили карбонат цезия (0,485 г, 1,49 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 36 (0,517 г, 1,49 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,040 г, выход 13%). Т.пл.: 197-201°C. ¹H-ЯМР (δ ppm,

CDCl_3 , 400 М Гц): δ 8,21 (с, 1H), 8,19 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,66 (м, 1H), 7,50 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,41 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,327 (м, 1H), 7,03 (м, 2H), 6,90 (м, 1H), 6,05 (к, $J=7,1$ Гц, 1H), 1,95 (д, $J=7,1$ Гц, 3H). Масса: 419,87 ($M^+ + 1$).

Пример 169. 2-(1-(4-Хлор-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору 4-хлор-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидина (0,100 г, 0,653 ммоль) в ДМФ (4 мл) добавили карбонат цезия (0,425 г, 1,30 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавили промежуточное соединение 36 (0,455 г, 1,30 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,080 г, выход 29%). Т.пл.: 166-168°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, CDCl_3 , 400 М Гц): δ 8,66 (с, 1H), 8,24 (дд, $J=7,9$, 1,4 Гц, 1H), 7,86 (д, $J=3,4$ Гц, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,56 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,48 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,30 (м, 2H), 7,09 (дт, $J=8,5$, 2,0 Гц, 1H), 6,80 (д, $J=3,4$ Гц, 1H), 6,74 (м, 1H), 6,50 (к, $J=7,1$ Гц, 1H), 1,99 (д, $J=7,1$ Гц, 3H). Масса: 419,89 (M^+).

Пример 170. 2-(1-(4-Амино-3-(1,3-диметил-1Н-индазол-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору примера 57с (0,400 г, 0,758 ммоль) в ДМФ (4 мл), этаноле (2 мл) и воде (2 мл) добавили промежуточное соединение 115 (0,309 г, 1,137 ммоль) и карбонат натрия (0,241 г, 2,27 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили тетраakis трифенилфосфин палладий (0,043 г, 0,037 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,071 г, выход 17%). Т.пл.: 270-272°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$, 400 М Гц): δ 8,08 (с, 1H), 8,04 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,84 (м, 2H), 7,69 (с, 1H), 7,69 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,53 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,03-6,95 (м, 3H), 6,06 (к, $J=7,1$ Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 1,92 (д, $J=7,0$ Гц, 3H). Масса: 546,24 ($M^+ + 1$).

Пример 171. 2-(1-(4-Амино-3-(2,3-диметил-2Н-индазол-6-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

К раствору примера 57с (0,400 г, 0,758 ммоль) в ДМФ (4 мл), этаноле (2 мл) и воде (2 мл) добавили промежуточное соединение 116 (0,309 г, 1,137 ммоль) и карбонат натрия (0,241 г, 2,27 ммоль) и дегазировали систему в течение 30 мин. Под атмосферой азота добавили тетраakis трифенилфосфин палладий (0,043 г, 0,037 ммоль) и нагрели до 80°C. Через 12 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией с метанолом:дихлорметаном для получения указанного в заголовке соединения в виде грязновато-белого твердого вещества (0,100 г, выход 24%). Т.пл.: 269-274°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$, 400 М Гц): δ 8,08 (с, 1H), 8,04 (д, $J=8,0$, 1,5 Гц, 1H), 7,86 (м, 2H), 7,68 (д, $J=4,2$ Гц, 2H), 7,53 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,24 (м, 1H), 7,07-6,84 (м, 3H), 6,06 (к, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,07 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 1,92 (д, $J=7,1$ Гц, 3H). Масса: 546,03 ($M^+ + 1$).

Пример 172. 2-(1-(4-Амино-3-(6-метоксинафталин-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Соединение получили по методике, представленной выше для примера 130, заменив 3,5-диметоксифенилбороновую кислоту на 6-метоксинафталин-2-илбороновую кислоту (0,209 ммоль). Коричневое твердое вещество (44,2 мг, 42%). Т.пл.: 285-287°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, CDCl_3 , 300 М Гц): δ 8,26 (с, 1H), 8,22 (дд, $J=7,9$, 1,5 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,91 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,84 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,76 (дд, $J=8,4$, 1,7 Гц, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,50 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,42 (дт, $J=8,0$, 0,9 Гц, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,24 (м, 2H), 7,06-6,95 (м, 3H), 6,16 (к, $J=7,1$ Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 2,05 (д, $J=7,1$ Гц, 3H). Масса: 558,3 ($M^+ + 1$).

Пример 173. 2-(1-(4-Амино-3-(бензо[b]тиофен-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Соединение получили по методике, представленной выше для примера 130, заменив 3,5-диметоксифенилбороновую кислоту на бензо[b]тиофен-3-илбороновую кислоту (0,209 ммоль). Коричневое твердое вещество (22,4 мг, 22%). Т.пл.: 226-229°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, CDCl_3 , 300 М Гц): δ 8,28 (с, 1H), 8,23 (дд, $J=7,9$, 1,4 Гц, 1H), 8,01 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,99 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,48-7,37 (м, 6H), 7,11-6,99 (м, 2H), 6,19 (к, $J=7,1$ Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 2,05 (д, $J=7,1$ Гц, 3H). Масса: 534,3 ($M^+ + 1$).

Пример 174. 2-(1-(4-Амино-3-(2,4-диметокси-пиримидин-5-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-он.

Соединение получили по методике, представленной выше для примера 130, заменив 3,5-диметоксифенилбороновую кислоту на 2,4-диметокси-пиримидин-5-илбороновую кислоту (0,209 ммоль). Коричневое твердое вещество (28,2 мг, 26%). Т.пл.: 286-290°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, CDCl_3 , 300 М Гц): δ 8,25

(с, 1H), 8,22 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,87 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,75-7,65 (м, 2H), 7,50 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,42 (дт, J=8,1, 1,0 Гц, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,24 (м, 1H), 7,05-6,75 (м, 4H), 6,14 (к, J=1,2 Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 4,21 (к, J=6,9 Гц, 2H), 2,04 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,52 (т, J=6,9 Гц, 3H). Масса: 572,3 ($M^+ + 1$).

Пример 175. 2-(1-(4-Амино-3-(6-этоксинафталин-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Соединение получили по методике, представленной выше для примера 130, заменив 3,5-диметоксифенилбороновую кислоту на 6-этоксинафталин-2-илбороновую кислоту (0,209 ммоль). Коричневое твердое вещество (28,2 мг, 26%). Т.пл.: 286-290°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, CDCl_3 , 300 М Гц): δ 8,25 (с, 1H), 8,22 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,87 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,75-7,65 (м, 2H), 7,50 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,42 (дт, J=8,1, 1,0 Гц, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,24 (м, 1H), 7,05-6,75 (м, 4H), 6,14 (к, J=7,2 Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 4,21 (к, J=6,9 Гц, 2H), 2,04 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,52 (т, J=6,9 Гц, 3H). Масса: 572,3 ($M^+ + 1$).

Пример 176. 3-(4-Амино-1-(1-(3-(3-фторфенил)-4-оксо-4H-хромен-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-N-циклопропилбензамид.

Соединение получили по методике, представленной выше для примера 130, заменив 3,5-диметоксифенилбороновую кислоту на 3-(циклопропилкарбамоил)фенилбороновую кислоту (0,209 ммоль). Красновато-коричневое твердое вещество (47 мг, 44%). Т.пл.: 127-132°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, CDCl_3 , 300 М Гц): δ 8,26 (с, 1H), 8,21 (дд, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,84 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,69-7,47 (м, 4H), 7,42 (т, J=7,1 Гц, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,03-6,93 (м, 3H), 6,32 (с, 1H), 6,13 (к, J=7,1 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 2,95 (м, 1H), 2,02 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,89 (м, 2H), 0,66 (м, 2H). Масса: 561,3 ($M^+ + 1$).

Пример 177. 2-(1-(4-Амино-3-(3-(морфолин-4-карбонил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Соединение получили по методике, представленной выше для примера 130, заменив 3,5-диметоксифенилбороновую кислоту на 3-(морфолин-4-карбонил)фенилбороновую кислоту (0,209 ммоль). Коричневое твердое вещество (30 мг, 26%). Т.пл.: 104-106°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, CDCl_3 , 300 М Гц): δ 8,25 (с, 1H), 8,22 (дд, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,77-7,32 (м, 9H), 7,01 (м, 2H), 6,12 (к, J=7,2 Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 3,78-3,55 (м, 8H), 2,01 (д, J=7,1 Гц, 3H). Масса: 591,3 ($M^+ + 1$).

Пример 178. 2-(1-(4-Амино-3-(3-(дифторметокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-3-(3-фторфенил)-4H-хромен-4-он.

Соединение получили по методике, представленной выше для примера 130, заменив 3,5-диметоксифенилбороновую кислоту на 3-(дифторметокси)фенилбороновую кислоту (0,209 ммоль). Коричневое твердое вещество (56 мг, 54%). Т.пл.: 176-179°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, CDCl_3 , 300 М Гц): δ 8,26 (с, 1H), 8,22 (дд, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,55-7,32 (м, 7H), 7,05-6,93 (м, 3H), 6,12 (к, J=7,2 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 2,02 (д, J=7,1 Гц, 3H). Масса: 544,3 ($M^+ + 1$).

Пример 179. 5-(4-Амино-1-(1-(3-(3-фторфенил)-4-оксо-4H-хромен-2-ил)этил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фуран-2-карбальдегид.

Соединение получили по методике, представленной выше для примера 130, заменив 3,5-диметоксифенилбороновую кислоту на 5-формилфуран-2-илбороновую кислоту (0,209 ммоль). Желтое твердое вещество (25 мг, 27%). Т.пл.: 215-217°C. ^1H -ЯМР (δ ppm, CDCl_3 , 300 М Гц): δ 9,65 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,21 (дд, J=7,8 Гц, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,45 (м, 3H), 7,32 (м, 1H), 7,17 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,04 (м, 3H), 6,10 (к, J=7,2 Гц, 1H), 1,99 (д, J=7,1 Гц, 3H). Масса: 496,3 ($M + 1$).

Биологические анализы

Фармакологические свойства соединений настоящего изобретения могут быть подтверждены рядом фармакологических анализов. Фармакологические анализы, которые можно выполнить с соединениями настоящего изобретения и/или их фармацевтически приемлемыми солями, представлены на примерах ниже.

Анализ 1. Флуоресцентное определение ферментной киназной активности PI3 киназы.

Фосфоинозитид-3 киназы (PI3K) принадлежат к классу липид-киназ, которые играют критическую роль в регуляции некоторых ключевых клеточных процессов. PI3K способны фосфорилировать 3-гидрокси положение фосфоинозитолов, генерируя таким образом вторичные мессенджеры, участвующие в нисходящих сигнальных событиях. Анализ гомогенной флуоресценцией с временным разрешением (HTRF) позволяет обнаружить 3,4,5-трифосфат (PIP3), образованный в результате фосфорилирования фосфотидилинозита 4,5-бифосфата (PIP2) посредством изоформ PI3K, таких как α , β , γ или δ .

Активность изоформ PI3K для α , β , γ или δ была определена с использованием аналитического набора HTRF™ PI3K человека (Millipore, Billerica, MA) с модификациями. Инкубирование во всех случаях выполняли при комнатной температуре. Вкратце, 0,5 мкл 40X ингибитора (в 100% ДМСО) или 100 ДМСО добавили в каждую лунку 384-луночного черного планшета (Greiner Bio-One, Monroe, NC), содержащую смесь 14,5 мкл 1X реакционного буфера/PIP2 (10 mM MgCl_2 , 5 mM DTT, 1,38 мкМ PIP2) с ферментом или без него, и инкубировали в течение 10 мин. После первоначальной инкубации добавили 5 мкл/лунку 400 мкМ АТФ и инкубировали еще 30 мин. Реакцию оборвали добавлением 5 мкл/лунку рас-

твора для остановки реакции (Millipore, Billerica, MA). Затем добавили 5 мкл смеси для обнаружения (Millipore, Billerica, MA) в каждую лунку и инкубировали в течение 6-18 ч в темноте. Отношение HRTF измерили на микропланшет-ридере (BMG Labtech, Германия) при длине волны возбуждения 337 нм и длине волны эмиссии 665 и 620 нм со временем интегрирования 400 мкс. Данные анализировали с использованием Graphpad Prism (Graphpad software; San Diego CA) для определения IC₅₀. Процентное ингибирование рассчитали на основании значений для пустого контрольного образца и контрольного образца с ферментом. Результаты представлены в табл. 2 и 3.

Анализ 2. Селективность PI3Kδ в изоформа-специфичном анализе на клетках.

Специфичность исследуемых соединений по отношению к PI3Kδ может быть подтверждена с использованием изоформа-специфичного анализа на клетках, как показано ниже.

PI3Kα: клетки NIH-3T3 высевали в концентрации $0,5 \times 10^6$ клеток на лунку в 6-луночный планшет для тканевых культур и инкубировали в течение ночи. Полную среду заменили бессывороточной питательной средой на следующий день и добавили соединения в заданных концентрациях. Через 15 мин добавили 20 нг/мл PDGF и инкубировали еще 10 мин. Затем клетки лизировали и определили АКТ фосфорилирование по вестерн-блоттингу. Интенсивность полос рАКТ нормализовали по Актину и анализировали данные с использованием Graphpad Prism (Graphpad software; San Diego CA), и соответственно рассчитали % ингибирование исследуемых соединений по сравнению с контрольным образцом.

PI3Kβ: клетки NIH-3T3 высевали в концентрации $0,5 \times 10^6$ клеток на лунку в 6-луночный планшет для тканевых культур и инкубировали в течение ночи. Полную среду заменили бессывороточной питательной средой на следующий день и добавили соединения в заданных концентрациях. Через 15 мин добавили 5 мкМ LPA и инкубировали еще 5 мин. Затем клетки лизировали и определили АКТ фосфорилирование по вестерн-блоттингу. Интенсивность полос рАКТ нормализовали по Актину и анализировали данные с использованием Graphpad Prism (Graphpad software; San Diego CA), и соответственно рассчитали % ингибирование исследуемых соединений по сравнению с контрольным образцом.

PI3Kγ: клетки RAW высевали в концентрации 1×10^6 клеток на лунку в 6-луночный планшет для тканевых культур и инкубировали в течение ночи. Полную среду заменили бессывороточной питательной средой на следующий день, и добавили соединения в заданных концентрациях. Через 15 мин добавили 50 нг/мл c5a и инкубировали еще 10 мин. Затем клетки лизировали и определили АКТ фосфорилирование по вестерн-блоттингу. Интенсивность полос рАКТ нормализовали по Актину и анализировали данные с использованием Graphpad Prism (Graphpad software; San Diego CA), и соответственно рассчитали % ингибирование исследуемых соединений по сравнению с контрольным образцом.

PI3Kδ: специфичность соединений по отношению к PI3Kδ определили в ходе анализа IgM-индуцированной пролиферации В-клеток. Вкратце, Т-клетки получили розеткообразованием из цельной крови человека, используя RBC овец, и отделили В-клетки на градиенте Фиколл-Типак. Очищенные В-клетки высевали в концентрации $0,1 \times 10^6$ клеток на лунку в 96-луночный планшет для тканевых культур и инкубировали с заданными концентрациями исследуемых соединений в течение 30 мин. Клетки стимулировали 5 мкг/мл очищенным анти-человеческим IgM коз. Рост оценили с использованием теста восстановления красителя 3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолий бромид (МТТ) в 0 ч (перед добавлением исследуемого соединения) и через 48 ч после добавления исследуемого соединения. Поглощение считывали на приборе Fluostar Optima (BMG Labtech, Германия) при длине волны 450 нм. Данные проанализировали с использованием Graphpad Prism (Graphpad software; San Diego CA) и соответственно рассчитали % ингибирование исследуемого соединения по сравнению с контрольным образцом.

Соединения настоящего изобретения при тестировании в концентрации 1 мкМ не показали какого-либо существенного ингибирования изоформы PI3Kα.

Таблица 2

P110 δ / PI3K δ					
Соединение	% ингибирования (1 мкМ)	IC 50 нМ	Соединение	% ингибирования (1 мкМ)	IC 50 нМ
Пример 1	+	А	Пример 40	++	-
Пример 2a	-	-	Пример 41	++	-
Пример 3	+	-	Пример 42	++	А
Пример 4a	+	-	Пример 43	+	-
Пример 5	-	-	Пример 44	++	-
Пример 6	+	-	Пример 45	+	-
Пример 7	+	-	Пример 46	+	-
Пример 8	-	-	Пример 47	++	А
Пример 9	+	-	Пример 48	+	-
Пример 10	-	-	Пример 49	+	-
Пример 11	+	-	Пример 50	++	-
Пример 12	+	-	Пример 51a	++	А
Пример 13	+	-	Пример 52	+	
Пример 14	+	-	Пример 53	++	А
Пример 15	+	-	Пример 54	+	-
Пример 16	+	-	Пример 55	++	А
Пример 17a	-	-	Пример 56	+	-
Пример 18a	+	-	Пример 57	++	А
Пример 19	-	-	Пример 58	+	-
Пример 20	+	-	Пример 59	++	В
Пример 21	+	-	Пример 60	++	А
Пример 22	+	-	Пример 61	+	-
Пример 23	++	А	Пример 62	+	-
Пример 24	+	-	Пример 63	+	-
Пример 25	+	-	Пример 64	+	-
Пример 26	+	-	Пример 65	+	-
Пример 27	+	-	Пример 66a	++	А
Пример 28	+	-	Пример 67	+	-
Пример 29	+	-	Пример 68	++	А
Пример 30	+	-	Пример 69	++	-
Пример 31	++	В	Пример 70	++	-
Пример 32	++	А	Пример 71	+	-
Пример 33	+	-	Пример 72	++	А
Пример 34	++	-	Пример 73	++	-
Пример 35	+	-	Пример 74	++	А
Пример 36	+	-	Пример 75	++	-
Пример 37	+	-	Пример 76a	++	-
Пример 38	+	-	Пример 77	++	-
Пример 39	+	-			

+ Означает менее чем равное 50% ингибированию при 1 мкМ;

++ означает менее чем равное 100% ингибированию, но более чем равное 50% ингибированию при 1 мкМ;

А представляет значение IC₅₀, меньшее или равное 250 нМ;

В представляет значение IC₅₀ 250-500 нМ;

С представляет значение IC₅₀ более 500 нМ.

Таблица 2

P110 δ / P13K δ					
Соединение	% ингибирования *	IC 50 нМ	Соединение	% ингибирования*	IC 50 нМ
Пример 78	+	-	Пример 131	+	
Пример 79	++	A	Пример 132	+	
Пример 80	+	-	Пример 133	+	
Пример 81	+	-	Пример 134	+	
Пример 82	++	-	Пример 135	+	
Пример 83	++	-	Пример 136	+	
Пример 84	++	A	Пример 137	+	
Пример 85	++	-	Пример 138	-	
Пример 86a	++	-	Пример 139	+	
Пример 87	++		Пример 140	+	
Пример 88a	++	A	Пример 141	++	A
Пример 89	+		Пример 142	+	
Пример 90	+		Пример 143	+	
Пример 91	+		Пример 144	++	A
Пример 92	++		Пример 145	+	
Пример 93	++		Пример 146	++	
Пример 94	++		Пример 147	+	
Пример 95a	++	A	Пример 148	++	
Пример 96a	++		Пример 149	+	
Пример 97	++		Пример 150	+	
Пример 98	++	A	Пример 151	++	A
Пример 99	++	A	Пример 152	+	
Пример 100	++		Пример 153	+	
Пример 101	+		Пример 154	+	
Пример 102a	+		Пример 155	++	
Пример 103	++	A	Пример 156	+	

Пример 104	++	A	Пример 157	+	
Пример 105	++	A	Пример 158	++	A
Пример 106	+		Пример 159	+	
Пример 107a	+		Пример 160	+	
Пример 108	++	A	Пример 161	+	
Пример 109	++		Пример 162	++	
Пример 110	++		Пример 163	+	
Пример 111	++		Пример 164	+	
Пример 112	+		Пример 165	+	
Пример 113	++		Пример 166	+	
Пример 114	++		Пример 167	+	
Пример 115	++	A	Пример 168	+	
Пример 116	++	-	Пример 169	+	
Пример 117	++		Пример 170	++	
Пример 118	+		Пример 171	+	
Пример 119	+		Пример 172	+	
Пример 120a	++		Пример 173	++	
Пример 121a	++		Пример 174	-	
Пример 122	+		Пример 175	-	
Пример 123	+		Пример 176	+	
Пример 124	+		Пример 177	+	
Пример 125	+		Пример 178	++	
Пример 126a	+		Пример 179	++	
Пример 127a	+				
Пример 128	-	A			
Пример 129	-	C			
Пример 130	+				

+ Означает менее чем равное 50% ингибированию при 1 мкМ;

++ означает менее чем равное 100% ингибированию, но более чем равное 50% ингибированию при 1 мкМ;

A представляет значение IC_{50} , меньшее или равное 250 нМ;

B представляет значение IC_{50} 250-500 нМ;

C представляет значение IC_{50} более 500 нМ;

* при 0,3 мкМ.

Таблица 3

Соединение	% ингибирования (1 мкМ)			Соединение	% ингибирования (1 мкМ)		
	P110α	P110β	P110γ		P110α	P110β	P110γ
Пример 1	+	+	-	Пример 46	-	-	-
Пример 2	-	-	-	Пример 47	+	++	++
Пример 3	-	-	-	Пример 48	-	-	-
Пример 4	-	-	-	Пример 49	-	-	-
Пример 5	-	-	-	Пример 50	-	-	-
Пример 6	-	-	-	Пример 51	+	+++	+
Пример 7	-	-	-	Пример 52	-	-	-
Пример 8	-	-	-	Пример 53	+	+++	+
Пример 9	-	-	-	Пример 54	-	-	-
Пример 10	+	+	-	Пример 55	+	+	+++
Пример 11	-	-	-	Пример 56	-	-	-
Пример 12	-	-	-	Пример 57	+	++	-
Пример 13	-	-	-	Пример 58	-	-	-
Пример 14	-	-	-	Пример 59	-	-	-
Пример 15	-	-	-	Пример 60	-	-	-
Пример 16	-	-	-	Пример 61	-	-	-
Пример 17	-	+	-	Пример 62	-	-	-
Пример 18	-	-	-	Пример 63	-	-	-
Пример 19	-	-	-	Пример 64	-	-	-
Пример 20	-	-	-	Пример 65	-	-	-
Пример 21	-	-	-	Пример 66	-	-	-
Пример 22	-	-	-	Пример 67	-	-	-
Пример 23	+	+	-	Пример 68	+	++	+

Пример 24	-	-	-	Пример 69	-	-	-
Пример 25	-	-	-	Пример 70	-	-	-
Пример 26	-	-	-	Пример 71	-	-	-
Пример 27	-	-	-	Пример 72	-	-	-
Пример 28	-	-	-	Пример 73	-	-	-
Пример 29	-	-	-	Пример 74	-	++	++
Пример 30	-	-	-	Пример 75	-	-	-
Пример 31	-	-	-	Пример 76	-	-	-
Пример 32	+	+	+	Пример 77	-	-	-
Пример 33	-	-	-	Пример 78	-	-	-
Пример 34	-	-	-	Пример 79	+	++	++
Пример 35	-	-	-	Пример 80	-	-	-
Пример 36	-	-	-	Пример 81	-	-	-
Пример 37	-	-	-	Пример 82	-	-	-
Пример 38	-	-	-	Пример 83	-	-	-
Пример 39	-	-	-	Пример 84	+	+	-
Пример 40	-	-	-	Пример 85	++	++	-
Пример 41	-	-	-	Пример 86			
Пример 42	+	++	+	Пример 87			
Пример 43	-	-	-	Пример 88			
Пример 44	-	-	-	Пример 89			
Пример 45	-	-	-	Пример 90			
Пример 91				Пример 128	+	+	++
Пример 92				Пример 129	-	++	-
Пример 93				Пример 130	+	+	-
Пример 94				Пример 131	++	+	-
Пример 95				Пример 132			
Пример 96				Пример 133	+	+++	-
Пример 97				Пример 134	-	++	-
Пример 98				Пример 135	-	++	-
Пример 99				Пример 136	-	++	-
Пример 100				Пример 137	-	++	-
Пример 101				Пример 138	-	++	-
Пример 102				Пример 139	-	++	++

Пример 103				Пример 140	-	++	++
Пример 104				Пример 141	-	++	+++
Пример 105	-	+++	+++	Пример 142	-	++	+
Пример 106	-	+	++	Пример 143	-	++	+
Пример 107				Пример 144	-	+++	-
Пример 108	-	++	+++	Пример 145	-	++	-
Пример 109	+	+	++	Пример 146		+	-
Пример 110	-	+	+++	Пример 147		++	-
Пример 111	+	+	+++	Пример 148		+++	-
Пример 112	+	+	-	Пример 149		++	-
Пример 113	-	+	-	Пример 150		++	
Пример 114	-	+	-	Пример 151		++	
Пример 115	+	+	-	Пример 152		+	
Пример 116	+	+	-	Пример 153		+	
Пример 117	-	+	-	Пример 154		+	
Пример 118	+	++	-	Пример 155		+	
Пример 119	+	+	-	Пример 156		++	
Пример 120	+	+	-	Пример 157		-	
Пример 121				Пример 158			
Пример 122	-	+++	-	Пример 159			
Пример 123	-	+	-	Пример 160			
Пример 124	+	+	-	Пример 161			
Пример 125	+	+	-	Пример 162			
Пример 126	-	+	-	Пример 163			
Пример 127	-	+++	-	Пример 164			
Пример 165				Пример 166			
Пример 167				Пример 168			
Пример 169				Пример 170			
Пример 171				Пример 172			
Пример 173				Пример 174			
Пример 175				Пример 176			
Пример 177				Пример 178			
Пример 179							

+ Означает менее чем равное 25% ингибированию при 1 мкМ;

++ означает менее чем равное 50% ингибированию, но более чем равное 25% при 1 мкМ;

+++ означает менее чем равное 100% ингибированию, но более чем равное 50% при 1 мкМ.

Анализ 3. Анализ клеточной пролиферации *in vitro* в лейкоэмических клеточных линиях.

Анализ ингибирования роста выполняли с использованием 10% дополненной среды FBS. Клетки высевали в концентрации 5000-20000 клеток/лунку в 96-луночный планшет. Исследуемые соединения в диапазоне концентраций от 0,01 до 10000 нМ добавили через 24 ч. Рост оценили с использованием теста восстановления красителя 3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолий бромида (МТТ) в 0 ч (до добавления исследуемого соединения) и через 48 ч после добавления исследуемого соединения. Поглощение считывали на приборе Fluostar Optima (BMG Labtech, Германия) при длине волны 450 нм. Данные проанализировали с использованием Graphpad Prism и соответственно рассчитали % ингибирование исследуемого соединения по сравнению с контрольным образцом. Примеры соединений настоящего изобретения, исследуемые при @1 мкМ в клеточных линиях THP-1; DLBCL; HL-60; MDA-MB-468; RPMI8226 и TOLEDO, продемонстрировали от 20 до 80% ингибирования.

Анализ 4. Определение цитотоксичности в лейкоэмических клеточных линиях.

Цитотоксичность исследуемых соединений определили с использованием аналитического набора лактат дегидрогеназы (Cayman Chemicals, MI) по инструкциям производителя с небольшими изменениями. Вкратце, 20000 клеток/лунку в полной среде RPMI-1640 высевали в 96-луночный культуральный тканевый планшет и инкубировали в течение ночи при 37°C и 5% CO₂. В лунки добавили ингибиторы при заданных концентрациях в трех экземплярах. В качестве позитивного контроля использовали доксору-

бицин и/или 1% Тритон-Х. Через 48 ч среду удалили и проанализировали на лактат дегидрогеназу колориметрическим анализом. Оптическую плотность измерили на микропланшет-ридере (BMG Labtech., Германия) при 490 нМ. Данные анализировали с использованием Graphpad Prism (Graphpad software; San Diego CA).

Результаты.

Было установлено, что соединения примеров настоящего изобретения являются нетоксичными при исследуемой концентрации 10 мкМ.

Анализ 5. Ингибирование сигналинга PI3K δ в базофилах цельной крови человека.

Сигналинг PI3K δ в базофилах, проявленных изменением экспрессии CD63, индуцированной анти-Fc ϵ R1, является полезным фармакодинамическим маркером, определенным с использованием набора Flow2CAST® (Buhlmann Laboratories, Швейцария). Вкратце, он включает следующие этапы:

перемешивание анти-коагулированного образца крови переворачиванием пробирки для венопункции несколько раз;

подготовка чистых и не содержащих пирогенных веществ 3,5 мл полипропиленовых или полистирольных пробирок, пригодных для измерений поточной цитометрии;

добавление 49 мкл цельной крови пациента в каждую пробирку;

добавление 1 мкл 10% ДМСО (фон) или соединения (10% ДМСО) во вспомогательные пробирки и аккуратное перемешивание. Инкубирование при комнатной температуре в течение 15 мин;

отбор пипеткой 50 мкл стимулирующего буфера (фон) или анти-Fc ϵ R1 Ab в каждую пробирку;

добавление 100 мкл стимулирующего буфера в каждую пробирку;

осторожное перемешивание. Добавление 20 мкл окрашивающего реагента (смесь 1:1 FITC-CD63 и PE-CCR3) в каждую пробирку;

осторожное перемешивание, закрывание пробирок и инкубация в течение 15 мин при 37°C на водяной бане (использование инкубатора увеличит время инкубации примерно на 10 мин из-за менее эффективной теплопередачи);

добавление 2 мл предварительно нагретого (18-28°C) лизирующего реагента в каждую пробирку, осторожное перемешивание;

инкубирование в течение 5-10 мин при 18-28°C;

центрифугирование пробирок в течение 5 мин при 500×g;

декантация надосадочной жидкости с использованием блоттинг-бумаги;

повторное суспендирование клеточных гранул в 300-800 мкл промывочного буфера;

осторожное перемешивание на вортексе и сбор данных на поточном цитометре в течение одного дня;

процент положительных клеток CD3 в ограниченной популяции базофилов определяется в различных обрабатываемых группах и нормализуется по контрольному образцу с носителем;

Анализ 6. Ингибирование апоптоза в лейкемических клеточных линиях.

Апоптозы в лейкемических клетках определили с использованием набора Caspase 3 (Millipore, США) in situ, как показано ниже:

высеяли лейкемические клетки при плотности 1×10^6 клеток на лунку в 6-луночный планшет;

добавили исследуемое соединение/ДМСО в заданных концентрациях;

инкубировали планшет в течение 24 ч при 37°C в инкубаторе с 5% CO₂;

собрали клетки в 2-мл пробирку для центрифугирования;

добавили 1,6 мкл свежеприготовленного 5X реагента FLICA и смешали клетки легким постукиванием по пробирке;

инкубировали пробирки в течение 1 ч при 37°C под 5% CO₂;

добавили 2 мл 1X промывочного буфера в каждую пробирку и перемешали;

центрифугировали клетки при <400×g в течение 5 мин при комнатной температуре;

осторожно удалили и отбросили надосадочную жидкость, и аккуратно перемешали на вортексе клеточные гранулы для разрушения возможных склеек клеток с клетками;

повторно суспендировали клеточные гранулы в 300 мкл 1X промывочного буфера;

поместили 100 мкл каждой клеточной суспензии в каждую из двух лунок черного микротитровального планшета. Следует избегать образования пузырьков;

считали абсорбцию каждой микролунки, используя длину волны возбуждения 490 нм и длину волны эмиссии 520 нм;

рассчитали процентное увеличение активности каспазы-3, обнаруженное по увеличению флуоресценции по сравнению с контрольным пустым образцом.

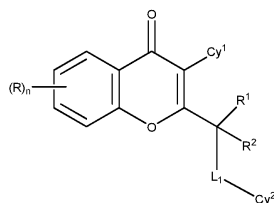
Несмотря на то что настоящее изобретение было описано со ссылкой на конкретные варианты, следует понимать, что эти варианты только иллюстрируют принципы и применение настоящего изобретения. Поэтому следует понимать, что могут быть сделаны многочисленные модификации иллюстративных вариантов, и что могут быть разработаны другие схемы без отклонения от общей идеи и в рамках настоящего изобретения, как описано выше. Подразумевается, что приложенная формула изобретения

определяет границы настоящего изобретения, и таким образом охватываются способы и структуры в этой формуле, а также их эквиваленты.

Все публикации, патенты и/или заявки на патенты, цитируемые в этом описании, являются включенными в настоящую заявку путем ссылки в том же объеме, как если бы каждая отдельная публикация или заявка на патент были бы указаны конкретно и отдельно для включения путем ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R в каждом случае независимо выбран из водорода, галогена, $-OR^a$ или замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила;

R^1 и R^2 могут быть одинаковыми или различными и независимо выбраны из водорода, галогена и замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила;

Cy^1 представляет собой моноциклический замещенный или незамещенный C_{6-12} арил;

Cy^2 выбран из замещенного или незамещенного C_{6-12} арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

L_1 представляет собой $-S(=O)_q-$ или $-NR^a-$;

R^a в каждом случае представляет собой водород или замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил;

n является целым числом от 1 до 4 и

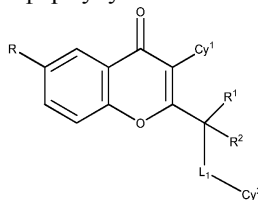
q равен 0, 1 или 2;

причем термин "замещенный" относится к замещению любым из или любой комбинацией следующих заместителей, которые независимо выбраны из гидроксигруппы, галогена, карбоксила, циано, нитро, оксо ($=O$), тио ($=S$), (C_{1-8}) алкила, (C_{1-8}) алкокси, (C_{2-10}) алкенила, (C_{2-12}) алкинила, (C_{6-20}) арила, (C_{6-20}) арил(C_{1-8})алкила, (C_{3-12}) циклоалкила, (C_{3-12}) циклоалкил(C_{1-8})алкила, (C_{3-8}) циклоалкенила, (C_{3-8}) циклоалкенил(C_{1-8})алкила, гетероарила, гетероарил(C_{1-8})алкила, гетероцикла, гетероцикл(C_{1-8})алкила, гуанидина, $-COOR^x$, $-C(O)R^x$, $-C(S)R^x$, $-C(O)NR^xR^y$, $-C(O)ONR^xR^y$, $-NR^yR^z$, $-NR^xCONR^yR^z$, $-N(R^x)SOR^y$, $-N(R^x)SO_2R^y$, $-(=N-N(R^x)R^y)$, $-NR^xC(O)OR^y$, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(O)R^y$, $-NR^xC(S)R^y$, $-NR^xC(S)NR^yR^z$, $-SONR^xR^y$, $-SO_2NR^xR^y$, $-OR^x$, $-OR^xC(O)NR^yR^z$, $-OR^xC(O)OR^y$, $-OC(O)R^x$, $-OC(O)NR^xR^y$, $-R^xNR^yC(O)R^z$, $-R^xOR^y$, $-R^xC(O)OR^y$, $-R^xC(O)NR^yR^z$, $-R^xC(O)R^x$, $-R^xOC(O)R^y$, $-SR^x$, $-SOR^x$, $-SO_2R^x$ и $-ONO_2$, где (i) R^x , R^y и R^z в каждой из вышеперечисленных групп выбраны из водорода, (C_{1-8}) алкила, (C_{1-8}) алкокси, (C_{2-10}) алкенила, (C_{2-12}) алкинила, (C_{6-20}) арила, (C_{6-20}) арил(C_{1-8})алкила, (C_{3-12}) циклоалкила, (C_{3-12}) циклоалкил(C_{1-8})алкила, (C_{3-8}) циклоалкенила, amino, гетероарила, гетероарил(C_{1-8})алкила, гетероцикла или гетероцикл(C_{1-8})алкила, или любые два из R^x , R^y и R^z могут быть объединены с образованием насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое может включать один или более гетероатомов, независимо выбранных из O, S и NR^x, где R^x представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

"гетероарил" относится к 5-14-членному ароматическому кольцу, имеющему один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S; и

"гетероцикл" относится к 3-15-членному неароматическому кольцу, имеющему один или более атомов, выбранных из N, O и S.

2. Соединение по п.1, которое имеет формулу



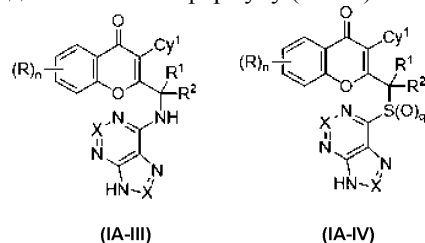
(I-A)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R, Cy^1 , R^1 , R^2 и L_1 являются такими, как определено в п.1; и

Cy^2 выбран из замещенного или незамещенного гетероарила.

3. Соединение по п.1, где соединение имеет формулу (IA-III) или (IA-IV)



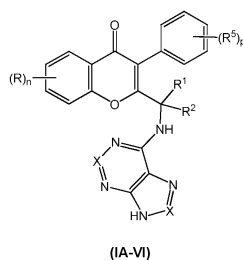
или его фармацевтически приемлемая соль, где

R, Cy¹, R¹, R² и L₁ являются такими, как определено в п.1;

X в каждом случае независимо выбран из CR³ или N и

R³ в каждом случае независимо выбран из водорода, гидрокси, галогена, карбоксила, циано, нитро, замещенного или незамещенного (C₁₋₈)алкила, замещенного или незамещенного (C₁₋₈)алкокси, замещенного или незамещенного (C₂₋₆)алкенила, замещенного или незамещенного (C₂₋₆)алкинила, замещенного или незамещенного (C₆₋₁₂)арила, замещенного или незамещенного (C₆₋₁₂)арил(C₁₋₈)алкила, замещенного или незамещенного (C₃₋₈)циклоалкила, замещенного или незамещенного (C₃₋₈)циклоалкил(C₁₋₈)алкила, замещенного или незамещенного (C₃₋₈)циклоалкенил(C₁₋₈)алкила, замещенного или незамещенного (C₃₋₈)циклоалкенила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного гетероарил(C₁₋₈)алкила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного гетероциклил(C₁₋₈)алкила, замещенного или незамещенного гуанидина, -COOR^x, -C(O)R^x, -C(S)R^x, -C(O)NR^xR^y, -C(O)ONR^xR^y, -NR^yR^z, -NR^xCONR^yR^z, -N(R^x)SOR^y, -N(R^x)SO₂R^y, -(=N-N(R^x)R^y), -NR^xC(O)OR^y, -NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -NR^xC(S)R^y, -NR^xC(S)NR^yR^z, -SONR^xR^y, -SO₂NR^xR^y, -OR^x, -OR^xC(O)NR^yR^z, -OR^xC(O)OR^y, -OC(O)R^x, -OC(O)NR^xR^y, -R^xNR^yC(O)R^z, -R^xOR^y, -R^xC(O)OR^y, -R^xC(O)NR^yR^z, -R^xC(O)R^x, -R^xOC(O)R^y, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x и -ONO₂, где R^x, R^y и R^z в каждой из вышеперечисленных групп могут быть водородом, замещенным или незамещенным (C₁₋₈)алкилом, замещенным или незамещенным (C₁₋₈)алкокси, замещенным или незамещенным (C₂₋₆)алкенилом, замещенным или незамещенным (C₂₋₆)алкинилом, замещенным или незамещенным (C₆₋₁₂)арилом, замещенным или незамещенным (C₆₋₁₂)арил(C₁₋₈)алкилом, замещенным или незамещенным (C₃₋₈)циклоалкилом, замещенным или незамещенным (C₃₋₈)циклоалкил(C₁₋₈)алкилом, замещенным или незамещенным (C₃₋₈)циклоалкенилом, замещенным или незамещенным гетероарилом, замещенным или незамещенным гетероарил(C₁₋₈)алкилом, замещенным или незамещенным гетероциклилом, замещенным или незамещенным гетероциклил(C₁₋₈)алкилом или замещенным или незамещенным амино, или любые два из R^x, R^y и R^z могут быть объединены с образованием замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое может включать один или более гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или различными и выбраны из O, NR^x или S (где R^x может быть водородом или замещенным или незамещенным C₁₋₆ алкилом).

4. Соединение формулы (IA-VI)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R в каждом случае независимо выбран из водорода, галогена, -OR^a или замещенного или незамещенного C₁₋₆ алкила;

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

X в каждом случае независимо выбран из CR³ или N и

R³ в каждом случае независимо выбран из водорода, гидрокси, галогена, карбоксила, циано, нитро, замещенного или незамещенного (C₁₋₆)алкила, замещенного или незамещенного (C₁₋₈)алкокси, замещенного или незамещенного (C₂₋₆)алкенила, замещенного или незамещенного (C₂₋₆)алкинила, замещенного или незамещенного (C₆₋₁₂)арила, замещенного или незамещенного (C₆₋₁₂)арил(C₁₋₈)алкила, замещенного или незамещенного (C₃₋₈)циклоалкила, замещенного или незамещенного (C₃₋₈)циклоалкил(C₁₋₈)алкила, замещенного или незамещенного (C₃₋₈)циклоалкенил(C₁₋₈)алкила, замещенного или незамещенного (C₃₋₈)циклоалкенила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного гетероарил(C₁₋₈)алкила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного гетероциклил(C₁₋₈)алкила, замещенного или незамещенного гуанидина, -COOR^x, -C(O)R^x, -C(S)R^x,

$-C(O)NR^xR^y$, $-C(O)ONR^xR^y$, $-NR^yR^z$, $-NR^xCONR^yR^z$, $-N(R^x)SOR^y$, $-N(R^x)SO_2R^y$, $-(=N-N(R^x)R^y)$, $-NR^xC(O)OR^y$, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(O)R^y$, $-NR^xC(S)R^y$, $-NR^xC(S)NR^yR^z$, $-SONR^xR^y$, $-SO_2NR^xR^y$, $-OR^x$, $-OR^xC(O)NR^yR^z$, $-OR^xC(O)OR^y$, $-OC(O)R^x$, $-OC(O)NR^xR^y$, $-R^xNR^yC(O)R^z$, $-R^xOR^y$, $-R^xC(O)OR^y$, $-R^xC(O)NR^yR^z$, $-R^xC(O)R^x$, $-R^xOC(O)R^y$, $-SR^x$, $-SOR^x$, $-SO_2R^x$ и $-ONO_2$, где R^x , R^y и R^z в каждой из вышеперечисленных групп могут быть водородом, замещенным или незамещенным (C_{1-8})алкилом, замещенным или незамещенным (C_{1-8})алкокси, замещенным или незамещенным (C_{2-6})алкенилом, замещенным или незамещенным (C_{2-6})алкинилом, замещенным или незамещенным (C_{6-12})арилом, замещенным или незамещенным (C_{6-12})арил(C_{1-8})алкилом, замещенным или незамещенным (C_{3-8})циклоалкилом, замещенным или незамещенным (C_{3-8})циклоалкил(C_{1-8})алкилом, замещенным или незамещенным (C_{3-8})циклоалкенилом, замещенным или незамещенным гетероарилом, замещенным или незамещенным гетероарил(C_{1-8})алкилом, замещенным или незамещенным гетероциклилом, замещенным или незамещенным гетероциклил(C_{1-8})алкилом или замещенным или незамещенным амино, или любые два из R^x , R^y и R^z могут быть объединены с образованием замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое может включать один или более гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или различными и выбраны из O, NR^x или S (где R^x может быть водородом или замещенным или незамещенным (C_{1-6})алкилом);

в каждом случае R^5 является водородом, C_{1-6} алкилом или галогеном;

n равен 0, 1, 2, 3 или 4 и

p равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

причем термин "замещенный" относится к замещению любым из или любой комбинацией следующих заместителей, которые независимо выбраны из гидроксид, галогена, карбоксила, циано, нитро, оксо ($=O$), тио ($=S$), (C_{1-8})алкила, (C_{1-8})алкокси, (C_{2-10})алкенила, (C_{2-12})алкинила, (C_{6-20})арила, (C_{6-20})арил(C_{1-8})алкила, (C_{3-12})циклоалкила, (C_{3-12})циклоалкил(C_{1-8})алкила, (C_{3-8})циклоалкенила, (C_{3-8})циклоалкенил(C_{1-8})алкила, гетероарила, гетероарил(C_{1-8})алкила, гетероциклила, гетероциклил(C_{1-8})алкила, гуанидина, $-COOR^x$, $-C(O)R^x$, $-C(S)R^x$, $-C(O)NR^xR^y$, $-C(O)ONR^xR^y$, $-NR^yR^z$, $-NR^xCONR^yR^z$, $-N(R^x)SOR^y$, $-N(R^x)SO_2R^y$, $-(=N-N(R^x)R^y)$, $-NR^xC(O)OR^y$, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(O)R^y$, $-NR^xC(S)R^y$, $-NR^xC(S)NR^yR^z$, $-SONR^xR^y$, $-SO_2NR^xR^y$, $-OR^x$, $-OR^xC(O)NR^yR^z$, $-OR^xC(O)OR^y$, $-OC(O)R^x$, $-OC(O)NR^xR^y$, $-R^xNR^yC(O)R^z$, $-R^xOR^y$, $-R^xC(O)OR^y$, $-R^xC(O)NR^yR^z$, $-R^xC(O)R^x$, $-R^xOC(O)R^y$, $-SR^x$, $-SOR^x$, $-SO_2R^x$ и $-ONO_2$, где (i) R^x , R^y и R^z в каждой из вышеперечисленных групп выбраны из водорода, (C_{1-8})алкила, (C_{1-8})алкокси, (C_{2-10})алкенила, (C_{2-12})алкинила, (C_{6-20})арила, (C_{6-20})арил(C_{1-8})алкила, (C_{3-12})циклоалкила, (C_{3-12})циклоалкил(C_{1-8})алкила, (C_{3-8})циклоалкенила, амина, гетероарила, гетероарил(C_{1-8})алкила, гетероциклила или гетероциклил(C_{1-8})алкила, или любые два из R^x , R^y и R^z могут быть объединены с образованием насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое может включать один или более гетероатомов, независимо выбранных из O, S и NR^x , где R^x представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

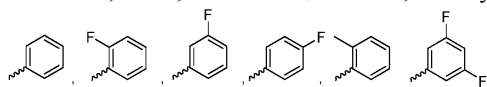
"гетероарил" относится к 5-14-членному ароматическому кольцу, имеющему один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S; и

"гетероциклил" относится к 3-15-членному неароматическому кольцу, имеющему один или более атомов, выбранных из N, O и S.

5. Соединение по любому из пп.1-4, отличающееся тем, что R является водородом, галогеном, замещенным или незамещенным C_{1-6} алкилом или OR^a .

6. Соединение по п.5, отличающееся тем, что R^a является C_{1-6} алкилом.

7. Соединение по любому из пп.1-3, 5 и 6, отличающееся тем, что Cu^1 выбран из

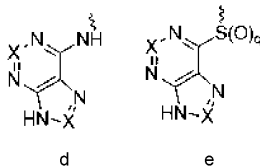


8. Соединение по любому из пп.1-7, отличающееся тем, что R^1 и R^2 представляют собой водород или замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил.

9. Соединение по любому из пп.1-3, 5-7 и 8, отличающееся тем, что L_1 выбран из $S(=O)_q$ - и $-NR^a$.

10. Соединение по п.9, отличающееся тем, что q равен 0.

11. Соединение по п.1, отличающееся тем, что L_1-Cu^2 представляет собой



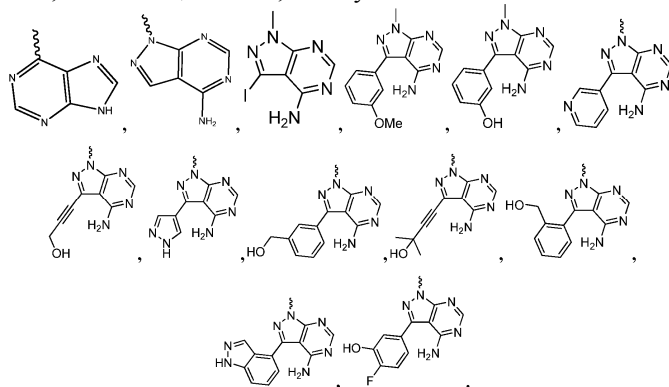
где X является CR^3 и

R^3 независимо выбран из водорода, гидроксид, галогена, карбоксила, циано, нитро, замещенного или незамещенного (C_{1-8})алкила, замещенного или незамещенного (C_{1-8})алкокси, замещенного или незамещенного (C_{2-6})алкенила, замещенного или незамещенного (C_{2-6})алкинила, замещенного или незамещенного (C_{6-12})арила, замещенного или незамещенного (C_{6-12})арил(C_{1-8})алкила, замещенного или незамещенного (C_{3-8})циклоалкила, замещенного или незамещенного (C_{3-8})циклоалкенила, замещенного или неза-

мещенного (C₆₋₁₂)арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного гетероцикл(С₁₋₈)алкила, замещенного или незамещенного гетероарил(С₁₋₈)алкила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного гуанидина, -COOR^x, -C(O)R^x, -C(S)R^x, -C(O)NR^yR^z, -C(O)ONR^xR^y, -NR^yR^z, -NR^xCONR^yR^z, -N(R^x)SOR^y, -N(R^x)SO₂R^y, -(=N-N(R^x)R^y), -NR^xC(O)OR^y, -NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -NR^xC(S)R^y, -NR^xC(S)NR^yR^z, -SONR^xR^y, -SO₂NR^xR^y, -OR^x, -OR^xC(O)NR^yR^z, -OR^xC(O)OR^y, -OC(O)R^x, -OC(O)NR^xR^y, -R^xNR^yC(O)R^z, -R^xOR^y, -R^xC(O)OR^y, -R^xC(O)NR^yR^z, -R^xC(O)R^y, -R^xOC(O)R^y, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x и -ONO₂, где R^x, R^y и R^z в каждой из вышеперечисленных групп могут быть водородом, замещенным или незамещенным (C₁₋₈)алкилом, замещенным или незамещенным (C₁₋₈)алкокси, замещенным или незамещенным (C₂₋₆)алкенилом, замещенным или незамещенным (C₂₋₆)алкинилом, замещенным или незамещенным (C₆₋₁₂)арилом, замещенным или незамещенным (C₆₋₁₂)арил(С₁₋₈)алкилом, замещенным или незамещенным (C₃₋₈)циклоалкилом, замещенным или незамещенным (C₃₋₈)циклоалкенилом, замещенным или незамещенным амино, замещенным или незамещенным (C₆₋₁₂)арилом, замещенным или незамещенным гетероарилом, замещенным гетероцикл(С₁₋₈)алкилом, замещенным или незамещенным гетероарил(С₁₋₈)алкилом или замещенным или незамещенным гетероциклилом, или любые два из R^x, R^y и R^z могут быть объединены с образованием замещенного или незамещенного насыщенного или ненасыщенного 3-10-членного кольца, которое может включать один или более гетероатомов, которые могут быть одинаковыми или различными, и выбраны из O, NR^x или S; и

q равен 0, 1 или 2.

12. Соединение по п.1, отличающееся тем, что Су² является



13. Соединение по п.3 или 4, отличающееся тем, что X является CR³ и в каждом случае R³ независимо является водородом, галогеном, гидроксиллом или NH₂.

14. Соединение по п.13, отличающееся тем, что R³ является водородом.

15. Соединение, выбранное из

- 2-((9Н-пурин-6-илтио)метил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- 2-[(9Н-пурин-6-илтио)метил]-6-бром-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- 2-(1-(9Н-пурин-6-илтио)этил)-6-бром-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- (S)-2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-6-бром-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- 2-((9Н-пурин-6-иламино)метил)-6-бром-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- 2-((9Н-пурин-6-иламино)метил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- 2-((9Н-пурин-6-иламино)метил)-3-(2-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-((9Н-пурин-6-иламино)метил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- (S)-2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- (S)-2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- (S)-2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-6-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- (S)-2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- (S)-2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-((9Н-пурин-6-иламино)метил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 2-((9Н-пурин-6-иламино)метил)-6-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
- (R)-2-(1-(9Н-пурин-6-иламино)этил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
- 6-фтор-(3-(3-фторфенил)-2-(1-(4-метоксифениламино)этил))-4Н-хромен-4-она

и их фармацевтически приемлемых солей.

16. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания, нарушения или состояния, на которое оказывает положительное влияние ингибирование каталитической активности фосфоинозитид 3-киназы (PI3 киназы), содержащая соединение по любому из пп.1-15 и фармацевтически приемлемый носитель.

17. Применение соединения по любому из пп.1-15 для получения лекарственного средства для лечения пролиферативного заболевания и нарушений или состояний, связанных с пролиферативным заболеванием.

18. Применение по п.17, отличающееся тем, что пролиферативное заболевание представляет собой

рак.

19. Применение по п.17, отличающееся тем, что указанное заболевание, нарушение или состояние выбрано из гемопоэтических опухолей лимфоидной линии; гемопоэтических опухолей миелоидной линии; карциномы мочевого пузыря, карциномы молочной железы, карциномы толстой кишки, карциномы почек, карциномы печени, карциномы легких, мелкоклеточного рака легких, рака пищевода, рака желчного пузыря, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака желудка, рака шейки матки, рака щитовидной железы, рака простаты, рака кожи, плоскоклеточного рака, опухолей мезенхимального происхождения, опухолей центральной и периферической нервной системы, фолликулярного рака щитовидной железы, саркомы Капоши или множественной миеломы.

20. Применение по п.17, отличающееся тем, что указанное заболевание, нарушение или состояние выбрано из лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), острого лимфоцитарного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, промиелоцитарного лейкоза, В-клеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, лимфомы волосковых клеток и лимфомы Беркитта; хронического миелогенного лейкоза, миелодиспластического синдрома, фибросаркомы, рабдомиосаркомы, астроцитомы, нейробластомы, глиомы, шванномы, меланомы, семиномы, тератокарциномы, остеосаркомы, пигментной ксенодеромы, кератоакантомы, вялотекущей множественной миеломы, несекреторной миеломы, остеосклеротической миеломы, лейкоза плазматических клеток, одиночной плазмоцитомы, экстрамедуллярной плазмоцитомы, острого миелоидного лейкоза (AML); множественной миеломы (MM), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL) и вялотекущей неходжкинской лимфомы (I-NHL).

21. Соединение, выбранное из

6-бром-2-метил-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
 6-бром-2-(бромметил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
 2-(бромметил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
 6-бром-3-(4-фторфенил)-2-метил-4Н-хромен-4-она;
 6-бром-2-(бромметил)-3-(4-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 3-(4-фторфенил)-2-метил-4Н-хромен-4-она;
 2-(бромметил)-3-(4-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 6-бром-2-метил-3-о-толил-4Н-хромен-4-она;
 6-бром-2-(бромметил)-3-о-толил-4Н-хромен-4-она;
 6-бром-2-этил-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
 6-бром-2-(1-бромэтил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
 (S)-трет-бутил 1-(6-бром-4-оксо-3-фенил-4Н-хромен-2-ил)этилкарбамата;
 (S)-2-(1-аминоэтил)-6-бром-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
 трет-бутил (6-бром-4-оксо-3-фенил-4Н-хромен-2-ил)метилкарбамата;
 2-(аминометил)-6-бром-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
 2-(бромметил)-6-метокси-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
 6-бром-2-этил-3-(2-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 6-бром-2-(1-бромэтил)-3-(2-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 6-бром-3-(2-фторфенил)-2-метил-4Н-хромен-4-она;
 6-бром-2-(бромметил)-3-(2-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 2-(1-бромэтил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
 6-бром-3-фенил-2-пропил-4Н-хромен-4-она;
 3-фенил-2-пропил-4Н-хромен-4-она;
 2-(1-бромпропил)-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
 6-бром-2-этил-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 2-этил-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 2-(1-бромэтил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 3-(2-фторфенил)-2-метил-4Н-хромен-4-она;
 2-(бромметил)-3-(2-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 2-этил-3-(2-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 2-(1-бромэтил)-3-(2-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 6-бром-3-(2-фторфенил)-2-пропил-4Н-хромен-4-она;
 3-(2-фторфенил)-2-пропил-4Н-хромен-4-она;
 2-(1-бромпропил)-3-(2-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 6-бром-3-(3-фторфенил)-2-пропил-4Н-хромен-4-она;
 3-(3-фторфенил)-2-пропил-4Н-хромен-4-она;
 2-(1-бромпропил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 6-бром-3-(4-фторфенил)-2-пропил-4Н-хромен-4-она;
 3-(4-фторфенил)-2-пропил-4Н-хромен-4-она;
 2-(1-бромпропил)-3-(4-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 6-фтор-3-фенил-2-пропил-4Н-хромен-4-она;

2-(1-бромпропил)-6-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
 6-бром-2-этил-3-(4-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 2-этил-3-(4-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 2-(1-бромэтил)-3-(4-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 2-этил-6-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
 2-(1-бромэтил)-6-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
 6-бром-2-этил-3-о-толил-4Н-хромен-4-она;
 2-этил-3-о-толил-4Н-хромен-4-она;
 трет-бутил (3-(2-фторфенил)-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)метилкарбамата;
 2-(аминометил)-3-(2-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 2-этил-6-фтор-3-(2-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 2-(1-бромэтил)-6-фтор-3-(2-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 3-(3,5-дифторфенил)-2-этил-4Н-хромен-4-она;
 2-(1-бромэтил)-3-(3,5-дифторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 2-этил-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 2-(1-бромэтил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 3-(3-фторфенил)-2-метил-4Н-хромен-4-она;
 2-(бромметил)-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она;
 6-фтор-2-метил-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
 2-(бромметил)-6-фтор-3-фенил-4Н-хромен-4-она;
 6-фтор-3-(3-фторфенил)-2-метил-4Н-хромен-4-она;
 2-(бромметил)-6-фтор-3-(3-фторфенил)-4Н-хромен-4-она
 и их солей.

22. Соединение, выбранное из

1-(5-бром-2-гидроксифенил)-2-(4-фторфенил)этанона;
 1-(5-бром-2-гидроксифенил)-2-о-толилэтанона;
 1-(5-бром-2-гидроксифенил)-2-(2-фторфенил)этанона;
 1-(5-бром-2-гидроксифенил)-2-(3-фторфенил)этанона;
 2-(2-фторфенил)-1-(2-гидроксифенил)этанона;
 2-(3-фторфенил)-1-(2-гидроксифенил)этанона;
 1-(5-фтор-2-гидроксифенил)-2-(2-фторфенил)этанона;
 1-(5-бром-2-гидроксифенил)-2-(3,5-дифторфенил)этанона;
 2-(3,5-дифторфенил)-1-(2-гидроксифенил)этанона;
 1-(5-фтор-2-гидроксифенил)-2-(3-фторфенил)этанона
 и их солей.

23. Соединение, выбранное из

3-(3-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин;
 3-(4-фтор-3-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин;
 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин;
 3-(3-хлор-5-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин;
 3-(3-(трифторметокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин;
 3-(4-фтор-2-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин;
 3-(4-хлор-3-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин;
 3-(2-хлор-5-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин;
 3-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин
 и их солей.

