

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202090322 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2020.06.26

(22) Дата подачи заявки  
2018.08.09

(51) Int. Cl. *C07H 19/14* (2006.01)  
*A61K 31/7064* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)  
*A61P 35/02* (2006.01)

(54) СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕИН-АРГИНИН-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 5 (PRMT5)

(31) 62/543,141; 62/630,581; 62/664,442

(32) 2017.08.09; 2018.02.14; 2018.04.30

(33) US

(86) PCT/US2018/046057

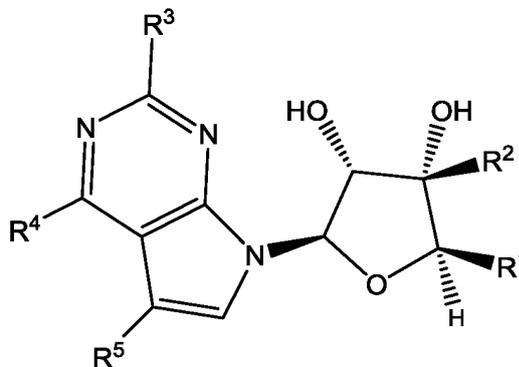
(87) WO 2019/032859 2019.02.14

(71) Заявитель:  
ПРЕЛЮД ТЕРАПЬЮТИКС,  
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)

(72) Изобретатель:  
Луэнго Хуан, Линь Хун, Шетти Рупа,  
Хокинз Майкл (US)

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

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I). Описаны фармацевтические композиции, содержащие соединения формулы (I), а также способы их использования и получения.



A1

202090322

202090322

A1

PCT/US2018/046057

МПК:

*C07H 19/14* (2006.01)    *A61P 35/00* (2006.01)*A61K 31/7064* (2006.01)    *A61P 35/02* (2006.01)

## СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕИН-АРГИНИН-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 5 (PRMT5)

### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка имеет преимущество приоритета Предварительной заявки на патент США № 62/543,141, поданной 9 августа 2017 года, Предварительной заявки на патент США № 62/630,581, поданной 14 февраля 2018 года, и Предварительной заявки на патент США № 62/664,442, поданной 30 апреля 2018 года. Полное содержание каждой из этих заявок включено в данный документ посредством ссылки.

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Изобретение относится к ингибиторам PRMT5 и способам их применения.

### ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Метилирование аргининов белков представляет собой обычную посттранскрипционную модификацию, которая регулирует многочисленные клеточные процессы, в том числе транскрипцию гена, сплайсинг мРНК, репарацию ДНК, клеточную локализацию белков, предопределение судьбы клеток и передачу сигналов. Существуют три типа метиларгининов:  $\omega$ -NG монометиларгинин (MMA),  $\omega$ -NG,NG асимметричный диметиларгинин (ADMA) и  $\omega$ -NG,N'G симметричный диметиларгинин (SDMA). Образование метилированных аргининов катализируется протеин-аргинин-метилтрансферазами (PRMT) семейства метилтрансфераз. В настоящее время существует девять PRMT, аннотированных в геноме человека. Большинство этих ферментов являются ферментами Типа I (PRMT1, -2, -3, -4, -6, -8), которые способны осуществлять моно- и асимметричное диметилирование аргинина с S-аденозилметионином (SAM) в качестве донора метила. Считается, что PRMT-5, -7 и -9 являются ферментами Типа II, которые катализируют симметричное диметилирование аргининов. Каждый вид PRMT содержит характеристические мотивы из семь-бета-цепочечных метилтрансфераз (Katz et al., 2003), а также дополнительные мотивы последовательностей "double E" и "THW", характерные для подсемейства PRMT.

[0004] PRMT5 представляет собой основной транскрипционный репрессор, который функционирует с многочисленными факторами транскрипции и репрессорными

комплексами, включая BRG1 и hBRM, Blimp 1 и Snail. Этот фермент, сразу после рекрутмента в промотор, симметрично диметилирует H3R8 и H4R3. Важно, что сайт H4R3 является основной мишенью для PRMT1 метилирования (ADMA) и обычно считается транскрипционной активирующей меткой. Таким образом, обе метки, H4R3me2s (репрессивная; me2s означает SDMA модификацию) и H4R3me2a (активная; me2a означает ADMA модификацию), продуцируются *in vivo*. Специфичность PRMT5 к H3R8 и H4R3 может меняться при ее взаимодействии с COPR5, и это, возможно, может играть важную роль в определении корепрессорного статуса PRMT5.

#### Роль PRMT в раковых заболеваниях

**[0005]** Аберрантная экспрессия PRMT была идентифицирована в раковых опухолях человека, и считается, что PRMT являются терапевтическими мишенями. Глобальный анализ модификаций гистонов при раке предстательной железы показал, что диметилирование гистона H4R3 положительно коррелируется со степенью увеличения, и эти изменения прогнозируют клинический исход.

**[0006]** Было показано, что уровни PRMT5 повышены в панели линий клеток лимфоидного рака, а также в клинических образцах мантийноклеточной лимфомы. PRMT5 взаимодействует с целым рядом субстратов, которые вовлечены в различные клеточные процессы, включая процессинг РНК, сигнальную трансдукцию и регуляцию транскрипции. PRMT5 может напрямую модифицировать гистон H3 и H4, приводя в результате к репрессии экспрессии гена. Сверхэкспрессия PRMT5 может стимулировать рост клеток и индуцировать трансформацию посредством прямой репрессии супрессорных генов опухолей (Pal et al., Mol. Cell. Biol. 2003, 7475; Pal et al. Mol. Cell. Biol. 2004, 9630; Wang et al. Mol. Cell. Biol. 2008, 6262; Chung et al. J Biol Chem 2013, 5534). Помимо ее хорошо задокументированных онкогенных функций в транскрипции и трансляции, фактор транскрипции MYC также обеспечивает защиту надлежащего сплайсинга пре-мессенджер-РНК в качестве важной стадии в лимфомагенезе (Koh et al. Nature 2015, 523 7558; Hsu et al. Nature 2015 525, 384).

**[0007]** Раскрытие раковых зависимостей имеет потенциал для информирования о терапевтических стратегиях и для идентификации предполагаемых мишеней лекарственных средств. В результате суммирования данных всестороннего геномного профилирования линий раковых клеток и определения функциональных характеристик зависимостей раковых клеток недавно было обнаружено, что потеря фермента метилтиоаденозинфосфорилаза (MTAP) придает селективную зависимость от протеин-аргинин-метилтрансферазы 5 (PRMT5) и ее партнера связывания WDR77. MTAP часто

теряется из-за ее близости с обычно делетированным геном опухолевого супрессора CDKN2A. Клетки, имеющие делеции MTAР, имеют повышенные внутриклеточные концентрации метилтиоаденозина (МТА, метаболит, расщепляемый MTAР). Кроме того, МТА специфически ингибирует ферментативную активность PRMT5. Введение либо МТА, либо имеющего небольшую молекулу ингибитора PRMT5 показывает преимущественное ухудшение жизнеспособности клеток для MTAР-"нулевых" линий раковых клеток по сравнению с изогенными MTAР-экспрессирующими эквивалентами. Вместе эти полученные данные демонстрируют потенциальную уязвимость PRMT5 в различных раковых клеточных линиях, форсированную общим геномным изменением "пассажира".

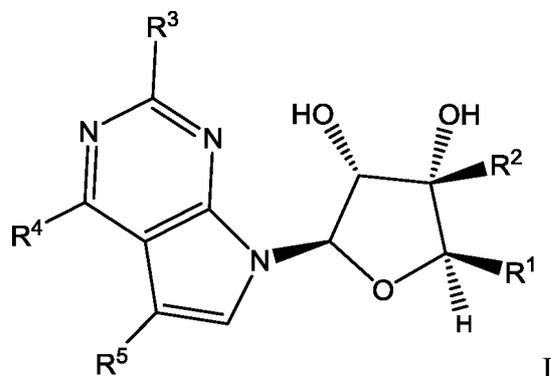
#### Роль PRMT5 в гемоглинопатиях

**[0008]** Развивающееся переключение подтипа гена глобина человека от фетального к взрослому, которое начинается с рождения, предвещает начало гемоглинопатий, бета-талассемии и серповидноклеточной болезни (SCD). Наблюдение, что увеличение экспрессии гена глобина у взрослых (в условиях наследственной персистенции мутаций фетального гемоглобина [HPFH]) значительно ослабляет клиническую тяжесть талассемии и SCD, побудило к поиску терапевтических стратегий обращения вспять сайлесинга гена гамма-глобина. Центральным для сайлесинга гамма-генов является метилирование ДНК, которое метит критические CpG динуклеотиды, фланкирующие сайт старта транскрипции гена в эритроидных клетках костного мозга взрослых. Было показано, что эти метки устанавливаются вследствие рекрутмента ДНК-метилтрансферазы, DNMT3 A, в гамма-промотор посредством протеин-аргинин-метилтрансферазы PRMT5 (Zhao et al. Nat Struct Mol Biol. 2009 16, 304). PRMT5-опосредованное метилирование гистона H4R3 рекрутирует DNMT3 A, связывая гистон и метилирование ДНК в сайлесинге гена.

**[0009]** PRMT5 индуцирует репрессивную гистоновую метку, H4R3me2s, которая служит в качестве матрицы для прямого связывания DNMT3A и последующего метилирования ДНК. Потеря связывания PRMT5 или его ферментативной активности приводит к деметилированию CpG динуклеотидов и активации гена. Помимо метки H4R3me2s и метилирования ДНК связывание PRMT5 с гамма-промотором и ее ферментативная активность важны для сборки мультибелкового комплекса на гамма-промоторе, который индуцирует целый ряд координированных репрессивных эпигенных меток. Разрыв этого комплекса приводит к реактивации экспрессии гамма-гена. Эти исследования создают базис для разработки ингибиторов PRMT5 в качестве направленно воздействующих терапевтических средств для лечения талассемии и SCD.

## СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0010] Изобретение относится к соединениям формулы I:



или их фармацевтически приемлемым солям или сольватам,

где

$R^1$  представляет собой  $-C_0-C_6$ алк- $C_1-C_6$ алкил,  $-C_0-C_6$ алк- $C_1-C_6$ галогеналкил,  $-C_1-C_6$ алк- $O-C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ алк- $S-C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ алк- $S-C_1-C_6$ алк- $CO_2H$ ,  $-C_1-C_6$ алк-арил,  $-C_1-C_6$ алк- $O$ -арил,  $-C_1-C_6$ алк- $NH$ -арил,  $-C_1-C_6$ алк- $S$ -арил,  $-C_0-C_6$ алк-гетероарил,  $-C_1-C_6$ алк- $O$ -гетероарил,  $-C_1-C_6$ алк- $S$ -гетероарил,  $-C_1-C_6$ алк- $NH$ -гетероарил или  $-C(O)NH$ -арил;

$R^2$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ галогеналкил,  $-C_2-C_6$ алкенил или  $-C_2-C_6$ алкинил;

$R^3$  представляет собой  $H$ , галоген,  $NH_2$  или  $-C_1-C_6$ алкил;

$R^4$  представляет собой  $H$ , галоген,  $-C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ алк- $O-C_1-C_6$ алкил,  $-NR^6R^{6'}$ ,  $-NHCONR^6R^{6'}$ ,  $-NHC(S)NR^6R^{6'}$ ,  $-NH-O-R^6$  или  $-NH-NR^6R^{6'}$ ;

$R^5$  представляет собой  $H$ , галоген,  $-C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ галогеналкил,  $-C_2-C_6$ алкенил,  $-C_2-C_6$ алкинил или  $-C_1-C_6$ алк- $OH$ ; и

каждый из  $R^6$  и  $R^{6'}$  независимо представляет собой  $H$ ,  $C_1-C_6$ алкил или  $-C_1-C_6$ алк- $OC_1-C_6$ алкил;

или  $R^6$  и  $R^{6'}$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют  $C_3-C_6$ гетероциклоалкильное кольцо.

[0011] Stereoisomers of compounds of formula I and their pharmaceutical salts and solvates are also described. Described are methods of use of compounds of formula I, as well as pharmaceutical compositions containing compounds of formula I.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ ВОПЛОЩЕНИЙ

[0012] Изобретение может быть более понятным с учетом следующего далее описания, включающего нижеследующие определения и примеры. Некоторые признаки

раскрытых композиций и способов, которые описаны в данном документе в контексте отдельных аспектов, также могут быть приведены в комбинации с единственным аспектом. Альтернативно, различные признаки раскрытых композиций и способов, которые для краткости описаны в контексте единственного аспекта, также могут быть приведены отдельно или в любой субкомбинации.

**[0013]** Термин "алкил", использованный сам по себе или как часть группы-заместителя, относится к углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 12 атомов углерода ("C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>"), предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода ("C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>"), в группе. Примеры алкильных групп включают метил (Me, C<sub>1</sub>алкил), этил (Et, C<sub>2</sub>алкил), *n*-пропил (C<sub>3</sub>алкил), изопропил (C<sub>3</sub>алкил), бутил (C<sub>4</sub>алкил), изобутил (C<sub>4</sub>алкил), *втор*-бутил (C<sub>4</sub>алкил), *трет*-бутил (C<sub>4</sub>алкил), пентил (C<sub>5</sub>алкил), изопентил (C<sub>5</sub>алкил), *трет*-пентил (C<sub>5</sub>алкил), гексил (C<sub>6</sub>алкил), изогексил (C<sub>6</sub>алкил) и т.п.

**[0014]** Термин "галоген", использованный сам по себе или как часть группы-заместителя, относится к хлору, фтору, бромю или йоду.

**[0015]** Термин "галогеналкил", использованный сам по себе или как часть группы-заместителя, относится к алкильной группе, где один или более атомов водорода заменены одним или более атомами галогенов. Атомы галогенов включают хлор, фтор, бром и йод. Примеры галогеналкильных групп по изобретению включают, например, трифторметил (-CF<sub>3</sub>), хлорметил (-CH<sub>2</sub>Cl) и т.п.

**[0016]** Термин "циклоалкил", использованный сам по себе или как часть группы-заместителя, относится к содержащим цикл неароматическим углеводородным группам, имеющим от 3 до 10 атомов углерода ("C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>"), предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода ("C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>"). Примеры циклоалкильных групп включают, например, циклопропил (C<sub>3</sub>), циклобутил (C<sub>4</sub>), циклопропилметил (C<sub>4</sub>), циклопентил (C<sub>5</sub>), циклогексил (C<sub>6</sub>), 1-метилциклопропил (C<sub>4</sub>), 2-метилциклопентил (C<sub>4</sub>), адамантил (C<sub>10</sub>) и т.п.

**[0017]** Термин "гетероциклоалкил", использованный сам по себе или как часть группы-заместителя, относится к любой три-десяти-членной моноциклической или бициклической насыщенной кольцевой структуре, содержащей по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, N и S. Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена по любому гетероатому или атому углерода кольца при условии, что результатом является стабильная структура. Примеры подходящих гетероциклоалкильных групп включают, без ограничения, азепанил, азиридирил, азетидинил, пирролидинил, диоксоланил, имидазолидинил, пиразолидинил, пиперазинил, пиперидинил, диоксанил, морфолинил, дитианил, тиоморфолинил, оксазепанил,

оксиранил, оксетанил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперазинил и т.п.

**[0018]** Термин "алкенил", использованный сам по себе или как часть группы-заместителя, относится к группе с прямой или разветвленной цепью, имеющей от 2 до 12 атомов углерода (" $C_2-C_{12}$ "), предпочтительно от 2 до 4 атомов углерода (" $C_2-C_4$ "), в группе, где группа содержит по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Примеры алкенильных групп включают винил ( $-CH=CH_2$ ;  $C_2$ алкенил), аллил ( $-CH_2-CH=CH_2$ ;  $C_3$ алкенил), пропенил ( $-CH=CHCH_3$ ;  $C_3$ алкенил); изопропенил ( $-C(CH_3)=CH_2$ ;  $C_3$ алкенил), бутенил ( $-CH=CHCH_2CH_3$ ;  $C_4$ алкенил), *втор*-бутенил ( $-C(CH_3)=CHCH_3$ ;  $C_4$ алкенил), изобутенил ( $-CH=C(CH_3)_2$ ;  $C_4$ алкенил), 2-бутенил ( $-CH_2CH=CHCH_3$ ;  $C_4$ алкил), пентенил ( $-CH=CHCH_2CH_2CH_3$ ;  $C_5$ алкенил) и т.п.

**[0019]** Термин "алкинил", использованный сам по себе или как часть группы-заместителя, относится к группе с прямой или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 12 атомов углерода (" $C_1-C_{12}$ "), предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода (" $C_2-C_4$ "), в группе, и где группа содержит по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Примеры алкинильных групп включают этинил ( $-C\equiv CH$ ;  $C_2$ алкинил); пропаргил ( $-CH_2-C\equiv CH$ ;  $C_3$ алкинил), пропинил ( $-C\equiv CCH_3$ ;  $C_3$ алкинил); бутинил ( $-C\equiv CCH_2CH_3$ ;  $C_4$ алкинил), пентинил ( $-C\equiv CCH_2CH_2CH_3$ ;  $C_5$ алкинил) и т.п.

**[0020]** Термин "арил", использованный сам по себе или как часть группы-заместителя, относится к моно- или бициклической ароматической углеводородной кольцевой структуре, имеющей 6 или 10 атомов углерода в кольце, где один или более атомов углерода в кольце возможно замещены атомом галогена,  $-C_1-C_3$ алкильной группой, амино-замещенной  $-C_1-C_3$ алкильной группой,  $C_1-C_3$ галогеналкильной группой, аминогруппой (т.е.  $-NH_2$ ) или замещенной аминогруппой. Термин "арил", использованный сам по себе или как часть группы-заместителя, также относится к моно- или бициклической ароматической углеводородной кольцевой структуре, имеющей 6 или 10 атомов углерода в кольце, где один или более атомов углерода в кольце возможно замещенный атомом галогена,  $-C_1-C_3$ алкильной группой, амино-замещенной  $-C_1-C_3$ алкильной группой, алкиламино-замещенной  $-C_1-C_3$ алкильной группой, гидроксизамещенной  $-C_1-C_3$ алкильной группой,  $-C_1-C_3$ галогеналкильной группой, группой  $-O-C_1-C_3$ галогеналкил, аминогруппой (т.е.,  $-NH_2$ ) или замещенной аминогруппой. Атомы галогенов включают хлор, фтор, бром и йод. Амино-замещенные  $-C_1-C_3$ алкильные группы включают  $-CH_2-NH_2$ ,  $-CH_2CH_2-NH_2$  и т.п. Алкиламино-замещенные  $-C_1-C_3$ алкильные группы включают  $-CH_2-NHCH_3$  и т.п.

$C_1$ - $C_3$ галогеналкильные группы включают, например,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$  и т.п. Замещенные аминогруппы включают, например,  $-NH-C(O)-NH_2$ . Гидрокси-замещенные  $-C_1$ - $C_3$ алкильные группы включают  $-CH_2-OH$  и т.п. Термин "арил" также охватывает моно- или бициклическую ароматическую углеводородную кольцевую структуру, имеющую 6 или 10 атомов углерода в кольце, где два соседних атома углерода в кольце возможно замещены таким образом, что указанные два соседних атома углерода и их соответствующие заместители образуют гетероциклическое кольцо. Так, арильные группы включают, например, 2,3-дигидробензофуран и 1,3-бензодиоксол. Примеры арильных групп (замещенных и незамещенных) включают фенил, аминометилфенил, 3-(аминометил)фенил, фенилмочевину, метилхлорфенил, 3-метил-4-хлорфенил, фторхлорфенил, 3-фтор-4-хлорфенил, нафтил, фторфенил, трифторметилфенил, 4-трифторметилфенил, фтор-трифторметилфенил, 3-фтор-4-трифторметилфенил, 4-фтор-3-трифторметилфенил, дифторфенил, 3,4-дифторфенил, хлорфенил, 4-хлорфенил, 4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил, 2-(аминометил)-4-хлорфенил, 4-хлор-2-((метиламино)метил)фенил, дихлорфенил, 3,4-дихлорфенил, бромфенил, йодфенил, хлорфторфенил, фторнафтил, дифторнафтил, хлорнафтил, бромнафтил, йоднафтил, метилфенил, этилфенил, 4-изопропилфенил, 4-(трифторметокси)фенил, бензо[d][1,3]диоксолил и т.п.

**[0021]** Термин "гетероарил", использованный сам по себе или как часть группы-заместителя, относится к моно- или бициклической ароматической кольцевой структуре, содержащей атомы углерода, а также вплоть до четырех гетероатомов, выбранных из атомов азота, кислорода и серы. Гетероарильные кольца могут включать в себя в сумме 5, 6, 9 или 10 кольцевых атомов. Гетероарильная группировка может быть незамещенной или один или более атомов углерода в кольце могут быть замещены атомом галогена, аминогруппой, замещенной аминогруппой, в том числе аминогруппой, замещенной  $-C_1$ - $C_6$ циклоалкильной группой,  $-O-C_1$ - $C_3$ алкильной группой или  $-C_1$ - $C_6$ алкильной группой, или  $-C_1$ - $C_3$ алкильной группой. Атомы галогенов включают хлор, фтор, бром и йод. Примеры гетероарильных групп включают, без ограничения, пирролил, фурил, тиофенил (тиенил), оксазолил, имидазолил, пуразолил, изоксазолил, изотиазолил, триазолил, тиadiaзолил, пиразолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, пиранил, фуразанил, индолизинил, индолил, индол-6-ил, изоиндолинил, индазолил, индазол-6-ил, бензофуранил, бензотиофенил, бензимидазолил, бензтиазолил, пуринил, хинолизинил, хинолинил, аминохинолинил, аминогалогенхинолинил, хинолин-7-ил, 2-амино-3-бромхинолин-7-ил, 2-амино-3-хлорхинолин-7-ил, 2-амино-3-фторхинолин-7-ил, 2-

((циклопропилметил)амино)хинолин-7-ил, 2-(метиламино)хинолин-7-ил, 2-(метоксиамино)хинолин-7-ил, 2-аминохинолин-7-ил, изохинолинил, изотиазолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридирил, птеридинил, имидазо[1,2-а]пиридинил, замещенный имидазо[1,2-а]пиридинил, 3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил и т.п.

**[0022]** Когда в данном документе использован диапазон атомов углерода, например  $C_1-C_6$ , тогда охвачены все диапазоны, а также индивидуальные количества атомов углерода. Например, " $C_1-C_3$ " включает в себя  $C_1-C_3$ ,  $C_1-C_2$ ,  $C_2-C_3$ ,  $C_1$ ,  $C_2$  и  $C_3$ .

**[0023]** Термин " $C_1-C_6$ алк", использованный сам по себе или как часть группы-заместителя, относится к алифатическому линкеру, имеющему 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, и охватывает, например,  $-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-CH(CH_3)-CH_2-$  и  $-C(CH_3)_2-$ . Термин " $C_0$ алк-" относится к связи. В некоторых аспектах  $C_1-C_6$ алк может быть замещен одним или более заместителями  $-OH$ ,  $-NH_2$  или галогеном (например,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ , причем  $-F$  является предпочтительным).

**[0024]** "Фармацевтически приемлемый" означает разрешенный или одобренный регулирующим органом федерального правительства или правительства штата или соответствующим органом в странах, иных чем Соединенные Штаты, или который указан в Фармакопее США или других общеизвестных фармакопеех, для применения у животных, например у людей.

**[0025]** "Фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения по изобретению, которая является фармацевтически приемлемой и которая обладает желаемой фармакологической активностью родительского соединения. В частности, такие соли представляют собой нетоксичные неорганические или органические соли присоединения кислоты и соли присоединения основания. Конкретно, такие соли включают: (1) соли присоединения кислоты, образованные с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п.; или образованные с органическими кислотами, таким как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пирувиновая кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenзоил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этан-дисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая

кислота, 4-толуолсульфоная кислота, камфорсульфоная кислота, 4-метилбицикло[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептановая кислота, 3-фенилпропионая кислота, триметилуксусная кислота, *трет*-бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и т.п.; или (2) соли, образованные, когда кислотный протон, присутствующий в родительском соединении, либо заменен ионом металла, например ионом щелочного металла, ионом щелочно-земельного металла или ионом алюминия; или координируется с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, N-метилглюкамин и т.п. Соли дополнительно включают, исключительно в качестве примера, соли натрия, калия, кальция, магния, аммония, тетраалкиламмония и т.п.; и когда соединение содержит основную функциональную группу, соли нетоксичных органических или неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, тартрат, мезилат, ацетат, малеат, оксалат и т.п.

**[0026]** "Фармацевтически приемлемый эксципиент" относится к веществу, которое является нетоксичным, биологически переносимым и иным образом биологически подходящим для введения субъекту, такому как инертное вещество, добавляемое в фармакологическую композицию или иным образом используемое в качестве наполнителя, носителя или разбавителя для облегчения введения агента и которое совместимо с ним. Примеры эксципиентов включают карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и типы крахмала, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли.

**[0027]** "Сольват" относится к физической ассоциации соединения формулы I с одной или более молекулами растворителя.

**[0028]** "Субъект" охватывает людей. Термины "человек", "пациент" и "субъект" использованы в данном документе взаимозаменяемым образом.

**[0029]** "Проведение лечения" или "лечение" любого заболевания или расстройства в одном воплощении относится к ослаблению заболевания или расстройства (т.е. к остановке или снижению развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом воплощении "проведение лечения" или "лечение" относится к ослаблению по меньшей мере одного физического параметра, который может быть не ощущаться субъектом. В еще одном другом воплощении "проведение лечения" или "лечение" относится к модулированию заболевания или расстройства либо физически (например, стабилизация выраженного симптома), физиологически (например,

стабилизация физического параметра), либо и того, и другого. В еще одном другом воплощении "проведение лечения" или "лечение" относится к задержке начала заболевания или расстройства.

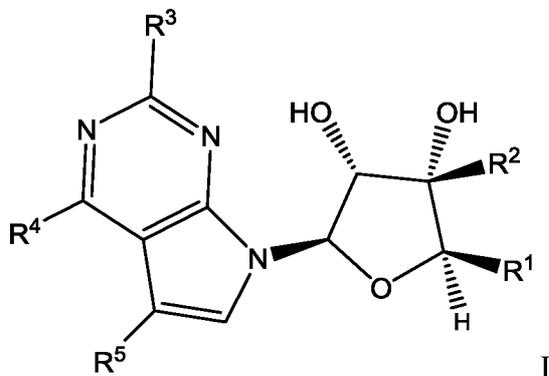
**[0030]** "Соединения по настоящему изобретению" и эквивалентные выражения охватывают соединения формулы I, как они описаны в данном документе, а также их подвиды, и это выражение включает в себя стереоизомеры (например, энантиомеры, диастереомеры) и структурные изомеры (например, таутомеры) соединений формулы I, а также фармацевтически приемлемые соли, если контекст позволяет.

**[0031]** В данном документе термин "изотопный вариант" относится к соединению, которое имеет относительное содержание изотопов на одном или более атомах, составляющих такое соединение, которое больше, чем распространенность в природе. Например, "изотопный вариант" соединения может быть мечен радиоактивным изотопом, то есть может содержать один или более радиоактивных изотопов или может быть мечен нерадиоактивными изотопами, такими как, например, дейтерий ( $^2\text{H}$  или  $\text{D}$ ), углерод-13 ( $^{13}\text{C}$ ), азот-15 ( $^{15}\text{N}$ ) или т.п. Должно быть понятно, что в соединении, где такое замещение сделано, нижеследующие атомы, если они присутствуют, могут варьировать так, что, например, любой атом водорода может представлять собой  $^2\text{H}/\text{D}$ , любой атом углерода может представлять собой  $^{13}\text{C}$  или любой атом азота может представлять собой  $^{15}\text{N}$ , и что присутствие и расположение таких атомов может быть определено специалистом в данной области.

**[0032]** Должно быть также понятно, что соединения, которые имеют одинаковую молекулярную формулу, но различаются по природе или последовательности связывания их атомов или расположению их атомов в пространстве, называются "изомерами". Изомеры, которые отличаются расположением их атомов в пространстве, называются "стереоизомерами", например диастереомерами, энантиомерами и атропизомерами. Соединения по данному изобретению могут иметь один или более асимметрических центров; следовательно, такие соединения могут быть получены в виде индивидуальных (*R*)- или (*S*)-стереоизомеров по каждому асимметрическому центру или в виде их смесей. Если не указано иное, описание и наименование конкретного соединения в описании изобретения и формуле изобретения охватывает все стереоизомеры и их смеси, рацемические или иные. Если в структуре существует один хиральный центр, но конкретная стереохимия не показана для этого центра, то оба энантиомера, индивидуально или в виде смеси энантиомеров, охвачены этой структурой. Если в структуре существует больше чем один хиральный центр, но конкретная стереохимия не

показана для этих центров, то все энантиомеры и диастереомеры, индивидуально или в виде смеси, охвачены этой структурой. Методы определения стереохимии и разделения стереоизомеров общеизвестны в данной области техники.

**[0033]** Изобретение относится к соединениям формулы I:



**[0034]** Согласно изобретению  $R^1$  в формуле I представляет собой  $R^1$  - $C_0$ - $C_6$ алк- $C_1$ - $C_6$ алкил, - $C_0$ - $C_6$ алк- $C_1$ - $C_6$ галогеналкил, - $C_1$ - $C_6$ алк-О- $C_1$ - $C_6$ алкил, - $C_1$ - $C_6$ алк-S- $C_1$ - $C_6$ алкил, - $C_1$ - $C_6$ алк-S- $C_1$ - $C_6$ алк- $CO_2H$ , - $C_1$ - $C_6$ алк-арил, - $C_1$ - $C_6$ алк-О-арил, - $C_1$ - $C_6$ алк-NH-арил, - $C_1$ - $C_6$ алк-S-арил, - $C_0$ - $C_6$ алк-гетероарил, - $C_1$ - $C_6$ алк-О-гетероарил, - $C_1$ - $C_6$ алк-S-гетероарил или - $C_1$ - $C_6$ алк-NH-гетероарил. В некоторых аспектах  $R^1$  представляет собой - $C_0$ - $C_6$ алк- $C_1$ - $C_6$ алкил, - $C_0$ - $C_6$ алк- $C_1$ - $C_6$ галогеналкил, - $C_1$ - $C_6$ алк-О- $C_1$ - $C_6$ алкил, - $C_1$ - $C_6$ алк-S- $C_1$ - $C_6$ алкил, - $C_1$ - $C_6$ алк-S- $C_1$ - $C_6$ алк- $CO_2H$ , - $C_1$ - $C_6$ алк-арил, - $C_1$ - $C_6$ алк-О-арил, - $C_1$ - $C_6$ алк-NH-арил, - $C_1$ - $C_6$ алк-S-арил, - $C_0$ - $C_6$ алк-гетероарил, - $C_1$ - $C_6$ алк-О-гетероарил, - $C_1$ - $C_6$ алк-S-гетероарил, - $C_1$ - $C_6$ алк-NH-гетероарил или -C(O)NH-арил.

**[0035]** В некоторых аспектах  $R^1$  представляет собой - $C_0$ - $C_6$ алк-алкил, например - $C_0$ алк- $C_1$ алкил, - $C_1$ алк- $C_1$ алкил, - $C_2$ алк- $C_1$ алкил, - $C_3$ алк- $C_1$ алкил, - $C_4$ алк- $C_1$ алкил, - $C_5$ алк- $C_1$ алкил, - $C_6$ алк- $C_1$ алкил, - $C_0$ алк- $C_2$ алкил, - $C_1$ алк- $C_2$ алкил, - $C_2$ алк- $C_2$ алкил, - $C_3$ алк- $C_2$ алкил, - $C_4$ алк- $C_2$ алкил, - $C_5$ алк- $C_2$ алкил, - $C_6$ алк- $C_2$ алкил, - $C_0$ алк- $C_3$ алкил, - $C_1$ алк- $C_3$ алкил, - $C_2$ алк- $C_3$ алкил, - $C_3$ алк- $C_3$ алкил, - $C_4$ алк- $C_3$ алкил, - $C_5$ алк- $C_3$ алкил, - $C_6$ алк- $C_3$ алкил, - $C_0$ алк- $C_4$ алкил, - $C_1$ алк- $C_4$ алкил, - $C_2$ алк- $C_4$ алкил, - $C_3$ алк- $C_4$ алкил, - $C_4$ алк- $C_4$ алкил, - $C_5$ алк- $C_4$ алкил, - $C_6$ алк- $C_4$ алкил, - $C_0$ алк- $C_5$ алкил, - $C_1$ алк- $C_5$ алкил, - $C_2$ алк- $C_5$ алкил, - $C_3$ алк- $C_5$ алкил, - $C_4$ алк- $C_5$ алкил, - $C_5$ алк- $C_5$ алкил, - $C_6$ алк- $C_5$ алкил, - $C_0$ алк- $C_6$ алкил, - $C_1$ алк- $C_6$ алкил, - $C_2$ алк- $C_6$ алкил, - $C_3$ алк- $C_6$ алкил, - $C_4$ алк- $C_6$ алкил, - $C_5$ алк- $C_6$ алкил, - $C_6$ алк- $C_6$ алкил, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, пентил, -CH(OH)- $C_1$ - $C_6$ алкил (например, -CH(OH)-метил, -CH(OH)-этил, -CH(OH)-пропил, -CH(OH)-изопропил, -CH(OH)-пентил, -CH(OH)-бутил и т.п.), -CH(F)- $C_1$ - $C_6$ алкил, -CH(NH<sub>2</sub>)- $C_1$ - $C_6$ алкил, -CH(Me)- $C_1$ - $C_6$ алкил, -C(Me)(OH)- $C_1$ - $C_6$ алкил и т.п.

**[0036]** В других аспектах  $R^1$  представляет собой  $-C_0-C_6$ алк- $C_1-C_6$ галогеналкил, например  $-C_0$ алк- $C_1$ галогеналкил,  $-C_1$ алк- $C_1$ галогеналкил,  $-C_2$ алк- $C_1$ галогеналкил,  $-C_3$ алк- $C_1$ галогеналкил,  $-C_4$ алк- $C_1$ галогеналкил,  $-C_5$ алк- $C_1$ галогеналкил,  $-C_6$ алк- $C_1$ галогеналкил,  $-C_0$ алк- $C_2$ галогеналкил,  $-C_1$ алк- $C_2$ галогеналкил,  $-C_2$ алк- $C_2$ галогеналкил,  $-C_3$ алк- $C_2$ галогеналкил,  $-C_4$ алк- $C_2$ галогеналкил,  $-C_5$ алк- $C_2$ галогеналкил,  $-C_6$ алк- $C_2$ галогеналкил,  $-C_0$ алк- $C_3$ галогеналкил,  $-C_1$ алк- $C_3$ галогеналкил,  $-C_2$ алк- $C_3$ галогеналкил,  $-C_3$ алк- $C_3$ галогеналкил,  $-C_4$ алк- $C_3$ галогеналкил,  $-C_5$ алк- $C_3$ галогеналкил,  $-C_6$ алк- $C_3$ галогеналкил,  $-C_0$ алк- $C_4$ галогеналкил,  $-C_1$ алк- $C_4$ галогеналкил,  $-C_2$ алк- $C_4$ галогеналкил,  $-C_3$ алк- $C_4$ галогеналкил,  $-C_4$ алк- $C_4$ галогеналкил,  $-C_5$ алк- $C_4$ галогеналкил,  $-C_6$ алк- $C_4$ галогеналкил,  $-C_0$ алк- $C_5$ галогеналкил,  $-C_1$ алк- $C_5$ галогеналкил,  $-C_2$ алк- $C_5$ галогеналкил,  $-C_3$ алк- $C_5$ галогеналкил,  $-C_4$ алк- $C_5$ галогеналкил,  $-C_5$ алк- $C_5$ галогеналкил,  $-C_6$ алк- $C_5$ галогеналкил,  $-C_0$ алк- $C_6$ галогеналкил,  $-C_1$ алк- $C_6$ галогеналкил,  $-C_2$ алк- $C_6$ галогеналкил,  $-C_3$ алк- $C_6$ галогеналкил,  $-C_4$ алк- $C_6$ галогеналкил,  $-C_5$ алк- $C_6$ галогеналкил,  $-C_6$ алк- $C_6$ галогеналкил, фторметил, фторэтил, фторпропил, фторбутил, фторпентил, хлорметил, хлорэтил, хлорпропил, хлорбутил, хлорпентил, бромметил, бромэтил, бромпропил, бромбутил, бромпентил, йодметил, йодэтил, йодпропил, йодбутил, йодпентил,  $-CH(OH)-C_1-C_6$ галогеналкил (например,  $-CH(OH)-$ фторметил,  $-CH(OH)-$ фторэтил,  $-CH(OH)-$ фторпропил,  $-CH(OH)-$ фторизопропил,  $-CH(OH)-$ фторпентил,  $-CH(OH)-$ фторбутил),  $-CH(F)-C_1-C_6$ галогеналкил,  $-CH(NH_2)-C_1-C_6$ галогеналкил,  $-CH(Me)-C_1-C_6$ галогеналкил,  $-C(Me)(OH)-C_1-C_6$ галогеналкил и т.п. Так, в некоторых аспектах  $R^1$  представляет собой хлорметил (т.е.  $-CH_2-Cl$ .)

**[0037]** В некоторых аспектах  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк- $O$ -алкил, например  $-C_1$ алк- $O-C_1$ алкил,  $-C_2$ алк- $O-C_1$ алкил,  $-C_3$ алк- $O-C_1$ алкил,  $-C_4$ алк- $O-C_1$ алкил,  $-C_5$ алк- $O-C_1$ алкил,  $-C_6$ алк- $O-C_1$ алкил,  $-C_1$ алк- $O-C_2$ алкил,  $-C_2$ алк- $O-C_2$ алкил,  $-C_3$ алк- $O-C_2$ алкил,  $-C_4$ алк- $O-C_2$ алкил,  $-C_5$ алк- $O-C_2$ алкил,  $-C_6$ алк- $O-C_2$ алкил,  $-C_1$ алк- $O-C_3$ алкил,  $-C_2$ алк- $O-C_3$ алкил,  $-C_3$ алк- $O-C_3$ алкил,  $-C_4$ алк- $O-C_3$ алкил,  $-C_5$ алк- $O-C_3$ алкил,  $-C_6$ алк- $O-C_3$ алкил,  $-C_1$ алк- $O-C_4$ алкил,  $-C_2$ алк- $O-C_4$ алкил,  $-C_3$ алк- $O-C_4$ алкил,  $-C_4$ алк- $O-C_4$ алкил,  $-C_5$ алк- $O-C_4$ алкил,  $-C_6$ алк- $O-C_4$ алкил,  $-C_1$ алк- $O-C_5$ алкил,  $-C_2$ алк- $O-C_5$ алкил,  $-C_3$ алк- $O-C_5$ алкил,  $-C_4$ алк- $O-C_5$ алкил,  $-C_5$ алк- $O-C_5$ алкил,  $-C_6$ алк- $O-C_5$ алкил,  $-C_1$ алк- $O-C_6$ алкил,  $-C_2$ алк- $O-C_6$ алкил,  $-C_3$ алк- $O-C_6$ алкил,  $-C_4$ алк- $O-C_6$ алкил,  $-C_5$ алк- $O-C_6$ алкил или  $-C_6$ алк- $O-C_6$ алкил. В некоторых воплощениях  $R^1$  представляет собой  $-CH_2-O-CH_3$ .

**[0038]** В некоторых аспектах  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк- $S$ -алкил, например  $-C_1$ алк- $S-C_1$ алкил,  $-C_2$ алк- $S-C_1$ алкил,  $-C_3$ алк- $S-C_1$ алкил,  $-C_4$ алк- $S-C_1$ алкил,  $-C_5$ алк- $S-C_1$ алкил,  $-C_6$ алк- $S-C_1$ алкил,  $-C_1$ алк- $S-C_2$ алкил,  $-C_2$ алк- $S-C_2$ алкил,

-C<sub>3</sub>алк-S-C<sub>2</sub>алкил, -C<sub>4</sub>алк-S-C<sub>2</sub>алкил, -C<sub>5</sub>алк-S-C<sub>2</sub>алкил, -C<sub>6</sub>алк-S-C<sub>2</sub>алкил, -C<sub>1</sub>алк-S-C<sub>3</sub>алкил, -C<sub>2</sub>алк-S-C<sub>3</sub>алкил, -C<sub>3</sub>алк-S-C<sub>3</sub>алкил, -C<sub>4</sub>алк-S-C<sub>3</sub>алкил, -C<sub>5</sub>алк-S-C<sub>3</sub>алкил, -C<sub>6</sub>алк-S-C<sub>3</sub>алкил, -C<sub>1</sub>алк-S-C<sub>4</sub>алкил, -C<sub>2</sub>алк-S-C<sub>4</sub>алкил, -C<sub>3</sub>алк-S-C<sub>4</sub>алкил, -C<sub>4</sub>алк-S-C<sub>4</sub>алкил, -C<sub>5</sub>алк-S-C<sub>4</sub>алкил, -C<sub>6</sub>алк-S-C<sub>4</sub>алкил, -C<sub>1</sub>алк-S-C<sub>5</sub>алкил, -C<sub>2</sub>алк-S-C<sub>5</sub>алкил, -C<sub>3</sub>алк-S-C<sub>5</sub>алкил, -C<sub>4</sub>алк-S-C<sub>5</sub>алкил, -C<sub>5</sub>алк-S-C<sub>5</sub>алкил, -C<sub>6</sub>алк-S-C<sub>5</sub>алкил, -C<sub>1</sub>алк-S-C<sub>6</sub>алкил, -C<sub>2</sub>алк-S-C<sub>6</sub>алкил, -C<sub>3</sub>алк-S-C<sub>6</sub>алкил, -C<sub>4</sub>алк-S-C<sub>6</sub>алкил, -C<sub>5</sub>алк-S-C<sub>6</sub>алкил или -C<sub>6</sub>алк-S-C<sub>6</sub>алкил. В некоторых воплощениях R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>.

**[0039]** В некоторых аспектах R<sup>1</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алк-S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алк-CO<sub>2</sub>H, например -C<sub>1</sub>алк-S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алк-CO<sub>2</sub>H, -C<sub>2</sub>алк-S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алк-CO<sub>2</sub>H, -C<sub>3</sub>алк-S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алк-CO<sub>2</sub>H, -C<sub>4</sub>алк-S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алк-CO<sub>2</sub>H, -C<sub>5</sub>алк-S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алк-CO<sub>2</sub>H, -C<sub>6</sub>алк-S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алк-CO<sub>2</sub>H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алк-S-C<sub>1</sub>алк-CO<sub>2</sub>H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алк-S-C<sub>2</sub>алк-CO<sub>2</sub>H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алк-S-C<sub>3</sub>алк-CO<sub>2</sub>H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алк-S-C<sub>4</sub>алк-CO<sub>2</sub>H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алк-S-C<sub>5</sub>алк-CO<sub>2</sub>H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алк-S-C<sub>6</sub>алк-CO<sub>2</sub>H и т.п. В некоторых воплощениях R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)-CO<sub>2</sub>H.

**[0040]** В некоторых аспектах R<sup>1</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алк-арил, например -C<sub>1</sub>алк-арил, -C<sub>2</sub>алк-арил, -C<sub>3</sub>алк-арил, -C<sub>4</sub>алк-арил, -C<sub>5</sub>алк-арил, -C<sub>6</sub>алк-арил, -CH<sub>2</sub>арил, -CH(OH)-арил, -CH(F)-арил, -CH(NH<sub>2</sub>)-арил, -CH(Me)-арил, -C(Me)(OH)-арил и т.п.

**[0041]** В некоторых воплощениях, где R<sup>1</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алк-арил, -арил представляет собой моно- или бициклическую углеводородную кольцевую структуру, имеющую 6 или 10 атомов углерода в кольце, где один или более атомов углерода в кольце возможно замещены атомом галогена, -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкильной группой, амино-замещенной -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкильной группой, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>галогеналкильной группой, аминогруппой (т.е. -NH<sub>2</sub>) или замещенной аминогруппой.

**[0042]** В других воплощениях, где R<sup>1</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алк-арил, -арил представляет собой моно- или бициклическую углеводородную кольцевую структуру, имеющую 6 или 10 атомов углерода в кольце, где один или более атомов углерода в кольце возможно замещены атомом галогена, -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкильной группой, амино-замещенной -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкильной группой, алкиламино-замещенной -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкильной группой, гидроксизамещенной -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкильной группой, -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>галогеналкильной группой, группой -O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>галогеналкил, аминогруппой (т.е. -NH<sub>2</sub>) или замещенной аминогруппой.

**[0043]** В некоторых воплощениях, где R<sup>1</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алк-арил, -арил представляет собой -4-хлорфенил, 4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил, 4-хлор-2-(аминометил)фенил, 4-хлор-2-((метиламино)метил)фенил, -3,4-дихлорфенил, -3,4-дифторфенил, -3-фтор-4-хлорфенил, 3-метил-4-хлорфенил, 3-фтор-4-трифторметилфенил, 4-трифторметилфенил, 4-(трифторметокси)фенил, 4-фтор-3-трифторметилфенил,

бензо[d][1,3]диоксазол, 4-изопропилфенил или -3-хлор-4-фторфенил. Так, в некоторых воплощениях  $R^1$  представляет собой -CH<sub>2</sub>-дифторфенил, -CH<sub>2</sub>-3,4-дифторфенил, -CH<sub>2</sub>-4-хлорфенил, -CH<sub>2</sub>-(4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил), -CH<sub>2</sub>-(4-хлор-2-(аминометил)фенил), -CH<sub>2</sub>-(4-хлор-2-((метиламино)метил)фенил), -CH<sub>2</sub>-3-хлор-4-фторфенил, -CH<sub>2</sub>-4-хлор-3-фторфенил, -CH<sub>2</sub>-дихлорфенил, -CH<sub>2</sub>-3,4-дихлорфенил, -CH<sub>2</sub>-3,4-дифторфенил, -CH<sub>2</sub>-3-метил-4-хлорфенил, -CH<sub>2</sub>-4-трифторметилфенил, -CH<sub>2</sub>-4-(трифторметокси)фенил, -CH<sub>2</sub>-3-фтор-4-трифторметилфенил, -CH<sub>2</sub>-4-фтор-3-трифторметилфенил, бензо[d][1,3]диоксазол-5-илметил, -CH<sub>2</sub>-4-изопропилфенил, -CH(OH)-4-хлорфенил, -CH(OH)-4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил, -CH(OH)-4-хлор-2-(аминометил)фенил, -CH(OH)-4-хлор-2-((метиламино)метил)фенил, -CH(OH)-3,4-дихлорфенил, -CH(OH)-3,4-дифторфенил, -CH(OH)-3-фтор-4-хлорфенил, -CH(OH)-3-хлор-4-фторфенил, -CH(OH)-3-метил-4-хлорфенил, -CH(OH)-4-трифторметилфенил, -CH(OH)-4-(трифторметокси)фенил, -CH(OH)-3-фтор-4-трифторметилфенил, -CH(OH)-4-фтор-3-трифторметилфенил, -CH(OH)-бензо[d][1,3]диоксазол-5-ил, -CH(OH)-4-изопропилфенил, -CH(F)-4-хлорфенил, -CH(F)-4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил, -CH(F)-4-хлор-2-(аминометил)фенил, -CH(F)-4-хлор-2-((метиламино)метил)фенил, -CH(F)-3,4-дихлорфенил, -CH(F)-3,4-дифторфенил, -CH(F)-3-фтор-4-хлорфенил, -CH(F)-3-хлор-4-фторфенил, -CH(F)-3-метил-4-хлорфенил, -CH(F)-4-трифторметилфенил, -CH(F)-4-(трифторметокси)фенил, -CH(F)-3-фтор-4-трифторметилфенил, -CH(F)-4-фтор-3-трифторметилфенил, -CH(F)-бензо[d][1,3]диоксазол-5-ил, -CH(F)-4-изопропилфенил, -CH(NH<sub>2</sub>)-4-хлорфенил, -CH(NH<sub>2</sub>)-4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил, -CH(NH<sub>2</sub>)-4-хлор-2-(аминометил)фенил, -CH(NH<sub>2</sub>)-4-хлор-2-((метиламино)метил)фенил, -CH(NH<sub>2</sub>)-3,4-дихлорфенил, -CH(NH<sub>2</sub>)-3,4-дифторфенил, -CH(NH<sub>2</sub>)-3-фтор-4-хлорфенил, -CH(NH<sub>2</sub>)-3-хлор-4-фторфенил, -CH(NH<sub>2</sub>)-3-метил-4-хлорфенил, -CH(NH<sub>2</sub>)-4-трифторметилфенил, -CH(NH<sub>2</sub>)-4-(трифторметокси)фенил, -CH(NH<sub>2</sub>)-3-фтор-4-трифторметилфенил, -CH(NH<sub>2</sub>)-4-фтор-3-трифторметилфенил, -CH(NH<sub>2</sub>)-бензо[d][1,3]диоксазол-5-ил, -CH(NH<sub>2</sub>)-4-изопропилфенил, -CH(Me)-4-хлорфенил, -CH(Me)-4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил, -CH(Me)-4-хлор-2-(аминометил)фенил, -CH(Me)-4-хлор-2-((метиламино)метил)фенил, -CH(Me)-3,4-дихлорфенил, -CH(Me)-3,4-дифторфенил, -CH(Me)-3-фтор-4-хлорфенил, -CH(Me)-3-хлор-4-фторфенил, -CH(Me)-3-метил-4-хлорфенил, -CH(Me)-4-трифторметилфенил, -CH(Me)-4-(трифторметокси)фенил, -CH(Me)-3-фтор-4-трифторметилфенил, -CH(Me)-4-фтор-3-трифторметилфенил, -CH(Me)-бензо[d][1,3]диоксазол-5-ил, -CH(Me)-4-изопропилфенил, -C(Me)(OH)-4-

хлорфенил,  $-C(Me)(OH)-4$ -хлор-2-(гидроксиметил)фенил,  $-C(Me)(OH)-4$ -хлор-2-(аминометил)фенил,  $-C(Me)(OH)-4$ -хлор-2-((метиламино)метил)фенил,  $-C(Me)(OH)-3,4$ -дихлорфенил,  $-C(Me)(OH)-3,4$ -дифторфенил,  $-C(Me)(OH)-3$ -фтор-4-хлорфенил,  $-C(Me)(OH)-3$ -хлор-4-фторфенил,  $-C(Me)(OH)-3$ -метил-4-хлорфенил,  $-C(Me)(OH)-4$ -трифторметилфенил,  $-C(Me)(OH)-4$ -(трифторметокси)фенил,  $-C(Me)(OH)-3$ -фтор-4-трифторметилфенил,  $-C(Me)(OH)-4$ -фтор-3-трифторметилфенил,  $-C(Me)(OH)-4$ -изопропилфенил или  $-C(Me)(OH)$ -бензо[d][1,3]диоксазол-5-ил.

**[0044]** В некоторых воплощениях, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк-арил, -арил представляет собой  $-4$ -хлорфенил,  $-3,4$ -дихлорфенил,  $-3,4$ -дифторфенил,  $-3$ -фтор-4-хлорфенил,  $3$ -метил-4-хлорфенил,  $3$ -фтор-4-трифторметилфенил, бензо[d][1,3]диоксазол или  $-3$ -хлор-4-фторфенил. Так, в некоторых воплощениях  $R^1$  представляет собой  $-CH_2$ -дифторфенил,  $-CH_2-3,4$ -дифторфенил,  $-CH_2-4$ -хлорфенил,  $-CH_2-3$ -хлор-4-фторфенил,  $-CH_2-4$ -хлор-3-фторфенил,  $-CH_2$ -дихлорфенил,  $-CH_2-3,4$ -дихлорфенил,  $-CH_2-3$ -метил-4-хлорфенил,  $-CH_2-3$ -фтор-4-трифторметилфенил, бензо[d][1,3]диоксазол-5-илметил,  $-CH(OH)-4$ -хлорфенил,  $-CH(OH)-3,4$ -дихлорфенил,  $-CH(OH)-3,4$ -дифторфенил,  $-CH(OH)-3$ -фтор-4-хлорфенил,  $-CH(OH)-3$ -хлор-4-фторфенил,  $-CH(OH)-3$ -метил-4-хлорфенил,  $-CH(OH)-3$ -фтор-4-трифторметилфенил,  $-CH(OH)$ -бензо[d][1,3]диоксазол-5-ил,  $-CH(F)-4$ -хлорфенил,  $-CH(F)-3,4$ -дихлорфенил,  $-CH(F)-3,4$ -дифторфенил,  $-CH(F)-3$ -фтор-4-хлорфенил,  $-CH(F)-3$ -хлор-4-фторфенил,  $-CH(F)-3$ -метил-4-хлорфенил,  $-CH(F)-3$ -фтор-4-трифторметилфенил,  $-CH(F)$ -бензо[d][1,3]диоксазол-5-ил,  $-CH(NH_2)-4$ -хлорфенил,  $-CH(NH_2)-3,4$ -дихлорфенил,  $-CH(NH_2)-3,4$ -дифторфенил,  $-CH(NH_2)-3$ -фтор-4-хлорфенил,  $-CH(NH_2)-3$ -хлор-4-фторфенил,  $-CH(NH_2)-3$ -метил-4-хлорфенил,  $-CH(NH_2)-3$ -фтор-4-трифторметилфенил,  $-CH(NH_2)$ -бензо[d][1,3]диоксазол-5-ил,  $-CH(Me)-4$ -хлорфенил,  $-CH(Me)-3,4$ -дихлорфенил,  $-CH(Me)-3,4$ -дифторфенил,  $-CH(Me)-3$ -фтор-4-хлорфенил,  $-CH(Me)-3$ -хлор-4-фторфенил,  $-CH(Me)-3$ -метил-4-хлорфенил,  $-CH(Me)-3$ -фтор-4-трифторметилфенил,  $-CH(Me)$ -бензо[d][1,3]диоксазол-5-ил,  $-C(Me)(OH)-4$ -хлорфенил,  $-C(Me)(OH)-3,4$ -дихлорфенил,  $-C(Me)(OH)-3,4$ -дифторфенил,  $-C(Me)(OH)-3$ -фтор-4-хлорфенил,  $-C(Me)(OH)-3$ -хлор-4-фторфенил,  $-C(Me)(OH)-3$ -метил-4-хлорфенил,  $-C(Me)(OH)-3$ -фтор-4-трифторметилфенил или  $-C(Me)(OH)$ -бензо[d][1,3]диоксазол-5-ил.

**[0045]** В других воплощениях, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк-арил, -арил представляет собой  $-4$ -хлорфенил,  $-3,4$ -дихлорфенил,  $-3,4$ -дифторфенил,  $-3$ -фтор-4-хлорфенил,  $3$ -метил-4-хлорфенил,  $3$ -фтор-4-трифторметилфенил или  $-3$ -хлор-4-фторфенил. Так, в некоторых воплощениях  $R^1$  представляет собой  $-CH_2$ -дифторфенил,

-CH<sub>2</sub>-3,4-дифторфенил, -CH<sub>2</sub>-4-хлорфенил, -CH<sub>2</sub>-3-хлор-4-фторфенил, -CH<sub>2</sub>-4-хлор-3-фторфенил, -CH<sub>2</sub>-дихлорфенил, -CH<sub>2</sub>-3,4-дихлорфенил, -CH<sub>2</sub>-3-метил-4-хлорфенил, -CH<sub>2</sub>-3-фтор-4-трифторметилфенил, -CH(OH)-4-хлорфенил, -CH(OH)-3,4-дихлорфенил, -CH(OH)-3,4-дифторфенил, -CH(OH)-3-фтор-4-хлорфенил, -CH(OH)-3-хлор-4-фторфенил, -CH(OH)-3-метил-4-хлорфенил, -CH(OH)-3-фтор-4-трифторметилфенил, -CH(F)-4-хлорфенил, -CH(F)-3,4-дихлорфенил, -CH(F)-3,4-дифторфенил, -CH(F)-3-фтор-4-хлорфенил, -CH(F)-3-хлор-4-фторфенил, -CH(F)-3-метил-4-хлорфенил, -CH(F)-3-фтор-4-трифторметилфенил, -CH(NH<sub>2</sub>)-4-хлорфенил, -CH(NH<sub>2</sub>)-3,4-дихлорфенил, -CH(NH<sub>2</sub>)-3,4-дифторфенил, -CH(NH<sub>2</sub>)-3-фтор-4-хлорфенил, -CH(NH<sub>2</sub>)-3-хлор-4-фторфенил, -CH(NH<sub>2</sub>)-3-метил-4-хлорфенил, -CH(NH<sub>2</sub>)-3-фтор-4-трифторметилфенил, -CH(Me)-4-хлорфенил, -CH(Me)-3,4-дихлорфенил, -CH(Me)-3,4-дифторфенил, -CH(Me)-3-фтор-4-хлорфенил, -CH(Me)-3-хлор-4-фторфенил, -CH(Me)-3-метил-4-хлорфенил, -CH(Me)-3-фтор-4-трифторметилфенил, -C(Me)(OH)-4-хлорфенил, -C(Me)(OH)-3,4-дихлорфенил, -C(Me)(OH)-3,4-дифторфенил, -C(Me)(OH)-3-фтор-4-хлорфенил, -C(Me)(OH)-3-хлор-4-фторфенил, -C(Me)(OH)-3-метил-4-хлорфенил или -C(Me)(OH)-3-фтор-4-трифторметилфенил.

**[0046]** В некоторых аспектах R<sup>1</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алк-О-арил, например -C<sub>1</sub>алк-О-арил, -C<sub>2</sub>алк-О-арил, -C<sub>3</sub>алк-О-арил, -C<sub>4</sub>алк-О-арил, -C<sub>5</sub>алк-О-арил, -C<sub>6</sub>алк-О-арил, -CH<sub>2</sub>-О-арил и т.п. В некоторых воплощениях, где R<sup>1</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алк-О-арил, -арил представляет собой -4-хлорфенил, -3,4-дихлорфенил, -3,4-дифторфенил, -3-фтор-4-хлорфенил, 3-метил-4-хлорфенил, 3-фтор-4-трифторметилфенил, -3-хлор-4-фторфенил, -фенил, -3-(аминометил)фенил, 3-(мочевина)фенил, 3-метил-4-хлорфенил, 3-фтор-4-хлорфенил, -3-фтор-4-трифторметилфенил, дифторфенил, хлорфенил, 4-хлорфенил, дихлорфенил, 3,4-дихлорфенил, бромфенил, йодфенил или хлорфторфенил. Так, в некоторых воплощениях R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-О-фенил, -CH<sub>2</sub>-О-дифторфенил, -CH<sub>2</sub>-О-3,4-дифторфенил, -CH<sub>2</sub>-О-4-хлорфенил, -CH<sub>2</sub>-О-3-хлор-4-фторфенил, -CH<sub>2</sub>-О-4-хлор-3-фторфенил, -CH<sub>2</sub>-О-дихлорфенил, -CH<sub>2</sub>-О-3,4-дихлорфенил, -CH<sub>2</sub>-О-3-метил-4-хлорфенил, -CH<sub>2</sub>-О-3-фтор-4-трифторметилфенил, -CH<sub>2</sub>-О-3-(аминометил)фенил, -CH<sub>2</sub>-О-3-(мочевина)фенил. В некоторых воплощениях, где R<sup>1</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алк-О-арил, -арил представляет собой -4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил, -4-хлор-2-(аминометил)фенил, -4-хлор-2-((метиламино)метил)фенил, -4-трифторметилфенил, -4-(трифторметокси)фенил, 4-фтор-3-трифторметилфенил или -4-изопропилфенил.

**[0047]** В некоторых аспектах R<sup>1</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алк-NH-арил, например -

$C_1$ алк-NH-арил,  $-C_2$ алк-NH-арил,  $-C_3$ алк-NH-арил,  $-C_4$ алк-NH-арил,  $-C_5$ алк-NH-арил,  $-C_6$ алк-NH-арил,  $-CH_2$ -NH-арил и т.п. В некоторых воплощениях, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1$ - $C_6$ алк-NH-арил, -арил представляет собой -4-хлорфенил, -3,4-дихлорфенил, -3,4-дифторфенил, -3-фтор-4-хлорфенил, 3-метил-4-хлорфенил, 3-фтор-4-трифторметилфенил, -3-хлор-4-фторфенил, -фенил, -3-(аминометил)фенил, 3-(мочевина)фенил, 3-метил-4-хлорфенил, 3-фтор-4-хлорфенил, -3-фтор-4-трифторметилфенил, дифторфенил, хлорфенил, 4-хлорфенил, дихлорфенил, 3,4-дихлорфенил, бромфенил, йодфенил, хлорфторфенил. Так, в некоторых воплощениях  $R^1$  представляет собой  $-CH_2$ -NH-дифторфенил,  $-CH_2$ -NH-3,4-дифторфенил,  $-CH_2$ -NH-4-хлорфенил,  $-CH_2$ -NH-3-хлор-4-фторфенил,  $-CH_2$ -NH-4-хлор-3-фторфенил,  $-CH_2$ -NH-дихлорфенил,  $-CH_2$ -NH-3,4-дихлорфенил,  $-CH_2$ -NH-3-метил-4-хлорфенил,  $-CH_2$ -NH-3-фтор-4-трифторметилфенил,  $-CH_2$ -NH-3-(аминометил)фенил,  $-CH_2$ -NH-3-(мочевина)фенил. В некоторых воплощениях, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1$ - $C_6$ алк-NH-арил, -арил представляет собой 4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил, 4-хлор-2-(аминометил)фенил, 4-хлор-2-((метиламино)метил)фенил, -4-трифторметилфенил, -4-(трифторметокси)фенил, 4-фтор-3-трифторметилфенил, -4-изопропилфенил.

**[0048]** В некоторых аспектах  $R^1$  представляет собой  $-C_1$ - $C_6$ алк-S-арил, например  $-C_1$ алк-S-арил,  $-C_2$ алк-S-арил,  $-C_3$ алк-S-арил,  $-C_4$ алк-S-арил,  $-C_5$ алк-S-арил,  $-C_6$ алк-S-арил,  $-CH_2$ -S-арил и т.п. В некоторых воплощениях, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1$ - $C_6$ алк-S-арил, -арил представляет собой -4-хлорфенил, -3,4-дихлорфенил, -3,4-дифторфенил, -3-фтор-4-хлорфенил, 3-метил-4-хлорфенил, 3-фтор-4-трифторметилфенил, -3-хлор-4-фторфенил, -фенил, -3-(аминометил)фенил, 3-(мочевина)фенил, 3-метил-4-хлорфенил, 3-фтор-4-хлорфенил, -3-фтор-4-трифторметилфенил, дифторфенил, хлорфенил, 4-хлорфенил, дихлорфенил, 3,4-дихлорфенил, бромфенил, йодфенил, хлорфторфенил. Так, в некоторых воплощениях  $R^1$  представляет собой  $-CH_2$ -S-дифторфенил,  $-CH_2$ -S-3,4-дифторфенил,  $-CH_2$ -S-4-хлорфенил,  $-CH_2$ -S-3-хлор-4-фторфенил,  $-CH_2$ -S-4-хлор-3-фторфенил,  $-CH_2$ -S-дихлорфенил,  $-CH_2$ -S-3,4-дихлорфенил,  $-CH_2$ -S-3-метил-4-хлорфенил,  $-CH_2$ -S-3-фтор-4-трифторметилфенил,  $-CH_2$ -S-3-(аминометил)фенил,  $-CH_2$ -S-3-(мочевина)фенил. В некоторых воплощениях, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1$ - $C_6$ алк-S-арил, -арил -4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил, -4-хлор-2-(аминометил)фенил, -4-хлор-2-((метиламино)метил)фенил, -4-трифторметилфенил, -4-(трифторметокси)фенил, 4-фтор-3-трифторметилфенил или -4-изопропилфенил.

**[0049]** В некоторых аспектах  $R^1$  представляет собой  $-C_0$ - $C_6$ алк-гетероарил, например  $-C_0$ алк-гетероарил,  $-C_1$ алк-гетероарил,  $-C_2$ алк-гетероарил,  $-C_3$ алк-гетероарил,

-C<sub>4</sub>алк-гетероарил, -C<sub>5</sub>алк-гетероарил и -C<sub>6</sub>алк-гетероарил. В некоторых воплощениях, где R<sup>1</sup> представляет собой -C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алк-гетероарил, гетероарил представляет собой индолил, индол-6-ил, индазолил, индазол-6-ил, хинолинил, аминохинолинил, аминогалогенхинолинил, 2-амино-3-бромхинолин-7-ил, 2-амино-3-хлорхинолин-7-ил, 2-амино-3-фторхинолин-7-ил, 2-((циклопропилметил)амино)хинолин-7-ил, 2-(метиламино)хинолин-7-ил или 2-аминохинолин-7-ил. Так, в некоторых воплощениях R<sup>1</sup> представляет собой 2-(2-амино-3-бромхинолин-7-ил)этил (т.е. -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(2-амино-3-бромхинолин-7-ил)), 2-(2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)этил, 2-(2-амино-3-фторхинолин-7-ил)этил, 2-(2-((циклопропилметил)амино)хинолин-7-ил)этил, 2-(2-(метиламино)хинолин-7-ил)этил, 2-(2-аминохинолин-7-ил)этил, (индол-6-ил)этил или (индазол-6-ил)этил. В некоторых воплощениях, где R<sup>1</sup> представляет собой -C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алк-гетероарил, гетероарил представляет собой 3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил, и R<sup>1</sup> представляет собой (3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)этил.

**[0050]** В некоторых аспектах R<sup>1</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алк-О-гетероарил, например -C<sub>1</sub>алк-О-гетероарил, -C<sub>2</sub>алк-О-гетероарил, -C<sub>3</sub>алк-О-гетероарил, -C<sub>4</sub>алк-О-гетероарил, -C<sub>5</sub>алк-О-гетероарил и -C<sub>6</sub>алк-О-гетероарил. В некоторых воплощениях, где R<sup>1</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алк-О-гетероарил, гетероарил представляет собой индолил, индол-6-ил, индазолил, индазол-6-ил, хинолинил, хинолин-7-ил, аминохинолинил, аминогалогенхинолинил, 2-амино-3-бромхинолин-7-ил, 2-амино-3-хлорхинолин-7-ил, 2-амино-3-фторхинолин-7-ил, 2-((циклопропилметил)амино)хинолин-7-ил, 2-(метиламино)хинолин-7-ил, 2-(метоксиамино)хинолин-7-ил, 3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил или 2-аминохинолин-7-ил. Так, в некоторых воплощениях R<sup>1</sup> представляет собой ((2-амино-3-бромхинолин-7-ил)окси)метил (т.е. -CH<sub>2</sub>-O-(2-амино-3-бромхинолин-7-ил)), ((2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)окси)метил, ((2-амино-3-фторхинолин-7-ил)окси)метил, ((2-((циклопропилметил)амино)хинолин-7-ил)окси)метил, ((2-(метиламино)хинолин-7-ил)окси)метил, ((2-аминохинолин-7-ил)окси)метил, ((индол-6-ил)окси)метил, (2-(метоксиамино)хинолин-7-ил)окси)метил, ((хинолин-7-ил)окси)метил, ((индазол-6-ил)окси)метил или ((3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)окси)метил.

**[0051]** В некоторых воплощениях, где R<sup>1</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алк-О-гетероарил, гетероарил представляет собой индолил, индол-6-ил, индазолил, индазол-6-ил, хинолинил, хинолин-7-ил, аминохинолинил, аминогалогенхинолинил, 2-амино-3-бромхинолин-7-ил, 2-амино-3-хлорхинолин-7-ил, 2-амино-3-фторхинолин-7-ил, 2-((циклопропилметил)амино)хинолин-7-ил, 2-(метиламино)хинолин-7-ил, 2-(метоксиамино)хинолин-7-ил или 2-аминохинолин-7-ил. Так, в некоторых воплощениях

$R^1$  представляет собой ((2-амино-3-бромхинолин-7-ил)окси)метил (т.е.  $-\text{CH}_2\text{-O-(2-амино-3-бромхинолин-7-ил)}$ ), ((2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)окси)метил, ((2-амино-3-фторхинолин-7-ил)окси)метил, ((2-((циклопропилметил)амино)хинолин-7-ил)окси)метил, ((2-(метиламино)хинолин-7-ил)окси)метил, ((2-аминохинолин-7-ил)окси)метил, ((индол-6-ил)окси)метил, 2-(метоксиамино)хинолин-7-ил)окси)метил, ((хинолин-7-ил)окси)метил или ((индазол-6-ил)окси)метил.

**[0052]** В других воплощениях, где  $R^1$  представляет собой  $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{алк-O-гетероарил}$ , гетероарил представляет собой индолил, индол-6-ил, индазолил, индазол-6-ил, хинолинил, аминихинолинил, аминогалогенхинолинил, 2-амино-3-бромхинолин-7-ил, 2-амино-3-хлорхинолин-7-ил, 2-амино-3-фторхинолин-7-ил, ((циклопропилметил)амино)хинолин-7-ил, 2-(метиламино)хинолин-7-ил или 2-аминохинолин-7-ил. Так, в некоторых воплощениях  $R^1$  представляет собой ((2-амино-3-бромхинолин-7-ил)окси)метил (т.е.  $-\text{CH}_2\text{-O-(2-амино-3-бромхинолин-7-ил)}$ ), ((2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)окси)метил, ((2-амино-3-фторхинолин-7-ил)окси)метил, ((2-((циклопропилметил)амино)хинолин-7-ил)окси)метил, ((2-(метиламино)хинолин-7-ил)окси)метил, ((2-аминохинолин-7-ил)окси)метил, ((индол-6-ил)окси)метил или ((индазол-6-ил)окси)метил.

**[0053]** В некоторых аспектах  $R^1$  представляет собой  $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{алк-S-гетероарил}$ , например  $-\text{C}_1\text{алк-S-гетероарил}$ ,  $-\text{C}_2\text{алк-S-гетероарил}$ ,  $-\text{C}_3\text{алк-S-гетероарил}$ ,  $-\text{C}_4\text{алк-S-гетероарил}$ ,  $-\text{C}_5\text{алк-S-гетероарил}$  и  $-\text{C}_6\text{алк-S-гетероарил}$ . В некоторых воплощениях, где  $R^1$  представляет собой  $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{алк-S-гетероарил}$ , гетероарил представляет собой индолил, индол-6-ил, индазолил, индазол-6-ил, хинолинил, аминихинолинил, аминогалогенхинолинил, 2-амино-3-бромхинолин-7-ил, 2-амино-3-хлорхинолин-7-ил, 2-амино-3-фторхинолин-7-ил, 2-((циклопропилметил)амино)хинолин-7-ил, 2-(метиламино)хинолин-7-ил или 2-аминохинолин-7-ил. Так, в некоторых воплощениях  $R^1$  представляет собой ((2-амино-3-бромхинолин-7-ил)тио)метил (т.е.  $-\text{CH}_2\text{-S-(2-амино-3-бромхинолин-7-ил)}$ ), ((2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)тио)метил, ((2-амино-3-фторхинолин-7-ил)тио)метил, ((2-((циклопропилметил)амино)хинолин-7-ил)тио)метил, ((2-(метиламино)хинолин-7-ил)тио)метил, ((2-аминохинолин-7-ил)тио)метил, ((индол-6-ил)тио)метил или ((индазол-6-ил)тио)метил. В некоторых воплощениях, где  $R^1$  представляет собой  $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{алк-S-гетероарил}$ , гетероарил представляет собой 3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил, и  $R^1$  представляет собой ((3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)тио)метил.

**[0054]** В некоторых аспектах  $R^1$  представляет собой  $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{алк-NH-гетероарил}$ , например  $-\text{C}_1\text{алк-NH-гетероарил}$ ,  $-\text{C}_2\text{алк-NH-гетероарил}$ ,  $-\text{C}_3\text{алк-NH-гетероарил}$ ,  $-\text{C}_4\text{алк-NH-гетероарил}$ ,  $-\text{C}_5\text{алк-NH-гетероарил}$  и  $-\text{C}_6\text{алк-NH-гетероарил}$ .

гетероарил,  $-C_3$ алк- $NH$ -гетероарил и  $-C_6$ алк- $NH$ -гетероарил. В некоторых воплощениях, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк- $NH$ -гетероарил, гетероарил представляет собой индолил, индол-6-ил, индазолил, индазол-6-ил, хинолинил, аминохинолинил, аминогалогенхинолинил, 2-амино-3-бромхинолин-7-ил, 2-амино-3-хлорхинолин-7-ил, 2-амино-3-фторхинолин-7-ил, 2-((циклопропилметил)амино)хинолин-7-ил, 2-(метиламино)хинолин-7-ил или 2-аминохинолин-7-ил. Так, в некоторых воплощениях  $R^1$  представляет собой ((2-амино-3-бромхинолин-7-ил)амино)метил (т.е.  $-CH_2-NH-(2-амино-3-бромхинолин-7-ил)$ ), ((2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)амино)метил, ((2-амино-3-фторхинолин-7-ил)амино)метил, ((2-((циклопропилметил)амино)хинолин-7-ил)амино)метил, ((2-(метиламино)хинолин-7-ил)амино)метил, ((2-аминохинолин-7-ил)амино)метил, ((индол-6-ил)амино)метил или ((индазол-6-ил)амино)метил. В некоторых воплощениях, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк- $NH$ -гетероарил, гетероарил представляет собой 3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил. Так, в некоторых воплощениях  $R^1$  представляет собой ((3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)амино)метил.

**[0055]** В некоторых аспектах  $R^1$  представляет собой  $-C(O)-NH$ -арил. В некоторых воплощениях, где  $R^1$  представляет собой  $-C(O)-NH$ -арил, -арил представляет собой 4-хлорфенил, 3,4-дихлорфенил, 3,4-дифторфенил, 3-фтор-4-хлорфенил, 3-метил-4-хлорфенил, 3-фтор-4-трифторметилфенил или 3-хлор-4-фторфенил, -фенил, 3-(аминометил)фенил, 3-(мочевина)фенил, 3-метил-4-хлорфенил, 3-фтор-4-хлорфенил, 3-фтор-4-трифторметилфенил, дифторфенил, хлорфенил, 4-хлорфенил, дихлорфенил, 3,4-дихлорфенил, бромфенил, йодфенил, хлорфторфенил или бензо[d][1,3]диоксазол. В некоторых воплощениях, где  $R^1$  представляет собой  $-C(O)-NH$ -арил, -арил представляет собой 4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил, 4-хлор-2-(аминометил)фенил, 4-хлор-2-((метиламино)метил)фенил, 4-трифторметилфенил, 4-фтор-3-трифторметилфенил, 4-изопропилфенил или 4-(трифторметокси)фенил.

**[0056]** В некоторых аспектах  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк- $S(O)$ арил, например  $-C_1$ алк- $S(O)$ арил,  $-C_2$ алк- $S(O)$ арил,  $-C_3$ алк- $S(O)$ арил,  $-C_4$ алк- $S(O)$ арил,  $-C_5$ алк- $S(O)$ арил и  $-C_6$ алк- $S(O)$ арил, где арил представляет собой фенил, нафтил, фторфенил, дифторфенил, фторнафтил, хлорфенил, бромфенил, йодфенил, метилфенил и т.п.

**[0057]** В некоторых аспектах  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк- $S(O)_2$ арил, например  $-C_1$ алк- $S(O)_2$ арил,  $-C_2$ алк- $S(O)_2$ арил,  $-C_3$ алк- $S(O)_2$ арил,  $-C_4$ алк- $S(O)_2$ арил,  $-C_5$ алк- $S(O)_2$ арил и  $-C_6$ алк- $S(O)_2$ арил, где арил представляет собой фенил, нафтил, фторфенил, дифторфенил, фторнафтил, хлорфенил, бромфенил, йодфенил, метилфенил и т.п.

**[0058]** В некоторых аспектах  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк-S(O)гетероарил, например  $-C_1$ алк-S(O)гетероарил,  $-C_2$ алк-S(O)гетероарил,  $-C_3$ алк-S(O)гетероарил,  $-C_4$ алк-S(O)гетероарил,  $-C_5$ алк-S(O)гетероарил и  $-C_6$ алк-S(O)гетероарил, где гетероарил представляет собой индолил, индол-6-ил, индазолил, индазол-6-ил, хинолинил, аминохинолинил, аминалогенхинолинил, 2-амино-3-бромхинолин-7-ил, 2-амино-3-хлорхинолин-7-ил, 2-амино-3-фторхинолин-7-ил, 2-((циклопропилметил)амино)хинолин-7-ил, 2-(метиламино)хинолин-7-ил или 2-аминохинолин-7-ил.

**[0059]** В некоторых аспектах  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк-S(O)<sub>2</sub>гетероарил, например  $-C_1$ алк-S(O)<sub>2</sub>гетероарил,  $-C_2$ алк-S(O)<sub>2</sub>гетероарил,  $-C_3$ алк-S(O)<sub>2</sub>гетероарил,  $-C_4$ алк-S(O)<sub>2</sub>гетероарил,  $-C_5$ алк-S(O)<sub>2</sub>гетероарил и  $-C_6$ алк-S(O)<sub>2</sub>гетероарил, где гетероарил представляет собой индолил, индол-6-ил, индазолил, индазол-6-ил, хинолинил, аминохинолинил, аминалогенхинолинил, 2-амино-3-бромхинолин-7-ил, 2-амино-3-хлорхинолин-7-ил, 2-амино-3-фторхинолин-7-ил, 2-((циклопропилметил)амино)хинолин-7-ил, 2-(метиламино)хинолин-7-ил или 2-аминохинолин-7-ил.

**[0060]** В соединениях по настоящему изобретению  $R^2$  представляет собой  $-C_1-C_6$ галогеналкил,  $-C_1-C_6$ галогеналкил,  $-C_2-C_6$ алкенил или  $-C_2-C_6$ алкинил.

**[0061]** В некоторых воплощениях  $R^2$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алкил,  $-C_2-C_6$ алкенил или  $-C_2-C_6$ алкинил.

**[0062]** В некоторых аспектах  $R^2$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алкил, например метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, пентил и т.п. В некоторых воплощениях  $R^2$  представляет собой метил.

**[0063]** В других аспектах  $R^2$  представляет собой  $-C_1-C_6$ галогеналкил, например  $-CF_3$  или  $-CHF_2$ . В некоторых воплощениях  $R^2$  представляет собой  $-CF_3$ .

**[0064]** В некоторых аспектах  $R^2$  представляет собой  $-C_2-C_6$ алкенил, предпочтительно  $-C_2-C_4$ алкенил, например винил, аллил и т.п.

**[0065]** В других аспектах  $R^2$  представляет собой  $-C_2-C_6$ алкинил, предпочтительно  $-C_2-C_4$ алкинил, например этинил, пропаргил и т.п.

**[0066]** В соединениях по настоящему изобретению  $R^3$  представляет собой H, галоген,  $-C_1-C_6$ алкил или  $NH_2$ . Так, в некоторых воплощениях  $R^3$  представляет собой H. В других воплощениях  $R^3$  представляет собой галоген, например F, Cl, Br или I. В других воплощениях  $R^3$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алкил, например метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, пентил и т.п. Так, в некоторых воплощениях  $R^3$  представляет собой метил (Me). В других воплощениях  $R^3$  представляет собой  $NH_2$ . В наиболее предпочтительных воплощениях  $R^3$  представляет собой H.

**[0067]** В соединениях по настоящему изобретению  $R^4$  представляет собой H, галоген,  $-C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ алк-О- $C_1-C_6$ алкил,  $-NR^6R^{6'}$ ,  $-NHCONR^6R^{6'}$ ,  $NHC(S)NR^6R^{6'}$ ,  $-NH-O-R^6$  или  $-NH-NR^6R^{6'}$ . В некоторых воплощениях  $R^4$  представляет собой галоген,  $-C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ алк-О- $C_1-C_6$ алкил,  $-NR^6R^{6'}$ ,  $-NHCONR^6R^{6'}$ ,  $NHC(S)NR^6R^{6'}$ ,  $-NH-O-R^6$  или  $-NH-NR^6R^{6'}$ .

**[0068]** В некоторых аспектах  $R^4$  представляет собой H.

**[0069]** В некоторых аспектах  $R^4$  представляет собой галоген, например хлор, фтор, бром или йод. В некоторых воплощениях  $R^4$  представляет собой хлор.

**[0070]** В некоторых аспектах  $R^4$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алкил, например метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, пентил и т.п. В некоторых воплощениях  $R^4$  представляет собой метил.

**[0071]** В некоторых аспектах  $R^4$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк-О- $C_1-C_6$ алкил, например  $-C_1-C_6$ алк-О- $C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_5$ алк-О- $C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_4$ алк-О- $C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_3$ алк-О- $C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_2$ алк-О- $C_1-C_6$ алкил,  $-C_1$ алк-О- $C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ алк-О- $C_1-C_5$ алкил,  $-C_1-C_6$ алк-О- $C_1-C_4$ алкил,  $-C_1-C_6$ алк-О- $C_1-C_3$ алкил,  $-C_1-C_6$ алк-О- $C_1-C_2$ алкил или  $-C_1-C_6$ алк-О- $C_1$ алкил. В некоторых воплощениях  $R^4$  представляет собой  $-CH_2CH_2-O-CH_3$ .

**[0072]** В некоторых аспектах  $R^4$  представляет собой  $-NR^6R^{6'}$ . Так, в некоторых воплощениях, где  $R^6$  и  $R^{6'}$  оба представляют собой H,  $R^4$  представляет собой  $-NH_2$ . В некоторых воплощениях, где  $R^6$  и  $R^{6'}$  оба представляют собой метил,  $R^4$  представляет собой  $-N(CH_3)_2$ . В воплощениях, где  $R^6$  представляет собой H, и  $R^{6'}$  представляет собой метил,  $R^4$  представляет собой  $-NH(CH_3)$ .

**[0073]** В некоторых аспектах  $R^4$  представляет собой  $-NHCONR^6R^{6'}$ . Так, в некоторых воплощениях, где  $R^6$  и  $R^{6'}$  оба представляют собой H,  $R^4$  представляет собой  $-NHCONH_2$ . В воплощениях, где  $R^6$  и  $R^{6'}$  оба представляют собой метил,  $R^4$  представляет собой  $-NHCON(CH_3)_2$ . В воплощениях, где  $R^6$  представляет собой H, и  $R^{6'}$  представляет собой метил,  $R^4$  представляет собой  $-NHCONHCH_3$ .

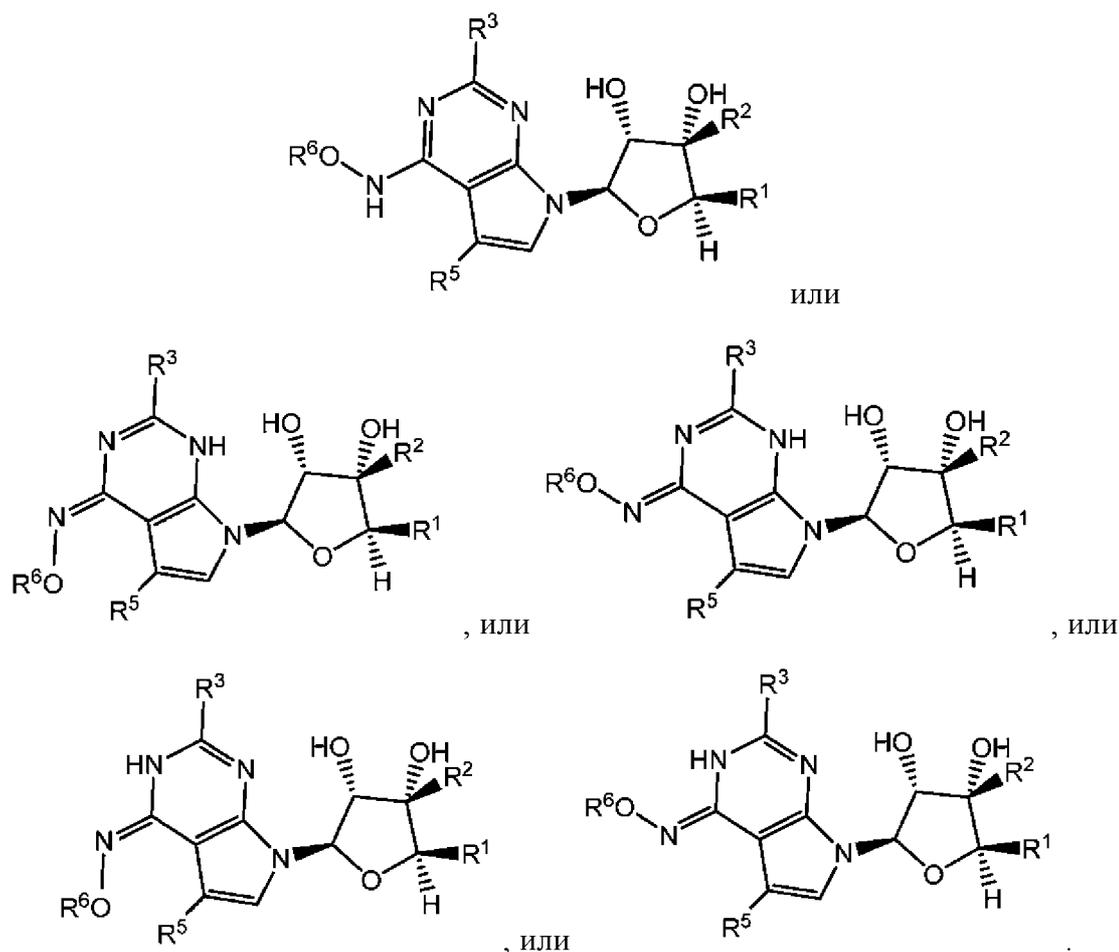
**[0074]** В некоторых аспектах  $R^4$  представляет собой  $NHC(S)NR^6R^{6'}$ . Так, в некоторых воплощениях, где  $R^6$  и  $R^{6'}$  оба представляют собой H,  $R^4$  представляет собой  $-NHC(S)NH_2$ . В воплощениях, где  $R^6$  и  $R^{6'}$  оба представляют собой метил,  $R^4$  представляет собой  $-NHC(S)N(CH_3)_2$ . В воплощениях, где  $R^6$  представляет собой H, и  $R^{6'}$  представляет собой метил,  $R^4$  представляет собой  $-NHC(S)NHCH_3$ .

**[0075]** В некоторых аспектах  $R^4$  представляет собой  $-NH-O-R^6$ . В некоторых воплощениях, где  $R^6$  представляет собой  $C_1-C_6$ алкил, например метил,  $R^4$  представляет собой  $-NH-OCH_3$ . В некоторых воплощениях, где  $R^6$  представляет собой этил,  $R^4$

представляет собой  $-\text{NH}-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ . В некоторых воплощениях, где  $\text{R}^6$  представляет собой  $\text{H}$ ,  $\text{R}^4$  представляет собой  $-\text{NH}-\text{OH}$ .

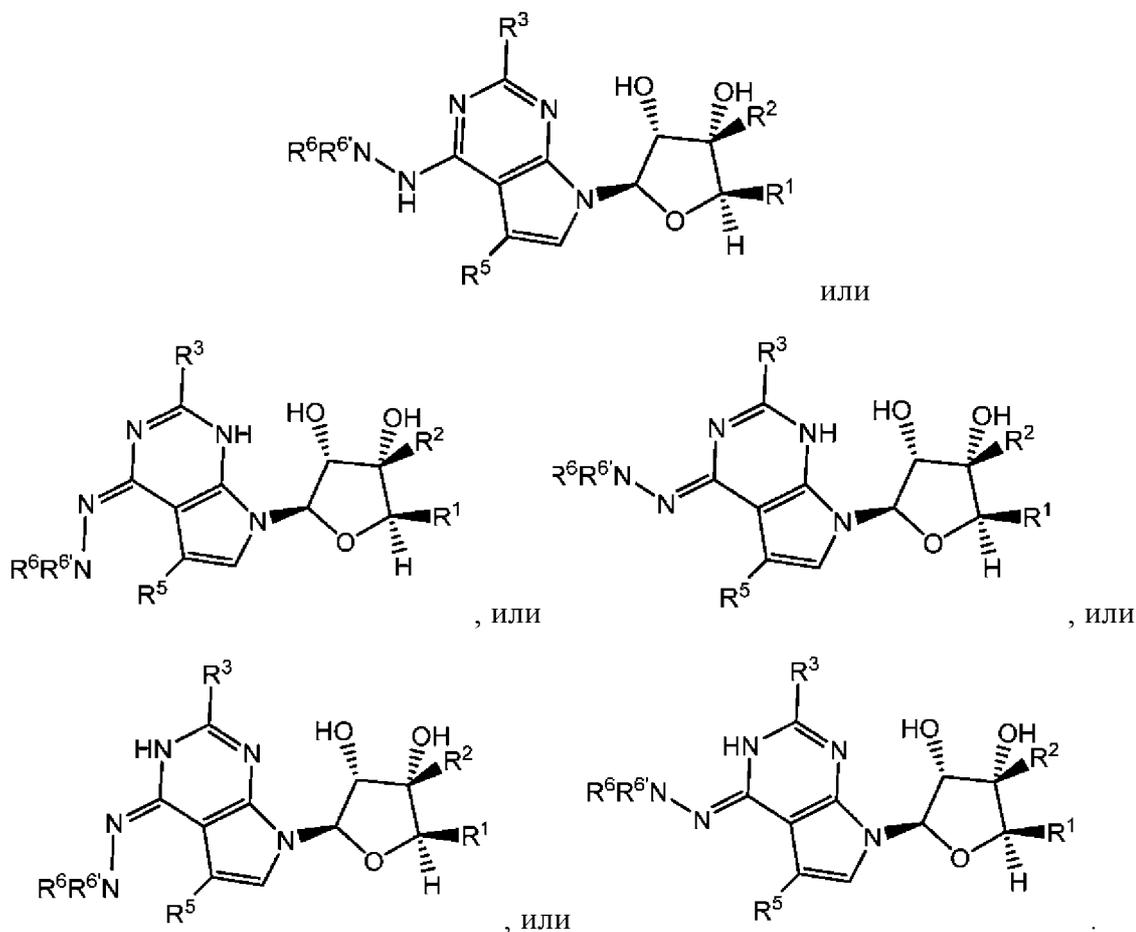
[0076] В некоторых аспектах  $\text{R}^4$  представляет собой  $-\text{NH}-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$ . В некоторых воплощениях, где  $\text{R}^6$  и  $\text{R}^{6'}$  оба представляют собой  $\text{H}$ ,  $\text{R}^4$  представляет собой  $-\text{NH}-\text{NH}_2$ . В воплощениях, где  $\text{R}^6$  и  $\text{R}^{6'}$  оба представляют собой  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, например метил,  $\text{R}^4$  представляет собой  $-\text{NH}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ . В воплощениях, где  $\text{R}^6$  представляет собой  $\text{H}$ , и  $\text{R}^{6'}$  представляет собой  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, например метил,  $\text{R}^4$  представляет собой  $-\text{NH}-\text{NHCH}_3$ .

[0077] Очевидно, что когда  $\text{R}^4$  представляет собой  $-\text{NH}-\text{O}-\text{R}^6$  или  $-\text{NH}-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$ , тогда соединения формулы I могут существовать в виде таутомеров, имеющих (E)- или (Z)-геометрию по экзоциклической углерод-азотной двойной связи. Соединения формулы I, описанные и заявленные в данном документе, охватывают все такие таутомеры и геометрические изомеры. Иллюстративное описание конкретного таутомера или геометрического изомера не является ограничивающим. Например, когда  $\text{R}^4$  представляет собой  $-\text{NH}-\text{O}-\text{R}^6$ , тогда соединения формулы I могут быть представлены любой из следующих эквивалентных структур:



[0078] Аналогично, когда  $\text{R}^4$  представляет собой  $-\text{NH}-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$ , тогда соединения

формулы I могут быть представлены любой из следующих эквивалентных структур:



**[0079]** В соединениях по настоящему изобретению  $R^5$  представляет собой H, галоген,  $-C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ галогеналкил,  $-C_2-C_6$ алкенил,  $-C_2-C_6$ алкинил или  $-C_1-C_6$ алк-ОН. В некоторых аспектах  $R^5$  представляет собой H.

**[0080]** В других аспектах  $R^5$  представляет собой галоген, например фтор, хлор, бром или йод. В некоторых воплощениях  $R^5$  представляет собой фтор.

**[0081]** В некоторых аспектах  $R^5$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алкил, например метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, пентил и т.п. В других аспектах  $R^5$  представляет собой  $-C_2-C_6$ алкенил, предпочтительно  $-C_1-C_4$ алкенил, например винил, аллил и т.п. Еще в других аспектах  $R^5$  представляет собой  $-C_2-C_6$ алкинил, предпочтительно  $-C_2-C_4$ алкинил, например этинил, пропаргил и т.п.

**[0082]** В других аспектах  $R^5$  представляет собой  $-C_1-C_6$ галогеналкил, например  $-CF_3$  или  $-CHF_2$ . В некоторых воплощениях  $R^5$  представляет собой  $-CF_3$ .

**[0083]** В некоторых аспектах  $R^5$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк-ОН, например  $-C_1-C_6$ алк-ОН,  $-C_1-C_5$ алк-ОН,  $-C_1-C_4$ алк-ОН,  $-C_1-C_3$ алк-ОН,  $-C_1-C_2$ алк-ОН или  $-C_1$ алк-ОН. В некоторых воплощениях  $R^5$  представляет собой  $-CH_2OH$ .

**[0084]** В соединениях по настоящему изобретению каждый из  $R^6$  и  $R^{6'}$  независимо представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$ алкил (например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, пентил и т.п.) или  $-C_1$ - $C_6$ алк-ОС $_1$ - $C_6$ алкил (например,  $C_1$ - $C_6$ алк-ОС $_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_5$ алк-ОС $_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_4$ алк-ОС $_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_3$ алк-ОС $_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_2$ алк-ОС $_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ алк-ОС $_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алк-ОС $_1$ - $C_5$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алк-ОС $_1$ - $C_4$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алк-ОС $_1$ - $C_3$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алк-ОС $_1$ - $C_2$ алкил или  $C_1$ - $C_6$ алк-ОС $_1$ алкил).

**[0085]** В некоторых воплощениях  $R^6$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_6$ алкил. В некоторых воплощениях  $R^{6'}$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_6$ алкил.

**[0086]** В некоторых воплощениях каждый из  $R^6$  и  $R^{6'}$  представляет собой H.

**[0087]** В других воплощениях, каждый из  $R^6$  и  $R^{6'}$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил. Так, в некоторых воплощениях  $R^6$  представляет собой метил, и  $R^{6'}$  представляет собой метил.

**[0088]** В некоторых аспектах  $R^6$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил, и  $R^{6'}$  представляет собой H. Так, в некоторых воплощениях  $R^6$  представляет собой метил, и  $R^{6'}$  представляет собой H.

**[0089]** В других аспектах каждый из  $R^6$  и  $R^{6'}$  независимо представляет собой  $-C_1$ - $C_6$ алк-ОС $_1$ - $C_6$ алкил.

**[0090]** В других аспектах  $R^6$  представляет собой  $-C_1$ - $C_6$ алк-ОС $_1$ - $C_6$ алкил, и  $R^{6'}$  представляет собой H.

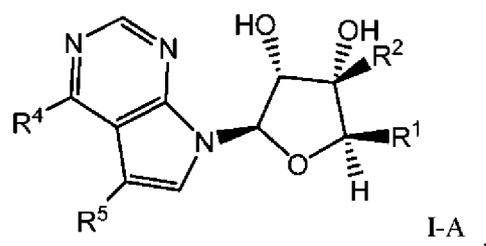
**[0091]** В некоторых воплощениях изобретения  $R^6$  и  $R^{6'}$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют  $C_2$ - $C_6$ гетероциклоалкильное кольцо, например азепанил, азиридирил, азетидинил, пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, оксазепанил, пиперазинил и т.п. В некоторых предпочтительных воплощениях  $R^6$  и  $R^{6'}$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют  $C_3$ - $C_6$ гетероциклоалкильное кольцо, например азепанил, азетидинил, пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, оксазепанил, пиперазинил и т.п.

**[0092]** Предпочтительными воплощениями являются воплощения, где  $R^1$  представляет собой  $-CH_2$ -O- $CH_3$ ,  $-CH_2$ -S- $CH_3$ ,  $-CH_2$ -S- $CH_2CH_2CH(NH_2)$ -CO $_2$ H,  $-CH(OH)$ -4-хлорфенил,  $-CH(OH)$ -3,4-дихлорфенил,  $-CH(OH)$ -3,4-дифторфенил,  $-CH(OH)$ -3-фтор-4-хлорфенил,  $-CH(OH)$ -3-хлор-4-фторфенил,  $-CH(OH)$ -3-метил-4-хлорфенил,  $-CH(OH)$ -3-фтор-4-трифторметилфенил,  $-CH(F)$ -4-хлорфенил,  $-CH(F)$ -3,4-дихлорфенил,  $-CH(F)$ -3,4-дифторфенил,  $-CH(F)$ -3-фтор-4-хлорфенил,  $-CH(F)$ -3-хлор-4-фторфенил,  $-CH(F)$ -3-метил-4-хлорфенил,  $-CH(F)$ -3-фтор-4-трифторметилфенил,  $-C(Me)(OH)$ -4-хлорфенил,

-C(Me)(OH)-3,4-дихлорфенил, -C(Me)(OH)-3,4-дифторфенил, -C(Me)(OH)-3-фтор-4-хлорфенил, -C(Me)(OH)-3-хлор-4-фторфенил, -C(Me)(OH)-3-метил-4-хлорфенил, C(Me)(OH)-3-фтор-4-трифторметилфенил, -CH<sub>2</sub>-O-фенил, -CH<sub>2</sub>-O-дифторфенил, -CH<sub>2</sub>-O-3,4-дифторфенил, -CH<sub>2</sub>-O-4-хлорфенил, -CH<sub>2</sub>-O-3-хлор-4-фторфенил, -CH<sub>2</sub>-O-4-хлор-3-фторфенил, -CH<sub>2</sub>-O-дихлорфенил, -CH<sub>2</sub>-O-3,4-дихлорфенил, -CH<sub>2</sub>-O-3-метил-4-хлорфенил, -CH<sub>2</sub>-O-3-фтор-4-трифторметилфенил, -CH<sub>2</sub>-O-3-(аминометил)фенил, -CH<sub>2</sub>-O-3-(мочевина)фенил, ((2-амино-3-бромхинолин-7-ил)окси)метил (т.е. -CH<sub>2</sub>-O-(2-амино-3-бромхинолин-7-ил)), ((2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)окси)метил, ((2-амино-3-фторхинолин-7-ил)окси)метил, ((2-(метиламино)хинолин-7-ил)окси)метил, ((2-аминохинолин-7-ил)окси)метил, ((индол-6-ил)окси)метил, ((индазол-6-ил)окси)метил, 2-(2-аминохинолин-7-ил)этил, ((2-аминохинолин-7-ил)тио)метил, ((2-аминохинолин-7-ил)амино)метил. Другими предпочтительными воплощениями являются те соединения, где R<sup>1</sup> представляет собой ((3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)окси)метил (т.е. -CH<sub>2</sub>-O-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил), -CH(OH)-4-изопропилфенил, -CH(OH)-4-трифторметилфенил, -CH(OH)-4-(трифторметокси)фенил, -CH(OH)-4-фтор-3-трифторметилфенил, -CH<sub>2</sub>-(4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил), -CH<sub>2</sub>-(4-хлор-2-(аминометил)фенил) или -CH<sub>2</sub>-(4-хлор-2-((метиламино)метил)фенил).

[0093] Предпочтительными воплощениями являются воплощения, в которых R<sup>2</sup> представляет собой метил.

[0094] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединениям формулы I-A



где R<sup>1</sup> представляет собой -C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алк-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, -C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алк-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алк-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алк-S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алк-S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алк-CO<sub>2</sub>H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алк-арил, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алк-O-арил, -C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>алк-гетероарил, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алк-O-гетероарил, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алк-S-гетероарил или -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алк-NH-гетероарил; R<sup>2</sup> представляет собой метил, трифторметил, этинил или винил; R<sup>4</sup> представляет собой галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, -NHC(O)NR<sup>6</sup>R<sup>6i</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>6i</sup>, -NH-O-R<sup>6</sup> или -NH-NR<sup>6</sup>R<sup>6i</sup>; R<sup>5</sup> представляет собой H или F; и каждый из R<sup>6</sup> и R<sup>6i</sup> независимо представляет собой H или -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил.

[0095] В некоторых воплощениях соединения формулы I-A представляют собой те

соединения, в которых  $R^1$  представляет собой  $-C_0-C_6$ алк- $C_1-C_6$ алкил,  $-C_0-C_6$ алк- $C_1-C_6$ галогеналкил,  $-C_1-C_6$ алк- $O-C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ алк- $S-C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ алк- $S-C_1-C_6$ алк- $CO_2H$ ,  $-C_1-C_6$ алк-арил,  $-C_1-C_6$ алк- $O$ -арил  $-C_0-C_6$ алк-гетероарил,  $-C_1-C_6$ алк- $O$ -гетероарил,  $-C_1-C_6$ алк- $S$ -гетероарил или  $-C_1-C_6$ алк- $NH$ -гетероарил;  $R^2$  представляет собой метил, этинил или винил;  $R^4$  представляет собой галоген,  $C_1-C_6$ алкил,  $-NHC(O)NR^6R^{6'}$ ,  $-NR^6R^{6'}$ ,  $-NH-O-R^6$  или  $-NH-NR^6R^{6'}$ ;  $R^5$  представляет собой  $H$  или  $F$ ; и каждый из  $R^6$  и  $R^{6'}$  независимо представляет собой  $H$  или  $-C_1-C_6$ алкил.

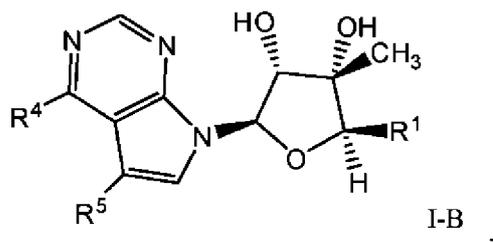
**[0096]** В некоторых воплощениях соединения формулы I-A представляют собой те соединения, в которых  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк-арил или  $-C_1-C_6$ алк- $O$ -гетероарил;  $R^2$  представляет собой метил, этинил или винил;  $R^4$  представляет собой галоген,  $C_1-C_6$ алкил,  $-NHC(O)NR^6R^{6'}$ ,  $-NR^6R^{6'}$ ,  $-NH-O-R^6$  или  $-NH-NR^6R^{6'}$ ;  $R^5$  представляет собой  $H$  или  $F$ ; и каждый из  $R^6$  и  $R^{6'}$  независимо представляет собой  $H$  или  $-C_1-C_6$ алкил.

**[0097]** В некоторых воплощениях соединения формулы I-A представляют собой те соединения, в которых  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк- $O$ -гетероарил;  $R^2$  представляет собой метил, этинил или винил;  $R^4$  представляет собой галоген,  $C_1-C_6$ алкил,  $-NHC(O)NR^6R^{6'}$ ,  $-NR^6R^{6'}$ ,  $-NH-O-R^6$  или  $-NH-NR^6R^{6'}$ ;  $R^5$  представляет собой  $H$  или  $F$ ; и каждый из  $R^6$  и  $R^{6'}$  независимо представляет собой  $H$  или  $-C_1-C_6$ алкил.

**[0098]** В некоторых воплощениях соединения формулы I-A представляют собой те соединения, в которых  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк-арил;  $R^2$  представляет собой метил, этинил или винил;  $R^4$  представляет собой галоген,  $C_1-C_6$ алкил,  $-NHC(O)NR^6R^{6'}$ ,  $-NR^6R^{6'}$ ,  $-NH-O-R^6$  или  $-NH-NR^6R^{6'}$ ;  $R^5$  представляет собой  $H$  или  $F$ ; и каждый из  $R^6$  и  $R^{6'}$  независимо представляет собой  $H$  или  $-C_1-C_6$ алкил.

**[0099]** В некоторых воплощениях соединения формулы I-A представляют собой те соединения, в которых  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк-арил, где арил представляет собой моно- или бициклическую ароматическую углеводородную кольцевую структуру, имеющую 6 или 10 атомов углерода в кольце, где один или более атомов углерода в кольце возможно замещены атомом галогена,  $-C_1-C_3$ алкильной группой, амино-замещенной  $-C_1-C_3$ алкильной группой,  $-C_1-C_3$ галогеналкильной группой, аминогруппой (т.е.  $-NH_2$ ) или замещенной аминогруппой;  $-R^2$  представляет собой метил, этинил или винил;  $R^4$  представляет собой галоген,  $-C_1-C_6$ алкил,  $-NHC(O)NR^6R^{6'}$ ,  $-NR^6R^{6'}$ ,  $-NH-O-R^6$  или  $-NH-NR^6R^{6'}$ ;  $R^5$  представляет собой  $H$  или  $F$ ; и каждый из  $R^6$  и  $R^{6'}$  независимо представляет собой  $H$  или  $-C_1-C_6$ алкил.

**[0100]** В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединениям формулы I-B



где  $R^1$  представляет собой  $-C_0-C_6$ алк-гетероарил,  $-C_1-C_6$ алк-О-гетероарил,  $-C_1-C_6$ алк-S-гетероарил или  $-C_1-C_6$ алк-NH-гетероарил;  $R^4$  представляет собой  $-NR^6R^6$ ,  $-NH-O-R^6$  или  $-NH-NR^6R^6$ ;  $R^5$  представляет собой H или F; и каждый из  $R^6$  и  $R^6$  независимо представляет собой H или  $-C_1-C_6$ алкил. В некоторых предпочтительных воплощениях соединения формулы I-B представляют собой те соединения, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк-О-гетероарил;  $R^4$  представляет собой  $-NR^6R^6$ ,  $-NH-O-R^6$  или  $-NH-NR^6R^6$ ;  $R^5$  представляет собой H или F; и каждый из  $R^6$  и  $R^6$  независимо представляет собой H или  $-C_1-C_6$ алкил.

**[0101]** В некоторых предпочтительных воплощениях соединения формулы I-B представляют собой те соединения, где  $R^1$  представляет собой ((2-амино-3-бромхинолин-7-ил)окси)метил (т.е.  $-CH_2-O-(2-амино-3-бромхинолин-7-ил)$ ), ((2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)окси)метил, ((2-амино-3-фторхинолин-7-ил)окси)метил, ((2-(метиламино)хинолин-7-ил)окси)метил, ((2-аминохинолин-7-ил)окси)метил, ((индол-6-ил)окси)метил, ((индазол-6-ил)окси)метил, 2-(2-аминохинолин-7-ил)этил, ((2-аминохинолин-7-ил)тио)метил или ((2-аминохинолин-7-ил)амино)метил;  $R^4$  представляет собой  $-NH_2$ ,  $-NH-O-CH_3$  или  $-NH-NHCH_3$ ; и  $R^5$  представляет собой H или F.

**[0102]** В некоторых предпочтительных воплощениях соединения формулы I-B представляют собой те соединения, где  $R^1$  представляет собой ((хинолин-7-ил)окси)метил, ((2-амино-3-бромхинолин-7-ил)окси)метил (т.е.  $-CH_2-O-(2-амино-3-бромхинолин-7-ил)$ ), ((2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)окси)метил, ((2-амино-3-фторхинолин-7-ил)окси)метил, ((2-(метиламино)хинолин-7-ил)окси)метил, ((2-(метоксиамино)хинолин-7-ил)окси)метил, ((2-аминохинолин-7-ил)окси)метил, ((индол-6-ил)окси)метил, ((индазол-6-ил)окси)метил, 2-(2-аминохинолин-7-ил)этил, ((2-аминохинолин-7-ил)тио)метил, ((3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)окси)метил или ((2-аминохинолин-7-ил)амино)метил;  $R^4$  представляет собой  $-NH_2$ ,  $-NH-OH$ ,  $-NH-O-CH_3$  или  $-NH-NHCH_3$ ; и  $R^5$  представляет собой H или F.

**[0103]** В некоторых предпочтительных воплощениях соединения формулы I-B представляют собой те соединения, где  $R^1$  представляет собой ((хинолин-7-ил)окси)метил, ((2-амино-3-бромхинолин-7-ил)окси)метил (т.е.  $-CH_2-O-(2-амино-3-бромхинолин-7-ил)$ ), ((2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)окси)метил, ((2-амино-3-фторхинолин-7-ил)окси)метил,

((2-(метиламино)хинолин-7-ил)окси)метил, ((2-(метоксиамино)хинолин-7-ил)окси)метил, ((2-аминохинолин-7-ил)окси)метил, ((индол-6-ил)окси)метил, ((индазол-6-ил)окси)метил, 2-(2-аминохинолин-7-ил)этил, ((2-аминохинолин-7-ил)тио)метил, ((3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)окси)метил или ((2-аминохинолин-7-ил)амино)метил;  $R^4$  представляет собой  $-NR^6R^6$ ,  $-NH-O-R^6$  или  $-NH-NR^6R^6$ ;  $R^5$  представляет собой H или F; и каждый из  $R^6$  и  $R^6$  независимо представляет собой H или  $-C_1-C_6$ алкил.

**[0104]** В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединениям формулы I-B, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк-арил,  $R^4$  представляет собой  $-NR^6R^6$ ,  $-NH-O-R^6$  или  $-NH-NR^6R^6$ ;  $R^5$  представляет собой H или F; и каждый из  $R^6$  и  $R^6$  независимо представляет собой H или  $-C_1-C_6$ алкил.

**[0105]** В некоторых воплощениях соединения формулы I-B представляют собой те соединения, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк-арил, где арил представляет собой моно- или бициклическую ароматическую углеводородную кольцевую структуру, имеющую 6 или 10 атомов углерода в кольце, где один или более атомов углерода в кольце возможно замещены атомом галогена,  $-C_1-C_3$ алкильной группой, амино-замещенной  $-C_1-C_3$ алкильной группой,  $-C_1-C_3$ галогеналкильной группой, аминогруппой (т.е.,  $-NH_2$ ) или замещенной аминогруппой;  $R^4$  представляет собой  $-NR^6R^6$ ,  $-NH-O-R^6$  или  $-NH-NR^6R^6$ ;  $R^5$  представляет собой H или F; и каждый из  $R^6$  и  $R^6$  независимо представляет собой H или  $-C_1-C_6$ алкил.

**[0106]** В некоторых предпочтительных воплощениях соединения формулы I-B представляют собой те соединения, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1$ алк-арил, и  $R^4$  представляет собой  $-NR^6R^6$ ,  $-NH-O-R^6$  или  $-NH-NR^6R^6$ ;  $R^5$  представляет собой H или F; и каждый из  $R^6$  и  $R^6$  независимо представляет собой H или  $-C_1-C_6$ алкил.

**[0107]** В других предпочтительных воплощениях соединения формулы I-B представляют собой те соединения, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1$ алк-арил,  $R^4$  представляет собой  $-NH_2$ ,  $-NH-O-CH_3$  или  $-NH-NHCH_3$ ; и  $R^5$  представляет собой H или F.

**[0108]** В других предпочтительных воплощениях соединения формулы I-B представляют собой те соединения, где  $R^1$  представляет собой  $-CH(OH)$ -4-хлорфенил,  $-CH(OH)$ -4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил,  $-CH(OH)$ -3,4-дихлорфенил,  $-CH(OH)$ -3,4-дифторфенил,  $-CH(OH)$ -3-фтор-4-хлорфенил,  $-CH(OH)$ -3-метил-4-хлорфенил,  $-CH(OH)$ -3-фтор-4-трифторметилфенил,  $-CH(OH)$ -4-трифторметилфенил,  $-CH(OH)$ -4-(трифторметокси)фенил,  $-CH(OH)$ -4-фтор-3-трифторметилфенил,  $-CH(OH)$ -бензо[d][1,3]диоксазол,  $-CH(OH)$ -4-изопропилфенил или  $-CH(OH)$ -3-хлор-4-фторфенил;  $R^4$  представляет собой  $-NR^6R^6$ ,  $-NH-O-R^6$  или  $-NH-NR^6R^6$ ;  $R^5$  представляет собой H или F; и

каждый из  $R^6$  и  $R^{6'}$  независимо представляет собой H или  $-C_1-C_6$ алкил.

**[0109]** В других предпочтительных воплощениях соединения формулы I-B представляют собой те соединения, где  $R^1$  представляет собой  $-CH(OH)-4$ -хлорфенил,  $-CH(OH)-4$ -хлор-2-(гидроксиметил)фенил,  $-CH(OH)-3,4$ -дихлорфенил,  $-CH(OH)-3,4$ -дифторфенил,  $-CH(OH)-3$ -фтор-4-хлорфенил,  $-CH(OH)-3$ -метил-4-хлорфенил,  $-CH(OH)-3$ -фтор-4-трифторметилфенил,  $-CH(OH)-4$ -трифторметилфенил,  $-CH(OH)-4$ - (трифторметокси)фенил,  $-CH(OH)-4$ -фтор-3-трифторметилфенил,  $-CH(OH)$ -бензо[d][1,3]диоксазол,  $-CH(OH)-4$ -изопропилфенил или  $-CH(OH)-3$ -хлор-4-фторфенил;  $R^4$  представляет собой  $-NH_2$ ,  $-NH-O-CH_3$  или  $-NH-NHCH_3$ ; и  $R^5$  представляет собой H или F.

**[0110]** В других предпочтительных воплощениях соединения формулы I-B представляют собой те соединения, где  $R^1$  представляет собой  $-CH_2-4$ -хлор-2-(гидроксиметил)фенил,  $-CH_2-4$ -хлор-2-(аминометил)фенил,  $-CH_2-(4$ -хлор-2-(метиламино)метил)фенил,  $-CH_2-3,4$ -дихлорфенил,  $-CH_2$ -бензо[d][1,3]диоксазол;  $R^4$  представляет собой H,  $-NR^6R^{6'}$ ,  $-NH-O-R^6$  или  $-NH-NR^6R^{6'}$ ;  $R^5$  представляет собой H или F; и каждый из  $R^6$  и  $R^{6'}$  независимо представляет собой H или  $-C_1-C_6$ алкил.

**[0111]** В других предпочтительных воплощениях соединения формулы I-B представляют собой те соединения, где  $R^1$  представляет собой  $-CH_2-4$ -хлор-2-(гидроксиметил)фенил,  $-CH_2-4$ -хлор-2-(аминометил)фенил,  $-CH_2-(4$ -хлор-2-(метиламино)метил)фенил,  $-CH_2-3,4$ -дихлорфенил,  $-CH_2$ -бензо[d][1,3]диоксазол;  $R^4$  представляет собой H,  $-NH_2$ ,  $-NH-OH$ ,  $-NH-O-CH_3$  или  $-NH-NHCH_3$ ; и  $R^5$  представляет собой H или F.

**[0112]** В других предпочтительных воплощениях соединения формулы I-B представляют собой те соединения, где  $R^1$  представляет собой  $-CH(OH)-4$ -хлорфенил,  $-CH(OH)-3,4$ -дихлорфенил,  $-CH(OH)-3,4$ -дифторфенил,  $-CH(OH)-3$ -фтор-4-хлорфенил,  $-CH(OH)-3$ -хлор-4-фторфенил,  $-CH(OH)-3$ -метил-4-хлорфенил,  $-CH(OH)-3$ -фтор-4-трифторметилфенил,  $-C(Me)(OH)-4$ -хлорфенил,  $-C(Me)(OH)-3,4$ -дихлорфенил,  $-C(Me)(OH)-3,4$ -дифторфенил,  $-C(Me)(OH)-3$ -фтор-4-хлорфенил,  $-C(Me)(OH)-3$ -хлор-4-фторфенил,  $-C(Me)(OH)-3$ -метил-4-хлорфенил или  $-C(Me)(OH)-3$ -фтор-4-трифторметилфенил;  $R^4$  представляет собой  $-NR^6R^{6'}$ ,  $-NH-O-R^6$  или  $-NH-NR^6R^{6'}$ ;  $R^5$  представляет собой H или F; и каждый из  $R^6$  и  $R^{6'}$  независимо представляет собой H или  $-C_1-C_6$ алкил.

**[0113]** Еще в других предпочтительных воплощениях соединения формулы I-B представляют собой те соединения, где  $R^1$  представляет собой  $-CH(OH)-4$ -хлорфенил,  $-CH(OH)-3,4$ -дихлорфенил,  $-CH(OH)-3,4$ -дифторфенил,  $-CH(OH)-3$ -фтор-4-хлорфенил,

-CH(OH)-3-хлор-4-фторфенил, -CH(OH)-3-метил-4-хлорфенил, -CH(OH)-3-фтор-4-трифторметилфенил, -C(Me)(OH)-4-хлорфенил, -C(Me)(OH)-3,4-дихлорфенил, -C(Me)(OH)-3,4-дифторфенил, -C(Me)(OH)-3-фтор-4-хлорфенил, -C(Me)(OH)-3-хлор-4-фторфенил, -C(Me)(OH)-3-метил-4-хлорфенил или -C(Me)(OH)-3-фтор-4-трифторметилфенил; R<sup>4</sup> представляет собой -NH<sub>2</sub>, -NH-O-CH<sub>3</sub> или -NH-NHCH<sub>3</sub>; и R<sup>5</sup> представляет собой H или F.

**[0114]** Еще в других предпочтительных воплощениях соединения формулы I-B представляют собой те соединения, где R<sup>1</sup> представляет собой -CH(OH)-4-хлорфенил, -CH(OH)-3,4-дихлорфенил или -CH(OH)-3-метил-4-хлорфенил; R<sup>4</sup> представляет собой -NH<sub>2</sub>, -NH-O-CH<sub>3</sub> или -NH-NHCH<sub>3</sub>; и R<sup>5</sup> представляет собой H или F. Еще в других предпочтительных воплощениях соединения формулы I-B представляют собой те соединения, где R<sup>1</sup> представляет собой -CH(OH)-4-хлорфенил, -CH(OH)-3,4-дихлорфенил или -CH(OH)-3-метил-4-хлорфенил; R<sup>4</sup> представляет собой -NH<sub>2</sub>, -NH-OH, -NH-O-CH<sub>3</sub> или -NH-NHCH<sub>3</sub>; и R<sup>5</sup> представляет собой H или F.

**[0115]** В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединениям формулы I-B, где R<sup>1</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алк-арил, R<sup>4</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил; и R<sup>5</sup> представляет собой H или F. Некоторые предпочтительные воплощения представляют собой те соединения, в которых R<sup>1</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>алк-арил, и R<sup>4</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>; и R<sup>5</sup> представляет собой H или F.

**[0116]** В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединениям формулы I-B, где R<sup>1</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алк-арил, где арил представляет собой моно- или бициклическую ароматическую углеводородную кольцевую структуру, имеющую 6 или 10 атомов углерода в кольце, где один или более атомов углерода в кольце возможно замещены атомом галогена, -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкильной группой, амино-замещенной -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкильной группой, -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>галогеналкильной группой, аминогруппой (т.е. -NH<sub>2</sub>) или замещенной аминогруппой; R<sup>4</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил; и R<sup>5</sup> представляет собой H или F.

**[0117]** В предпочтительных воплощениях соединения формулы I-B представляют собой те соединения, где R<sup>1</sup> представляет собой -CH(OH)-4-хлорфенил, -CH(OH)-4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил, -CH(OH)-3,4-дихлорфенил, -CH(OH)-3,4-дифторфенил, -CH(OH)-3-фтор-4-хлорфенил, -CH(OH)-3-метил-4-хлорфенил, -CH(OH)-3-фтор-4-трифторметилфенил, -CH(OH)-4-трифторметилфенил, -CH(OH)-4-(трифторметокси)фенил, -CH(OH)-4-фтор-3-трифторметилфенил, -CH(OH)-бензо[d][1,3]диоксазол, -CH(OH)-4-изопропилфенил или -CH(OH)-3-хлор-4-фторфенил;

$R^4$  представляет собой  $-CH_3$ ; и  $R^5$  представляет собой H.

[0118] В других предпочтительных воплощениях соединения формулы I-B представляют собой те соединения, где  $R^1$  представляет собой  $-CH(OH)$ -4-хлорфенил,  $-CH(OH)$ -3,4-дихлорфенил или  $-CH(OH)$ -3-метил-4-хлорфенил;  $R^4$  представляет собой  $-CH_3$ ; и  $R^5$  представляет собой H или F.

[0119] В некоторых предпочтительных воплощениях соединения формулы I-B представляют собой те соединения, где  $R^1$  представляет собой  $-CH(OH)$ -4-хлорфенил,  $-CH(OH)$ -3,4-дихлорфенил,  $-CH(OH)$ -3,4-дифторфенил,  $-CH(OH)$ -3-фтор-4-хлорфенил,  $-CH(OH)$ -3-хлор-4-фторфенил,  $-CH(OH)$ -3-метил-4-хлорфенил,  $-CH(OH)$ -3-фтор-4-трифторметилфенил,  $-C(Me)(OH)$ -4-хлорфенил,  $-C(Me)(OH)$ -3,4-дихлорфенил,  $-C(Me)(OH)$ -3,4-дифторфенил,  $-C(Me)(OH)$ -3-фтор-4-хлорфенил,  $-C(Me)(OH)$ -3-хлор-4-фторфенил,  $-C(Me)(OH)$ -3-метил-4-хлорфенил или  $-C(Me)(OH)$ -3-фтор-4-трифторметилфенил;  $R^4$  представляет собой  $-CH_3$ ; и  $R^5$  представляет собой H.

[0120] В других предпочтительных воплощениях соединения формулы I-B представляют собой те соединения, где  $R^1$  представляет собой  $-CH(OH)$ -4-хлорфенил,  $-CH(OH)$ -3,4-дихлорфенил,  $-CH(OH)$ -3-метил-4-хлорфенил,  $-CH(OH)$ -4-трифторметилфенил,  $-CH(OH)$ -4-фтор-3-трифторметилфенил,  $-CH(OH)$ -3-фтор-4-трифторметилфенил,  $-CH(OH)$ -4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил;  $R^4$  представляет собой  $-CH_3$ ; и  $R^5$  представляет собой H.

[0121] В некоторых предпочтительных воплощениях соединения формулы I-B представляют собой те соединения, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1$ - $C_6$ алк-О-арил, и  $R^4$  представляет собой  $-NR^6R^6$ ,  $-NH-O-R^6$  или  $-NH-NR^6R^6$ ;  $R^5$  представляет собой H или F; и каждый из  $R^6$  и  $R^6$  независимо представляет собой H или  $-C_1$ - $C_6$ алкил.

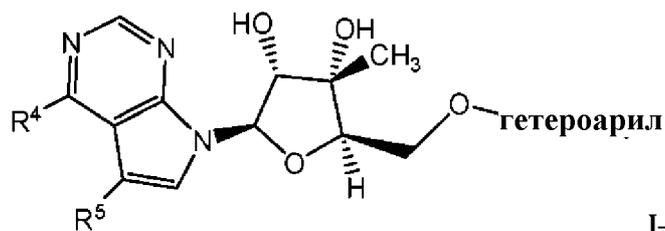
[0122] В других предпочтительных воплощениях соединения формулы I-B представляют собой те соединения, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1$ - $C_6$ алк-О-арил,  $R^4$  представляет собой  $-NH_2$ ,  $-NH-O-CH_3$  или  $-NH-NHCH_3$ ; и  $R^5$  представляет собой H или F.

[0123] В других предпочтительных воплощениях соединения формулы I-B представляют собой те соединения, где  $R^1$  представляет собой  $-CH_2-O-3$ - (аминометил)фенил;  $R^4$  представляет собой  $-NH_2$ ,  $-NH-O-CH_3$  или  $-NH-NHCH_3$ ; и  $R^5$  представляет собой H или F.

[0124] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединениям формулы I-B, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1$ - $C_6$ алк-S- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $R^4$  представляет собой  $-NR^6R^6$ ,  $-NH-O-R^6$  или  $-NH-NHR^6R^6$ ; и каждый из  $R^6$  и  $R^6$  независимо представляет собой H или  $-C_1$ - $C_6$ алкил.

**[0125]** В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединениям формулы I-B, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк- $O-C_1-C_6$ алкил,  $R^4$  представляет собой  $-NR^6R^{6'}$ ,  $-NH-O-R^6$  или  $-NH-NR^6R^{6'}$ ; и каждый из  $R^6$  и  $R^{6'}$  независимо представляет собой H или  $-C_1-C_6$ алкил.

**[0126]** В некоторых предпочтительных воплощениях настоящее изобретение относится к соединениям формулы I-C



где  $R^4$  представляет собой  $-NR^6R^{6'}$ ,  $-NH-O-R^6$  или  $-NH-NR^6R^{6'}$ ;  $R^5$  представляет собой H или F; и каждый из  $R^6$  и  $R^{6'}$  независимо представляет собой H или  $-C_1-C_6$ алкил. Другими предпочтительными воплощениями являются соединения формулы I-C, где  $R^4$  представляет собой  $-NR^6R^{6'}$ ,  $-NH-O-R^6$  или  $-NH-NR^6R^{6'}$ ;  $R^5$  представляет собой H или F;  $R^6$  и  $R^{6'}$  независимо представляет собой H или  $-C_1-C_6$ алкил, и гетероарил представляет собой хинолинил, замещенный хинолинил, индолил, замещенный индолил, индазолил или замещенный индазолил.

**[0127]** Другими предпочтительными воплощениями являются соединения формулы I-C, где  $R^4$  представляет собой  $-NH_2$ ,  $-NH-O-CH_3$  или  $-NH-NHCH_3$ ; и  $R^5$  представляет собой H или F.

**[0128]** Другими предпочтительными воплощениями являются соединения формулы I-C, где  $R^4$  представляет собой  $-NH_2$ ,  $-NH-OH$ ,  $-NH-O-CH_3$  или  $-NH-NHCH_3$ ;  $R^5$  представляет собой H или F, каждый из  $R^6$  и  $R^{6'}$  независимо представляет собой H или  $-C_1-C_6$ алкил, и гетероарил представляет собой хинолинил, замещенный хинолинил, индолил, замещенный индолил, индазолил, замещенный индазолил, имидазо[1,2-а]пиридинил или замещенный имидазо[1,2-а]пиридинил.

**[0129]** Другими предпочтительными воплощениями являются соединения формулы I-C, где гетероарил представляет собой (2-амино-3-бромхинолин-7-ил), (2-амино-3-хлорхинолин-7-ил), (2-амино-3-фторхинолин-7-ил), (2-(метиламино)хинолин-7-ил), (2-аминохинолин-7-ил), 2-(метоксиамино)хинолин-7-ил, (индол-6-ил), (индазол-6-ил), и  $R^4$  представляет собой  $-NR^6R^{6'}$ ,  $-NH-O-R^6$  или  $-NH-NR^6R^{6'}$ ;  $R^5$  представляет собой H или F; и каждый из  $R^6$  и  $R^{6'}$  независимо представляет собой H или  $-C_1-C_6$ алкил.

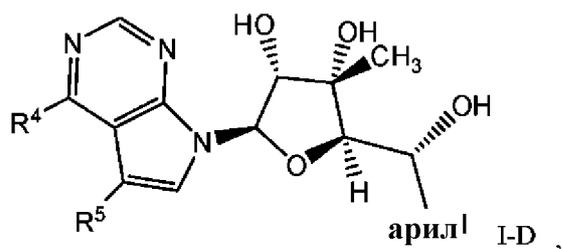
**[0130]** Другими предпочтительными воплощениями являются соединения формулы

I-C, где гетероарил представляет собой (2-амино-3-бромхинолин-7-ил), (2-амино-3-хлорхинолин-7-ил), (2-амино-3-фторхинолин-7-ил), (2-(метиламино)хинолин-7-ил), (2-аминохинолин-7-ил), (индол-6-ил), (индазол-6-ил), и  $R^4$  представляет собой  $-NR^6R^{6'}$ ,  $-NH-O-R^6$  или  $-NH-NR^6R^{6'}$ ;  $R^5$  представляет собой H или F; и каждый из  $R^6$  и  $R^{6'}$  независимо представляет собой H или  $-C_1-C_6$ алкил.

[0131] Другими предпочтительными воплощениями являются соединения формулы I-C, где гетероарил представляет собой хинолинил, замещенный хинолинил, индолил, замещенный индолил, индазолил, замещенный индазолил, имидазо[1,2-а]пиридирил или замещенный имидазо[1,2-а]пиридирил;  $R^4$  представляет собой  $-NR^6R^{6'}$ ,  $-NH-O-R^6$  или  $-NH-NR^6R^{6'}$ ;  $R^5$  представляет собой H или F; и каждый из  $R^6$  и  $R^{6'}$  независимо представляет собой H или  $-C_1-C_6$ алкил.

[0132] Другими предпочтительными воплощениями являются соединения формулы I-C, где гетероарил представляет собой хинолин-7-ил, (2-амино-3-бромхинолин-7-ил), (2-амино-3-хлорхинолин-7-ил), (2-амино-3-фторхинолин-7-ил), (2-(метиламино)хинолин-7-ил), (2-аминохинолин-7-ил), 2-(метоксиамино)хинолин-7-ил, (индол-6-ил), (индазол-6-ил) или (3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил);  $R^4$  представляет собой  $-NR^6R^{6'}$ ,  $-NH-O-R^6$  или  $-NH-NR^6R^{6'}$ ;  $R^5$  представляет собой H или F; и каждый из  $R^6$  и  $R^{6'}$  независимо представляет собой H или  $-C_1-C_6$ алкил.

[0133] В некоторых предпочтительных воплощениях настоящее изобретение относится к соединениям формулы I-D



где  $R^4$  представляет собой  $-NR^6R^{6'}$ ,  $-NH-O-R^6$  или  $-NH-NR^6R^{6'}$ ;  $R^5$  представляет собой H или F; и каждый из  $R^6$  и  $R^{6'}$  независимо представляет собой H или  $-C_1-C_6$ алкил. Другими предпочтительными воплощениями являются соединения формулы I-D, где  $R^4$  представляет собой  $-NR^6R^{6'}$ ,  $-NH-O-R^6$  или  $-NH-NR^6R^{6'}$ ;  $R^5$  представляет собой H или F;  $R^6$  и  $R^{6'}$  независимо представляет собой H или  $-C_1-C_6$ алкил, и арил представляет собой фенил или замещенный фенил.

[0134] Некоторыми воплощениями соединений формулы I-D являются те соединения, где  $R^4$  представляет собой  $-NR^6R^{6'}$ ,  $-NH-O-R^6$  или  $-NH-NR^6R^{6'}$ ;  $R^5$  представляет собой H или F; каждый из  $R^6$  и  $R^{6'}$  независимо представляет собой H или

-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, и арил представляет собой моно- или бициклическую ароматическую углеводородную кольцевую структуру, имеющую 6 или 10 атомов углерода в кольце, где один или более атомов углерода в кольце возможно замещены атомом галогена, -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкильной группой, амино-замещенной -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкильной группой, -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>галогеналкильной группой, аминогруппой (т.е. -NH<sub>2</sub>) или замещенной аминогруппой.

**[0135]** Другими предпочтительными воплощениями являются соединения формулы I-D, где R<sup>4</sup> представляет собой -NH<sub>2</sub>, -NH-O-CH<sub>3</sub> или -NH-NHCH<sub>3</sub>; и R<sup>5</sup> представляет собой H или F.

**[0136]** Другими предпочтительными воплощениями являются соединения формулы I-D, где R<sup>4</sup> представляет собой -NH<sub>2</sub>, -NH-OH, -NH-O-CH<sub>3</sub> или -NH-NHCH<sub>3</sub>; и R<sup>5</sup> представляет собой H или F, каждый из R<sup>6</sup> и R<sup>6'</sup> независимо представляет собой H или -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, и арил представляет собой фенил или замещенный фенил.

**[0137]** Другими предпочтительными воплощениями являются соединения формулы I-D, где арил представляет собой -4-хлорфенил, -3,4-дихлорфенил, -3,4-дифторфенил, -3-фтор-4-хлорфенил, -3-хлор-4-фторфенил, -3-метил-4-хлорфенил, -3-фтор-4-трифторметилфенил, R<sup>4</sup> представляет собой -NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>, -NH-O-R<sup>6</sup> или -NH-NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>; R<sup>5</sup> представляет собой H или F; и каждый из R<sup>6</sup> и R<sup>6'</sup> независимо представляет собой H или -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил.

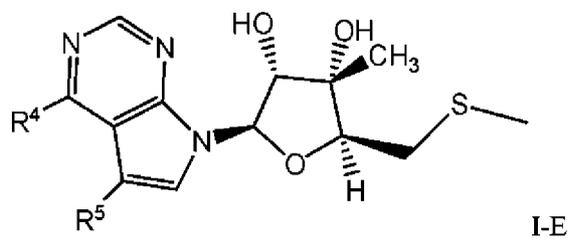
**[0138]** Другими предпочтительными воплощениями являются соединения формулы I-D, где арил представляет собой -4-хлорфенил, -3,4-дихлорфенил, -3,4-дифторфенил, -3-фтор-4-хлорфенил, -3-хлор-4-фторфенил, -3-метил-4-хлорфенил, -3-фтор-4-трифторметилфенил или -4-фтор-3-трифторметилфенил, R<sup>4</sup> представляет собой -NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>, -NH-O-R<sup>6</sup> или -NH-NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>; R<sup>5</sup> представляет собой H или F; и каждый из R<sup>6</sup> и R<sup>6'</sup> независимо представляет собой H или -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил.

**[0139]** Также другими предпочтительными воплощениями являются соединения формулы I-D, где арил представляет собой -4-хлорфенил, -3,4-дихлорфенил, -3,4-дифторфенил, -3-фтор-4-хлорфенил, -3-хлор-4-фторфенил, -3-метил-4-хлорфенил или -3-фтор-4-трифторметилфенил; R<sup>4</sup> представляет собой -NH<sub>2</sub>, -NH-O-CH<sub>3</sub> или -NH-NHCH<sub>3</sub>; и R<sup>5</sup> представляет собой H или F.

**[0140]** Другими предпочтительными воплощениями являются соединения формулы I-D, где арил представляет собой -4-хлорфенил, -4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил, -3,4-дихлорфенил, -3,4-дифторфенил, -3-фтор-4-хлорфенил, -3-метил-4-хлорфенил, -3-фтор-4-трифторметилфенил, -4-трифторметилфенил, -4-(трифторметокси)фенил, -4-фтор-3-трифторметилфенил, -бензо[d][1,3]диоксазол, -4-изопропилфенил или -3-хлор-4-

фторфенил;  $R^4$  представляет собой  $-NH_2$ ,  $-NH-O-CH_3$  или  $-NH-NHCH_3$ ; и  $R^5$  представляет собой H или F.

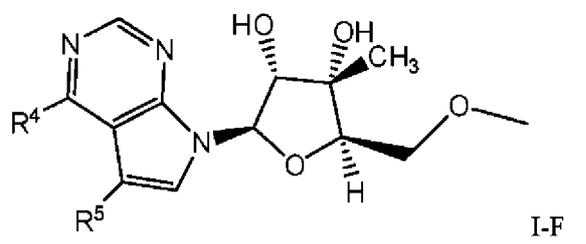
[0141] В некоторых предпочтительных воплощениях настоящее изобретение относится к соединениям формулы I-E



где  $R^4$  представляет собой  $-NR^6R^{6'}$ ,  $-NH-O-R^6$  или  $-NH-NR^6R^{6'}$ ;  $R^5$  представляет собой H или F; и каждый из  $R^6$  и  $R^{6'}$  независимо представляет собой H или  $-C_1-C_6$ алкил.

[0142] Другими предпочтительными воплощениями являются соединения формулы I-E, где  $R^4$  представляет собой  $-NH_2$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-NH-O-CH_3$  или  $-NH-NHCH_3$ ; и  $R^5$  представляет собой H или F.

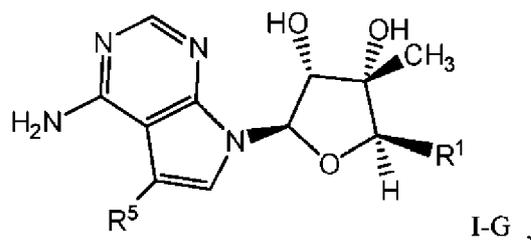
[0143] В некоторых предпочтительных воплощениях настоящее изобретение относится к соединениям формулы I-F



где  $R^4$  представляет собой  $-NR^6R^{6'}$ ,  $-NH-O-R^6$  или  $-NH-NR^6R^{6'}$ ;  $R^5$  представляет собой H или F; и каждый из  $R^6$  и  $R^{6'}$  независимо представляет собой H или  $-C_1-C_6$ алкил.

[0144] Другими предпочтительными воплощениями являются соединения формулы I-F, где  $R^4$  представляет собой  $-NH_2$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-NH-O-CH_3$  или  $-NH-NHCH_3$ ; и  $R^5$  представляет собой H или F.

[0145] В некоторых предпочтительных воплощениях, настоящее изобретение относится к соединениям формулы I-G



где  $R^1$  представляет собой  $-C_0-C_6$ алк- $C_1-C_6$ алкил,  $-C_0-C_6$ алк- $C_1-C_6$ галогеналкил,  $-C_1-C_6$ алк-О-

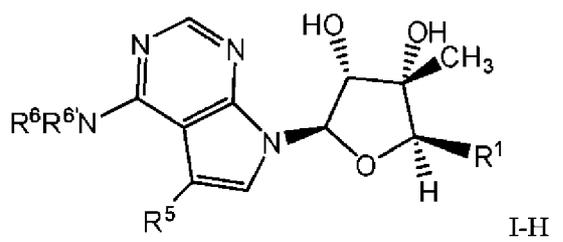
$C_1$ - $C_6$ алкил,  $-C_1$ - $C_6$ алк-S- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $-C_1$ - $C_6$ алк-арил,  $-C_1$ - $C_6$ алк-O-арил,  $-C_0$ - $C_6$ алк-гетероарил,  $-C_1$ - $C_6$ алк-O-гетероарил,  $-C_1$ - $C_6$ алк-S-гетероарил или  $-C_1$ - $C_6$ алк-NH-гетероарил; и  $R^5$  представляет собой H или F.

[0.146] В некоторых воплощениях соединения формулы I-G представляют собой те соединения, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1$ - $C_6$ алк-арил или  $-C_1$ - $C_6$ алк-O-гетероарил; и  $R^5$  представляет собой H или F.

[0147] В некоторых воплощениях соединения формулы I-G представляют собой те соединения, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1$ - $C_6$ алк-арил, и  $R^5$  представляет собой H или F. В некоторых воплощениях соединения формулы I-G представляют собой те соединения, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1$ - $C_6$ алк-арил, где арил представляет собой моно- или бициклическую ароматическую углеводородную кольцевую структуру, имеющую 6 или 10 атомов углерода в кольце, где один или более атомов углерода в кольце возможно замещены атомом галогена,  $-C_1$ - $C_3$ алкильной группой, амино-замещенной  $-C_1$ - $C_3$ алкильной группой,  $-C_1$ - $C_3$ галогеналкильной группой, аминогруппой (т.е.  $-NH_2$ ) или замещенной аминогруппой; и  $R^5$  представляет собой H или F.

[0148] В некоторых воплощениях соединения формулы I-G представляют собой те соединения, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1$ - $C_6$ алк-O-гетероарил, и  $R^5$  представляет собой H или F.

[0149] В других предпочтительных воплощениях настоящее изобретение относится к соединениям формулы I-H



где  $R^1$  представляет собой  $-C_0$ - $C_6$ алк- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $-C_0$ - $C_6$ алк- $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $-C_1$ - $C_6$ алк-O- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $-C_1$ - $C_6$ алк-S- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $-C_1$ - $C_6$ алк-арил,  $-C_1$ - $C_6$ алк-O-арил,  $-C_0$ - $C_6$ алк-гетероарил,  $-C_1$ - $C_6$ алк-O-гетероарил,  $-C_1$ - $C_6$ алк-S-гетероарил или  $-C_1$ - $C_6$ алк-NH-гетероарил;  $R^5$  представляет собой H или F; и каждый из  $R^6$  и  $R^6'$  независимо представляет собой H или  $-C_1$ - $C_6$ алкил.

[0150] Некоторыми предпочтительными воплощениями являются соединения формулы I-H, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1$ - $C_6$ алк-O- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $-C_1$ - $C_6$ алк-S- $C_1$ - $C_6$ алкил,  $-C_1$ - $C_6$ алк-арил,  $-C_0$ - $C_6$ алк-гетероарил,  $-C_1$ - $C_6$ алк-O-гетероарил,  $-C_1$ - $C_6$ алк-S-гетероарил или  $-C_1$ - $C_6$ алк-NH-гетероарил;  $R^5$  представляет собой H или F; и  $R^6$  представляет собой H, и  $R^6'$

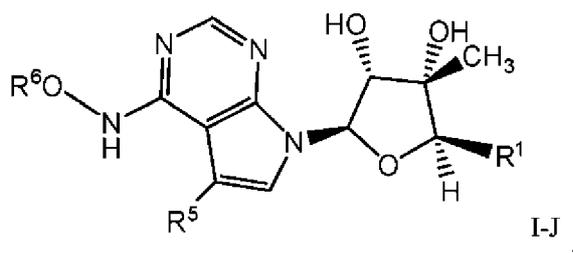
представляет собой метил.

**[0151]** В некоторых воплощениях соединения формулы I-H представляют собой те соединения, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк-арил или  $-C_1-C_6$ алк-О-гетероарил; и  $R^5$  представляет собой H или F; и каждый из  $R^6$  и  $R^6$  независимо представляет собой H или  $-C_1-C_6$ алкил.

**[0152]** В некоторых воплощениях соединения формулы I-H представляют собой те соединения, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк-арил;  $R^5$  представляет собой H или F; и каждый из  $R^6$  и  $R^6$  независимо представляет собой H или  $-C_1-C_6$ алкил. В некоторых воплощениях соединения формулы I-H представляют собой те соединения, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк-арил, где арил представляет собой моно- или бициклическую ароматическую углеводородную кольцевую структуру, имеющую 6 или 10 атомов углерода в кольце, где один или более атомов углерода в кольце возможно замещены атомом галогена,  $-C_1-C_3$ алкильной группой, амино-замещенной  $-C_1-C_3$ алкильной группой,  $-C_1-C_3$ галогеналкильной группой, аминогруппой (т.е.  $-NH_2$ ) или замещенной аминогруппой;  $R^5$  представляет собой H или F; и каждый из  $R^6$  и  $R^6$  независимо представляет собой H или  $-C_1-C_6$ алкил.

**[0153]** В некоторых воплощениях соединения формулы I-H представляют собой те соединения, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк-О-гетероарил;  $R^5$  представляет собой H или F; и каждый из  $R^6$  и  $R^6$  независимо представляет собой H или  $-C_1-C_6$ алкил.

**[0154]** В других предпочтительных воплощениях настоящее изобретение относится к соединениям формулы I-J



где  $R^1$  представляет собой  $-C_0-C_6$ алк- $C_1-C_6$ алкил,  $-C_0-C_6$ алк- $C_1-C_6$ галогеналкил,  $-C_1-C_6$ алк-О- $C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ алк-S- $C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ алк-арил,  $-C_1-C_6$ алк-О-арил,  $-C_0-C_6$ алк-гетероарил,  $-C_1-C_6$ алк-О-гетероарил,  $-C_1-C_6$ алк-S-гетероарил или  $-C_1-C_6$ алк-NH-гетероарил;  $R^5$  представляет собой H или F; и  $R^6$  представляет собой H или  $-C_1-C_6$ алкил.

**[0155]** Некоторыми предпочтительными воплощениями являются соединения формулы I-J, где  $R^1$   $-C_1-C_6$ алк-О- $C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ алк-S- $C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ алк-арил,  $-C_0-C_6$ алк-гетероарил,  $-C_1-C_6$ алк-О-гетероарил,  $-C_1-C_6$ алк-S-гетероарил или  $-C_1-C_6$ алк-NH-гетероарил;  $R^5$  представляет собой H или F; и  $R^6$  метил.

[0156] В некоторых воплощениях соединения формулы I-J представляют собой те соединения, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк-арил или  $-C_1-C_6$ алк-О-гетероарил; и  $R^5$  представляет собой H или F; и каждый из  $R^6$  и  $R^6$  независимо представляет собой H или  $-C_1-C_6$ алкил.

[0157] В некоторых воплощениях соединения формулы I-J представляют собой те соединения, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк-арил;  $R^5$  представляет собой H или F; и каждый из  $R^6$  и  $R^6$  независимо представляет собой H или  $-C_1-C_6$ алкил. В некоторых воплощениях соединения формулы I-J представляют собой те соединения, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк-арил, где арил представляет собой моно- или бициклическую ароматическую углеводородную кольцевую структуру, имеющую 6 или 10 атомов углерода в кольце, где один или более атомов углерода в кольце возможно замещены атомом галогена,  $-C_1-C_3$ алкильной группой, амино-замещенной  $-C_1-C_3$ алкильной группой,  $-C_1-C_3$ галогеналкильной группой, аминогруппой (т.е.  $-NH_2$ ) или замещенной аминогруппой;  $R^5$  представляет собой H или F; и каждый из  $R^6$  и  $R^6$  независимо представляет собой H или  $-C_1-C_6$ алкил.

[0158] В некоторых воплощениях соединения формулы I-J представляют собой те соединения, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк-О-гетероарил;  $R^5$  представляет собой H или F; и каждый из  $R^6$  и  $R^6$  независимо представляет собой H или  $-C_1-C_6$ алкил.

[0159] Ссылки на формулу I в данном документе относятся к формулам I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, I-H и I-J.

(0160) Stereoisomers соединений формулы I также предусмотрены настоящим изобретением. Так, изобретение охватывает все стереоизомеры и структурные изомеры любого соединения, раскрытого или заявленного в данном документе, включая все энантиомеры и диастереомеры.

[0161] Фармацевтически приемлемые соли и сольваты соединений формулы I также входят в объем изобретения.

[0162] Изотопные варианты соединений формулы I также предусмотрены настоящим изобретением.

#### Фармацевтические композиции и способы введения

[0163] Заявленные фармацевтические композиции обычно составляют таким образом, чтобы обеспечить терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарства, сольвата, гидрата или производного. При желании, фармацевтические композиции содержат его фармацевтически приемлемую

соль и/или координационный комплекс и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, носителей, включая инертные твердые разбавители и наполнители, разбавители, включая стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилители проницаемости, солюбилизаторы и вспомогательные вещества.

**[0164]** Заявленные фармацевтические композиции можно вводить сами по себе или в комбинации с одним или более другими агентами, которые также обычно вводят в форме фармацевтических композиций. При желании, одно или более соединений по изобретению и другой(ие) агент(ы) могут быть примешаны в препарат, или оба компонента могут быть приготовлены в отдельных препаратах для использования их по отдельности или в одно и то же время.

**[0165]** В некоторых воплощениях концентрация одного или более соединений в фармацевтических композициях по настоящему изобретению составляет менее 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002% или 0,0001% (или число в диапазоне, определенном любыми двумя числами, указанными выше, и включающем любые два числа, указанные выше) масс./масс., масс./об. или об./об.

**[0166]** В некоторых воплощениях концентрация одного или более соединений по изобретению составляет более 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19,75%, 19,50%, 19,25%, 19%, 18,75%, 18,50%, 18,25% 18%, 17,75%, 17,50%, 17,25% 17%, 16,75%, 16,50%, 16,25%, 16%, 15,75%, 15,50%, 15,25% 15%, 14,75%, 14,50%, 14,25% 14%, 13,75%, 13,50%, 13,25%, 13%, 12,75%, 12,50%, 12,25%, 12%, 11,75%, 11,50%, 11,25% 11%, 10,75%, 10,50%, 10,25% 10%, 9,75%, 9,50%, 9,25%, 9%, 8,75%, 8,50%, 8,25%, 8%, 7,75%, 7,50%, 7,25%, 7%, 6,75%, 6,50%, 6,25%, 6%, 5,75%, 5,50%, 5,25%, 5%, 4,75%, 4,50%, 4,25%, 4%, 3,75%, 3,50%, 3,25%, 3%, 2,75%, 2,50%, 2,25%, 2%, 1,75%, 1,50%, 1,25%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002% или 0,0001% (или число в диапазоне, определенном любыми двумя числами, указанными выше, и включающем любые два числа, указанные выше) масс./масс., масс./об. или об./об.

**[0167]** В некоторых воплощениях концентрация одного или более соединений по изобретению находится в диапазоне от приблизительно 0,0001% до приблизительно 50%,

от приблизительно 0,001% до приблизительно 40%, от приблизительно 0,01% до приблизительно 30%, от приблизительно 0,02% до приблизительно 29%, от приблизительно 0,03% до приблизительно 28%, от приблизительно 0,04% до приблизительно 27%, от приблизительно 0,05% до приблизительно 26%, от приблизительно 0,06% до приблизительно 25%, от приблизительно 0,07% до приблизительно 24%, от приблизительно 0,08% до приблизительно 23%, от приблизительно 0,09% до приблизительно 22%, от приблизительно 0,1% до приблизительно 21%, от приблизительно 0,2% до приблизительно 20%, от приблизительно 0,3% до приблизительно 19%, от приблизительно 0,4% до приблизительно 18%, от приблизительно 0,5% до приблизительно 17%, от приблизительно 0,6% до приблизительно 16%, от приблизительно 0,7% до приблизительно 15%, от приблизительно 0,8% до приблизительно 14%, от приблизительно 0,9% до приблизительно 12%, от приблизительно 1% до приблизительно 10% масс./масс., масс./об. или об./об.

**[0168]** В некоторых воплощениях концентрация одного или более соединений по изобретению находится в диапазоне от приблизительно 0,001% до приблизительно 10%, от приблизительно 0,01% до приблизительно 5%, от приблизительно 0,02% до приблизительно 4,5%, от приблизительно 0,03% до приблизительно 4%, от приблизительно 0,04% до приблизительно 3,5%, от приблизительно 0,05% до приблизительно 3%, от приблизительно 0,06% до приблизительно 2,5%, от приблизительно 0,07% до приблизительно 2%, от приблизительно 0,08% до приблизительно 1,5%, от приблизительно 0,09% до приблизительно 1%, от приблизительно 0,1% до приблизительно 0,9% масс./масс., масс./об. или об./об.

**[0169]** В некоторых воплощениях количество одного или более соединений по изобретению равно или меньше 10 г, 9,5 г, 9,0 г, 8,5 г, 8,0 г, 7,5 г, 7,0 г, 6,5 г, 6,0 г, 5,5 г, 5,0 г, 4,5 г, 4,0 г, 3,5 г, 3,0 г, 2,5 г, 2,0 г, 1,5 г, 1,0 г, 0,95 г, 0,9 г, 0,85 г, 0,8 г, 0,75 г, 0,7 г, 0,65 г, 0,6 г, 0,55 г, 0,5 г, 0,45 г, 0,4 г, 0,35 г, 0,3 г, 0,25 г, 0,2 г, 0,15 г, 0,1 г, 0,09 г, 0,08 г, 0,07 г, 0,06 г, 0,05 г, 0,04 г, 0,03 г, 0,02 г, 0,01 г, 0,009 г, 0,008 г, 0,007 г, 0,006 г, 0,005 г, 0,004 г, 0,003 г, 0,002 г, 0,001 г, 0,0009 г, 0,0008 г, 0,0007 г, 0,0006 г, 0,0005 г, 0,0004 г, 0,0003 г, 0,0002 г или 0,0001 г (или число в диапазоне, определенном любыми двумя числами, указанными выше, и включающем любые два числа, указанные выше).

**[0170]** В некоторых воплощениях количество одного или более соединений по изобретению составляет более 0,0001 г, 0,0002 г, 0,0003 г, 0,0004 г, 0,0005 г, 0,0006 г, 0,0007 г, 0,0008 г, 0,0009 г, 0,001 г, 0,0015 г, 0,002 г, 0,0025 г, 0,003 г, 0,0035 г, 0,004 г,

0,0045 г, 0,005 г, 0,0055 г, 0,006 г, 0,0065 г, 0,007 г, 0,0075 г, 0,008 г, 0,0085 г, 0,009 г, 0,0095 г, 0,01 г, 0,015 г, 0,02 г, 0,025 г, 0,03 г, 0,035 г, 0,04 г, 0,045 г, 0,05 г, 0,055 г, 0,06 г, 0,065 г, 0,07 г, 0,075 г, 0,08 г, 0,085 г, 0,09 г, 0,095 г, 0,1 г, 0,15 г, 0,2 г, 0,25 г, 0,3 г, 0,35 г, 0,4 г, 0,45 г, 0,5 г, 0,55 г, 0,6 г, 0,65 г, 0,7 г, 0,75 г, 0,8 г, 0,85 г, 0,9 г, 0,95 г, 1 г, 1,5 г, 2 г, 2,5 г, 3 г, 3,5 г, 4 г, 4,5 г, 5 г, 5,5 г, 6 г, 6,5 г, 7 г, 7,5 г, 8 г, 8,5 г, 9 г, 9,5 г или 10 г (или число в диапазоне, определенном любыми двумя числами, указанными выше, и включающем любые два числа, указанные выше).

**[0171]** В некоторых воплощениях количество одного или более соединений по изобретению находится в диапазоне 0,0001-10 г, 0,0005-9 г, 0,001-8 г, 0,005-7 г, 0,01-6 г, 0,05-5 г, 0,1-4 г, 0,5-4 г или 1-3 г.

**[0172]** Соединения согласно изобретению эффективны в широком диапазоне дозировок. Например, для лечения взрослых людей дозировки от 0,01 до 1000 мг, от 0,5 до 100 мг, от 1 до 50 мг в сутки и от 5 до 40 мг в сутки являются примерами дозировок, которые могут быть использованы. Иллюстративная дозировка составляет от 10 до 30 мг в сутки. Точная дозировка будет зависеть от пути введения, формы, в которой соединение вводят, субъекта, которого лечат, массы тела субъекта, которого лечат, и предпочтения и опыта лечащего врача.

**[0173]** Фармацевтическая композиция по изобретению типично содержит активный ингредиент (т.е. соединение по изобретению) по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и/или координационный комплекс и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, носителей, включая, без ограничения, инертные твердые разбавители и наполнители, разбавители, стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилители проницаемости, солюбилизаторы и вспомогательные вещества.

**[0174]** Ниже описаны не ограничивающие иллюстративные фармацевтические композиции и способы их приготовления.

#### Фармацевтические композиции для перорального введения

**[0175]** В некоторых воплощениях изобретение предусматривает фармацевтическую композицию для перорального введения, содержащую соединение по изобретению и фармацевтический эксципиент, подходящий для перорального введения.

**[0176]** В некоторых воплощениях изобретение предусматривает твердую фармацевтическую композицию для перорального введения, содержащую: (1) эффективное количество соединения по изобретению; возможно (2) эффективное количество второго агента; и (3) фармацевтический эксципиент, подходящий для

перорального введения. В некоторых воплощениях композиция дополнительно содержит:  
(4) эффективное количество третьего агента.

**[0177]** В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция может представлять собой жидкую фармацевтическую композицию, подходящую для перорального приема. Фармацевтические композиции по изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных лекарственных форм, таких как капсулы, облатки или таблетки, или жидкости, или аэрозольные спреи, каждая(ый) из которых содержит predetermined количество активного ингредиента в виде порошка или в гранулах, в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, в виде эмульсии масло-в-воде или эмульсии вода-в-масле. Такие лекарственные формы могут быть изготовлены любым из способов фармации, но все способы включают стадию приведения активного ингредиента в ассоциацию с носителем, который составляет один или более необходимых ингредиентов. Как правило, композиции получают путем однородного и тщательного смешивания активного ингредиента с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями или и теми, и другими, а затем, если необходимо, формования продукта в желаемую презентацию. Например, таблетка может быть изготовлена путем прессования или формования, возможно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть изготовлены путем прессования в подходящей машине активного ингредиента в свободнотекущей форме, такой как порошок или гранулы, возможно смешанной с эксципиентом, таким как, без ограничения, связующее, смазывающее вещество, инертный разбавитель и/или поверхностно-активное вещество или диспергирующий агент. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем.

**[0178]** Данное изобретение также охватывает безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы, содержащие активный ингредиент, поскольку вода может способствовать разложению некоторых соединений. Например, вода может быть добавлена (например, 5%) в фармацевтические товары в качестве средства моделирования долгосрочного хранения для определения характеристик, таких как срок годности или стабильность композиций с течением времени. Безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы по изобретению могут быть приготовлены с использованием безводных ингредиентов или ингредиентов с низким влагосодержанием и условий с низким содержанием влаги или с низкой влажностью. Фармацевтические композиции и лекарственные формы по изобретению, которые содержат лактозу, могут быть получены

безводными, если ожидается реальный контакт с влагой и/или влажность во время изготовления, упаковки и/или хранения. Безводные фармацевтические композиции могут быть приготовлены и могут храниться так, чтобы сохранялась их безводная природа. Соответственно, безводные композиции могут быть упакованы с использованием веществ, о которых известно, что они защищают от воздействия воды, так что они могут быть включены в подходящие наборы препаратов. Примеры подходящей упаковки включают, без ограничения, герметично запаиваемая фольга, пластик и т.п., контейнеры для стандартных доз, блистерные упаковки и контурные упаковки.

**[0179]** Активный ингредиент может быть объединен в тесной смеси с фармацевтическим носителем согласно стандартным методам фармацевтического компаундирования. Носитель может принимать разнообразные формы в зависимости от формы препарата, желаемого для введения. Для приготовления композиций в пероральной лекарственной форме любые обычные фармацевтические среды могут быть использованы в качестве носителей, такие как, например, вода, гликоли, масла, спирты, корригенты, консерванты, красители и т.п. в случае пероральных жидких препаратов (таких как суспензии, растворы и эликсиры) или аэрозолей; или могут быть использованы носители, такие как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связующие и разрыхлители в случае пероральных твердых препаратов, в некоторых воплощениях без использования лактозы. Например, подходящие носители включают порошки, капсулы и таблетки в случае твердых пероральных препаратов. Если требуется, таблетки могут быть покрыты оболочкой стандартными водными или неводными методами.

**[0180]** Связующие, подходящие для использования в фармацевтических композициях и лекарственных формах, включают, без ограничения, кукурузный крахмал, картофельный крахмал или другие крахмалы, желатин, натуральные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, альгинат натрия, альгиновую кислоту, другие альгинаты, порошкообразный трагакант, гуаровую камедь, целлюлозу и ее производные (например, этилцеллюлозу, ацетат целлюлозы, кальций-карбоксиметилцеллюлозу, натрий-карбоксиметилцеллюлозу), поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу и их смеси.

**[0181]** Примеры подходящих наполнителей для использования в фармацевтических композициях и лекарственных формах, описанных в данном документе, включают, без ограничения, тальк, карбонат кальция (например, гранулы или порошок),

микрористаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, декстраты, каолин, маннит, кремниевую кислоту, сорбит, крахмал, прежелатинизированный крахмал и их смеси.

**[0182]** Разрыхлители могут быть использованы в композициях по изобретению для получения таблеток, которые распадаются под воздействием водной среды. Слишком много разрыхлителя может приводить к получению таблеток, которые могут распадаться во флаконе. Слишком малое количество может быть недостаточным для того, чтобы происходил распад, и поэтому может менять скорость и степень высвобождения активного(ых) ингредиента(ов) из лекарственной формы. Таким образом, для образования лекарственных форм соединений, раскрытых в данном документе, может быть использовано достаточное количество разрыхлителя, которое не является ни слишком малым, ни слишком большим, и которое пагубно не изменяет высвобождение активного(ых) ингредиента(ов). Используемое количество разрыхлителя может варьировать в зависимости от типа препарата и способа введения и легко может определено специалистами в данной области. В фармацевтической композиции может быть использовано от примерно 0,5 до примерно 15 массовых процентов разрыхлителя или от примерно 1 до примерно 5 массовых процентов разрыхлителя. Разрыхлители, которые могут быть использованы для образования фармацевтических композиций и лекарственных форм по изобретению, включают, без ограничения, агар-агар, альгиновую кислоту, карбонат кальция, микрористаллическую целлюлозу, натрий-кросскармелозу, кросповидон, полакрилин калия, крахмалгликолят натрия, картофельный или тапиоковый крахмал, другие крахмалы, прежелатинизированный крахмал, другие крахмалы, глины, другие альгины, другие целлюлозы, камеди или их смеси.

**[0183]** Смазывающие вещества, которые могут быть использованы для образования фармацевтических композиций и лекарственных форм по изобретению, включают, без ограничения, стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, легкое минеральное масло, глицерин, сорбит, маннит, полиэтиленгликоль, другие гликоли, стеариновую кислоту, лаурилсульфат натрия, тальк, гидрогенизированное растительное масло (например, арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), стеарат цинка, этилолеат, этиллауринат, агар или их смеси. Дополнительные смазывающие вещества включают, например, коллоидный силикагель, коагулированный аэрозоль синтетического диоксида кремния или их смеси. Смазывающее вещество возможно может быть добавлено в количестве менее примерно 1 массового процента от массы фармацевтической

композиции.

**[0184]** Когда для перорального введения желательными являются суспензии и/или эликсиры, тогда активный ингредиент в них может быть объединен с различными подсластителями или корригентами, окрашивающими веществами или красителями и, если требуется, эмульгаторами и/или суспендирующими агентами, вместе с такими разбавителями, как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин и различные их комбинации.

**[0185]** Таблетки могут не иметь покрытия или могут быть покрыты оболочкой известными методами для замедления распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте и, тем самым, обеспечения длительного действия в течение более длительного периода времени. Например, можно использовать замедляющее вещество, такое как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Композиции для перорального применения могут быть также представлены в виде твердых желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например арахисовым маслом, вазелиновым маслом или оливковым маслом.

**[0186]** Поверхностно-активные вещества, которые могут быть использованы для образования фармацевтических композиций и лекарственных форм по изобретению, включают, без ограничения, гидрофильные поверхностно-активные вещества, липофильные поверхностно-активные вещества и их смеси. То есть, можно использовать смесь гидрофильных поверхностно-активных веществ, можно использовать смесь липофильных поверхностно-активных веществ или можно использовать смесь по меньшей мере одного гидрофильного поверхностно-активного вещества и по меньшей мере одного липофильного поверхностно-активного вещества.

**[0187]** Подходящее гидрофильное поверхностно-активное вещество обычно может иметь значение HLB по меньшей мере 10, тогда как подходящие липофильные поверхностно-активные вещества обычно могут иметь значение HLB примерно 10 или меньше. Эмпирическим параметром, используемым для характеристики относительной гидрофильности и гидрофобности неионных амфифильных соединений, является гидрофильно-липофильный баланс (значение "HLB"). Поверхностно-активные вещества с меньшими значениями HLB являются более липофильными или гидрофобными и имеют лучшую растворимость в маслах, тогда как поверхностно-активные вещества с более высокими значениями HLB являются более гидрофильными и имеют лучшую растворимость в водных растворах.

**[0188]** Гидрофильными поверхностно-активными веществами обычно считаются соединения, имеющие значение HLB больше примерно 10, а также анионные, катионные или цвиттерсионные соединения, для которых шкала HLB обычно не применяется. Аналогично, липофильными (т.е. гидрофобными) поверхностно-активными веществами являются соединения, имеющие значение HLB, равное или меньше примерно 10. Однако значение HLB поверхностно-активного вещества является лишь грубым руководством, обычно используемым для обеспечения приготовления промышленных, фармацевтических и косметических эмульсий.

**[0189]** Гидрофильные поверхностно-активные вещества могут быть либо ионными, либо неионными. Подходящие ионные поверхностно-активные вещества включают, без ограничения, алкиламмониевые соли; соли фусидовой кислоты; жирнокислотные производные аминокислот, олигопептиды и полипептиды; глицеридные производные аминокислот, олигопептиды и полипептиды; лецитины и гидрогенизированные лецитины; лизолецитины и гидрогенизированные лизолецитины; фосфолипиды и их производные; лизофосфолипиды и их производные; соли сложных эфиров карнитина и жирных кислот; соли алкилсульфатов; соли жирных кислот; докузат натрия; ациллактаты; сложные эфиры моно- и ди-глицеридов и моно- и ди-ацетилированной винной кислоты; сукцинилированные моно- и ди-глицериды; сложные эфиры моно- и ди-глицеридов и лимонной кислоты; и их смеси.

**[0190]** В пределах вышеупомянутой группы ионные поверхностно-активные вещества включают в качестве примера: лецитины, лизолецитин, фосфолипиды, лизофосфолипиды и их производные; соли сложных эфиров карнитина и жирных кислот; соли алкилсульфатов; соли жирных кислот; докузат натрия; ациллактаты; сложные эфиры моно- и ди-глицеридов и моно- и ди-ацетилированной винной кислоты; сукцинилированные моно- и ди-глицериды; сложные эфиры моно- и ди-глицеридов и лимонной кислоты; и их смеси.

**[0191]** Ионные поверхностно-активные вещества могут представлять собой ионизированные формы лецитина, лизолецитина, фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилглицерина, фосфатидиловой кислоты, фосфатидилсерина, лизофосфатидилхолина, лизофосфатидилэтаноламина, лизофосфатидилглицерина, лизофосфатидиловой кислоты, лизофосфатидилсерина, PEG-фосфатидилэтаноламина (PEG - полиэтиленгликоль), PVP-фосфатидилэтаноламина (PVP - поливинилпирролидон), сложных эфиров молочной кислоты и жирных кислот, стеароил-2-лактата, стеароиллактата, сукцинилированных моноглицеридов, сложных эфиров

моно/диглицеридов и моно/диацетилированной винной кислоты, сложных эфиров моно/диглицеридов и лимонной кислоты, холилсаркозина, капроата, каприлата, капрата, лаурата, мирилата, пальмитата, олеата, рицинолеата, линолеата, линолената, стеарата, лаурилсульфата, терацецилсульфата, докузата, лауроилкарнитинов, пальмитоилкарнитинов, миристоилкарнитинов и их солей и смесей.

**[0192]** Гидрофильные неионные поверхностно-активные вещества могут включать, без ограничения, алкилглюкозиды; алкилмальтозиды; алкилтиоглюкозиды; лаурилмакроголглицериды; простые алкиловые эфиры полиоксиалкилена, такие как алкиловые эфиры полиэтиленгликоля; полиоксиалкиленалкилфенолы, такие как полиэтиленгликольалкилфенолы; сложные эфиры жирных кислот и полиоксиалкиленалкилфенолов, такие как сложные моноэфиры полиэтиленгликоля и жирных кислот и сложные диэфиры полиэтиленгликоля и жирных кислот; сложные эфиры полиэтиленгликольглицерина и жирных кислот; сложные эфиры полиглицерина и жирных кислот; сложные эфиры полиоксиалкиленсорбитана и жирных кислот, такие как сложные эфиры полиэтиленгликольсорбитана и жирных кислот; гидрофильные продукты трансэтерификации полиолов с по меньшей мере одним членом группы, состоящей из глицеридов, растительных масел, гидрогенизированных растительных масел, жирных кислот и стеринов; полиоксиэтиленстерины, производные и их аналоги; полиоксиэтилированные витамины и их производные; полиоксиэтилен-полиоксипропиленовые блок-сополимеры; и их смеси; эфиры жирных кислот и полиэтиленгликольсорбитана и гидрофильных продуктов трансэтерификации полиолов с по меньшей мере одним членом группы, состоящей из триглицеридов, растительных масел и гидрогенизированных растительных масел. Полиол может представлять собой глицерин, этиленгликоль, полиэтиленгликоль, сорбит, пропиленгликоль, пентаэритрит или сахарид.

**[0193]** Другие гидрофильные неионные поверхностно-активные вещества включают, без ограничения, PEG-10 лаурат, PEG-12 лаурат, PEG-20 лаурат, PEG-32 лаурат, PEG-32 дилаурат, PEG-12 олеат, PEG-15 олеат, PEG-20 олеат, PEG-20 диолеат, PEG-32 олеат, PEG-200 олеат, PEG-400 олеат, PEG-15 стеарат, PEG-32 дистеарат, PEG-40 стеарат, PEG-100 стеарат, PEG-20 дилаурат, PEG-25 глицерилтриолеат, PEG-32 диолеат, PEG-20 глицериллаурат, PEG-30 глицериллаурат, PEG-20 глицерилстеарат, PEG-20 глицерилолеат, PEG-30 глицерилолеат, PEG-30 глицериллаурат, PEG-40 глицериллаурат, PEG-40 пальмоядровое масло, PEG-50 гидрогенизированное касторовое масло, PEG-40 касторовое масло, PEG-35 касторовое масло, PEG-60 касторовое масло, PEG-40 гидрогенизированное касторовое масло, PEG-60 гидрогенизированное касторовое масло,

PEG-60 кукурузное масло, PEG-6 капрат/каприлат глицериды, PEG-8 капрат/каприлат глицериды, полиглицерил-10 лаурат, PEG-30 холестерин, PEG-25 фитостерин, PEG-30 соевый стерин, PEG-20 триолеат, PEG-40 сорбитанолеат, PEG-80 сорбитанлаурат, полисорбат 20, полисорбат 80, POE-9 лауриловый эфир, POE-23 лауриловый эфир, POE-10 олеиловый эфир (POE - полиоксиэтилен), POE-20 олеиловый эфир, POE-20 стеариловый эфир, токоферил PEG-100 сукцинат, PEG-24 холестерин, полиглицерил-10олеат, Tween 40, Tween 60, моностеарат сахарозы, монолаурат сахарозы, монопальмитат сахарозы, серия PEG 10-100 нонилфенол, серия PEG 15-100 октилфенол и полаксомеры.

**[0194]** Подходящие липофильные поверхностно-активные вещества включают, только в качестве примера, жирные спирты; сложные эфиры глицерина и жирных кислот; сложные эфиры ацетилизованного глицерина и жирных кислот; сложные эфиры низших спиртов и жирных кислот; сложные эфиры пропиленгликоля и жирных кислот; сложные эфиры сорбитана и жирных кислот; сложные эфиры полиэтиленгликольсорбитана и жирных кислот; стерины и производные стеринов; полиоксиэтилированные стерины и производные стеринов; простые алкиловые эфиры полиэтиленгликоля; сложные эфиры сахаров; простые эфиры сахаров; производные молочной кислоты и моно- и диглицеридов; гидрофобные продукты трансэтерификации полиола с по меньшей мере одним членом группы, состоящей из глицеридов, растительных масел, гидрогенизированных растительных масел, жирных кислот и стеринов; растворимые в масле витамины/производные витаминов; и их смеси. В пределах этой группы предпочтительные липофильные поверхностно-активные вещества включают сложные эфиры глицерина и жирных кислот, сложные эфиры пропиленгликоля и жирных кислот и их смеси или гидрофобные продукты трансэтерификации полиола с по меньшей мере одним членом группы, состоящей из глицеридов, растительных масел, гидрогенизированных растительных масел и триглицеридов.

**[0195]** В одном воплощении композиция может содержать солюбилизатор для обеспечения хорошей солюбилизации и/или растворения соединения по настоящему изобретению и для минимизации осаждения соединения по настоящему изобретению. Это особенно важно для композиций для не перорального применения, например композиций для инъекций. Солюбилизатор можно также добавлять для увеличения растворимости гидрофильного лекарственного средства и/или других компонентов, таких как поверхностно-активные вещества, или для поддержания композиции в виде стабильного или гомогенного раствора или дисперсии.

**[0196]** Примеры подходящих солюбилизаторов включают, без ограничения, следующие: спирты и полиолы, такие как этанол, изопропанол, бутанол, бензиловый спирт, этиленгликоль, пропиленгликоль, бутандиолы и их изомеры, глицерин, пентаэритрит, сорбит, маннит, транскутол, диметилизосорбид, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлозу и другие производные целлюлозы, циклодекстрины и производные циклодекстринов; простые эфиры полиэтиленгликоля, имеющие среднюю молекулярную массу от примерно 200 до примерно 6000, такие как простой эфир тетрагидрофурфурилового спирта и PEG (гликофуrol) или метокси-PEG; амиды и другие азотсодержащие соединения, такие как 2-пирролидон, 2-пиперидон,  $\epsilon$ -капролактан, N-алкилпирролидон, N-гидроксиалкилпирролидон, N-алкилпиперидон, N-алкилкапролактан, диметилацетамид и поливинилпирролидон; сложные эфиры, такие как этилпропионат, трибутилцитрат, ацетилтриэтилцитрат, ацетилтрибутилцитрат, триэтилцитрат, этилолеат, этилкаприлат, этилбутират, триацетин, пропиленгликоля моноацетат, пропиленгликоля диацетат,  $\epsilon$ -капролактон и их изомеры,  $\delta$ -валеролактон и его изомеры,  $\delta$ -бутиролактон и его изомеры; и другие солюбилизаторы, известные в данной области, такие как диметилацетамид, диметилизосорбид, N-метилпирролидоны, монооктаноин, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля и воду.

**[0197]** Смеси солюбилизаторов также могут быть использованы. Примеры включают, без ограничения, триацетин, триэтилцитрат, этилолеат, этилкаприлат, диметилацетамид, N-метилпирролидон, N-гидроксиэтилпирролидон, поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилциклодекстрины, этанол, полиэтиленгликоль 200-100, гликофуrol, транскутол, пропиленгликоль и диметилизосорбид. Особенно предпочтительные солюбилизаторы включают сорбит, глицерин, триацетин, этиловый спирт, PEG-400, гликофуrol и пропиленгликоль.

**[0198]** Количество солюбилизатора, которое может быть включено в состав, конкретно не ограничено. Количество данного солюбилизатора может быть ограничено биоприемлемым количеством, которое легко может быть определено специалистом в данной области. В некоторых обстоятельствах предпочтительно включать в состав количества солюбилизаторов, намного превышающие биоприемлемые количества, например, чтобы максимально увеличить концентрацию лекарственного средства, с избытком солюбилизатора, удаляемым до предоставления композиции субъекту, с использованием стандартных методов, таких как дистилляция или выпаривание. Так,

солюбилизатор, если он присутствует, может присутствовать в массовой доле 10%, 25%, 50%, 100% или вплоть до 200% масс. в расчете на суммарную массу лекарственного средства и других эксципиентов. Если требуется, можно использовать также очень небольшие количества солюбилизатора, такие как 5%>, 2%>, 1%) или даже меньше. В типичных случаях, солюбилизатор может присутствовать в количестве от примерно 1%> до примерно 100%, более типично от примерно 5%> до примерно 25%> масс.

**[0199]** Композиция дополнительно может содержать один или более фармацевтически приемлемых добавок и эксципиентов. Такие добавки и эксципиенты включают, без ограничения, агенты для уменьшения клейкости, антивспенивающие агенты, буферные агенты, полимеры, антиоксиданты, консерванты, хелатирующие агенты, модуляторы вязкости, агенты, регулирующие тоничность, корригенты, красители, душистые вещества, агенты, придающие непрозрачность, суспендирующие агенты, связующие, наполнители, пластификаторы, смазывающие вещества и их смеси.

**[0200]** Кроме того, кислота или основание могут быть включены в состав композиции для облегчения обработки, для повышения стабильности или по другим причинам. Примеры фармацевтически приемлемых оснований включают аминокислоты, сложные эфиры аминокислот, гидроксид аммония, гидроксид калия, гидроксид натрия, гидрокарбонат натрия, гидроксид алюминия, карбонат кальция, гидроксид магния, алюмосиликат магния, синтетический силикат алюминия, синтетический гидрокальцит, гидроксид магния-алюминия, диизопропилэтиламин, этаноламин, этилендиамин, триэтанолламин, триэтиламин, триизопропаноламин, триметиламин, трис(гидроксиметил)аминометан (TRIS) и т.п. Также подходящими являются основания, которые представляют собой соли фармацевтически приемлемой кислоты, такой как уксусная кислота, акриловая кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, алкансульфоновая кислота, аминокислоты, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, борная кислота, масляная кислота, угольная кислота, лимонная кислота, жирные кислоты, муравьиная кислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, гидрохиносульфоновая кислота, изоаскорбиновая кислота, молочная кислота, малеиновая кислота, щавелевая кислота, *para*-бромфенилсульфоновая кислота, пропионовая кислота, *para*-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, дубильная кислота, винная кислота, тиогликолевая кислота, толуолсульфоновая кислота, мочевиная кислота и т.п. Соли полипротонсодержащих кислот, такие как фосфат натрия, гидрофосфат натрия и дигидрофосфат натрия, также могут быть использованы. Когда основанием является соль, тогда катионом может быть любой удобный и

фармацевтически приемлемый катион, такой как аммоний, катионы щелочных металлов, катионы щелочно-земельных металлов и т.п. Пример может включать, без ограничения, катионы натрия, калия, лития, магния, кальция и аммония.

[0201] Подходящими кислотами являются фармацевтически приемлемые органические или неорганические кислоты. Примеры подходящих неорганических кислот включают соляную кислоту, бромоводородную кислоту, йодоводородную кислоту, сульфмочевую кислоту, азотную кислоту, борную кислоту, фосфорную кислоту и т.п. Примеры подходящих органических кислот включают уксусную кислоту, акриловую кислоту, адипиновую кислоту, альгиновую кислоту, алкансульфоновые кислоты, аминокислоты, аскорбиновую кислоту, бензойную кислоту, борную кислоту, масляную кислоту, угольную кислоту, лимонную кислоту, жирные кислоты, муравьиную кислоту, фумаровую кислоту, глюконовую кислоту, гидрохиносульфоновую кислоту, изоаскорбиновую кислоту, молочную кислоту, малеиновую кислоту, метансульфоновую кислоту, щавелевую кислоту, *para*-бромфенилсульфоновую кислоту, пропионовую кислоту, *para*-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту, стеариновую кислоту, янтарную кислоту, дубильную кислоту, винную кислоту, тиогликолевую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, мочевую кислоту и т.п.

#### Фармацевтические композиции для инъекций

[0202] В некоторых воплощениях согласно изобретению предложена фармацевтическая композиция для инъекций, содержащая соединение по настоящему изобретению и фармацевтический эксципиент, подходящий для инъекций. Компоненты и количества агентов в композициях такие, как описано в данном документе.

[0203] Формы, в состав которых новые композиции по настоящему изобретению могут быть включены для введения инъекцией, включают водные или масляные суспензии или эмульсии с кунжутным маслом, кукурузным маслом, хлопковым маслом или арахисовым маслом, а также эликсирами, маннитом, декстрозой, или стерильный водный раствор и подобными фармацевтическими носителями.

[0204] Водные растворы в физиологическом растворе также традиционно используются для инъекций. Этанол, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и т.п. (и их подходящие смеси), производные циклодекстрина и растительные масла также могут быть использованы. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, за счет использования покрытия, такого как лецитин, для сохранения требуемого размера частиц в случае дисперсии и за счет использования поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов может быть

обеспечено различными антибактериальными и противогрибковыми агентами, например парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбиновой кислотой, тимеросалом и т.п.

**[0205]** Стерильные инъекционные растворы получают путем введения соединения по настоящему изобретению в требуемом количестве в подходящий растворитель с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, если они требуются, с последующей фильтрационной стерилизацией. Как правило, дисперсии получают путем введения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильный носитель, который содержит базовую дисперсионную среду и требуемые другие ингредиенты из тех, которые перечислены выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных инъекционных растворов, некоторыми желательными способами получения являются способы вакуумной сушки и сублимационной сушки, которые обеспечивают получение порошка активного ингредиента плюс любой дополнительный желаемый ингредиент из их раствора, ранее подвергнутого фильтрационной стерилизации.

Фармацевтические композиции для местной (например, трансдермальной) доставки

**[0206]** В некоторых воплощениях изобретения предложена фармацевтическая композиция для трансдермальной доставки, содержащая соединение по настоящему изобретению и фармацевтический эксципиент, подходящий для трансдермальной доставки.

**[0207]** Композиции по настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде препаратов в твердой, полутвердой или жидкой форме, подходящей для местного или наружного введения, такой как гели, водорастворимые желе, кремы, лосьоны, суспензии, пенки, порошки, взвеси, мази, растворы, масла, пасты, суппозитории, спреи, эмульсии, растворы в физиологическом растворе, растворы на основе диметилсульфоксида (DMSO). Как правило, носители с более высокой плотностью способны обеспечивать пролонгированное воздействие активного ингредиента на область. Напротив, препарат в форме раствора может обеспечивать в большей степени немедленное воздействие активного ингредиента на выбранную область.

**[0208]** Фармацевтические композиции могут также содержать подходящие твердофазные или гелевые носители или эксципиенты, которые являются соединениями, которые позволяют увеличивать проникающую способность или способствуют доставке терапевтических молекул через барьер проницаемости рогового слоя кожи. Существует много усиливающих проникающую способность молекул, известных специалистам в области приготовления композиций для местного применения.

[0209] Примеры таких носителей и эксципиентов включают, без ограничения, увлажняющие агенты (например, мочевины), гликоли (например, пропиленгликоль), спирты (например, этанол), жирные кислоты (например, олеиновую кислоту), поверхностно-активные вещества (например, изопропилмиририлат и лаурилсульфат натрия), пирролидоны, глицерина монолаурат, сульфоксиды, терпены (например, ментол), амины, амиды, алканы, спирты, воду, карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара, крахмалы, производные целлюлозы, желатин и полимеры, такие как полиэтиленгликоли.

[0210] В другой иллюстративной форме композиции для применения в способах по настоящему изобретению используются устройства трансдермальной доставки ("пластыри"). Такие трансдермальные пластыри можно применять для обеспечения постоянной или периодической инфузии соединения по настоящему изобретению в контролируемых количествах, с другими агентами или без других агентов.

[0211] Конструкция и применение трансдермальных пластырей для доставки фармацевтических агентов известны в данной области (смотри, например, патенты США №№ 5023252, 4992445 и 5001139). Такие пластыри могут быть сконструированы для непрерывной, импульсной доставки или доставки по мере необходимости фармацевтических агентов.

#### Фармацевтические композиции для ингаляции

[0212] Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях и порошках. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты, которые описаны выше. Предпочтительно, композиции вводят пероральным или назальным респираторным путем для местного или системного воздействия. Композиции в предпочтительно фармацевтически приемлемых растворителях можно распылять с использованием инертных газов. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из распыляющего устройства, или распыляющее устройство может быть присоединено к лицевой маске или к дыхательному аппарату с положительным перемежающимся давлением. Композиции в форме раствора, суспензии или порошка можно вводить, предпочтительно, перорально или назально из устройств, которые доставляют композицию соответствующим образом.

#### Другие фармацевтические композиции

[0213] Фармацевтические композиции могут быть получены также из композиций, описанных в данном документе, и одного или более фармацевтически приемлемых

эксципиентов, подходящих для сублингвального, трансбуккального, ректального, внутрикостного, внутриглазного, интраназального, эпидурального или внутривerteбрального введения. Препараты для таких фармацевтических композиций общеизвестны в данной области. Смотри, 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, McGrawHill, 20037ybg; Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remingtons Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999); которые во всей их полноте включены в данное описание посредством ссылки.

**[0214]** Введение соединений или фармацевтической композиции по настоящему изобретению может быть осуществлено любым способом, который обеспечивает доставку соединений в место действия. Эти способы включают пероральные пути, интрадуоденальные пути, парентеральные инъекции (в том числе внутривенные, внутриаартериальные, подкожные, внутримышечные, внутрисосудистые, интраперитонеальные или инфузии), местное введение (например, трансдермальная аппликация), ректальное введение, введение посредством местной доставки через катетер или стент или посредством ингаляции. Соединения можно также вводить в жировую ткань или интратекально.

**[0215]** Количество вводимого соединения будет зависеть от субъекта, подлежащего лечению, тяжести расстройства или состояния, скорости введения, диспозиции соединения и мнения лечащего врача. Однако эффективная дозировка находится в диапазоне от примерно 0,001 до примерно 100 мг на кг массы тела в сутки, предпочтительно от примерно 1 до примерно 35 мг/кг/сутки, однократной или разделенными дозами. Для человека с массой тела 70 кг это количество будет составлять от примерно 0,05 до 7 г/сутки, предпочтительно от примерно 0,05 до примерно 2,5 г/сутки. В некоторых случаях уровни дозировки ниже нижнего предела вышеуказанного диапазона могут быть более чем адекватными, а в других случаях еще более высокие дозы могут быть использованы, не вызывая никаких опасных побочных эффектов, например за счет разделения таких более высоких доз на несколько небольших доз для введения на протяжении суток.

**[0216]** В некоторых воплощениях соединение по изобретению вводят в однократной

дозе.

**[0217]** Обычно такое введение будут осуществлять инъекцией, например внутривенной инъекцией, для быстрого введения агента. Однако можно использовать другие пути, если это целесообразно. Однократную дозу соединения по изобретению можно также применять для лечения острого состояния.

**[0218]** В некоторых воплощениях соединение по изобретению вводят несколькими дозами. Введение доз можно осуществлять один раз, два раза, три раза, четыре раза, пять раз, шесть раз или более в сутки. Введение доз можно осуществлять один раз в месяц, один раз каждые две недели, один раз в неделю или один раз через день. В другом воплощении соединение по изобретению и другой агент вводят вместе от примерно одного раза в сутки до примерно 6 раз в сутки. В другом воплощении введение соединения по изобретению и агента продолжают в течение менее чем примерно 7 суток. В еще одном другом воплощении введение продолжают в течение более чем примерно 6, 10, 14, 28 суток, двух месяцев, шести месяцев или одного года. В некоторых случаях непрерывное введение доз достигается и поддерживается до тех пор, пока это необходимо.

**[0219]** Введение соединений по изобретению можно продолжать до тех пор, пока это необходимо. В некоторых воплощениях соединение по изобретению вводят в течение более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 или 28 суток. В некоторых воплощениях соединение по изобретению вводят в течение менее чем 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 суток. В некоторых воплощениях соединение по изобретению вводят на постоянной основе, например для лечения хронических эффектов.

**[0220]** Эффективное количество соединения по изобретению можно вводить либо однократной дозой, либо несколькими дозами любыми приемлемыми способами введения агентов, имеющих сходную применимость, в том числе ректальным, трансбуккальным, интразанальным и трансдермальным путем, внутриаартериальной инъекцией, внутривенно, интраперитонеально, парентерально, внутримышечно, подкожно, перорально, местно или ингаляцией.

**[0221]** Композиции по изобретению можно также доставлять посредством импрегнированных или покрытых устройств, такие как стент, например, или вставляемый в артерию цилиндрический полимер. Такой способ введения, например, может способствовать предупреждению или ослаблению рестеноза после таких процедур, как баллонная ангиопластика. Без связи с теорией, соединения по изобретению могут замедлять или подавлять миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток в артериальную стенку, которые вносят вклад в рестеноз. Соединение по изобретению

можно вводить, например, путем местной доставки из каркаса стента, из стентовой системы для трансплантации, из трансплантатов или из покрытия или оболочки стента. В некоторых воплощениях соединение по изобретению смешивают с матрицей. Такая матрица может представлять собой полимерную матрицу и может служить для связывания соединения со стентом. Полимерные матрицы, подходящие для такого применения, включают, например, лактоновые полиэфиры или сополиэфиры, такие как полилактид, поликапролактонгликолид, полиортоэфиры, полиангидриды, полиаминокислоты, полисахариды, полифосфазены, поли(простой эфир-сложный эфир) сополимеры (например, PEO-PLLA (полиэтиленоксид-поли-L-молочная кислота); полидиметилсилоксан, поли(этилен-винилацетат), акрилатные полимеры или сополимеры (например, полигидроксиэтилметилметакрилат, поливинилпирролидинон), фторированные полимеры, такие как политетрафторэтилен, и сложные эфиры целлюлозы. Подходящие матрицы могут быть неразлагаемыми или могут разлагаться со временем, высвобождая соединение или соединения. Соединения по изобретению можно наносить на поверхность стента различными способами, такими как нанесение покрытий методом погружения/вращения, распылительная сушка, нанесение покрытий методом погружения и/или нанесение покрытия щеткой. Соединения можно наносить в растворителе и давать возможность растворителю выпариться с образованием в результате слоя соединения на стенте. Альтернативно, соединение может быть размещено в теле стента или трансплантата, например в микроканалах или микропорах. При имплантации соединение диффундирует из тела стента и контактирует со стенкой артерии. Такие стенты могут быть получены путем погружения стента, изготовленного таким образом, что он содержит такие микропоры или микроканалы, в раствор соединения по изобретению в подходящем растворителе с последующим выпариванием растворителя. Избыток лекарственного средства на поверхности стента может быть удален посредством быстрой промывки растворителя. В других воплощениях соединения по изобретению могут быть ковалентно связаны со стентом или трансплантатом. Может быть использован ковалентный линкер, который разлагается *in vivo*, что приводит к высвобождению соединения по изобретению. Любая биологическая связь может быть использована для этой цели, такая как сложноэфирная, амидная или ангидридная связь. Соединения по изобретению дополнительно можно вводить внутриваскулярно из баллона, используемого во время ангиопластики. Экстраваскулярное введение соединений через перикард или посредством адвентициального применения композиций по изобретению может быть осуществлено для снижения рестеноза.

[0222] Могут быть использованы различные устройства-стенты, которые описаны, например, в следующих источниках информации, которые все включены в данный документ посредством ссылки: патент США № 5451233; патент США № 5040548; патент США № 5061273; патент США № 5496346; патент США № 5292331; патент США № 5674278; патент США № 3657744; патент США № 4739762; патент США № 5195984; патент США № 5292331; патент США № 5674278; патент США № 5879382; патент США № 6344053.

[0223] Соединения по изобретению можно вводить дозировками. В данной области известно, что из-за вариабельности между субъектами по фармакокинетике соединений для оптимальной терапии необходима индивидуализация режима введения доз. Дозировку соединения по изобретению можно установить рутинным экспериментированием с учетом раскрытия настоящего изобретения.

[0224] Когда соединение по изобретению вводят в композиции, которая содержит один или более агентов, и агент имеет более короткий период полувыведения, чем соединение по изобретению, тогда формы стандартной дозы агента и соединения по изобретению могут быть скорректированы соответствующим образом.

[0225] Заявленная фармацевтическая композиция может быть, например, в форме, подходящей для перорального введения, в виде таблетки, капсулы, пилюли, порошка, препаратов длительного высвобождения, раствора, суспензии, для парентеральных инъекций в виде стерильных раствора, суспензии или эмульсии, для местного введения в виде мази или крема или для ректального введения в виде суппозитория. Фармацевтическая композиция может быть в стандартных лекарственных формах, подходящих для однократного введения точных дозировок. Фармацевтическая композиция будет содержать традиционный фармацевтический носитель или эксципиент и соединение согласно изобретению в качестве активного ингредиента. Кроме того, она может содержать другие лекарственные или фармацевтические агенты, носители, вспомогательные вещества и т.д.

[0226] Иллюстративные формы для парентерального введения включают растворы или суспензии активного соединения в стерильных водных растворах, например водных растворах пропиленгликоля или декстрозы. Такие лекарственные формы могут быть соответствующим образом забуферены, если это требуется.

#### Способы использования

[0227] Способ типично включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению. Терапевтически эффективное количество

заявленной комбинации соединений может варьировать в зависимости от намеченного применения (*in vitro* или *in vivo*) или от подлежащих лечению субъекта и болезненного состояния, например от массы и возраста субъекта, тяжести болезненного состояния, способа введения и т.п., и это количество легко может быть определено специалистом в данной области. Этот термин также применим к дозе, которая будет вызывать конкретную ответную реакцию в клетках-мишенях, например снижение пролиферации или понижающей регуляции активности белка-мишени. Конкретная доза будет варьировать в зависимости от выбранных конкретных соединений, режима введения доз, которого следует придерживаться, вводят ли соединение в комбинации с другими соединениями, сроков введения, ткани, в которую соединение вводят, и физической системы доставки, в которой осуществляют введение.

[0228] Использованный в данном документе термин "IC<sub>50</sub>" относится к полумаксимальной ингибирующей концентрации ингибитора в ингибировании биологической или биохимической функции. Этот количественный показатель показывает, как много необходимо конкретного ингибитора для ингибирования данного биологического процесса (или компонента процесса, т.е. фермента, клетки, клеточного рецептора или микроорганизма) наполовину. Другими словами, он представляет собой полумаксимальную (50%) ингибирующую концентрацию (IC) вещества (50% IC или IC<sub>50</sub>). EC<sub>50</sub> относится к концентрации в плазме крови, необходимой для достижения 50% > максимального эффекта *in vivo*.

[0229] В некоторых воплощениях в заявленных способах используется ингибитор PRMT5 со значением IC<sub>50</sub>, примерно равным или меньшим, чем predetermined значение, которое установлено в анализе *in vitro*. В некоторых воплощениях ингибитор PRMT5 ингибирует PRMT5 со значением IC<sub>50</sub> примерно 1 нМ или меньше, 2 нМ или меньше, 5 нМ или меньше, 7 нМ или меньше, 10 нМ или меньше, 20 нМ или меньше, 30 нМ или меньше, 40 нМ или меньше, 50 нМ или меньше, 60 нМ или меньше, 70 нМ или меньше, 80 нМ или меньше, 90 нМ или меньше, 100 нМ или меньше, 120 нМ или меньше, 140 нМ или меньше, 150 нМ или меньше, 160 нМ или меньше, 170 нМ или меньше, 180 нМ или меньше, 190 нМ или меньше, 200 нМ или меньше, 225 нМ или меньше, 250 нМ или меньше, 275 нМ или меньше, 300 нМ или меньше, 325 нМ или меньше, 350 нМ или меньше, 375 нМ или меньше, 400 нМ или меньше, 425 нМ или меньше, 450 нМ или меньше, 475 нМ или меньше, 500 нМ или меньше, 550 нМ или меньше, 600 нМ или меньше, 650 нМ или меньше, 700 нМ или меньше, 750 нМ или меньше, 800 нМ или меньше, 850 нМ или меньше, 900 нМ или меньше, 950 нМ или меньше, 1 мкМ или

меньше, 1,1 мкМ или меньше, 1,2 мкМ или меньше, 1,3 мкМ или меньше, 1,4 мкМ или меньше, 1,5 мкМ или меньше, 1,6 мкМ или меньше, 1,7 мкМ или меньше, 1,8 мкМ или меньше, 1,9 мкМ или меньше, 2 мкМ или меньше, 5 мкМ или меньше, 10 мкМ или меньше, 15 мкМ или меньше, 20 мкМ или меньше, 25 мкМ или меньше, 30 мкМ или меньше, 40 мкМ или меньше, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ или 500 мкМ или меньше (или число в диапазоне, определенном любыми двумя числами, указанными выше, и включающем любые два числа, указанные выше).

**[0230]** В некоторых воплощениях ингибитор PRMT5 селективно ингибирует PRMT5 со значением  $IC_{50}$ , которое по меньшей мере в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100 или 1000 раз меньше (или число в диапазоне, определенном любыми двумя числами, указанными выше, и включающем любые два числа, указанные выше), чем его значение  $IC_{50}$  против одного, двух или трех других PRMT.

**[0231]** В некоторых воплощениях ингибитор PRMT5 селективно ингибирует PRMT5 со значением  $IC_{50}$ , которое меньше примерно 1 нМ, 2 нМ, 5 нМ, 7 нМ, 10 нМ, 20 нМ, 30 нМ, 40 нМ, 50 нМ, 60 нМ, 70 нМ, 80 нМ, 90 нМ, 100 нМ, 120 нМ, 140 нМ, 150 нМ, 160 нМ, 170 нМ, 180 нМ, 190 нМ, 200 нМ, 225 нМ, 250 нМ, 275 нМ, 300 нМ, 325 нМ, 350 нМ, 375 нМ, 400 нМ, 425 нМ, 450 нМ, 475 нМ, 500 нМ, 550 нМ, 600 нМ, 650 нМ, 700 нМ, 750 нМ, 800 нМ, 850 нМ, 900 нМ, 950 нМ, 1 мкМ, 1,1 мкМ, 1,2 мкМ, 1,3 мкМ, 1,4 мкМ, 1,5 мкМ, 1,6 мкМ, 1,7 мкМ, 1,8 мкМ, 1,9 мкМ, 2 мкМ, 5 мкМ, 10 мкМ, 15 мкМ, 20 мкМ, 25 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ или 500 мкМ (или число в диапазоне, определенном любыми двумя числами, указанными выше, и включающем любые два числа, указанные выше), и указанное значение  $IC_{50}$  по меньшей мере в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100 или 1000 раз меньше (или число в диапазоне, определенном любыми двумя числами, указанными выше, и включающем любые два числа, указанные выше), чем его значение  $IC_{50}$  против одного, двух или трех других PRMT.

**[0232]** Заявленные способы полезны для лечения болезненного состояния, ассоциированного с PRMT5. Любое болезненное состояние, которое прямо или опосредованно является следствием аномального уровня активности или экспрессии PRMT5, может представлять собой предназначенное болезненное состояние.

**[0233]** Имеются сообщения о разных болезненных состояниях, ассоциированных с PRMT5. PRMT5 вовлечен, например, в различные виды рака человека, а также в ряд гемоглобинопатий.

**[0234]** Не являющиеся ограничивающими примеры таких состояний включают, без

ограничения, акантому, ацинарноклеточную карциному, акустическую невриному, акральную лентигозную меланому, акроспирому, острый эозинофильный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, острый миелобластный лейкоз с созреванием, острый миелоидный дендритноклеточный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, острый миелогенный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, адамантинному, аденокарциному, аденокистозную карциному, аденому, аденоматоидную одонтогенную опухоль, аденокортикальную карциному, Т-клеточный лейкоз взрослых, агрессивный НК-клеточный лейкоз, СПИД-ассоциированные виды рака, СПИД-ассоциированную лимфому, альвеолярную саркому мягких тканей, миелобластную фиброму, анальный рак, анапластическую крупноклеточную лимфому, анапластический рак щитовидной железы, ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому, ангиомиолипому, ангиосаркому, рак аппендикса, астроцитому, атипичную тератоидно-рабдоидную опухоль, базальноклеточную карциному, базально-подобную карциному, В-клеточный лейкоз, В-клеточную лимфому, карциному каналцев Беллини, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, бластому, рак кости, костную опухоль, глиому ствола головного мозга, опухоль головного мозга, рак молочной железы, опухоль Бреннера, бронхиальную опухоль, бронхиолоальвеолярную карциному, опухоль Брауна, лимфому Бриккитса, рак неизвестной первичной локализации, карциноидную опухоль, карциному, карциному *in situ*, карциному пениса, карциному неизвестной первичной локализации, карциносаркому, болезнь Кастлемана, эмбриональную опухоль центральной нервной системы, астроцитому мозжечка, церебральную астроцитому, рак шейки матки, холангиокарциному, хондрому, хондросаркому, хордому, хориокарциному, папиллому хориоидного сплетения, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический моноцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, хроническое миелопролиферативное расстройство, хронический нейтрофильный лейкоз, светлоклеточную опухоль, рак ободочной кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, болезнь Дегоса, выбыхающую дерматофибросаркому, дермоидную кисту, десмопластическую мелкокруглоклеточную опухоль, диффузную крупно-В-клеточную лимфому, дисэмбриопластическую нейроэпителиальную опухоль, эмбриональную карциному, опухоль эндодермального синуса, эндометриальный рак, эндометриальный рак матки, эндометриоидную опухоль, ассоциированную с энтеропатией Т-клеточную лимфому, эпендимобластому, эпендимому, эпидермоидный рак, эпителиоидную саркому, эритролейкоз, эзофагеальный рак, эстеziонейробластому, опухоль семейства Юинга,

саркому семейства Юинга, саркому Юинга, экстракраниальную эмбрионально-клеточную опухоль, экстрагонадальную эмбрионально-клеточную опухоль, экстрагепатический рак желчного протока, экстрамаммилярную болезнь Педжета, рак фаллопиевой трубы, эмбрион в эмбрионе, фиброму, фибросаркому, фолликулярную лимфому, фолликулярный рак щитовидной железы, рак желчного пузыря, рак желчного пузыря, ганглиоглиому, ганглионейрому, рак желудка, желудочную лимфому, гастроинтестинальный рак, гастроинтестинальную карциноидную опухоль, гастроинтестинальную стромальную опухоль, гастроинтестинальную стромальную опухоль, эмбрионально-клеточную опухоль, герминому, гестационную хориокарциному, гестационную трофобластную опухоль, гигантоклеточную опухоль кости, мультиформную глиобластому, глиому, глиоматоз мозга, опухоль гломуса, глюкагоному, гонадобластому, гранулезоклеточную опухоль, волосатоклеточный лейкоз, рак в области головы и шеи, рак в области головы и шеи, рак сердца, гемоглобинопатии, такие как бета-талассемия и серповидноклеточная болезнь (SCD), гемангиобластому, гемангиоперицитому, гемангиосаркому, гепатологическую злокачественность, гепатоклеточную карциному, печеночно-селезеночную Т-клеточную лимфому, наследуемый синдром рака молочной железы-яичника, лимфому Ходжкина, ходжкинскую лимфому, гипофарингиальный рак, гипоталамическую глиому, воспалительный рак молочной железы, внутриглазную меланому, островковоклеточную карциному, островковоклеточную опухоль, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, саркому Капоши, саркому Капоши, рак почки, опухоль Клатскина, опухоль Крукенберга, рак гортани, рак гортани, меланому типа злокачественного лентиго, лейкоз, рак губы и ротовой полости, липосаркому, рак легкого, лютеому, лимфангиому, лимфангиосаркому, лимфоэпителиому, лимфоидный лейкоз, лимфому, макроглобулинемию, злокачественную фиброзную гистиоцитому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, злокачественную фиброзную гистиоцитому кости, злокачественную глиому, злокачественную мезотелиому, злокачественную опухоль оболочки периферического нерва, злокачественную рабдоидную опухоль, злокачественную тритон-опухоль, MALT-лимфому (лимфома лимфоидной ткани слизистой оболочки), мантийноклеточную лимфому, тучноклеточный лейкоз, мастоцитоз, средостенную эмбрионально-клеточную опухоль, средостенную опухоль, медуллярный рак щитовидной железы, медуллобластому, медуллобластому, медуллоэпителиому, меланому, меланому, менингиому, карциному из клеток Меркеля, мезотелиому, мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи с клинически неидентифицированной первичным раком, метастатическую уротелиальную карциному, смешанную мюллерову опухоль, моноцитозный лейкоз, рак ротовой полости,

слизеобразующую опухоль, синдром множественной эндокринной неоплазии, множественную миелому, множественную миелому, фунгоидную гранулему, фунгоидный микоз, болезнь миелодисплазию, синдромы миелодисплазии, миелоидный лейкоз, миелоидную саркому, миелопролиферативное заболевание, миксому, рак носовой полости, назофарингиальный рак, назофарингиальную карциному, неоплазию, нейриному, нейробластому, нейробластому, нейрофибромому, нейрому, нодулярную меланому, неходжкинскую лимфому, неходжкинскую лимфому, немеланомный рак кожи, немелкоклеточный рак легкого, глазную онкологию, олигоастроцитому, олигодендроглиому, онкоцитому, менингиому оболочки глазного нерва, рак ротовой полости, рак ротовой полости, орофарингеальный рак, остеосаркому, остеосаркому, рак яичника, рак яичника, эпителиальный рак яичника, эмбрионально-клеточную опухоль яичника, низкоккачественную потенциальную опухоль яичника, болезнь Педжета молочной железы, опухоль Панкоста, рак поджелудочной железы, рак поджелудочной железы, папиллярный рак щитовидной железы, папилломатоз, параганглиому, рак придаточных пазух носа, рак паращитовидной железы, рак полового члена, периваскулярную эпителиоидно-клеточную опухоль, фарингеальный рак, феохромоцитому, шишковидноклеточную паренхимальную опухоль промежуточной дифференциации, пинеобластому, питуицитому, аденому гипофиза, опухоль гипофиза, плазмноклеточное новообразование, плевропульмонарную бластому, полиэмбриому, лимфобластную лимфому из клеток-предшественников Т-лимфоцитов, первичную лимфому центральной нервной системы, первичную эффузионную лимфому, первичный печеночноклеточный рак, первичный рак печени, первичный рак брюшины, примитивную нейроэктодермальную опухоль, рак предстательной железы, псевдомиксому брюшины, ректальный рак, почечноклеточную карциному, карциному дыхательных путей с вовлечением гена NUT на хромосоме 15, ретинобластому, рабдомиому, рабдомиосаркому, трансформацию Рихтера, крестцово-копчиковую тератому, рак слюнной железы, саркому, шванноматоз, карциному сальной железы, вторичное новообразование, семиному, серозную опухоль, опухоль из сертоли-лейдиговых клеток, опухоль стромы полового тяжа яичников, синдром Сезари, перстневидноклеточную карциному, рак кожи, опухоль из мелких синих круглых клеток, мелкоклеточную карциному, мелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточную лимфому, рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, соматостатиному, эпителиому мошонки, опухоль позвоночника, опухоль спинного мозга, лимфому маргинальной зоны селезенки, плоскоклеточную карциному, рак желудка, поверхностную распространяющуюся меланому, супратенториальную примитивную

нейроэктодермальную опухоль, поверхностную эпителиально-стромальную опухоль, синовиальную саркому, Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз, Т-клеточный крупногранулярный лимфоцитарный лейкоз, Т-клеточный лейкоз, Т-клеточную лимфому, Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, тератому, терминальный лимфатический рак, рак яичка, текотому, рак горла, тимическую карциному, тимому, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, переходно-клеточную карциному, рак мочевого протока, рак уретры, урогенитальное новообразование, саркому матки, увеальную меланому, вагинальный рак, синдром Вернера-Моррисона, веррукозную карциному, глиому зрительного пути, рак вульвы, макроглобулинемию Вальденстрема, опухоль Уртина, опухоль Вильмса или их комбинацию.

**[0235]** В некоторых воплощениях указанный способ предназначен для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из опухолевого ангиогенеза, хронического воспалительного заболевания, такого как ревматоидный артрит, атеросклероз, воспалительное заболевание кишечника, кожных заболеваний, таких как псориаз, экзема и склеродермия, диабета, диабетической ретинопатии, ретинопатии недоношенных, возрастной дегенерации желтого пятна, гемангиомы, глиомы, меланомы, саркомы Капоши и рака яичника, молочной железы, легкого, поджелудочной железы, предстательной железы, ободочной кишки и эпидермоидного рака.

**[0236]** В некоторых воплощениях указанный способ предназначен для лечения заболевания, выбранного из рака молочной железы, рака легкого, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака ободочной кишки, рака яичника, рака матки, рака шейки матки, лейкоза, такого как острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, миелодисплазия, миелопролиферативные расстройства, острый миелогенный лейкоз (AML), хронический миелогенный лейкоз (CML), мастоцитоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), множественной миеломы (MM), миелодиспластического синдрома (MDS), эпидермоидного рака или гемоглобинопатии, такой как бета-талассемия и серповидноклеточная болезнь (SCD).

**[0237]** В других воплощениях указанный способ предназначен для лечения заболевания, выбранного из рака молочной железы, рака легкого, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака ободочной кишки, рака яичника, рака матки или рака шейки матки.

**[0238]** В других воплощениях указанный способ предназначен для лечения заболевания, выбранного из лейкоза, такого как острый миелоидный лейкоз (AML),

острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, миелодисплазия, миелопролиферативные расстройства, острый миелогенный лейкоз (AML), хронический миелогенный лейкоз (CML), мастоцитоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), множественной миеломы (MM), миелодиспластического синдрома (MDS), эпидермоидного рака или гемоглобинопатии, такой как бета-талассемия и серповидноклеточная болезнь (SCD).

**[0239]** В других воплощениях указанный способ предназначен для лечения заболевания, выбранного из видов рака с делецией CDKN2A; видов рака с делецией 9P; видов рака с делецией MTPA; глиобластомы, NSCLC (немелкоклеточный рак легкого), рака в области головы и шеи, рака мочевого пузыря или печеночноклеточной карциномы.

**[0240]** Соединения по изобретению, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить для лечения любого из описанных заболеваний сами по себе или в комбинации с медицинской терапией. Медицинские терапии включают, например, хирургическое вмешательство и радиотерапию (например, гамма-облучение, радиотерапию пучком нейтронов, радиотерапию пучком электронов, протонную терапию, брахитерапию, системные радиоактивные изотопы).

**[0241]** В других аспектах соединения по изобретению, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить для лечения любого из описанных заболеваний сами по себе или в комбинации с одним или более другими агентами.

**[0242]** В других способах соединения по изобретению, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить в комбинации с агентами, являющимися агонистами ядерных рецепторов.

**[0243]** В других способах соединения по изобретению, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить в комбинации с агентами, являющимися антагонистами ядерных рецепторов.

**[0244]** В других способах соединения по изобретению, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить в комбинации с антипролиферативным агентом.

**[0245]** В других аспектах соединения по изобретению, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить для лечения любого из описанных заболеваний сами по себе или в комбинации с одним или более другими химиотерапевтическими агентами. Примеры других химиотерапевтических агентов включают, например, абареликс, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, полностью *транс*-ретиноевую кислоту, алтретамин, анастрозол, триоксид мышьяка,

аспарагиназу, азацитидин, бендамустин, бевацизумаб, бексаротен, блеомицин, бортезомби, бортезомиб, бусульфан внутривенный, бусульфан пероральный, калустерон, капецитамид, карбоплатин, кармустин, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клофарабин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, далтепарин натрия, дазатиниб, даунорубицин, децитабин, денилейкин, денилейкин дифитокс, декстразоксан, доцетаксел, доксорубицин, дромостанолон пропионат, экулизумаб, эпирубицин, эрлотиниб, эстрамустин, этопозид фосфат, этопозид, эксеместан, фентанил цитрат, филграстим, флоксуридин, флударабин, фторурацил, фулвестрант, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб, озогамин, госерелин ацетат, гистрелин ацетат, ибритумомаб тиуксетан, идарубицин, ифосфамид, иматиниб мезилат, интерферон альфа 2а, иринотекан, лапатиниб дитозилат, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролид ацетат, левамизол, ломустин, меклоретамин, мегестрол ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, митомицин С, митотан, митоксантрон, надролон фенпропионат, неларабин, нофетумомаб, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, панобиностат, панитумумаб, пегаспаргас, пегфилграстим, пеметрексед динарий, пентостатин, пипоброман, пликамицин, пркарбазин, квинакрин, расбуриказу, ритуксимиб, руксолитиниб, сорафениб, стрептозоцие, сунитиниб, сунитиниб малеат, тамоксифен, томозолomid, тенипозид, тестолактон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, топотекан, торемифен, тоситумомаб, трастузумаб, третиноин, урацил-иприт, валрубицин, аинбластин, викрестин, винорелбин, воринстат и золедронат, а такж любую их комбинацию.

**[0246]** В других аспектах другой агент представляет собой терапевтический агент, который направленно воздействует на эпигенетический регулятор. Примеры агентов, воздействующих на эпигенетический регулятор, включают, например, ингибиторы бромдомена, гистон-лизин-метилтрансферазы, гистон-аргинин-метилтрансферазы, гистондеметилазы, гистондеацетилазы, гистонацетилазы и ДНК-метилтрансферазы, а также любую их комбинацию. Ингибиторы гистондеацетилаз являются предпочтительными в некоторых аспектах и включают, например, вориностат.

**[0247]** В других способах, где заболевание, которое лечат, представляет собой рак или другое пролиферативное заболевание, соединения по изобретению, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить в комбинации с агентами прицельной терапии. Прицельные терапии включают, например, ингибиторы JAK-киназы (например, руксолитиниб), ингибиторы PI3-киназы (включающие PI3K-дельта селективные и широкого спектра ингибиторы PI3K), ингибиторы MEK (киназа митоген-активируемой протеинкиназы), ингибиторы циклинзависимых киназ (например,

ингибиторы CDK4/6), ингибиторы BRAF (протоонкоген B-Raf), ингибиторы mTOR (мишень рапамицина у млекопитающих), ингибиторы протеасом (например, бортезомиб, карфилзомиб), ингибиторы HDAC (гистондеацетилаза) (например, панобиностат, вориностат), ингибиторы ДНК-метилтрансферазы, дексаметазон, бром и члены экстратерминального семейства, ингибиторы ВТК (тирозинкиназа Брутона) (например, ибрутиниб, акалабрутиниб), ингибиторы белка BCL2 (В-клеточная лимфома 2) (например, венетоклакс), ингибиторы MCL1 (ассоциированный с миелоидным лейкозом белок 1), ингибиторы PARP (поли(аденозиндифосфат-рибоза)-полимераза), ингибиторы FLT3 (fms-подобная тирозинкиназа 3) и ингибиторы LSD1 (лизин-специфическая деметилаза 1), а также любую их комбинацию.

**[0248]** В других способах, где заболевание, которое лечат, представляет собой рак или другое пролиферативное заболевание, соединения по изобретению, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить в комбинации с агентами, являющимися ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа включают, например, ингибиторы PD-1, например анти-PD-1 моноклональное антитело. Примеры анти-PD-1 моноклональных антител включают, например, ниволумаб, пембролизумаб (также известный как МК-3475), пидилизумаб, SHR-1210, PDR001 и AMP-224, а также их комбинации. В некоторых аспектах анти-PD1 антитело представляет собой ниволумаб. В некоторых аспектах анти-PD1 антитело представляет собой пембролизумаб. В некоторых аспектах ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой ингибитор PD-L1, например анти-PD-L1 моноклональное антитело. В некоторых аспектах анти-PD-L1 моноклональное антитело представляет собой BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (также известное как RG7446) или MSB0010718C или любую их комбинацию. В некоторых аспектах анти-PD-L1 моноклональное антитело представляет собой MPDL3280A или MEDI4736. В других аспектах ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой ингибитор CTLA-4, например, и анти-CTLA-4 антитело. В некоторых аспектах анти-CTLA-4 антитело представляет собой ипилимумаб.

**[0249]** В других способах, где заболевание, которое лечат, представляет собой рак или другое пролиферативное заболевание, соединения по изобретению, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить в комбинации с алкилирующим агентом (например, циклофосфамидом (CY), мелфаланом (MEL) и бендамустином), ингибитором протеасом (например, карфилзомибом), кортикостероидным агентом (например, дексаметазоном (DEX)) или иммуномодулирующим агентом

(например, леналидомидом (LEN) или помалидомидом (POM)) или их комбинацией.

**[0250]** В некоторых воплощениях заболевание, которое лечат, представляет собой аутоиммунное состояние или воспалительное состояние. В этих аспектах соединения по изобретению, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить в комбинации с кортикостероидным агентом, таким как, например, триамцинолон, дексаметазон, флуоцинолон, кортизон, преднизолон или флуметалон или любая их комбинация.

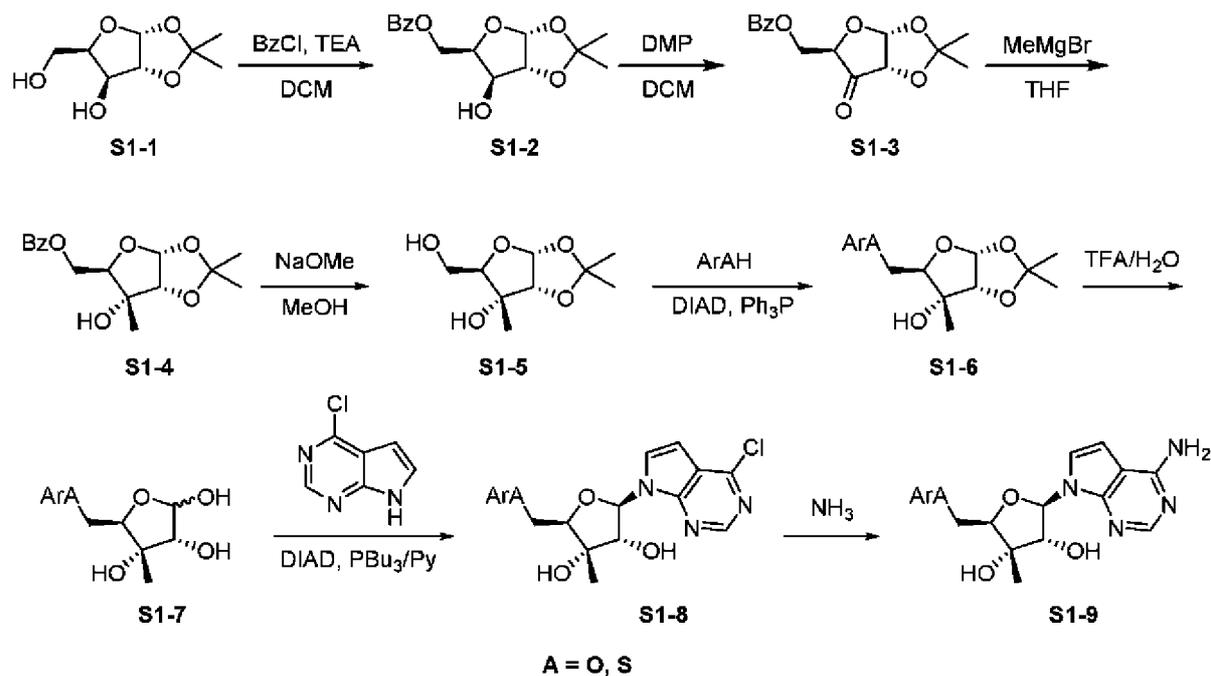
**[0251]** В других способах, где заболевание, которое лечат, представляет собой аутоиммунное состояние или воспалительное состояние, соединения по изобретению, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить в комбинации с агентом, представляющим собой иммуносупрессант, таким как, например, флуоцинолон ацетонид (RETISERT™), римексолон (AL-2178, VEXOL™, ALCO™) или циклоспорин (RESTASIS™) или любая их комбинация.

**[0252]** В некоторых воплощениях заболевание, которое лечат, представляет собой бета-талассемию или серповидноклеточную болезнь. В этих аспектах соединения по изобретению, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить в комбинации с одним или более агентами, такими как, например, HYDREA™ (гидроксимочевина).

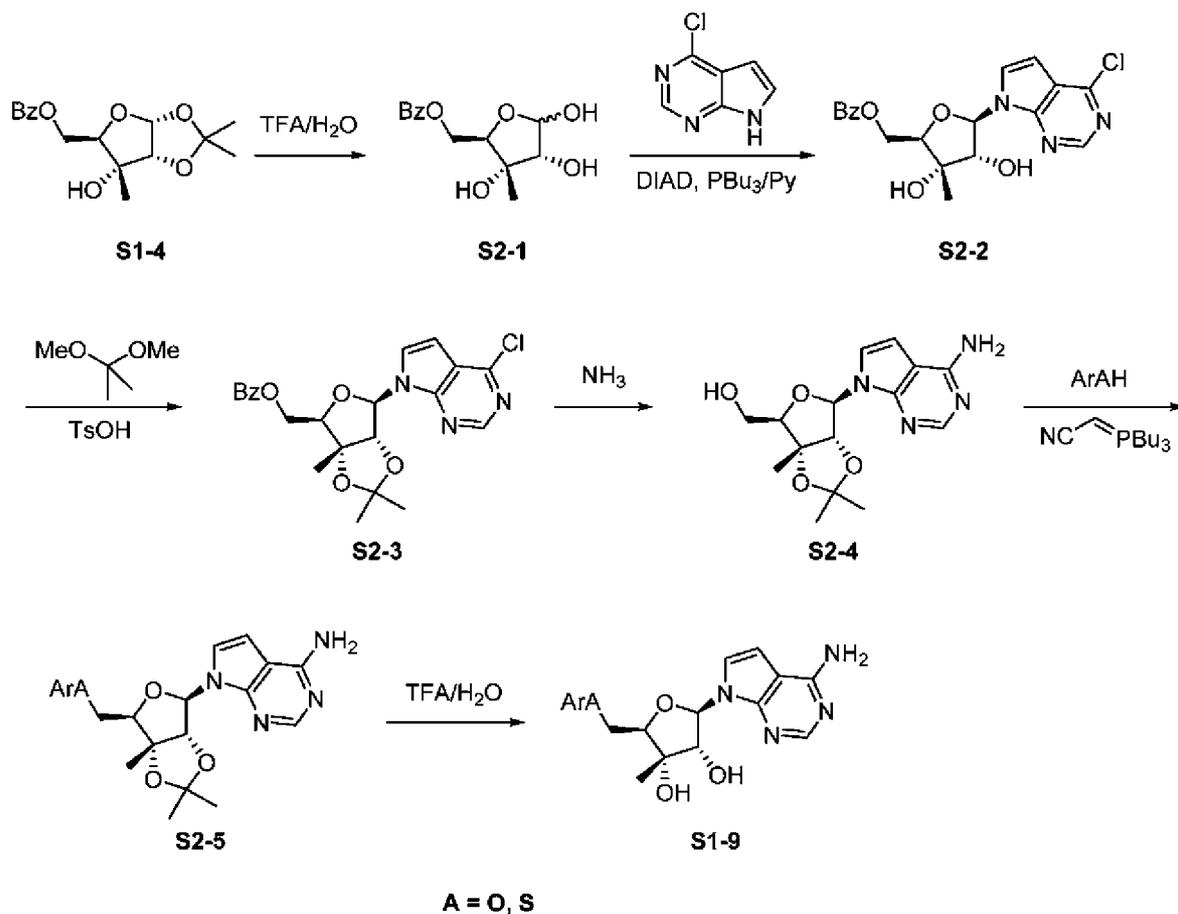
**[0253]** Примеры и получения, приведенные ниже, дополнительно иллюстрируют и поясняют примерами соединения по настоящему изобретению и способы получения таких соединений. Следует иметь в виду, что объем настоящего изобретения никоим образом не ограничен объемом нижеследующих примеров и получений. В нижеследующих примерах молекулы с единственным 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. Единственные энантиомеры/диастереомеры могут быть получены способами, известными специалистам в данной области.

**[0254]** Соединения по изобретению могут быть получены, например, согласно приведенным ниже схемам.

## Схема 1

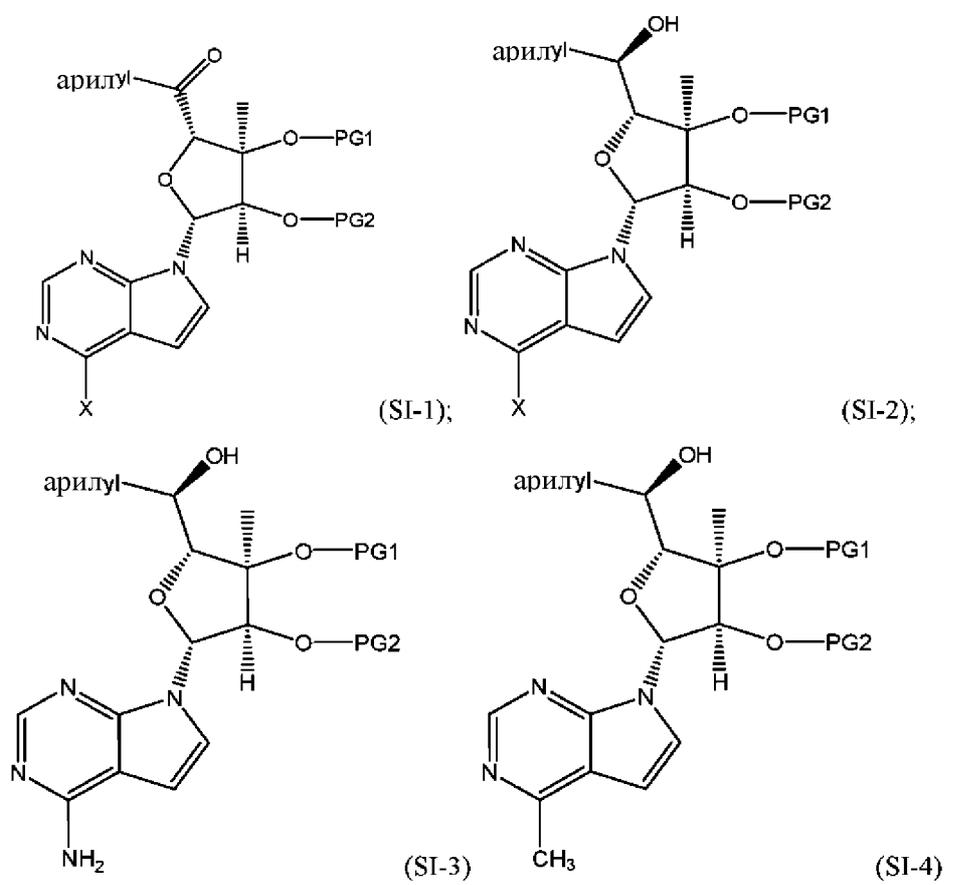


## Схема 2



[0255] В некоторых аспектах соединения по изобретению включают синтетические промежуточные соединения, полезные в получении других соединений по изобретению. В

этом отношении, соединения по изобретению включают, например, соединения формулы SI-1, формулы SI-2, формулы SI-3 и формулы SI-4:



где

арил представляет собой замещенный или незамещенный фенил;

X представляет собой галоген, выбранный из фтора, хлора или брома; и

PG1 представляет собой защитную группу гидроксила;

PG2 представляет собой защитную группу гидроксила; или PG1 и PG2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют циклическую защитную группу 1,2-дигидроксила.

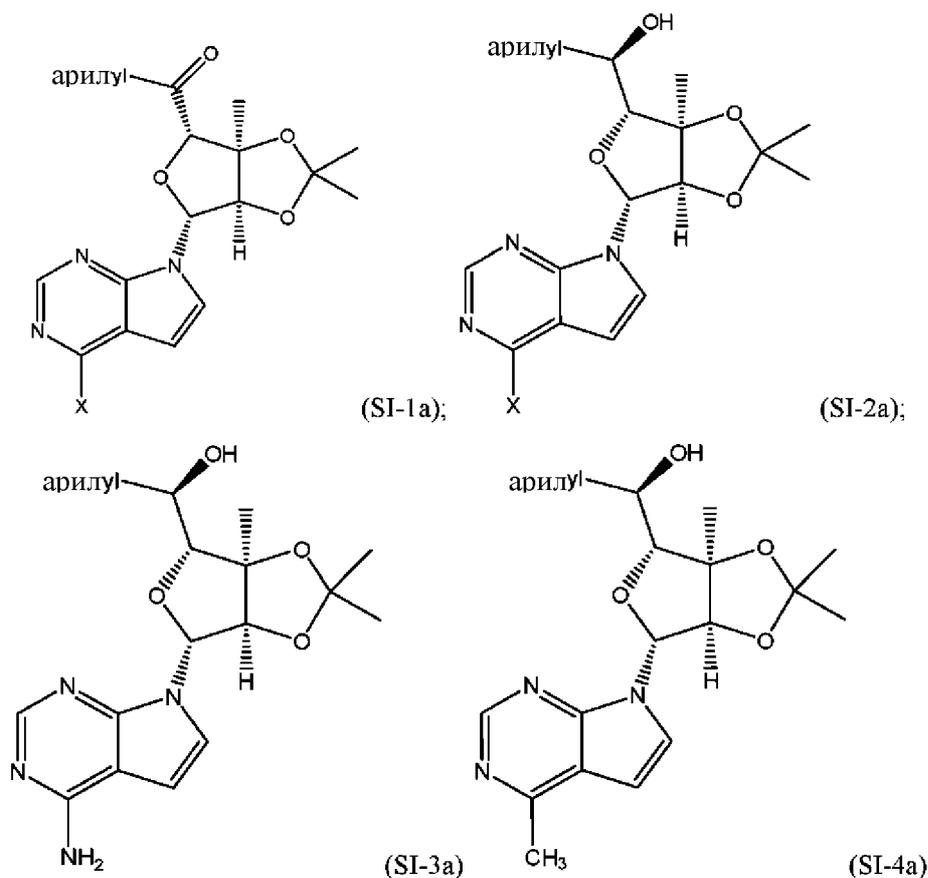
**[0256]** В некоторых воплощениях соединений формул SI-1, SI-2, SI-3 и SI-4 арил представляет собой -4-хлорфенил, 4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил, -3,4-дихлорфенил, -3,4-дифторфенил, -3-фтор-4-хлорфенил, 3-метил-4-хлорфенил, 3-фтор-4-трифторметилфенил, 4-трифторметилфенил, 4-(трифторметокси)фенил, 4-фтор-3-трифторметилфенил, бензо[d][1,3]диоксазол, 4-изопропилфенил или -3-хлор-4-фторфенил.

**[0257]** В некоторых воплощениях соединений формул SI-1 и SI-2 X представляет собой хлор. В других воплощениях X представляет собой фтор. Еще в других

воплощениях X представляет собой бром.

[0258] В некоторых воплощениях соединений формул SI-1, SI-2, SI-3 и SI-4 каждая из PG1 и PG2 представляет собой защитную группу гидроксила или, альтернативно, PG1 и PG2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют циклическую защитную группу 1,2-дигидроксила.

[0259] В некоторых воплощениях соединений формул SI-1, SI-2, SI-3 и SI-4 каждая их PG1 и PG2 представляет собой защитную группу гидроксила. В других воплощениях PG1 и PG2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют циклическую защитную группу 1,2-дигидроксила. Подходящие защитные группы общеизвестны специалистам в данной области (смотри, например, Wuts, Peter GM, and Theodora W. Greene. *Greene's protective groups in organic synthesis*. John Wiley & Sons, 2006). В некоторых воплощениях PG1 и PG2 вместе образуют кеталь. В других воплощениях PG1 и PG2 вместе образуют диалкилацеталь. В некоторых воплощениях PG1 и PG2 вместе образуют ацетонидную защитную группу, и соединения имеют формулу SI-1a, SI-2a, SI-3a и SI-4a:

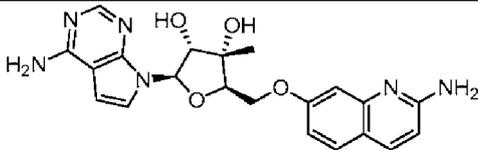
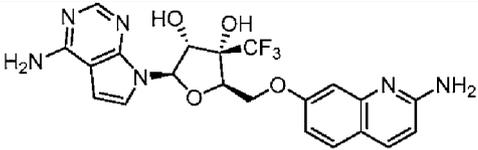
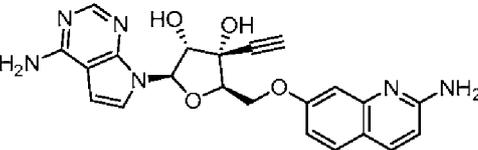
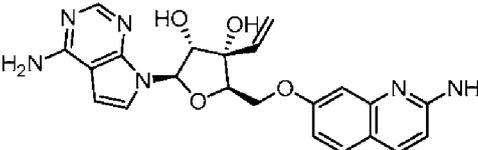
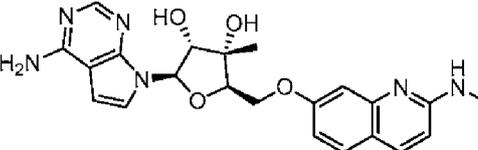


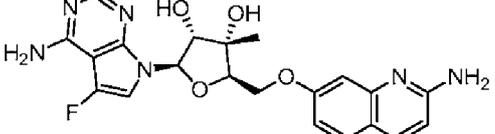
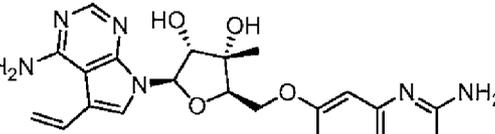
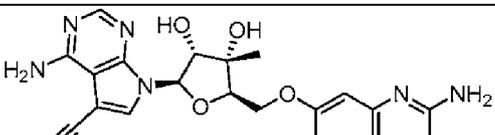
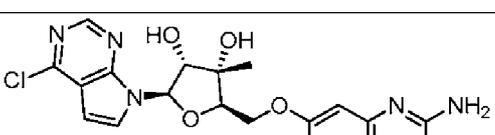
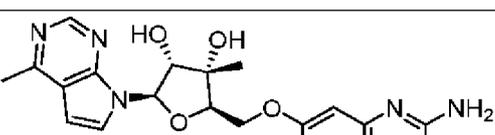
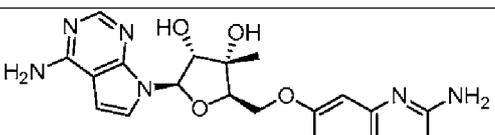
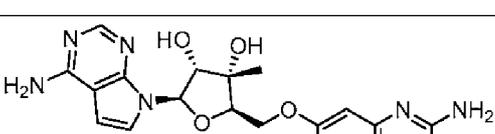
(0260] Конкретные воплощения соединений формул SI-1, SI-2, SI-3 и SI-4 описаны

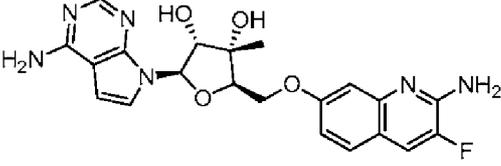
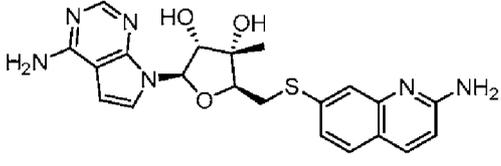
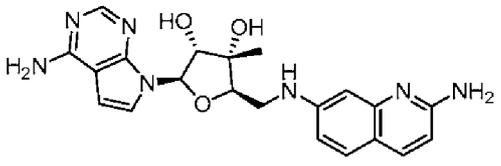
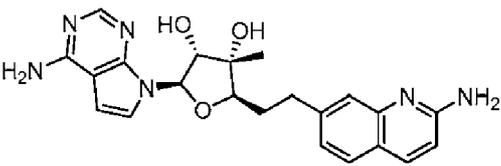
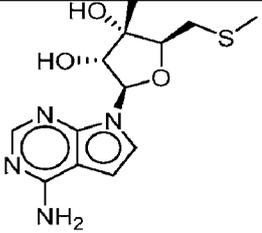
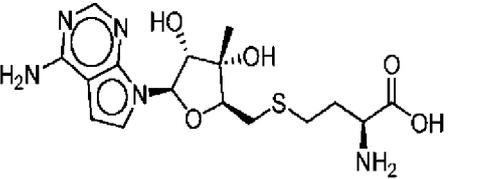
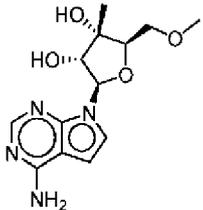
в разделе Экспериментальные методики, приведенном ниже.

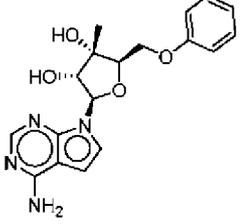
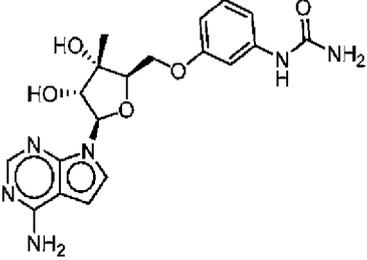
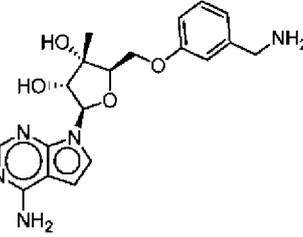
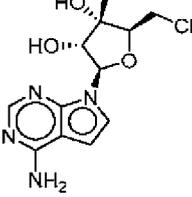
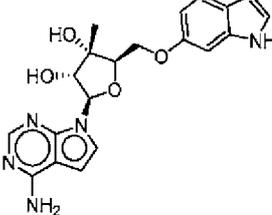
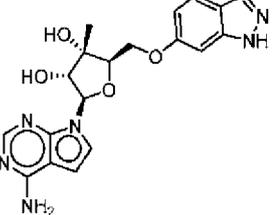
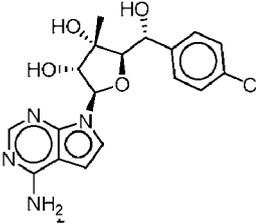
[0261] Соединения по изобретению включают, например, соединения, идентифицированные в Таблице А.

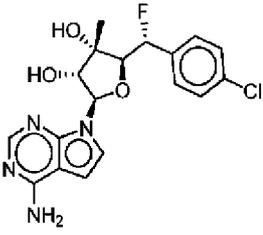
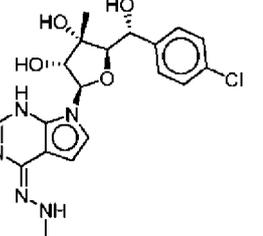
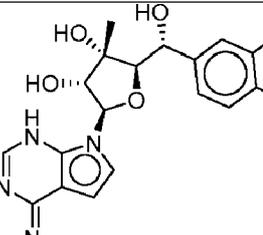
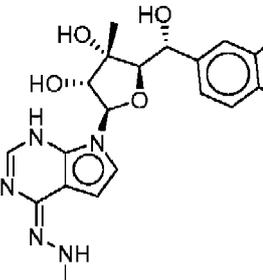
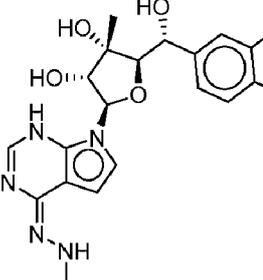
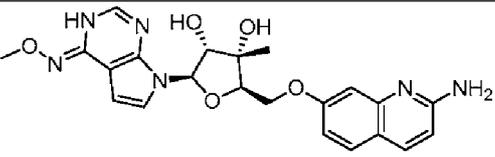
ТАБЛИЦА А

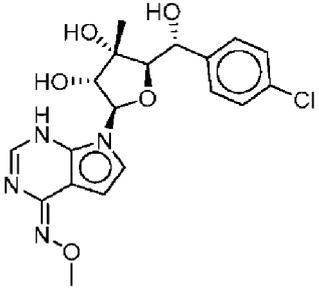
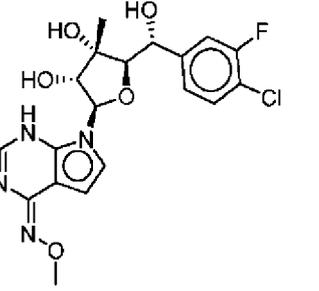
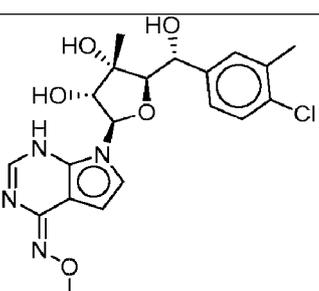
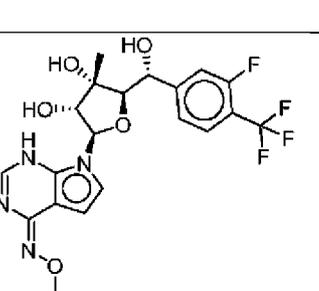
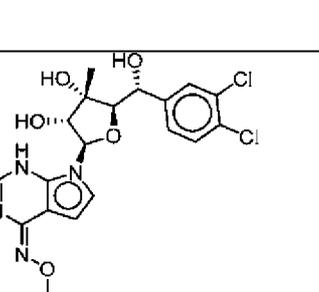
Пр. №	Структуры	М.м.	Название
1		422,445	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(((2-аминохинолин-7-ил)окси)-метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол
2		476,41621	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(((2-аминохинолин-7-ил)окси)-метил)-3-(трифторметил)-тетрагидрофуран-3,4-диол
3		432,44	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(((2-аминохинолин-7-ил)окси)-метил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диол
4		434,456	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(((2-аминохинолин-7-ил)окси)-метил)-3-винилтетрагидрофуран-3,4-диол
5		436,472	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-метил-2-(((2-(метиламино)хинолин-7-ил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диол

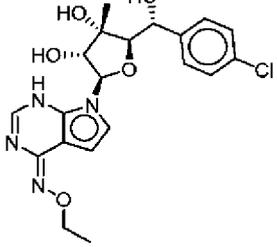
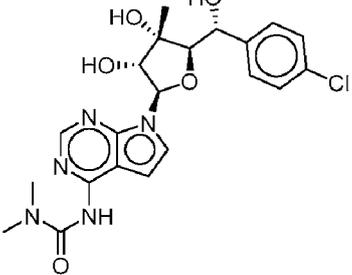
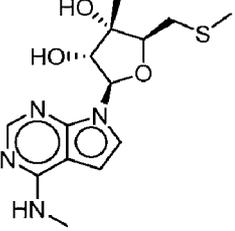
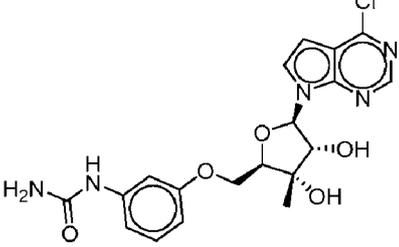
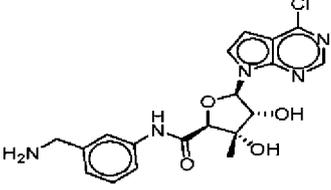
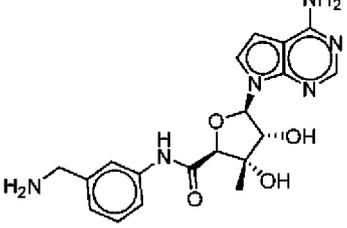
6		440,435	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(((2-аминохинолин-7-ил)окси)-метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол
7		448,483	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-5-винил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(((2-аминохинолин-7-ил)окси)-метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол
8		446,467	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-5-этинил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(((2-аминохинолин-7-ил)окси)-метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол
9		441,872	(2R,3S,4R,5R)-2-(((2-аминохинолин-7-ил)окси)метил)-5-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол
10		421,457	(2R,3S,4R,5R)-2-(((2-аминохинолин-7-ил)окси)метил)-3-метил-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
11		456,887	(2R,3S,4R,5R)-2-(((2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)окси)метил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол
12		501,341	(2R,3S,4R,5R)-2-(((2-амино-3-бромхинолин-7-ил)окси)метил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол

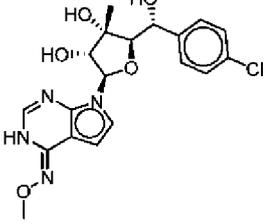
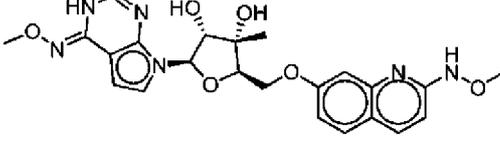
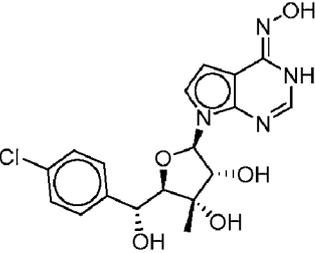
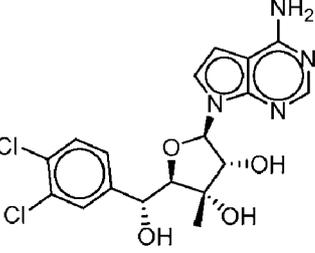
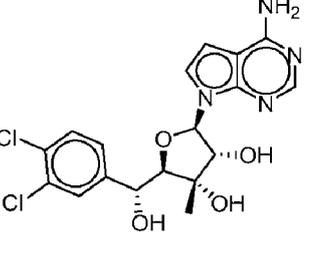
13		440,435	(2R,3S,4R,5R)-2-(((2-амино-3-фторхиолин-7-ил)окси)метил)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол
14		438,506	(2S,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(((2-аминохиолин-7-ил)тио)метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол
15		421,461	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(((2-аминохиолин-7-ил)амино)-метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол
16		420,473	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(2-(2-аминохиолин-7-ил)этил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол
17		310,372	(2S,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-метил-2-((метилтио)метил)-тетрагидрофуран-3,4-диол
18		397,45	S-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3,4-дигидрокси-3-метил-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-L-гомоцистеин
19		294,311	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(метоксиметил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол

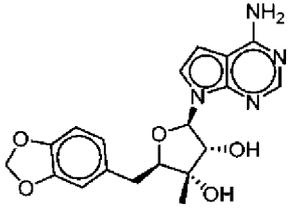
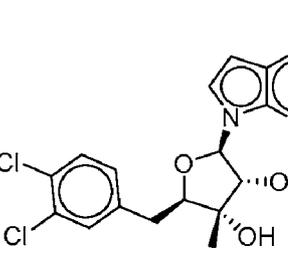
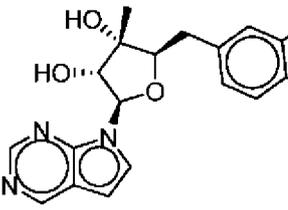
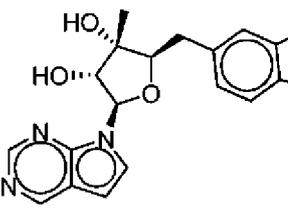
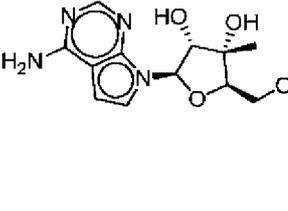
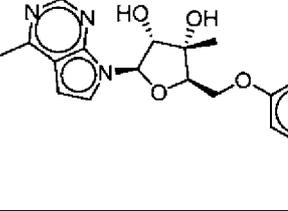
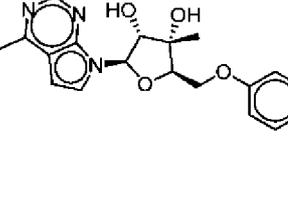
20		356,382	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-метил-2-(феноксиметил)-тетрагидрофуран-3,4-диол
21		414,422	1-(3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3,4-дигидрокси-3-метилтетрагидрофуран-2-ил)-метокси)фенил)мочевина
22		385,424	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((3-(аминометил)фенокси)метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол
23		298,727	(2S,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(хлорметил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол
24		395,419	(2R,3S,4R,5R)-2-(((1Н-индол-6-ил)окси)метил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол
25		396,407	(2R,3S,4R,5R)-2-(((1Н-индазол-6-ил)окси)метил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол
26		390,824	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((R)-(4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол

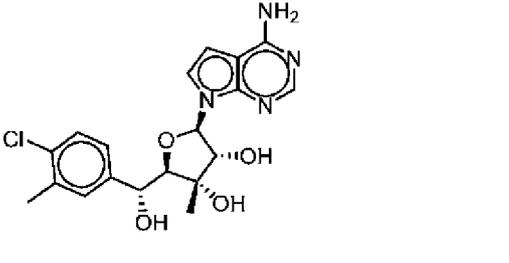
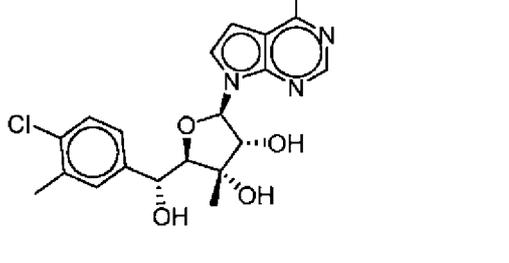
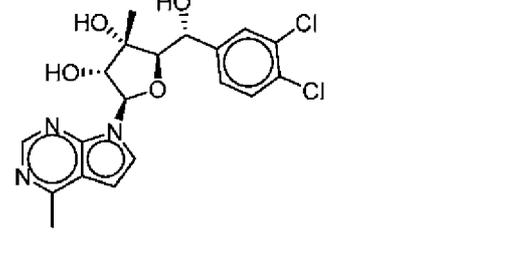
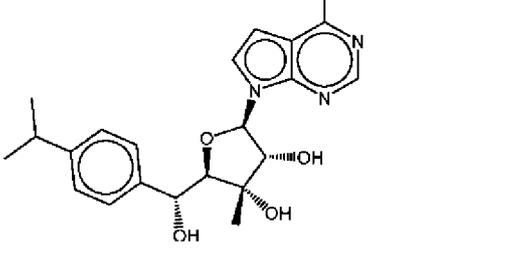
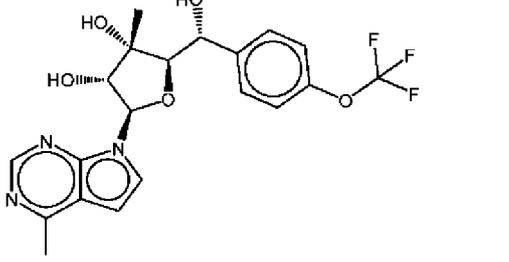
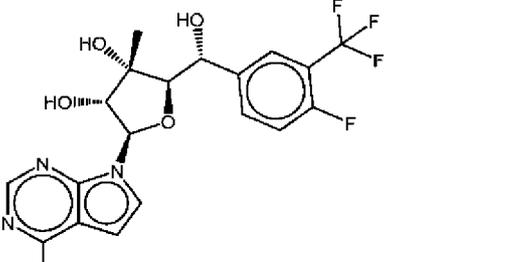
27		392,815	(2S,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((R)-(4-хлорфенил)фторметил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол
28		419,866	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-хлорфенил)-(гидрокси)метил)-3-метил-5-(4-(2-метилгидразинилиден)-1,4-дигидро-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
29		437,856	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-хлор-3-фторфенил)(гидрокси)метил)-3-метил-5-(4-(2-метилгидразинилиден)-1,4-дигидро-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
30		433,893	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-хлор-3-метилфенил)(гидрокси)метил)-3-метил-5-(4-(2-метилгидразинилиден)-1,4-дигидро-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
31		454,308	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-дихлорфенил)(гидрокси)метил)-3-метил-5-(4-(2-метилгидразинилиден)-1,4-дигидро-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
32		452,471	7-((2R,3R,4S,5R)-5-(((2-аминохинолин-7-ил)окси)метил)-3,4-дигидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-

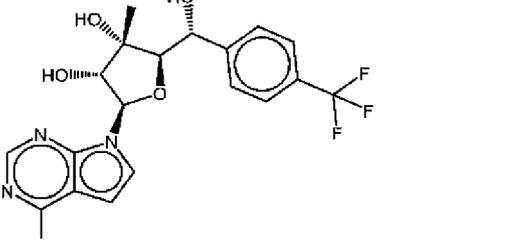
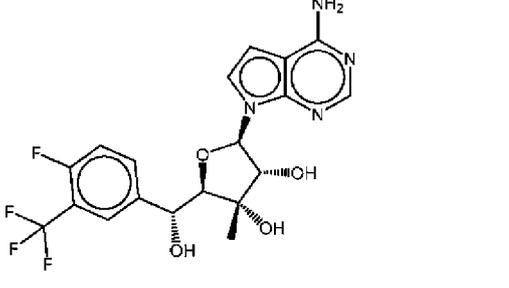
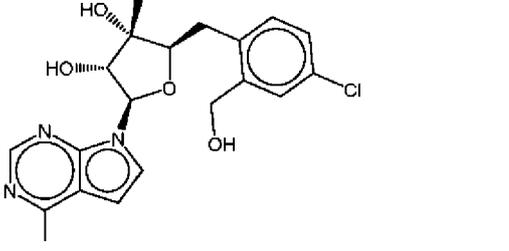
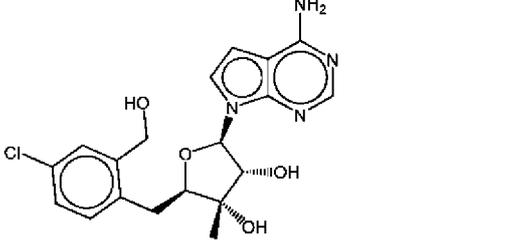
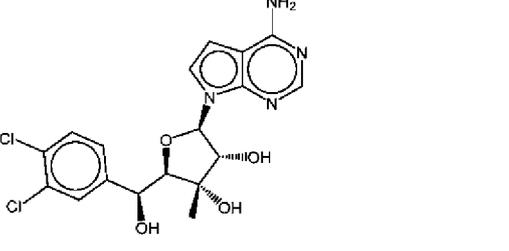
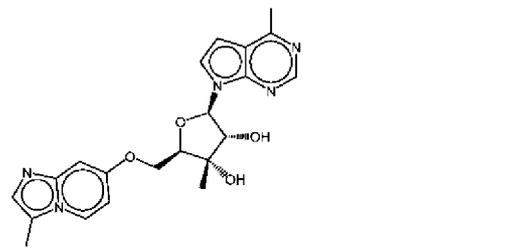
			d]пиримидин-4-она O-метил-оксим
33		420,85	7-((2R,3R,4S,5R)-5-((R)-(4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-3,4-дигидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)-1,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-она O-метил-оксим
34		438,840	7-((2R,3R,4S,5R)-5-((R)-(4-хлор-3-фторфенил)(гидрокси)метил)-3,4-дигидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)-1,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-она O-метил-оксим
35		434,877	7-((2R,3R,4S,5R)-5-((R)-(4-хлор-3-метилфенил)(гидрокси)метил)-3,4-дигидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)-1,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-она O-метил-оксим
36		472,397	7-((2R,3R,4S,5R)-5-((R)-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)(гидрокси)-метил)-3,4-дигидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)-1,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-она O-метил-оксим
37		455,292	7-((2R,3R,4S,5R)-5-((R)-(3,4-дихлорфенил)(гидрокси)метил)-3,4-дигидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)-1,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-она O-метил-оксим

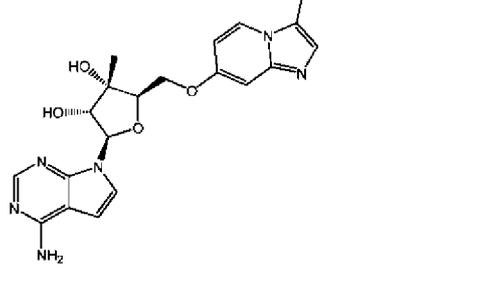
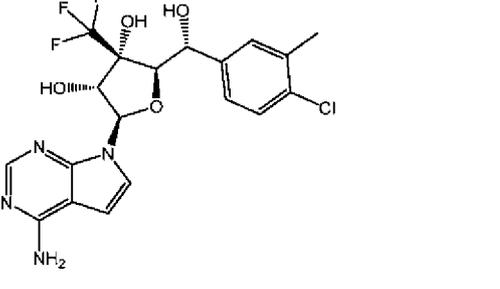
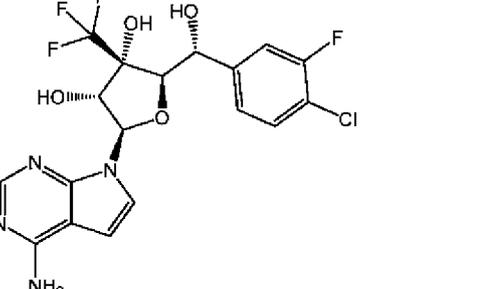
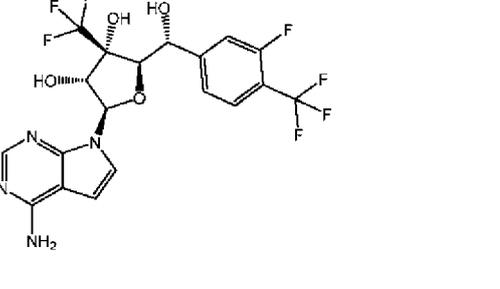
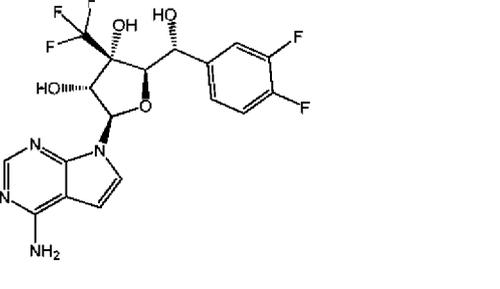
38		434,877	7-((2R,3R,4S,5R)-5-((R)-(4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-3,4-дигидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)-1,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-она О-этил-оксим
39		461,903	3-(7-((2R,3R,4S,5R)-5-((R)-(4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-3,4-дигидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,1-диметилмочевина
40		324,399	(2S,3S,4R,5R)-3-метил-5-(4-(метиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((метилтио)метил)тетрагидрофуран-3,4-диол
41		433,85	1-(3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3,4-дигидрокси-3-метилтетрагидрофуран-2-ил)-метокси)фенил)мочевина
42		417,85	(2S,3S,4R,5R)-N-(3-(аминометил)-фенил)-5-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3,4-дигидрокси-3-метилтетрагидрофуран-2-карбоксамид
43		398,42	(2S,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-N-(3-(аминометил)фенил)-3,4-дигидрокси-3-метилтетрагидрофуран-2-карбоксамид

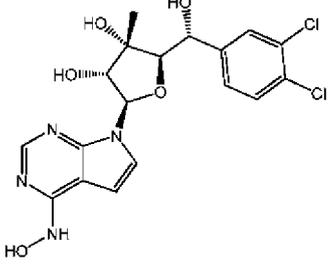
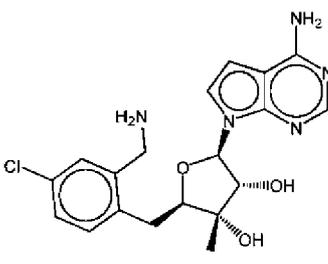
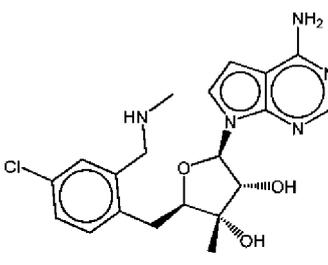
44		420,85	(Z)-7-((2R,3R,4S,5R)-5-((R)-(4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-3,4-дигидрокси-4-метил-тетрагидрофуран-2-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-она О-метил-оксим
45		482,49	(Z)-7-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(((2-(метоксиамино)хинолин-7-ил)окси)метил)-4-метил-тетрагидрофуран-2-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-она О-метил-оксим
46		406,82	(Z)-7-((2R,3R,4S,5R)-5-((R)-(4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-3,4-дигидрокси-4-метил-тетрагидрофуран-2-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-она оксим
47		425,27	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((R)-(3,4-дихлорфенил)(гидрокси)-метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол
48	 соль сульфат		(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((R)-(3,4-дихлорфенил)(гидрокси)-метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диола соль сульфат

49		384,39	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол
50		409,27	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(3,4-дихлорбензил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол
51		394,25	(2R,3S,4R,5R)-2-(3,4-дихлорбензил)-3-метил-5-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
52		369,37	(2R,3S,4R,5R)-2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)-3-метил-5-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
53		407,42	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-метил-2-((хинолин-7-илокси)метил)-тетрагидрофуран-3,4-диол
54		406,43	(2R,3S,4R,5R)-3-метил-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((хинолин-7-илокси)метил)-тетрагидрофуран-3,4-диол
55		500,35	(2R,3S,4R,5R)-2-(((2-амино-3-бромхинолин-7-ил)окси)метил)-3-метил-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол

56		404,85	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((R)-(4-хлор-3-метилфенил)-(гидрокси)метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол
57		403,86	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-хлор-3-метилфенил)(гидрокси)метил)-3-метил-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
58		424,28	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-дихлорфенил)(гидрокси)метил)-3-метил-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
59		397,47	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-гидрокси(4-изопропилфенил)метил)-3-метил-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
60		439,39	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-гидрокси(4-(трифторметокси)фенил)метил)-3-метил-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
61		441,38	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)(гидрокси)-метил)-3-метил-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол

62		423,39	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-гидрокси(4-(трифторметил)фенил)метил)-3-метил-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
63		442,37	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((R)-(4-фтор-3-(трифторметил)-фенил)-(гидрокси)метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол
64		403,86	(2R,3S,4R,5R)-2-(4-хлор-2-(гидроксиметил)бензил)-3-метил-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
65		404,85	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(4-хлор-2-(гидроксиметил)бензил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол
66		425,27	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((S)-(3,4-дихлорфенил)(гидрокси)-метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол
67		409,45	(2R,3S,4R,5R)-3-метил-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(((3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диол

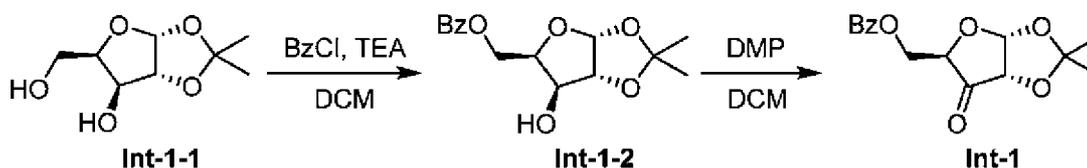
68		410,43	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-метил-2-(((3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)окси)метил)-тетрагидрофуран-3,4-диол
69		458,82	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((R)-(4-хлор-3-метилфенил)-(гидрокси)метил)-3-(трифторметил)-тетрагидрофуран-3,4-диол
70		462,79	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((R)-(4-хлор-3-фторфенил)-(гидрокси)метил)-3-(трифторметил)-тетрагидрофуран-3,4-диол
71		496,34	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((R)-(3-фтор-4-(трифторметил)-фенил)(гидрокси)метил)-3-(трифторметил)тетрагидрофуран-3,4-диол
72		446,33	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((R)-(3,4-дифторфенил)-(гидрокси)-метил)-3-(трифторметил)-тетрагидрофуран-3,4-диол

73		441,27	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-дихлорфенил)(гидрокси)метил)-5-(4-(гидроксиамино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол
74		403,87	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(2-(аминометил)-4-хлорбензил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол
75		417,89	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(4-хлор-2-((метиламино)метил)бензил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол

### Экспериментальные методики

#### Синтез промежуточных соединений

#### Синтез Int-1



#### Стадия 1. Синтез ((3aR,5R,6S,6aR)-6-гидрокси-2,2-диметил-тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метилбензоата (Int-1-2)

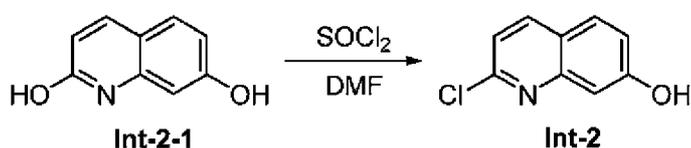
[0262] В смесь соединения **Int-1-1** (40,00 г, 210,31 ммоль, 1 экв.) в DCM (дихлорметан) (400 мл) по каплям добавляли TEA (триэтиламин) (63,84 г, 630,94 ммоль, 3 экв.) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. В эту смесь по каплям добавляли BzCl (32,52 г, 231,34 ммоль, 1,1 экв.) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 0°C в

течение 1 ч в атмосфере  $N_2$ . Смесь объединяли с другой реакционной смесью с 10 г **Int-1-1**. Объединенную смесь гасили водой (600 мл). Органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали DCM (300 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором  $NaHCO_3$  (400 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией ( $SiO_2$ , петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 2/1) с получением соединения **2** (67,00 г, 227,66 ммоль, выход 86,60%) в виде желтого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*)  $\delta$  = 8.12-7.95 (m, 2H), 7.66-7.53 (m, 1H), 7.51-7.41 (m, 2H), 5.97 (d,  $J$  = 3,7 Гц, 1H), 4.87-4.75 (m, 1H), 4.60 (d,  $J$  = 3,5 Гц, 1H), 4.47-4.35 (m, 2H), 4.19 (dd,  $J$  = 2.2, 4,0 Гц, 1H), 3.27 (d,  $J$  = 4,0 Гц, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

### Стадия 2. Синтез ((3aR,5R,6aS)-2,2-диметил-6-оксотетрагидрофуро[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метилбензоата (**Int-1**)

[0263] Две партии параллельно: В смесь соединения **Int-1-2** (10,00 г, 33,98 ммоль, 1 экв.) в DCM (100 мл) добавляли DMP (43,24 г, 101,94 ммоль, 31,56 мл, 3 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 15°C в течение 4 ч. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали. Остаток разбавляли EtOAc (500 мл), и смесь фильтровали. Остаток разбавляли насыщенным  $NaHCO_3$  (300 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (200 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (300 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией ( $SiO_2$ , петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 3/1) с получением **Int-1** (17,00 г, 58,16 ммоль, выход 85,59%) в виде белого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*)  $\delta$  = 8.00-7.91 (m, 2H), 7.65-7.53 (m, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 6.15 (d,  $J$  = 4,4 Гц, 1H), 4.78-4.67 (m, 2H), 4.54-4.41 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.44 (s, 3H)

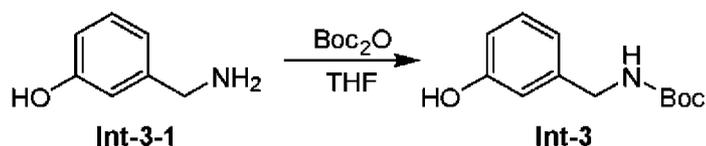
### Синтез 2-хлорхинолин-7-ола (**Int-2**)



[0264] В смесь хинолин-2,7-диола (**Int-2-1**, 5,00 г, 31,03 ммоль, 1 экв.) в DMF (50 мл) добавляли по каплям тионилхлорид (14,76 г, 124,10 ммоль, 9,00 мл, 4 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 30 минут и затем перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали до остатка. Остаток разбавляли насыщенным раствором  $NaHCO_3$  (100 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (30 мл x 4). Объединенные органические слои промывали рассолом (40 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией ( $SiO_2$ , петролейный

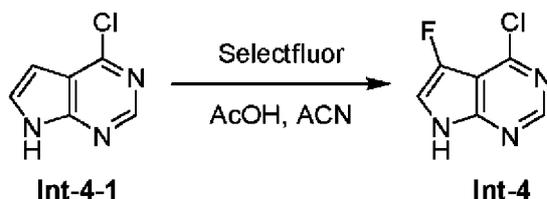
эфир/этилацетат = от 50/1 до 3/1) с получением соединения **Int-2** (5,30 г, 29,51 ммоль, выход 95,11%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H ЯМР}$  (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*)  $\delta$  = 8.03 (d,  $J$  = 8,4 Гц, 1H), 7.73 (d,  $J$  = 8,8 Гц, 1H), 7.34 (d,  $J$  = 2,3 Гц, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20 (dd,  $J$  = 2.5, 8,9 Гц, 1H), 5.45 (s, 1H).

### Синтез Int-3



[0265] В смесь соединения **Int-3-1** (200 мг, 1,62 ммоль, 1 экв.) в THF (тетрагидрофуран) (6 мл) добавляли  $\text{Boc}_2\text{O}$  (425,32 мг, 1,95 ммоль, 447,71 мкл, 1,2 экв.) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. ЖХ/МС (жидкостная хроматография/масс-спектрометрия) показала, что соединение **Int-3-1** израсходовано, и что наблюдался желаемый МС (масс-спектр). Реакцию гасили насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (5 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 1/1) с получением соединения **Int-3** (180 мг, 789,36 мкмоль, выход 48,61%, чистота согласно ЖХ/МС 97,91%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H ЯМР}$  (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*)  $\delta$  = 7.20 (t,  $J$  = 7,8 Гц, 1H), 6.91-6.69 (m, 3H), 4.81 (s, 1H), 4.28 (br d,  $J$  = 5,5 Гц, 2H), 1.47 (s, 9H).

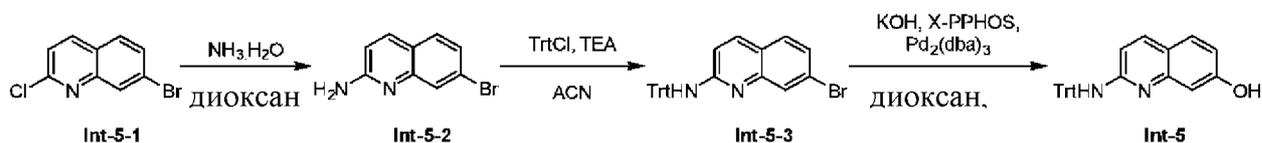
### Синтез Int-4



[0266] Смесь соединения **Int-4-1** (14,5 г, 94,42 ммоль, 1 экв.) и Selectfluor (электрофильный фторирующий агент) (50,17 г, 141,63 ммоль, 1,5 экв.) добавляли ACN (ацетонитрил) (725 мл),  $\text{AcOH}$  (152,25 г, 2,54 моль, 145 мл, 26,85 экв.) и дегазировали и продували  $\text{N}_2$  3 раза, и затем смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . ЖХ/МС показала отсутствие соединения **Int-4-1**. Несколько новых пиков показано на ЖХ/МС, и обнаружено 45% целевого соединения. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли толуолом (200 мл) и дважды концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , петролейный эфир/этилацетат = от 30/1 до 8/1) с получением соединения **Int-4** (10 г, 54,46 ммоль, выход 57,68%, чистота

согласно ЖХ/МС 93,43%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H ЯМР}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  млн $^{-1}$  12.49 (br s, 1H) 8.55-8.67 (m, 1H) 7.71 (t,  $J = 2.63$  Гц, 1H);  $\text{ЖХ/МС}$ : ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 171,9.

### Синтез Int-5



### Стадия 1. Получение 7-бромхинолин-2-амин (Int-5-2)

[0267] В раствор соединения **Int-5-1** (6 г, 24,74 ммоль, 1 экв.) в  $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$  (80 мл) и диоксане (80 мл) перемешивали при  $120^\circ\text{C}$  в течение 6 ч (50 фунт/кв.дюйм). ТСХ (тонкослойная хроматография) показала, что соединение **Int-1-1** осталось, и что образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь была чистой согласно ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 5:1,  $R_f = 0,08$ ). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , петролейный эфир/этилацетат = от 50:1 до 1:1). Соединение **Int-5-2** (3,25 г, 14,29 ммоль, выход 57,77%, чистота 98,11%) было получено в виде желтого твердого вещества.  $\text{ЖХ/МС}$ : ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 223,0; **ТСХ** (петролейный эфир:этилацетат = 5:1)  $R_f = 0,08$ .

### Стадия 2. Получение 7-бром-N-третилхинолин-2-амин (Int-5-3)

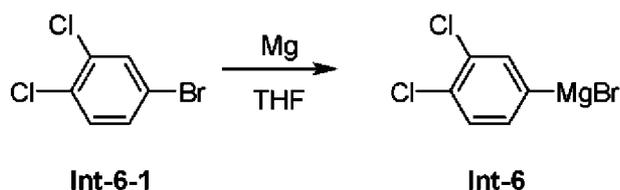
[0268] В раствор соединения **Int-5-2** (0,2 г, 896,58 мкмоль, 1 экв.) в  $\text{ACN}$  (10 мл) добавляли  $\text{TEA}$  (181,45 мг, 1,79 ммоль, 249,59 мкл, 2 экв.) и  $\text{TtCl}$  (третилхлорид) (299,93 мг, 1,08 ммоль, 1,2 экв.) при  $25^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 0,5 ч. ТСХ показала, что соединение **Int-5-2** осталось, и что образовалось одно новое пятно (петролейный эфир:этилацетат = 3:1,  $R_f = 0,68$ ). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (15 мл) и экстрагировали  $\text{DCM}$  (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл x 2), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 5:1) и на основе ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 3:1,  $R_f = 0,68$ ). Соединение **Int-5-3** (2 г, 3,45 ммоль, выход 76,90%, чистота 80,22%) было получено в виде белого твердого вещества. **ТСХ** (петролейный

эфир:этилацетат = 3:1)  $R_f = 0,68$ ; ЖХ/МС:  $(M+H^+)$ : 467,0. Чистота согласно ЖХ/МС 80,22%;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*)  $\delta = 7.69$  (s, 1H), 7.39 (d,  $J = 9,04$  Гц, 1H), 7.13-7.35 (m, 15 H), 6.46 (s, 1H), 6.15 (d,  $J = 9,04$  Гц, 1H).

### Стадия 3. Получение 2-(третиламино)хинолин-7-ола (Int-5)

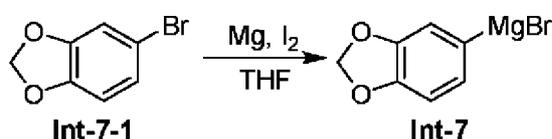
[0269] В раствор соединения **Int-5-3** (0,6 г, 1,29 ммоль, 1 экв.) в диоксане (3 мл) и  $H_2O$  (3 мл) добавляли КОН (289,36 мг, 5,16 ммоль, 4 экв.), X-PPHOS (5-бром-4-хлор-3-индолилфенилфосфонат, соль с *para*-толуидином) (95,48 мг, 193,39 мкмоль, 0,15 экв.) и  $Pd_2(dba)_3$  (трис(дибензилиденацетон)дипалладий) (118,06 мг, 128,93 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере  $N_2$  при 25°C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. ЖХ/МС показала, что соединения **Int-5-3** не осталось. Один главный пик был показан на ЖХ/МС, и было обнаружено целевое соединение. Реакционную смесь фильтровали, и раствор концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли  $H_2O$  (10 мл) и экстрагировали DCM (15 мл x 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл x 2), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ТСХ ( $SiO_2$ , петролейный эфир/этилацетат = 1:1, 5% ТЕА) и на основе ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 1:1,  $R_f = 0,21$ , 5% ТЕА). Соединение **Int-5** (0,23 г, неочищенное) было получено в виде желтого твердого вещества. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:1, 5% ТЕА)  $R_f = 0,21$ ; ЖХ/МС:  $(M+H^+)$ : 403,1.

### Синтез Int-6



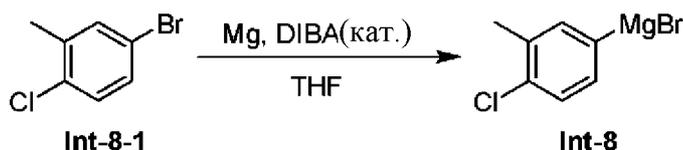
[0270] В раствор Mg (979,09 мг, 40,28 ммоль, 1,3 экв.) добавляли соединение **Int-6-1** (7 г, 30,99 ммоль, 1 экв.) в THF (26 мл) при 40°C в атмосфере  $N_2$ . Смесь перемешивали при 40°C в течение 0,5 ч. Mg израсходовался. Соединение **Int-6** (7,75 г, неочищенное) в THF (26 мл) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки в виде желтой жидкости.

### Синтез Int-7



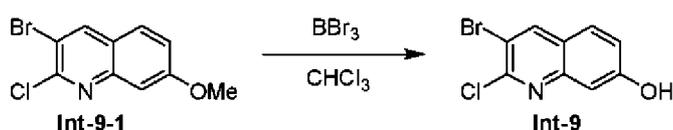
[0271] В смесь Mg (362,73 мг, 14,92 ммоль, 1,5 экв.) и I<sub>2</sub> (252,52 мг, 994,94 мкмоль, 200,42 мкл, 0,1 экв.) добавляли соединение **Int-7-1** (2 г, 9,95 ммоль, 1,19 мл, 1 экв.) в THF (20 мл) при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Mg израсходовался. Соединение **Int-7** (2,24 г, неочищенное) в THF (20 мл) было получено в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии.

### Синтез Int-8



[0272] RBF (круглодонную колбу) на 50 мл с мембраной, содержащую Mg (34,01 мг, 1,42 ммоль), сушили в глубоком вакууме с использованием тепловой пушки и охлаждали в атмосфере Ar. В колбу загружали THF (0,40 мл), 2/5 порцию 4-бром-1-хлор-2-метилбензола (0,19 мл, 1,34 ммоль) и одну каплю DIBAL (гидрид диизобутилалюминия) (1M, толуол). Реакционную смесь перемешивали при к.т. (комнатная температура), при этом экзотермия не наблюдалась, что могло означать, что магний не инициировал реакцию. Добавляли еще одну каплю DIBAL, и в этот момент имела место некоторая экзотермия. После перемешивания в течение 10 минут добавляли оставшийся 4-бром-1-хлор-2-метилбензол и еще THF (0,30 мл), и перемешивание продолжали в течение 1 ч. Так как весь магний растворился, реагент Гриньяра **Int-8** использовали как есть.

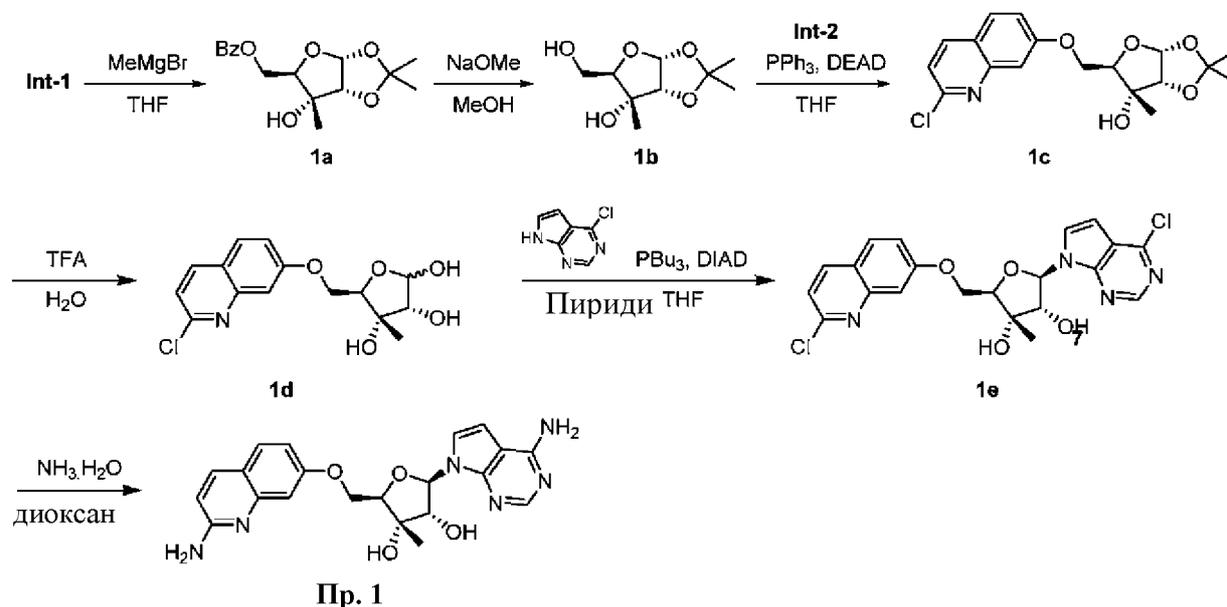
### Синтез Int-9



[0273] В раствор 3-бром-2-хлор-7-метокси-хинолина (**Int-9-1**, WO2017/032840 A1) (640. мг, 2,35 ммоль) в хлороформе (70 мл) добавляли трибромид бора (4,4 мл, 46,97 ммоль) при 0°C, и эту реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. ТСХ (PE:EA =1:1, R<sub>f</sub> = 0,5) и ЖХ/МС показала, что осталось 12% SM (исходное вещество). Реакционную смесь медленно гасили MeOH при 0°C, добавляли EA и доводили до pH 8 водным NaHCO<sub>3</sub>. Органическую фазу отделяли и промывали рассолом. Органическую фазу концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE (петролейный эфир):EA (этилацетат) = от 2:1 до PE:EA = 1:1) с получением 3-бром-2-хлор-хинолин-7-ола (**Int-9**) (339 мг, 1,2852 ммоль, выход 54,727%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС M+H<sup>+</sup>:

258/260,1/262.

**Пример 1. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(((2-аминохинолин-7-ил)окси)метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол (1)**



**Стадия 1. Получение ((3aR,5R,6R,6aR)-6-гидрокси-2,2,6-триметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метилбензоата (1a)**

[0274] В смесь **Int-1** (17,00 г, 58,16 ммоль, 1 экв.) в THF (200 мл) по каплям добавляли MeMgBr (3 М, 58,16 мл, 3 экв.) при  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . Объединенную смесь гасили насыщенным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , петролейный эфир/этилацетат = от 15/1 до 5/1) с получением соединения **1a** в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta$  = 8.13-8.01 (m, 2H), 7.64-7.51 (m, 1H), 7.48-7.38 (m, 2H), 5.83 (d,  $J$  = 4.0 Гц, 1H), 4.57 (dd,  $J$  = 3.1, 11,9 Гц, 1H), 4.38 (dd,  $J$  = 8.2, 11,9 Гц, 1H), 4.21-4.06 (m, 2H), 2.71 (s, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).

**Стадия 2. Получение (3aR,5R,6R,6aR)-5-(гидроксиметил)-2,2,6-триметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-6-ола (1b)**

[0275] Смесь соединения **1a** (2,30 г, 7,46 ммоль, 1 экв.) и MeONa (806,00 мг, 14,92 ммоль, 2 экв.) в MeOH (20 мл) перемешивали при  $15^{\circ}\text{C}$  в течение 0,5 ч. Смесь гасили твердым  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (4 г) и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 1/3) с получением соединения **1b** (1,30 г, 6,37 ммоль, выход 85,34%) в виде белого твердого

вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta$  = 5.80(d,  $J$  = 4.0 Гц, 1H), 4.13 (d,  $J$ =3.7 Гц, 1H), 3.96-3.71 (m, 3H), 2.67 (s, 1H), 1.81-1.69 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).

**Стадия 3. Получение (3aR,5R,6R,6aR)-5-(((2-хлорхинолин-7-ил)окси)метил)-2,2,6-триметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-6-ола (1c)**

[0276] Смесь  $\text{PPh}_3$  (трифенилфосфин) (3,50 г, 13,35 ммоль, 3 экв.) и DEAD (диэтилазодикарбоксилат) (1,55 г, 8,90 ммоль, 1,62 мл, 2 экв.) в THF (15 мл) перемешивали при 20°C в течение 30 минут в атмосфере  $\text{N}_2$ . В эту смесь добавляли 2-хлорхинолин-7-ол (**Int-2**, 799,51 мг, 4,45 ммоль, 1 экв.), затем добавляли соединение **1b** (1,00 г, 4,90 ммоль, 1,1 экв.) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 3:1) с получением соединения **1c** (1,4 г, неочищенное) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС: ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 366,1.

**Стадия 4. Получение (3R,4S,5R)-5-(((2-хлорхинолин-7-ил)окси)метил)-4-метилтетрагидрофуран-2,3,4-триола (1d)**

[0277] Смесь соединения **1c** (900 мг, 2,46 ммоль, 1 экв.) в TFA (трифторуксусная кислота) (10 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (1 мл) перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали, и остаток растворяли в EtOAc (15 мл). Насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл) добавляли в смесь, и органический слой отделяли. Смесь экстрагировали EtOAc (15 мл x 4). Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , петролейный эфир/этилацетат = от 3/1 до 0/1) с получением соединения **1d** (280 мг, 845,67 мкмоль, выход 34,37%, чистота 98,38%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  = 8.26 (d,  $J$  = 8,6 Гц, 1H), 7.88 (d,  $J$  = 9,3 Гц, 1H), 7.45-7.25 (m, 3H), 5.39-5.20 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.40 (dd,  $J$  = 3.4, 5,6 Гц, 1H), 4.35-4.07 (m, 3H), 3.86 (d,  $J$  = 4,4 Гц, 1H), 3.68 (d,  $J$  = 3,5 Гц, 1H), 1.37 (d,  $J$  = 17,5 Гц, 3H).

**Стадия 5. Получение (2R,3S,4R,5R)-5-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(((2-хлорхинолин-7-ил)окси)метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диола (1e)**

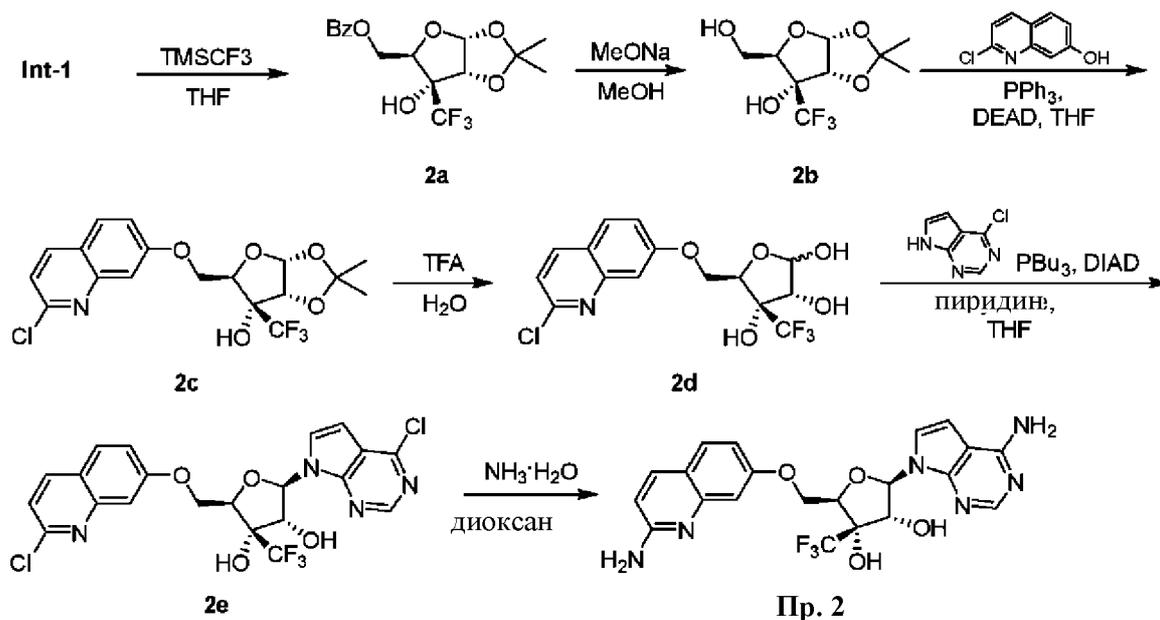
[0278] В смесь 4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (127,29 мг, 828,87 мкмоль, 1 экв.) в THF (10 мл) добавляли пиридин (65,56 мг, 828,87 мкмоль, 66,90 мкл, 1 экв.) при 25°C. Добавляли DIAD (диизопропилазодикарбоксилат) (335,21 мг, 1,66 ммоль, 322,32 мкл, 2 экв.), затем добавляли трибутилфосфан (335,39 мг, 1,66 ммоль, 409,01 мкл, 2 экв.)

при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Добавляли соединение **1d** при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл). В смесь добавляли воду (100 мл). Органический слой отделяли. Смесь экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат = 1/3) с получением соединения **1e** (130 мг, неочищенное) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС: (M+H<sup>+</sup>): 462,9.

**Стадия 6. Получение (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(((2-аминохинолин-7-ил)окси)метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диола (1)**

[0279] Смесь соединения **1e** (80 мг, 173,42 мкмоль, 1 экв.) и NH<sub>3</sub>•H<sub>2</sub>O (36,40 г, 259,66 ммоль, 40,00 мл, 1497,27 экв.) в диоксане (2 мл) перемешивали при 145°C в течение 48 ч. Смесь концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) ([вода(10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 20%-50%) с получением соединения **1** (9,13 мг, 21,33 мкмоль, выход 12,30%, чистота 98,71%) в виде светло-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8.07 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7.55 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7.41 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 7.04-6.92 (m, 3H), 6.87 (dd, J = 2.4, 8,7 Гц, 1H), 6.64 -6.57 (m, 2H), 6.33 (s, 2H), 6.17 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 5.37 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.42 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 4.27-4.13 (m, 3H), 1.30 (s, 3H); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) δ = 8.07 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7.56 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7.40 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 6.99-6.84 (m, 2H), 6.67-6.57 (m, 2H), 6.17 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4.42 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4.24-4.12 (m, 3H), 1.30 (s, 3H). ЖХ/МС: (M+H<sup>+</sup>): 423,1.

**Пример 2. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(((2-аминохинолин-7-ил)окси)метил)-3-(трифторметил)тетрагидрофуран-3,4-диол (2)**



**Стадия 1. Получение ((3aR,5R,6R,6aR)-6-гидрокси-2,2-диметил-6-(трифторметил)тетрагидрофуро[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метилбензоата (2a)**

[0280] Смесь соединения **Int-1** (4,00 г, 13,69 ммоль, 1 экв.) в THF (40 мл) дегазировали и продували N<sub>2</sub> 3 раза, затем смесь охлаждали до 0°C, и затем в смесь добавляли TMSCF<sub>3</sub> (трифторметилтриметилсилан) (4,09 г, 28,74 ммоль, 2,1 экв.), TBAF (фторид тетрабутиламмония) (1 М, 13,69 мл, 1 экв.), затем смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. ТСХ показала, что соединение **Int-1** израсходовалось полностью, и что образовались новые пятна. Реакционная смесь была чистой согласно ТСХ. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (10 мл), экстрагировали EtOAc (10 мл x 2), и затем органическую фазу концентрировали в вакууме. Соединение **2a** (4 г, неочищенное) было получено в виде желтого масла. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) R<sub>f</sub> = 0,29.

**Стадия 2. Получение (3aR,5R,6R,6aR)-5-(гидроксиметил)-2,2-диметил-6-(трифторметил)тетрагидрофуро[2,3-d][1,3]диоксол-6-ола (2b)**

[0281] В раствор соединения **2a** (4,00 г, 11,04 ммоль, 1 экв.) в MeOH (20 мл) добавляли NaOMe (1,19 г, 22,08 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. ТСХ показала, что соединение **2a** израсходовалось полностью, и что образовались новые пятна. Реакционная смесь была чистой согласно ТСХ. Реакцию гасили NH<sub>4</sub>Cl (20 г) и фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат = от 4/1 до 0:1). Соединение **2b** (2,6 г, неочищенное) было получено в виде белого твердого вещества. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) R<sub>f</sub> = 0,07.

**Стадия 3. Получение (3aR,5R,6R,6aR)-5-(((2-хлорхинолин-7-ил)окси)метил)-2,2-диметил-6-(трифторметил)тетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-6-ола (2c)**

[0282] Смесь PPh<sub>3</sub> (5,28 г, 20,14 ммоль, 2 экв.) в THF (20 мл) дегазировали и продували N<sub>2</sub> 3 раза, затем смесь охлаждали до 0°C, и затем в смесь добавляли DEAD (3,51 г, 20,14 ммоль, 3,66 мл, 2 экв.), перемешивали при 0°C в течение 30 минут, затем добавляли соединение **2b** (2,6 г, 10,07 ммоль, 1 экв.) и 2-хлорхинолин-7-ол (2,17 г, 12,08 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. ЖХ/МС показала, что соединение **2b** израсходовалось полностью, и что был обнаружен один главный пик с желаемой массой. ТСХ показала, что соединение **2b** израсходовалось полностью, и что образовались новые пятна. Реакционная смесь была чистой согласно ТСХ. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат = от 4/1 до 1:1). Соединение **2c** (1,5 г, неочищенное) было получено в виде желтого масла. ЖХ/МС: (M+H<sup>+</sup>): 420,0; ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) Rf = 0,36.

**Стадия 4. Получение (3R,4S,5R)-5-(((2-хлорхинолин-7-ил)окси)метил)-4-(трифторметил)тетрагидрофуран-2,3,4-триола (2d)**

[0283] К соединению **2c** (1,50 г, 3,57 ммоль, 1 экв.) добавляли TFA (452,71 мг, 3,57 ммоль, 293,97 мкл, чистота 90%, 1 экв.), и смесь перемешивали при 25°C в течение 20 мин. ТСХ показала, что соединение **2c** израсходовалось полностью, и что образовались новые пятна. Реакционная смесь была чистой согласно ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (30 мл) и затем экстрагировали EtOAc (10 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт соединения **2d** (1 г, неочищенное) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки в виде желтого масла. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:1) Rf=0,24.

**Стадия 5. Получение (2R,3S,4R,5R)-5-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(((2-хлорхинолин-7-ил)окси)метил)-3-(трифторметил)тетрагидрофуран-3,4-диола (2e)**

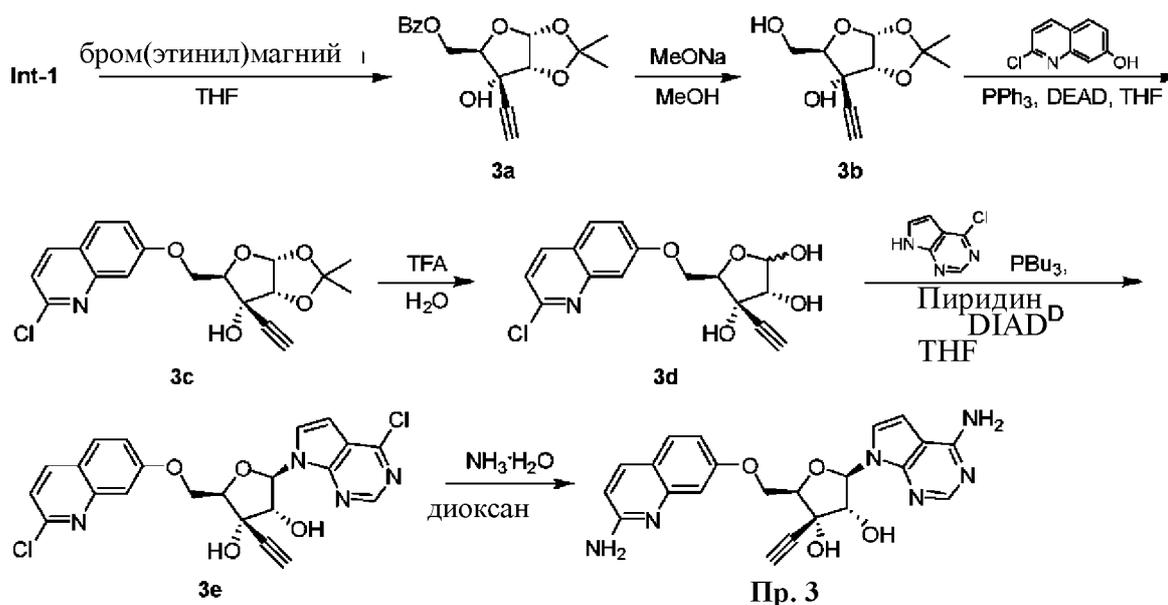
[0284] В раствор 4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (161,77 мг, 1,05 ммоль, 1 экв.) в THF (10 мл) добавляли пиридин (83,33 мг, 1,05 ммоль, 85,03 мкл, 1 экв.), DIAD (426,02 мг, 2,11 ммоль, 409,64 мкл, 2 экв.), трибутилфосфан (426,26 мг, 2,11 ммоль, 519,83 мкл, 2 экв.), соединение **2d** (400 мг, 1,05 ммоль, 1 экв.), все сразу. Эту смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. ЖХ/МС показала, что соединение **2d** израсходовалось полностью, и что был обнаружен один главный пик с желаемой массой.

Смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в H<sub>2</sub>O (10 мл) и затем экстрагировали EtOAc (10 мл x 3), и органическую фазу концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 4:1). Соединение **2e** (300 мг, неочищенное) было получено в виде белого твердого вещества. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1 : 1) R<sub>f</sub>=0,58.

**Стадия 6. Получение (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(((2-аминохинолин-7-ил)окси)метил)-3-(трифторметил)тетрагидрофуран-3,4-диола (2)**

[0285] В раствор соединения **2e** (300 мг, 582,22 мкмоль, 1 экв.) в диоксане (3 мл) добавляли NH<sub>3</sub>•H<sub>2</sub>O (19,98 г, 142,50 ммоль, 21,95 мл, чистота 25%, 244,75 экв.), и эту смесь перемешивали при 145°C в течение 12 ч. ЖХ/МС показала, что соединение **2e** израсходовалось полностью, и что был обнаружен один главный пик с желаемым МС. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (основные условия, ВЭЖХ: колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 x 30 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH<sub>3</sub>•H<sub>2</sub>O)-ACN]; В%: 10%-40%, 10 мин). Соединение **3** (15,73 мг, 32,58 мкмоль, выход 5,60%, и чистота согласно ЖХ/МС 98,67%) было получено в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8.08 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7.52 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7.44 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7.08 (br s, 2H), 6.86 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6.82-6.76 (m, 2H), 6.65 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6.59 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6.35 (s, 2H), 6.21 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6.15 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 4.99 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 4.41-4.25 (m, 3H); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) δ = 8.05 (s, 1H), (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7.51 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7.41 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6.84 (d, J = 2,2 Гц, 1H), (dd, J = 2.5, 8,7 Гц, 1H), 6.63 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.58 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6.12 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4.97 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 4.39-4.22 (m, 3H); ЖХ/МС: (M+H<sup>+</sup>): 477,1; чистота согласно ВЭЖХ: 100,0%.

**Пример 3. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(((2-амино хинолин-7-ил)окси)метил)-3-этинитетрагидрофуран-3,4-диол (3)**



### Стадия 1. Получение ((3aR,5R,6R,6aR)-6-этинил-6-гидрокси-2,2-диметилтетрагидрофуру [2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метилбензоата (3a)

[0286] Смесь соединения **Int-1** (4,00 г, 13,69 ммоль, 1 экв.) в THF (40 мл) дегазировали и продували  $N_2$  3 раза, затем смесь охлаждали до  $0^\circ C$ , и затем в смесь добавляли бром(этинил)магний (0,5 М, 41,06 мл, 1,5 экв.), затем смесь перемешивали при  $0^\circ C$  в течение 3 ч в атмосфере  $N_2$ . ТСХ показала, что соединение **Int-1** израсходовалось полностью, и что образовалось одно новое пятно. Реакционная смесь была чистой согласно ТСХ. Реакцию гасили насыщенным водным раствором  $NH_4Cl$  (4 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл x 3). Органическую фазу концентрировали в вакууме. Соединение **3a** (4 г, неочищенное) было получено в виде желтого масла. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 2:1)  $R_f = 0,43$ .

### Стадия 2. Получение (3aR,5R,6R,6aR)-6-этинил-5-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофуру [2,3-d][1,3]диоксол-6-ола (3b)

[0287] В раствор соединения **3a** (4,00 г, 12,57 ммоль, 1 экв.) в MeOH (30 мл) добавляли NaOMe (1,36 г, 25,13 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при  $25^\circ C$  в течение 0,5 ч. ТСХ показала, что соединение **3a** израсходовалось полностью, и что образовались новые пятна. Реакционная смесь была чистой согласно ТСХ. Реакционную смесь гасили  $NH_4Cl$  (20 г) и затем фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме при  $25^\circ C$ . Остаток очищали колоночной хроматографией ( $SiO_2$ , петролейный эфир/этилацетат = от 4/1 до 1:1). Соединение **3b** (2,6 г, неочищенное) было получено в виде белого твердого вещества. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:1)  $R_f = 0,24$ .

### Стадия 3. Получение (3aR,5R,6R,6aR)-5-(((2-хлорхинолин-7-ил)окси)метил)-6-

### этинил-2,2-диметилтетрагидрофуро[2,3-d] [1,3]диоксол-6-ола (**3c**)

[0288] Смесь  $\text{PPh}_3$  (6,37 г, 24,27 ммоль, 2 экв.) в THF (20 мл) дегазировали и продували  $\text{N}_2$  3 раза, затем смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ , и затем в смесь добавляли DEAD (4,23 г, 24,27 ммоль, 4,41 мл, 2 экв.). Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 30 минут, затем в смесь добавляли 2-хлорхинолин-7-ол (2,62 г, 14,56 ммоль, 1,2 экв.), затем в смесь добавляли соединение **3b** (2,60 г, 12,14 ммоль, 1 экв.) при  $0^\circ\text{C}$ , затем смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 12 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . ТСХ показала, что соединение **3b** израсходовалось полностью, и что образовались новые пятна. Реакционная смесь была чистой согласно ТСХ. Реакционную смесь концентрировали в вакууме при  $25^\circ\text{C}$ . Остаток очищали колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , петролейный эфир/этилацетат = от 4/1 до 4:1). Соединение **3c** (2,4 г, неочищенное) было получено в виде белого твердого вещества. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 3:1)  $R_f = 0,62$ .

### Стадия 4. Получение (3R,4S,5R)-5-(((2-хлорхинолин-7-ил)окси)метил)-4-этинилtetra гидрофуран-2,3,4-триола (**3d**)

[0289] В раствор соединения **3c** (2,40 г, 6,39 ммоль, 1 экв.) добавляли TFA (809,08 мг, 6,39 ммоль, 525,38 мкл, чистота 90%, 1 экв.), и эту смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 20 мин. ТСХ показала, что соединение **3c** израсходовалось полностью, и что образовались новые пятна. Реакционная смесь была чистой согласно ТСХ. Реакцию гасили насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл) и затем экстрагировали EtOAc (10 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт соединения **3d** (1,9 г, неочищенное) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки в виде желтого масла. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:1)  $R_f = 0,24$ .

### Стадия 5. Получение (2R,3S,4R,5R)-5-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(((2-хлорхинолин-7-ил)окси)метил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диола (**3e**)

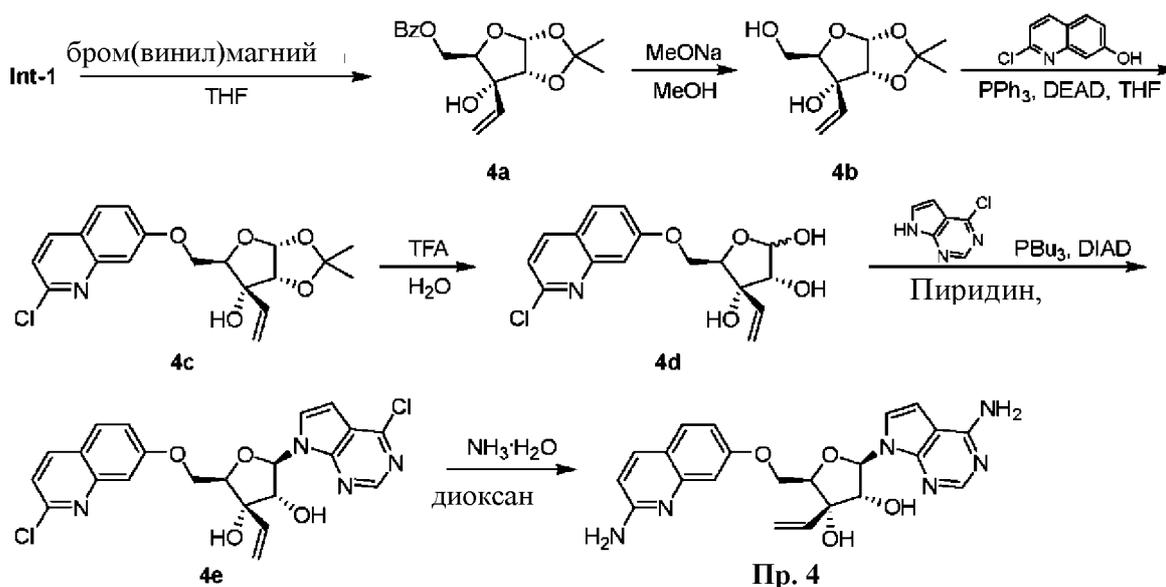
[0290] В раствор 4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (182,96 мг, 1,19 ммоль, 1 экв.) в THF (10 мл) добавляли пиридин (94,24 мг, 1,19 ммоль, 96,16 мкл, 1 экв.), DIAD (481,83 мг, 2,38 ммоль, 463,29 мкл, 2 экв.), трибутилфосфан (482,09 мг, 2,38 ммоль, 587,91 мкл, 2 экв.), соединение **3d** (400 мг, 1,19 ммоль, 1 экв.), все сразу, и эту смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 12 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . ЖХ/МС показала, что соединение **3d** израсходовалось полностью, и что был обнаружен один главный пик с желаемым МС. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) и затем экстрагировали EtOAc (10 мл x 3), и органическую фазу концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , петролейный эфир/этилацетат = от

10/1 до 4:1). Соединение **3e** (300 мг, неочищенное) было получено в виде белого твердого вещества. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 2:1)  $R_f = 0,12$ ; ЖХ/МС: (M+H<sup>+</sup>): 473,0.

**Стадия 6. Получение (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(((2-аминохинолин-7-ил)окси)метил)-3-этинилтетрагидрофуран-3,4-диола (3)**

[0291] В раствор соединения **3e** (300 мг, 636,55 мкмоль, 1 экв.) в диоксане (3 мл) добавляли NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (5,46 г, 155,80 ммоль, 6 мл, 244,75 экв.). Смесь перемешивали при 145°C в течение 12 ч. ЖХ/МС показала, что соединение **3e** израсходовалось полностью, и что был обнаружен один главный пик с желаемым МС. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (HCl условия, колонка: Luna C18 100 x 30, 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 1%-20%, 10 мин). Соединение **3** (3,32 мг, 6,30 мкмоль, выход 0,99%, чистота согласно ЖХ/МС 95,96%, 2HCl) было получено в виде белой смолы. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8.42 (s, 1H), 8.28 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.86 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7.70 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23-7.16 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.03 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6.92 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.15 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 4.72 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 4.42-4.35 (m, 2H), 3.61 (s, 1H); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) δ = 8.37 (s, 1H), 8.28 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.85 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7.67 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7.21-7.16 (m, 2H), 6.98 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.89 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6.15 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 4.70 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 4.41-4.35 (m, 3H); ЖХ/МС: (M+H<sup>+</sup>): 433,0; чистота согласно ВЭЖХ: 100,0%.

**Пример 4. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(((2-амино хинолин-7-ил)окси)метил)-3-винилтетрагидрофуран-3,4-диол (4)**



Стадия 1. Получение ((3aR,5R,6R,6aR)-6-гидрокси-2,2-диметил-6-

### **винилтетрагидрофуро[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метилбензоата (4a)**

[0292] Смесь соединения **Int-1** (3,00 г, 10,26 ммоль, 1 экв.) в THF (20 мл) дегазировали и продували N<sub>2</sub> 3 раза, затем смесь охлаждали до -78°C, и затем в смесь добавляли бром(винил)магний (1 M, 20,53 мл, 2 экв.), затем смесь перемешивали при -78°C в течение 3 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. ЖХ/МС показала, что соединение **Int-1** израсходовалось полностью, и что был обнаружен один главный пик с желаемой массой. Реакцию гасили насыщенным водным NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) и затем экстрагировали EtOAc (10 мл x 3), и органическую фазу концентрировали в вакууме. Очистку не проводили. Соединение **4a** (3,29 г, неочищенное) было получено в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС: (M+H<sup>+</sup>): 319,1.

### **Стадия 2. Получение (3aR,5R,6R,6aR)-5-(гидроксиметил)-2,2-диметил-6-винилтетрагидрофуро[2,3-d] [1,3]диоксол-6-ола (4b)**

[0293] В раствор соединения **4a** (3,29 г, 10,27 ммоль, 1 экв.) в MeOH (30 мл) добавляли NaOMe (1,11 г, 20,54 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. ТСХ показала, что соединение **4a** израсходовалось полностью, и что образовались новые пятна. Реакционная смесь была чистой согласно ТСХ. Реакцию гасили NH<sub>4</sub>Cl (20 г) и фильтровали, фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат = от 5/1 до 1:1). Соединение **4b** (1,9 г, неочищенное) было получено в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 5.85 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 5.81-5.71 (m, 1H), 5.53 (dd, J = 1.2, 17,2 Гц, 1H), 5.30 (dd, J = 1.1, 11,0 Гц, 1H), 4.23 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 4.00 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 3.69 (d, J = 5.7 Гц, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.37 (s, 2H), 1.40-1.33 (m, 1H).

### **Стадия 3. Получение (3aR,5R,6R,6aR)-5-(((2-хлорхинолин-7-ил)окси)метил)-2,2-диметил-6-винилтетрагидрофуро[2,3-d] [1,3]диоксол-6-ола (4c)**

[0294] Смесь PPh<sub>3</sub> (4,65 г, 17,74 ммоль, 2 экв.) в THF (20 мл) дегазировали и продували N<sub>2</sub> 3 раза, затем смесь охлаждали до 0°C, и затем в смесь добавляли DEAD (3,09 г, 17,74 ммоль, 3,22 мл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут, затем в смесь добавляли 2-хлорхинолин-7-ол (1,91 г, 10,64 ммоль, 1,2 экв.), затем в смесь добавляли соединение **4b** (1,92 г, 8,87 ммоль, 1 экв.) при 0°C, затем смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. ЖХ/МС показала, что соединение **4b** израсходовалось полностью, и что был обнаружен один главный пик с желаемым МС. Реакционную смесь концентрировали в вакууме при 25°C. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат = от 4/1 до 4:1). Соединение **4c** (1,2 г, неочищенное) было получено в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,

**ХЛОРОФОРМ-d**  $\delta$  = 8.01 (d,  $J$  = 8,6 Гц, 1H), 7.73-7.64 (m, 1H), 7.33 (d,  $J$  = 2,4 Гц, 1H), 7.27 (d,  $J$  = 2,6 Гц, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 5.95 (d,  $J$  = 3,7 Гц, 1H), 5.87-5.76 (m, 1H), 5.70-5.58 (m, 1H), 5.38 (dd,  $J$  = 1.4, 10,9 Гц, 1H), 4.36-4.31 (m, 1H), 4.29 (d,  $J$  = 4,0 Гц, 1H), 4.17 (dd,  $J$  = 1.9, 10,7 Гц, 1H), 4.10-4.06 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.40 (s, 3H); **ЖХ/МС**: (M+H<sup>+</sup>): 378,1.

**Стадия 4. Получение (3R,4S,5R)-5-(((2-хлорхинолин-7-ил)окси)метил)-4-винилтетрагидрофуран-2,3,4-триола (4d)**

[0295] Раствор соединения 4с (400 мг, 1,06 ммоль, 1 экв.) в TFA (120,72 мг, 1,06 ммоль, 78,39 мкл, 1 экв.), смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. ЖХ/МС показала, что соединение 4с израсходовалось полностью, и что был обнаружен один главный пик с желаемой массой. Смесь концентрировали в вакууме, затем растворяли в толуоле (10 мл) и затем концентрировали в вакууме, и это повторяли три раза. Неочищенный продукт соединения 4d (400 мг, неочищенное, TFA) было получено в виде желтого масла, и его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. **ЖХ/МС**: (M+H<sup>+</sup>): 338,2.

**Стадия 5. Получение (2R,3S,4R,5R)-5-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(((2-хлорхинолин-7-ил)окси)метил)-3-винилтетрагидрофуран-3,4-диола (4e)**

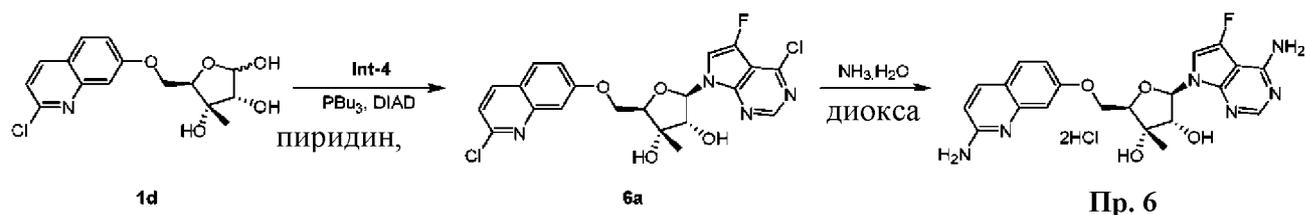
[0296] В раствор 4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (136,40 мг, 888,22 мкмоль, 1 экв.) в THF (10 мл) добавляли пиридин (70,26 мг, 888,22 мкмоль, 71,69 мкл, 1 экв.), DIAD (359,21 мг, 1,78 ммоль, 345,39 мкл, 2 экв.), трибутилфосфан (359,40 мг, 1,78 ммоль, 438,30 мкл, 2 экв.), соединение 4d (300 мг, 888,22 мкмоль, 1 экв.), все сразу, и эту смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. ЖХ/МС показала, что соединение 4d израсходовалось полностью, и что был обнаружен один главный пик с желаемым МС. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в H<sub>2</sub>O (10 мл) и затем экстрагировали EtOAc (10 мл x 3), и органическую фазу концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат = 3:1). Соединение 4e (400 мг, неочищенное) было получено в виде желтого масла. **ТСХ** (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) R<sub>f</sub> = 0,37; **ЖХ/МС**: (M+H<sup>+</sup>): 473,0.

**Стадия 6. Получение (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(((2-аминохинолин-7-ил)окси)метил)-3-винилтетрагидрофуран-3,4-диола (4)**

[0297] В раствор соединения 4e (20 мг, 42,26 мкмоль, 1 экв.) в диоксане (3 мл) добавляли NH<sub>3</sub>•H<sub>2</sub>O (5,46 г, 38,95 ммоль, 6 мл, 25%, 921,74 экв.). Смесь перемешивали при 145°C в течение 12 ч. ЖХ/МС показала, что соединение 4e израсходовалось полностью, и что был обнаружен один главный пик с желаемым МС. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (основные условия; колонка: УМС-

Actus Triart C18 100 x 30 мм 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 15%-35%, 12 мин). Соединение **4** было получено как партия 1 (2,7 мг, 98,93%) и партия 2 (9,29 мг, 95%) в виде белого твердого вещества. (Партия 1) <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8.07(s, 1H), 7.80 (brd, J=8.7 Гц, 1H), 7.55 (br d, J = 8,6 Гц, 1H), 7.44 (br d, J = 3,4 Гц, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.93-6.82 (m, 2H), 6.64-6.55 (m, 2H), 6.34 (br s, 2H), 6.25 (br d, J = 8,1 Гц, 1H), 6.01 (brdd, J = 10.6, 17,0 Гц, 1H), 5.61-5.46 (m, 2H), 5.28 (br d, J = 11,1 Гц, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.70 (br t, J = 7,5 Гц, 1H), 4.20-4.09 (m, 3H); (Партия 1) <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) δ = 8.06 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.57 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7.42 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6.91 -6.86 (m, 2H), 6.63 -6.58 (m, 2H), 6.24 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 5.99 (dd, J = 10.9, 17,1 Гц, 1H), 5.54 (dd, J = 1.7, 17.1 Гц, 1H), 5.30-5.25 (m, 1H), 4.70 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4.18 -4.16 (m, 1H), 4.14-4.08 (m, 1H); (Партия 1) ЖХ/МС: (M+H<sup>+</sup>): 435,1; (Партия 1) чистота согласно ВЭЖХ: 100,0%; (Партия 2) <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8.07 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7.55 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7.44 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.94-6.82 (m, 2H), 6.66-6.55 (m, 2H), 6.33 (s, 2H), 6.25 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6.01 (dd, J = 10.7, 17,3 Гц, 1H), 5.60-5.46 (m, 2H), 5.28 (br d, J = 12,2 Гц, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.70 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 4.21-4.13 (m, 3H), 4.13-4.08 (m, 1H); (Партия 2) <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) δ = 8.06 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7.57 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7.43 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.93-6.83 (m, 2H), 6.64-6.56 (m, 2H), 6.24 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 5.99(dd, J = 10.8, 17,1 Гц, 1H), 5.57-5.49 (m, 1H), 5.28 (br d, J = 11,6 Гц, 1H), 4.70 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 4.20-4.03 (m, 3H); (Партия 2) ЖХ/МС: (M+H<sup>+</sup>): 435,1; (Партия 2) чистота согласно ВЭЖХ: 100,0%.

**Пример 6. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-5-фтор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(((2-аминохиолин-7-ил)окси)метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол (**6**)**



**Стадия 1. Получение ((3aR,5R,6R,6aR)-6-гидрокси-2,2,6-триметилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метилбензоата (**6a**)**

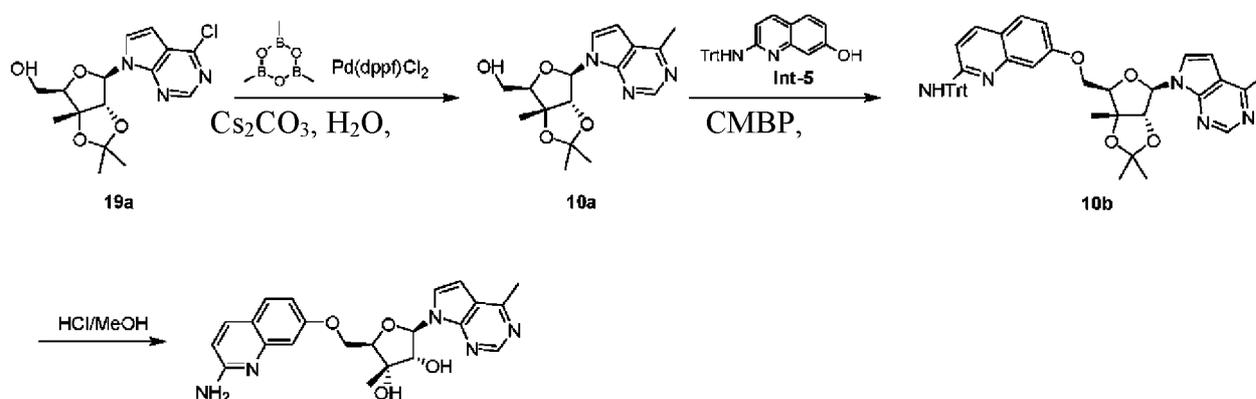
[0298] В смесь соединения **Int-4** (94,80 мг, 552,58 мкмоль, 1,2 экв.) в THF (4 мл) добавляли пиридин (36,42 мг, 460,48 мкмоль, 37,17 мкл, 1 экв.) при 25°C. Добавляли DIAD (186,23 мг, 920,97 мкмоль, 179,07 мкл, 2 экв.), затем добавляли трибутилфосфан (186,33 мг, 920,97 мкмоль, 227,23 мкл, 2 экв.) при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Добавляли соединение **Id** (150,00 мг, 460,48 мкмоль, 1 экв.) при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь

перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. ЖХ/МС показала, что соединение **Id** израсходовалось, и что наблюдался желаемый МС. Смесь концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл). В смесь добавляли воду (20 мл). Органический слой отделяли. Смесь экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат = 1/3) с получением соединения **6a** (100 мг, 140,99 мкмоль, выход 30,62%, чистота согласно ЖХ/МС 67,6%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС: (M+H<sup>+</sup>): 479,0.

**Стадия 2. Получение (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(((2-аминохинолин-7-ил)окси)метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диола (6)**

[0299] Смесь соединения **6a** (50 мг, 104,32 мкмоль, 1 экв.) и NH<sub>3</sub>•H<sub>2</sub>O (3,64 г, 25,97 ммоль, 4 мл, 248,91 экв.) в диоксане (3 мл) перемешивали при 145°C в течение 24 ч. ЖХ/МС показала, что соединение **6a** израсходовалось. Смесь концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: UniSil 120 x 30 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; V%: 1%-20%, 11 мин). Соединение **6** (7,24 мг, 15,27 мкмоль, выход 14,64%, чистота согласно ЖХ/МС 92,88%) было получено в виде коричневого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13.95 (br s, 1H), 8.49-8.17 (m, 4H), 7.89 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.27-7.16 (m, 2H), 6.93 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 6.24-6.17 (m, 1H), 4.44-4.11 (m, 5H), 1.31 (s, 3H); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) δ = 8.37-8.27 (m, 2H), 7.89 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.29-7.16 (m, 2H), 6.92 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6.21 (dd, J = 1.8, 8,0 Гц, 1H), 4.39-4.21 (m, 4H), 1.30 (s, 3H); ЖХ/МС: (M+H<sup>+</sup>): 441,2.

**Пример 10. (2R,3S,4R,5R)-2-(((2-аминохинолин-7-ил)окси)метил)-3-метил-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол (10)**



Пр. 10

**Стадия 1. Получение ((3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-триметил-6-(4-метил-7Н-**

**пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанола (10a)**

[0300] В раствор соединения **19a** (150 мг, 441,47 мкмоль, 1 экв.) в H<sub>2</sub>O (0,3 мл) и диоксане (30 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (431,52 мг, 1,32 ммоль, 3 экв.) и 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (2,69 г, 10,73 ммоль, 3,00 мл, 24,31 экв.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> ([1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)) (32,30 мг, 44,15 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. ЖХ/МС показала, что соединения **19a** не осталось. Несколько новых пиков было показано на ЖХ/МС, и примерно 58% целевого соединения **10a** было обнаружено. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали DCM (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл x 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат = 0:1). Соединение **10a** (70 мг, 219,19 мкмоль, выход 49,65%) было получено в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 8.69 (s, 1H), 7.21-7.15 (m, 3H), 7.13 -7.06 (m, 1H), 6.52 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.13 (d, J = 3.4 Гц, 1H), 4.78 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 4.21 (dd, J = 3.4, 4,8 Гц, 1H), 3.92-3.81 (m, 1H), 3.79-3.69 (m, 1H), 3.47 (br s, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.28 (s, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.38 (s, 3H); ТСХ (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат = 0:1): R<sub>f</sub> = 0,45; ЖХ/МС: (M+H<sup>+</sup>): 320,1.

**Стадия 2. Получение 7-(((3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-триметил-6-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)-N-тритилхинолин-2-амина (10b)**

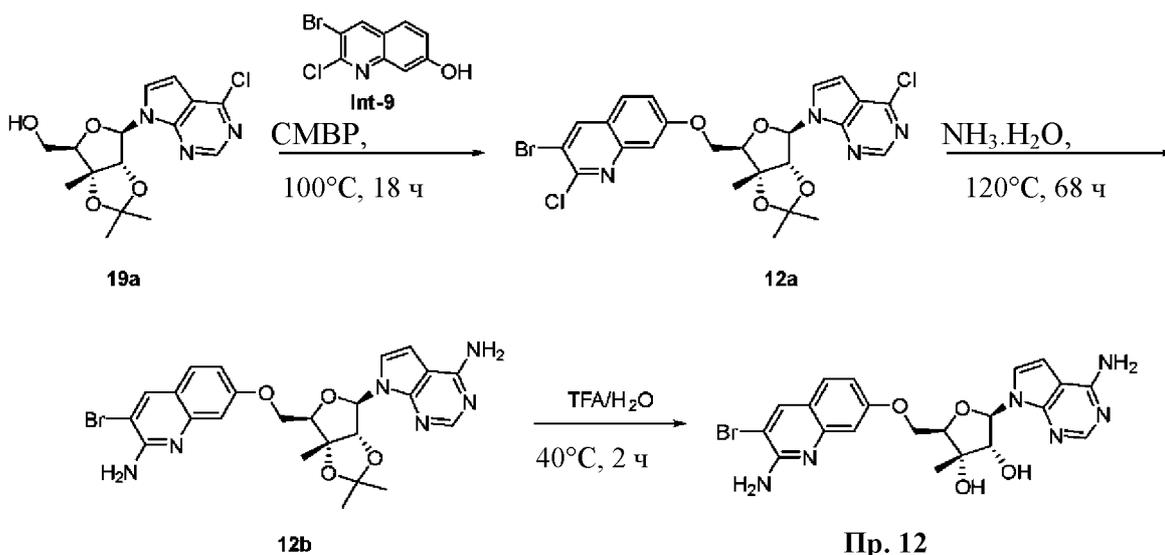
[0301] В смесь соединения **10a** (120 мг, 375,76 мкмоль, 1 экв.) и соединения **Int-5** (196,61 мг, 488,48 мкмоль, 1,3 экв.) в толуоле (3 мл) добавляли 2-(трибутилфосфанилиден)ацетонитрил (181,38 мг, 751,52 мкмоль, 2 экв.) одной порцией при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. ЖХ/МС показала, что соединения **10a** не осталось. Несколько новых пиков было показано на ЖХ/МС, и 55% целевого соединения **10b** было обнаружено. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc 20 мл (10 мл x 2). Объединенные органические слои промывали рассолом 10 мл, сушили над Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат = 5:1). Соединение **10b** (100 мг, 133,56 мкмоль, выход

35,54%, чистота 94%) было получено в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  = 8.80 (s, 1H), 7.39-7.34 (m, 7 H), 7.30-7.22 (m, 10 H), 6.98 (s, 1H), 6.84 (dd,  $J$  = 2.2, 8,8 Гц, 1H), 6.58 (d,  $J$  = 3,5 Гц, 1H), 6.44 (br s, 1H), 6.41 (d,  $J$  = 2,2 Гц, 1H), 6.02 (d,  $J$  = 8,8 Гц, 1H), 4.87 (d,  $J$  = 2,2 Гц, 1H), 4.54 (dd,  $J$  = 3.5, 7,0 Гц, 1H), 4.34-4.27 (m, 1H), 4.23-4.16 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.66 (d,  $J$  = 1 1,0 Гц, 6 H), 1.44 (s, 3H); ЖХ/МС: (M+H<sup>+</sup>): 704,5; ТСХ (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат = 5/1): Rf = 0,75.

**Стадия 3. Получение (2R,3S,4R,5R)-2-(((2-аминохинолин-7-ил)окси)метил)-3-метил-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (10)**

[0302] В раствор соединения **10b** (0,1 г, 142,08 мкмоль, 1 экв.) добавляли TFA (1,54 г, 12,16 ммоль, 1 мл, чистота 90%, 85,55 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 5 мин. ЖХ/МС показала, что соединения **10b** не осталось. Несколько новых пиков было показано на ЖХ/МС, и было обнаружено целевое соединение **10**. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. К остатку добавляли NH<sub>3</sub>•H<sub>2</sub>O для доведения pH до примерно 8. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (основные условия: колонка: Waters Xbridge 150 x 25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH<sub>3</sub>•H<sub>2</sub>O + 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 5%-35%, 10 мин). Соединение **10** (27,28 мг, 64,54 мкмоль, выход 45,42%, чистота 99,70%) было получено в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 8.66 (s, 1H), 7.80 (dd,  $J$  = 2.4, 6,4 Гц, 2H), 7.55 (d,  $J$  = 8,8 Гц, 1H), 6.95 (d,  $J$  = 2,2 Гц, 1H), 6.87 (dd,  $J$  = 2.6, 8,8 Гц, 1H), 6.78 (d,  $J$  = 3,9 Гц, 1H), 6.59 (d,  $J$  = 9,2 Гц, 1H), 6.33 (s, 2H), 6.30(d,  $J$  = 8.3 Гц, 1H), 5.46 (br d,  $J$  = 6,6 Гц, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.48 (t,  $J$  = 7,0 Гц, 1H), 4.27-4.16 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.31 (s, 3H); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O)  $\delta$  = 8.64 (s, 1H), 7.82 (d,  $J$  = 8,8 Гц, 1H), 7.75 (d,  $J$  = 3,5 Гц, 1H), 7.57 (d,  $J$  = 8,8 Гц, 1H), 6.96 -6.86 (m, 2H), 6.77 (d,  $J$  = 3,9 Гц, 1H), 6.61 (d,  $J$  = 8,8 Гц, 1H), 6.28 (d,  $J$  = 7,9 Гц, 1H), 4.47 (d,  $J$  = 7,9 Гц, 1H), 4.24-4.17 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.30 (s, 3H); ЖХ/МС: (M+H<sup>+</sup>): 422,2; чистота согласно ЖХ/МС 99,69%; чистота согласно ВЭЖХ: 100,00%.

**Пример 12. (2R,3S,4R,5R)-2-(((2-амино-3-бромхинолин-7-ил)окси)метил)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол (12)**



**Стадия 1. Получение 7-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлорпирроло[2,3-d] пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметил-6,6a-дигидро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метокси]-3-бром-2-хлор-хинолина (12a)**

**[0303]** В раствор [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметил-6,6a-дигидро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метанола (19a) (137,5 мг, 0,40 ммоль) и 3-бром-2-хлор-хинолин-7-ола (**Int-9**) (95,0 мг, 0,37 ммоль) в толуоле (5,0 мл) добавляли цианометилентрибутилфосфоран (0,14 мл, 0,55 ммоль) при к.т. Смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь разбавляли DCM (50,0 мл) и промывали рассолом (20,0 мл x 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA:PE = 2:1) с получением 7-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметил-6,6a-дигидро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метокси]-3-бром-2-хлор-хинолина (**19a**) (38,0 мг, 0,06 ммоль, выход 17,5%) в виде белого твердого вещества. **ЖХ/МС [M+H]:** 579,0.

**Стадия 2. Получение соединения 12b**

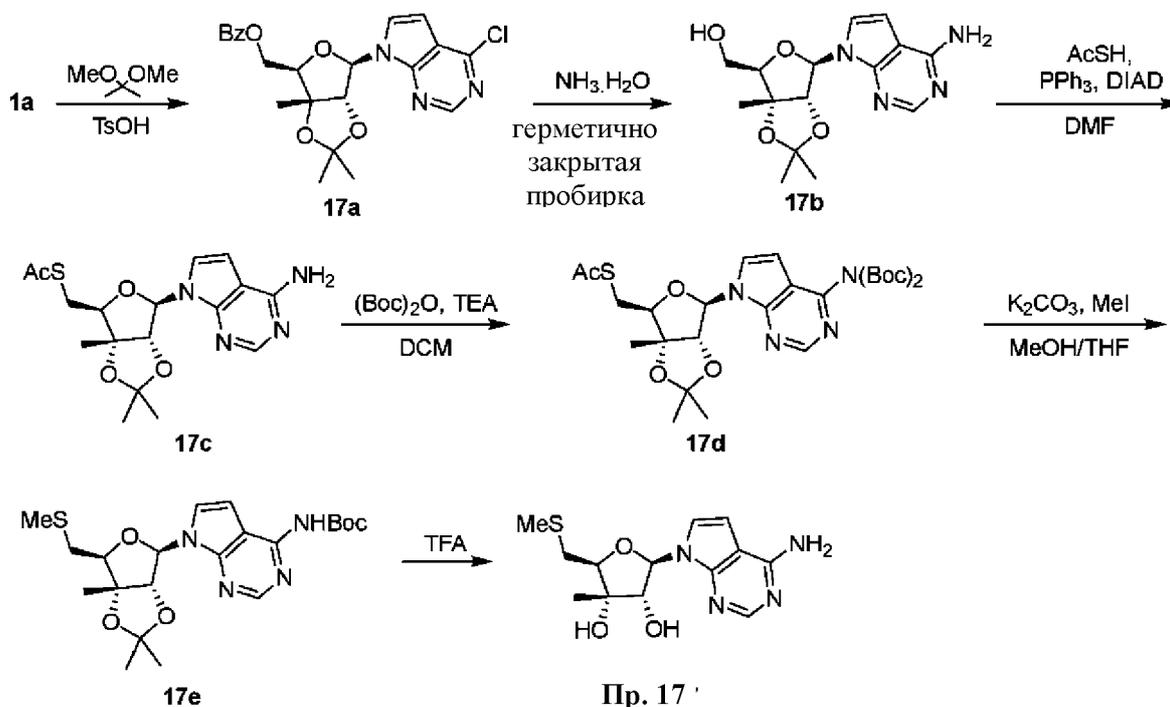
**[0304]** Раствор 7-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметил-6,6a-дигидро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метокси]-3-бром-2-хлор-хинолина (**12a**) (38,0 мг, 0,07 ммоль) в 1,4-диоксане (1,0 мл) и гидроксиде аммония (1,5 мл, 39,69 ммоль) перемешивали при 140°C в течение 68 ч в автоклаве. ЖХ/МС показала, что реакция прошла, и что осталось 16,0% SM. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта **12b** (37,0 мг), который напрямую использовали на следующей стадии. **ЖХ/МС [M+H]:** 541,1.

**Стадия 3. Получение (2R,3S,4R,5R)-2-(((2-амино-3-бромхинолин-7-**

**ил)окси)метил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диола (12)**

[0305] Раствор 7-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметил-6,6a-дигидро-4Н-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метокси]-3-бром-хинолин-2-амина (**12b**) (37,0 мг, 0,07 ммоль) в воде (1,0 мл) и TFA (1,5 мл, 20,19 ммоль) перемешивали при 40°C в течение 2 ч. ЖХ/МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ, элюируя MeCN в H<sub>2</sub>O (0,1% NH<sub>3</sub>•H<sub>2</sub>O) от 10,0% до 95,0% с получением (2R,3S,4R,5R)-2-[(2-амино-3-бром-7-хинолил)оксиметил]-5-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диола (**Пр. 12**) (3,1 мг, 0,0061 ммоль, выход 8,9%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [M+H]: 501,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.29 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7.39 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6.93-6.99 (m, 4 H), 6.55-6.60 (m, 3H), 6.16 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5.11-5.33 (m, 2H), 4.41 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 4.17-4.25 (m, 3H), 1.30 (s, 3H). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) 8.30 (s, 1H), 8.07 (s, 1 H), 7.62 (d, J = 8.4 Гц 1 H), 7.39 (d, J = 3.6 Гц, 1H), 6.95-6.98 (m, 2H), 6.61 (d, J = 3.6 Гц, 1H), 6.17 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 4.42 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 4.19-4.25 (m, 3H), 1.30 (s, 3H).

**Пример 17. (2S,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-метил-2-((метилтио)метил)тетрагидрофуран-3,4-диол (17)**



**Стадия 1. Получение ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-**

**ил)метилбензоата (17а)**

**[0306]** В раствор соединения **1а** (1 г, 2,48 ммоль, 1 экв.) в 2,2-диметоксипропане (12,75 г, 122,42 ммоль, 15 мл, 49,44 экв.) добавляли TsOH•H<sub>2</sub>O (141,31 мг, 742,91 мкмоль, 0,3 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. ЖХ/МС показала, что соединения **1а** не осталось. Несколько новых пиков было показано на ЖХ/МС, и было обнаружено целевое соединение. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. ТСХ показала, что соединение **1а** израсходовалось полностью, и что образовались новые пятна. Реакционная смесь была чистой согласно ТСХ. Реакцию гасили NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Органическую фазу концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 4/1). Соединение **17а** (730 мг, неочищенное) было получено в виде желтого масла. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:1) R<sub>f</sub> = 0,79.

**Стадия 2. Получение ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанола (17b)**

**[0307]** В раствор соединения **17а** (200 мг, 450,57 мкмоль, 1 экв.) в THF (2 мл) добавляли NH<sub>3</sub>•H<sub>2</sub>O (7,28 г, 51,93 ммоль, 8,00 мл, чистота 25%, 115,26 экв.). Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч в герметично закрытой пробирке. ТСХ показала, что соединение **17а** израсходовалось полностью, и что образовались новые пятна. Реакционная смесь была чистой согласно ТСХ. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат = 0:1). Соединение **17b** (140 мг, неочищенное) было получено в виде белого твердого вещества. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 0:1) R<sub>f</sub> = 0,14.

**Стадия 3. Получение S-(((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил)этантаноата (17с)**

**[0308]** В раствор PPh<sub>3</sub> (229,26 мг, 874,06 мкмоль, 2 экв.) в THF (4 мл) добавляли DIAD (176,74 мг, 874,06 мкмоль, 169,95 мкл, 2 экв.) при 0°C. Этот раствор перемешивали в течение 10 мин при 0°C, затем добавляли этантио-S-кислоту (66,53 мг, 874,06 мкмоль, 62,18 мкл, 2 экв.) и затем после перемешивания раствора в течение 10 мин при 0°C добавляли соединение **17b** (140 мг, 437,03 мкмоль, 1 экв.), затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. ЖХ/МС показала, что соединение **17b** израсходовалось полностью, и что был обнаружен один главный пик с желаемым МС. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат = 1:1).

Соединение **17c** (165 мг, неочищенное) было получено в виде желтого твердого вещества. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:1)  $R_f = 0,05$ .

**Стадия 4. Получение S-(((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-(N,N-дт(*трет*-бутоксикарбонил))амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметилтетрагидрофуоро[3,4-d] [1,3] диоксол-4-ил)метил)этанттиоата (**17d**)**

[0309] В раствор соединения **17c** (165 мг, 435,99 мкмоль, 1 экв.) в DCM (5 мл) добавляли TEA (352,95 мг, 3,49 ммоль, 485,48 мкл, 8 экв.) и  $\text{Vos}_2\text{O}$  (380,62 мг, 1,74 ммоль, 400,66 мкл, 4 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. ЖХ/МС показала, что обнаружен один главный пик с желаемым МС. Реакцию гасили  $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл) и затем экстрагировали ТВМЕ (*трет*-бутилметиловый эфир) (5 мл x 3), и органическую фазу концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт соединения **17d** (252 мг, неочищенное) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки в виде желтого масла. ЖХ/МС: ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 579,2.

**Стадия 5. Получение трет-бутил-(7-((3aR,4R,6S,6aS)-2,2,6a-триметил-6-((метилтио)метил)тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)карбамата (**17e**)**

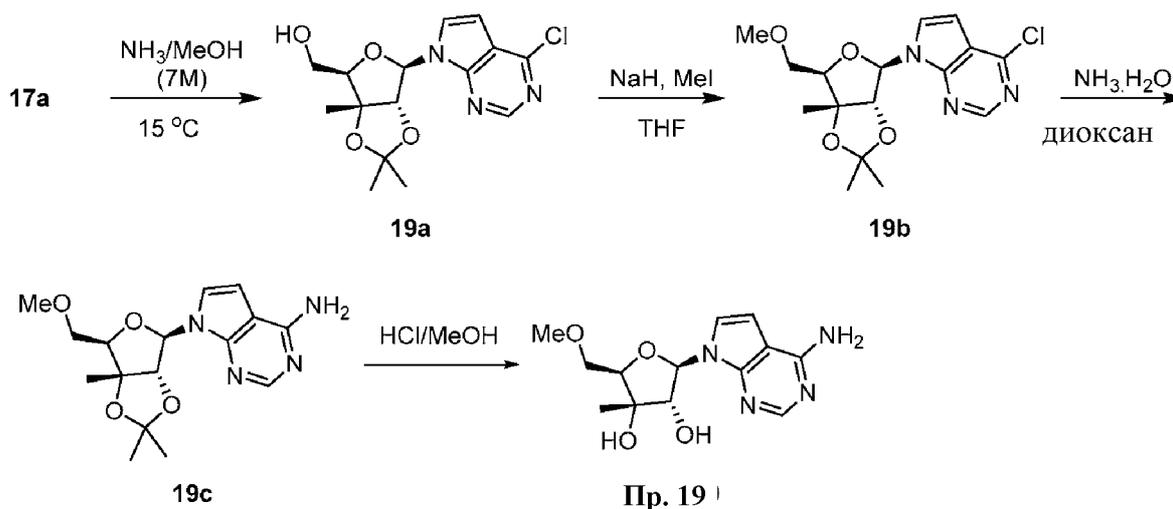
[0310] В раствор соединения **17d** (252 мг, 435,48 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (2 мл) и THF (2 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (120,37 мг, 870,95 мкмоль, 2 экв.) и MeI (309,06 мг, 2,18 ммоль, 135,55 мкл, 5 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. ЖХ/МС показала, что соединение **17d** израсходовалось полностью, и что был обнаружен один главный пик с желаемым МС. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ТСХ ( $\text{SiO}_2$ , петролейный эфир:этилацетат = 3:1). Неочищенный продукт соединения **17e** (100 мг, неочищенное) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки в виде желтого масла. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 3:1)  $R_f = 0,24$ .

**Стадия 6. Получение (2S,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-метил-2-((метилтио)метил)тетрагидрофуран-3,4-диола (**17**)**

[0311] В раствор соединения **17e** (100 мг, 221,95 мкмоль, 1 экв.) в TFA (3,08 г, 24,31 ммоль, 2 мл, чистота 90%, 109,53 экв.), Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. ЖХ/МС показала, что соединение **17e** израсходовалось полностью, и что был обнаружен один главный пик с желаемым МС. Реакционную смесь концентрировали в вакууме при 25°C. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ. Соединение **17** (46,96 мг, 135,40 мкмоль, выход 61,00%, чистота 100%, HCl соль) было получено в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta = 9.41$  (br s, 1H), 8.80-8.48 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.74 (d,  $J =$

3,7 Гц, 1H), 7.06 (d,  $J = 3,5$  Гц, 1H), 6.08 (d,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 5.49 (br s, 1H), 4.28 (d,  $J = 7,7$  Гц, 1H), 3.99 (dd,  $J = 4.3, 8,9$  Гц, 1H), 2.85-2.71 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.23 (s, 3H);  $^1\text{H ЯМР}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$  +  $D_2O$ )  $\delta = 8.38$  (s, 1H), 7.73 (d,  $J = 3,7$  Гц, 1H), 7.02 (d,  $J = 3,7$  Гц, 1H), 6.08 (d,  $J = 7,7$  Гц, 1H), 4.27 (d,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 3.99 (dd,  $J = 4.3, 8,9$  Гц, 1H), 2.83-2.69 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.22 (s, 3H); ЖХ/МС: (M+H<sup>+</sup>): 311,1.

**Пример 19. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(метоксиметил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол (19)**



**Стадия 1. Получение ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанола (19a)**

[0312] Смесь соединения **17a** (600 мг, 1,35 ммоль, 1 экв.) и  $\text{NH}_3$  в MeOH (7 М, 10 мл, 51,79 экв.) перемешивали при 25°C в течение 12 ч. ЖХ/МС показала, что наблюдался желаемый МС. Смесь концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 3:1). Соединение **19a** (450 мг, 1,32 ммоль, выход 97,98%) было получено в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H ЯМР}$  (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta = 8.60$  (s, 1H), 7.29 (d,  $J = 3,7$  Гц, 1H), 6.60 (d,  $J = 3,7$  Гц, 1H), 6.17 (d,  $J = 3,2$  Гц, 1H), 4.74 (d,  $J = 3,1$  Гц, 1H), 4.20 (dd,  $J = 3.5, 5,6$  Гц, 1H), 3.89-3.71 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.38 (s, 3H); ЖХ/МС: (M+H<sup>+</sup>): 340,1.

**Стадия 2. Получение 4-хлор-7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(метоксиметил)-2,2,6a-триметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (19b)**

[0313] В смесь соединения **19a** (150 мг, 441,47 мкмоль, 1 экв.) и MeI (4,56 г, 32,13 ммоль, 2 мл, 72,77 экв.) в THF (1 мл) добавляли NaH (26,49 мг, 662,21 мкмоль, чистота 60%, 1,5 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. ТСХ показала, что соединение **19a** израсходовалось, и что образовалось новое главное пятно. Смесь гасили

насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (5 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ ( $\text{SiO}_2$ , петролейный эфир/этилацетат = 2:1). Соединение **19b** (140 мг, 395,70 мкмоль, выход 89,63%) было получено в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  = 8.67 (s, 1H), 7.42 (d,  $J$  = 3,7 Гц, 1H), 6.65 (d,  $J$  = 3.7 Гц, 1H), 6.35-6.31 (m, 1H), 4.75 (d,  $J$  = 2,4 Гц, 1H), 4.26 (dd,  $J$  = 4.0, 7,1 Гц, 1H), 3.67-3.53 (m, 2H), 3.42-3.37 (m, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.42 (s, 3H); ЖХ/МС: ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 354,0; ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 2:1)  $R_f$  = 0,50.

**Стадия 3. Получение 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(метоксиметил)-2,2,6a-триметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-7H-пирроло [2,3-d]пиримидин-4-амин (19c)**

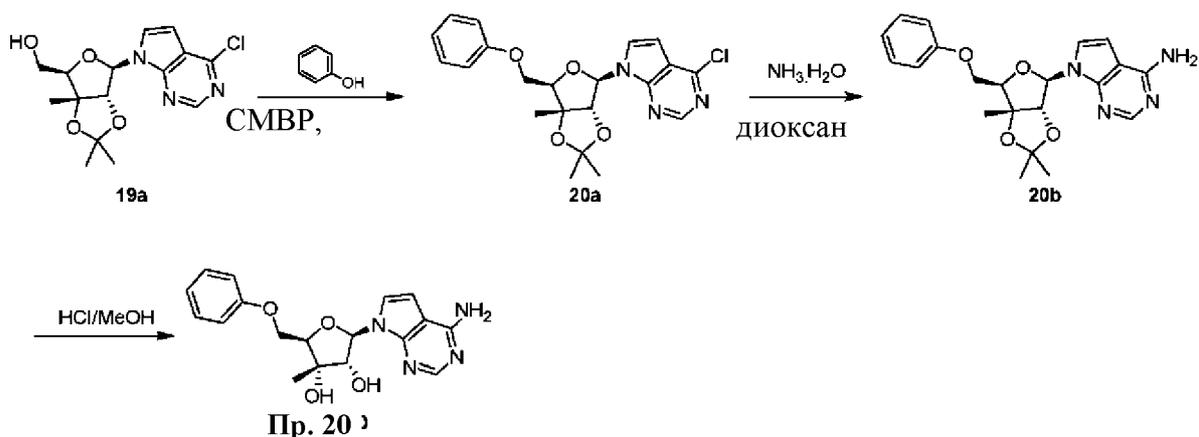
[0314] Смесь соединения **19b** (119,10 мг, 336,64 мкмоль, 1 экв.) и  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (47,19 мг, 336,64 мкмоль, 51,86 мкл, чистота 25%, 1 экв.) в диоксане (5 мл) перемешивали при 120°C в течение 12 ч. ЖХ/МС показала, что соединение **19b** израсходовалось, и что наблюдался желаемый МС. Смесь концентрировали. Дополнительную очистку не осуществляли. Соединение **19c** (120 мг, неочищенное) было получено в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии с очисткой.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  = 8.26 (s, 1H), 7.08 (d,  $J$  = 3,7 Гц, 1H), 6.36 (d,  $J$  = 3,5 Гц, 1H), 6.23 (d,  $J$  = 2,2 Гц, 1H), 5.30 (br s, 2H), 4.65 (d,  $J$  = 2,4 Гц, 1H), 4.16 (dd,  $J$  = 4.3, 7,2 Гц, 1H), 3.59-3.46 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.34 (s, 3H); ЖХ/МС: ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 335,1.

**Стадия 4. Получение (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(метоксиметил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диола (19)**

[0315] Смесь соединения **19c** (120 мг, 358,88 мкмоль, 1 экв.) и  $\text{HCl}/\text{MeOH}$  (7 М, 1 мл, 19,50 экв.) перемешивали при 25°C в течение 10 мин. ЖХ/МС показала, что соединение **19c** израсходовалось, и что наблюдался желаемый МС. Смесь концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (НС1 условия). Соединение **19** (50,11 мг, 150,54 мкмоль, выход 41,95%, чистота 99,37%,  $\text{HCl}$  соль) было получено в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  = 13.66 (br s, 1H), 9.12 (br s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.66 (d,  $J$  = 3,8 Гц, 1H), 7.01 (d,  $J$  = 3,7 Гц, 1H), 6.12 (d,  $J$  = 7,8 Гц, 1H), 5.40 (br s, 1H), 5.01 (br s, 1H), 4.19 (d,  $J$  = 7,8 Гц, 1H), 3.95 (t,  $J$  = 3,5 Гц, 1H), 3.57-3.42 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.24 (s, 3H);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  = 8.36 (s, 1H), 7.65 (d,  $J$  = 3,7 Гц, 1H), 6.98 (d,  $J$  = 3,7 Гц, 1H), 6.12 (d,  $J$  = 7,8 Гц, 1H), 4.18 (d,  $J$  = 7,8 Гц, 1H), 3.94 (t,  $J$  = 3,4 Гц, 1H), 3.57-3.39 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.23 (s, 3H); ЖХ/МС: ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 295,2.

**Пример 20. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-**

**метил-2-(феноксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диол (20)**



**Стадия 1. Получение 4-хлор-7-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2,6a-триметил-6-(феноксиметил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (20a)**

[0316] В смесь соединения **19a** (200 мг, 588,63 мкмоль, 1 экв.) и фенола (60,94 мг, 647,49 мкмоль, 56,95 мкл, 1,1 экв.) в толуоле (1 мл) добавляли CMBP (цианометилентрибутилфосфоран) (213,10 мг, 882,94 мкмоль, 1,5 экв.) при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. ЖХ/МС показала, что соединение **19a** израсходовалось, и что наблюдался желаемый МС. Смесь концентрировали. Остаток растворяли в воде (5 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат = 3/1). Соединение **20a** (130 мг, неочищенное) было получено в виде коричневого масла. ЖХ/МС: (M+H<sup>+</sup>): 416,2; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 8.70 (s, 1H), 7.46 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 6.99 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 6.94-6.88 (m, 2H), 6.84 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6.65 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.39 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 4.86 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4.52 (dd, J = 3,7, 6,8 Гц, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.47 (s, 3H).

**Стадия 2. Получение 7-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2,6a-триметил-6-(феноксиметил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (20b)**

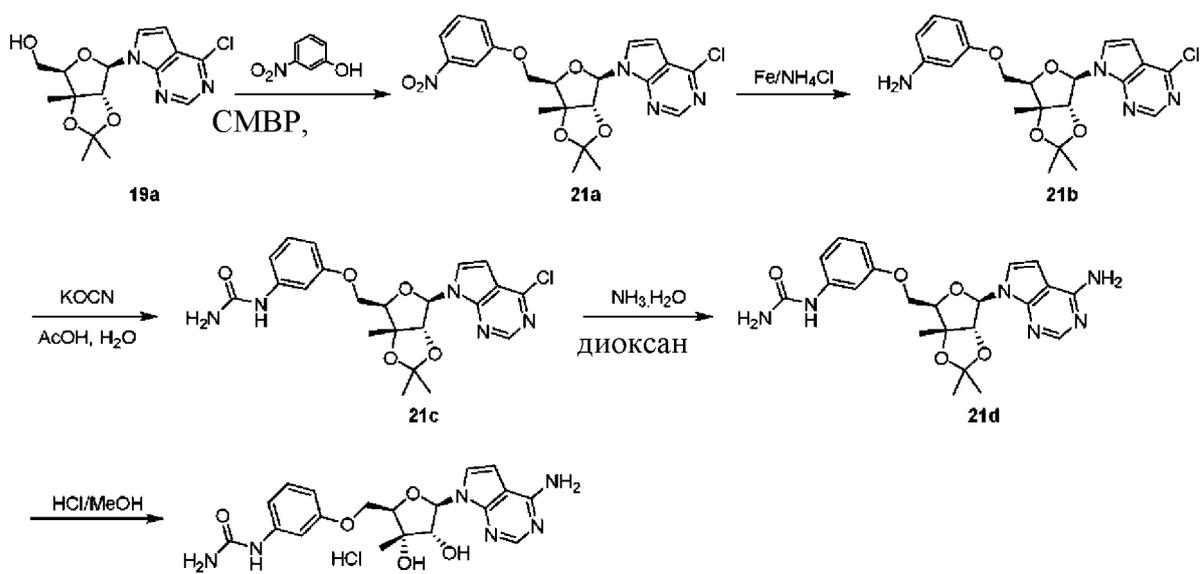
[0317] Смесь соединения **20a** (130 мг, 312,60 мкмоль, 1 экв.) и NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (2,73 г, 19,47 ммоль, 3 мл, 62,30 экв.) в диоксане (3 мл) перемешивали при 120°C в течение 12 ч. ЖХ/МС показала, что соединение **20a** израсходовалось, и что наблюдался желаемый МС. Смесь концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без

дополнительной очистки. Соединение **20b** (123 мг, неочищенное) было получено в виде коричневого масла. ЖХ/МС: (M+H<sup>+</sup>): 397,2.

**Стадия 3. Получение (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-метил-2-(феноксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диола (20)**

**[0318]** Смесь соединения **20b** (123 мг, 310,26 мкмоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (4 M, 4 мл, 51,57 экв.) перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. ЖХ/МС показала, что соединение **20b** израсходовалось, и что наблюдался желаемый МС. Смесь концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: UniSil 120 x 30 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 5%-35%, 11 мин). Соединение **20** (4,49 мг, 11,26 мкмоль, выход 3,63%, чистота согласно ЖХ/МС 98,518%, HCl соль) было получено в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8.39 (s, 1H), 7.68 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 7.37-7.25 (m, 2H), 7.07-6.91 (m, 4H), 6.18 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4.38 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4.24 - 4.04 (m, 3H), 1.28 (s, 3H); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) δ = 8.38 (s, 1H), 7.67 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 7.40-7.24 (m, 2H), 7.08-6.90 (m, 4H), 6.19 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4.38 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4.23-4.03 (m, 3H), 1.28 (s, 3H); ЖХ/МС: (M+H<sup>+</sup>): 357,1; чистота согласно ЖХ/МС 98,52%; чистота согласно ВЭЖХ: 100,00%.

**Пример 21. 1-(3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3,4-дигидрокси-3-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)фенил)мочевины гидрохлорид (21)**



**Пр. 21**

**Стадия 1. Получение 4-хлор-7-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2,6a-триметил-6-((3-нитрофенокси)метил)тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (21a)**

[0319] В смесь соединения **19a** (300 мг, 882,94 мкмоль, 1 экв.) и 3-нитрофенола (122,82 мг, 882,94 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (3 мл) добавляли СМВР (426,20 мг, 1,77 ммоль, 2 экв.) при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. ТСХ показала, что соединение **19a** израсходовалось, и что наблюдалось новое главное пятно. Реакционный раствор концентрировали. Остаток растворяли в воде (15 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат=3/1). Соединение **21a** (410 мг, неочищенное) было получено в виде коричневого масла. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 3 : 1) R<sub>f</sub> = 0,6.

**Стадия 2. Получение 3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)анилина (21b)**

[0320] Смесь соединения **21a** (410 мг, 889,63 мкмоль, 1 экв.), Fe (248,41 мг, 4,45 ммоль, 5 экв.) и NH<sub>4</sub>Cl (475,88 мг, 8,90 ммоль, 311,03 мкл, 10 экв.) в EtOH (5 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл) перемешивали при 75°C в течение 1 ч. ЖХ/МС показала, что соединение **21a** израсходовалось, и что наблюдался желаемый МС. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в воде (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (5 мл x 4). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат = 1/3). Соединение **21b** (100 мг, 168,91 мкмоль, выход 26,09%) было получено в виде коричневого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ = 8.69 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 3,8 Гц, 1H), 7.06 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6.65 (d, *J* = 3,7 Гц, 1H), 6.39 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 6.32 (ddd, *J* = 2.4, 5.0, 7,5 Гц, 2H), 6.24-6.20 (m, 1H), 4.86 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 4.50 (dd, *J* = 3.9, 6,5 Гц, 1H), 4.22 (dd, *J* = 3.8, 10,5 Гц, 1H), 4.10-4.05 (m, 1H), 1.66 (d, *J* = 3,3 Гц, 6H), 1.46 (s, 3H); ЖХ/МС: (M+H<sup>+</sup>): 431,1; ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:3) R<sub>f</sub> = 0,8.

**Стадия 3. Получение 1-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)фенил)мочевины (21c)**

[0321] В смесь соединения **21b** (100 мг, 232,08 мкмоль, 1 экв.) в AcOH (1,6 мл) и H<sub>2</sub>O (0,2 мл) добавляли смесь цианата калия (28,24 мг, 348,12 мкмоль, 13,71 мкл, 1,5 экв.) в H<sub>2</sub>O (0,3 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. ЖХ/МС показала, что соединение **1c** израсходовалось, и что наблюдался желаемый МС. Смесь гасили

насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  до pH = 8-9. Смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (10 мл x 4). Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ ( $\text{SiO}_2$ , петролейный эфир/этилацетат = 1/3). Соединение **21c** (80 мг, 168,81 мкмоль, выход 72,74%) было получено в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*)  $\delta$  = 8.70 (s, 1H), 7.44 (d,  $J$  = 3,7 Гц, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.85 (d,  $J$  = 8,2 Гц, 1H), 6.69-6.65 (m, 2H), 6.38 (d,  $J$  = 2,2 Гц, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.87 (d,  $J$  = 2,2 Гц, 1H), 4.60 (br s, 2H), 4.53-4.46 (m, 2H), 4.30-4.23 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.46 (s, 3H); ЖХ/МС: (M+H<sup>+</sup>): 474,2; ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:3) Rf = 0,5.

**Стадия 4. Получение 1-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)фенил)мочевины (21d)**

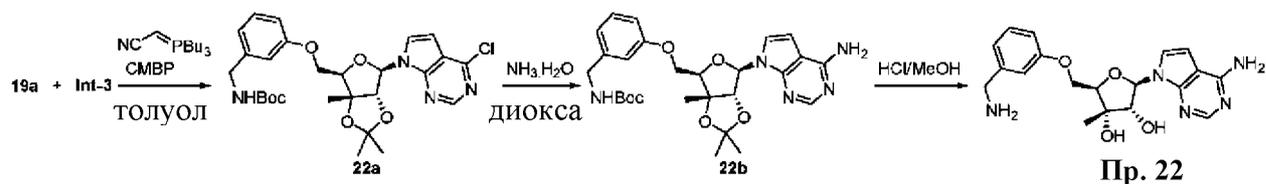
[0322] Смесь соединения **21c** (75 мг, 158,26 мкмоль, 1 экв.) в  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (910,00 мг, 6,49 ммоль, 1 мл, чистота 25%, 41,02 экв.) и диоксане (1 мл) перемешивали при 60°C в течение 12 ч. ЖХ/МС показала, что соединение **21c** осталось, и смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. ТСХ показала, что соединение **21c** израсходовалось. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без очистки. Соединение **21d** (70 мг, неочищенное) было получено в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки. ЖХ/МС: (M+H<sup>+</sup>): 455,2; ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:3) Rf = 0,4.

**Стадия 5. Получение 1-(3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3,4-дигидрокси-3-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)фенил)мочевины (21)**

[0323] Смесь соединения **21d** (70 мг, 154,02 мкмоль, 1 экв.) в  $\text{HCl}/\text{MeOH}$  (4 М, 2 мл, 51,94 экв.) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. ЖХ/МС показала, что соединение **21d** израсходовалось, и что наблюдался желаемый МС. Смесь концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: UniSil 120 x 30 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05%  $\text{HCl}$ )- $\text{ACN}$ ]; В%: 1%-30%, 11 мин). Соединение **21** (33,54 мг, 74,39 мкмоль, выход 48,30%, чистота согласно ЖХ/МС 100%,  $\text{HCl}$ ) было получено в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  = 8.61 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17-7.11 (m, 1H), 7.01 (br s, 1H), 6.86 (br d,  $J$  = 7,9 Гц, 1H), 6.55 (br d,  $J$  = 7.3 Гц, 1H), 6.18(d,  $J$  = 7.7 Гц, 1H), 5.84 (br s, 2H), 4.37 (d,  $J$  = 1,1 Гц, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.15-4.02 (m, 2H), 1.28 (s, 3H);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  = 8.39 (s, 1H), 7.67 (d,  $J$  = 3,7 Гц, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15 (t,  $J$  = 8,2 Гц, 1H), 6.98 (d,  $J$  = 3,7 Гц, 1H), 6.84 (d,  $J$  = 7,9 Гц,

1H), 6.57 (br d,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 6.18 (d,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 4.36 (d,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 4.12-4.01 (m, 2H), 1.27 (s, 3H); ЖХ/МС: ( $M+H^+$ ): 415,1; чистота согласно ЖХ/МС 100,00%; чистота согласно ВЭЖХ: 100,00%.

**Пример 22. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((3-(аминометил)фенокси)метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол (22)**



**Стадия 1. Получение трет-бутил-3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)бензилкарбамата (22a)**

[0324] В смесь соединения **19a** (80 мг, 235,45 мкмоль, 1 экв.) и соединения **Int-3** (57,83 мг, 259,00 мкмоль, 1,1 экв.) в толуоле (2 мл) добавляли СМВР (85,24 мг, 353,18 мкмоль, 1,5 экв.) при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub>. ЖХ/МС показала, что соединение **19a** израсходовалось, и что наблюдался желаемый МС. Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь концентрировали, и остаток растворяли в воде (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (5 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением соединения **22a** (90 мг, 165,13 мкмоль, выход 70,13%) в виде коричневого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta = 8.70$  (s, 1H), 7.45 (d,  $J = 3,7$  Гц, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 6.93-6.73 (m, 4H), 6.66 (d,  $J = 3,7$  Гц, 1H), 6.39 (d,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 4.85 (d,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 4.50 (dd,  $J = 3.6, 6,7$  Гц, 1H), 4.34-4.19 (m, 4H), 1.69 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.48-1.46 (m, 12H); ЖХ/МС: ( $M+H^+$ ): 545,1.

**Стадия 2. Получение трет-бутил-3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси) бензилкарбамата (22b)**

[0325] Смесь соединения **22a** (90 мг, 165,13 мкмоль, 1 экв.) и NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (2,73 г, 19,47 ммоль, 3 мл, 117,94 экв.) в диоксане (3 мл) перемешивали при 120°C в течение 12 ч. ЖХ/МС показала, что соединение **22a** израсходовалось, и что наблюдался желаемый МС. Смесь концентрировали с получением соединения **22b** (86 мг, неочищенное) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС: ( $M+H^+$ ): 526,2

**Стадия 3. Получение (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-**

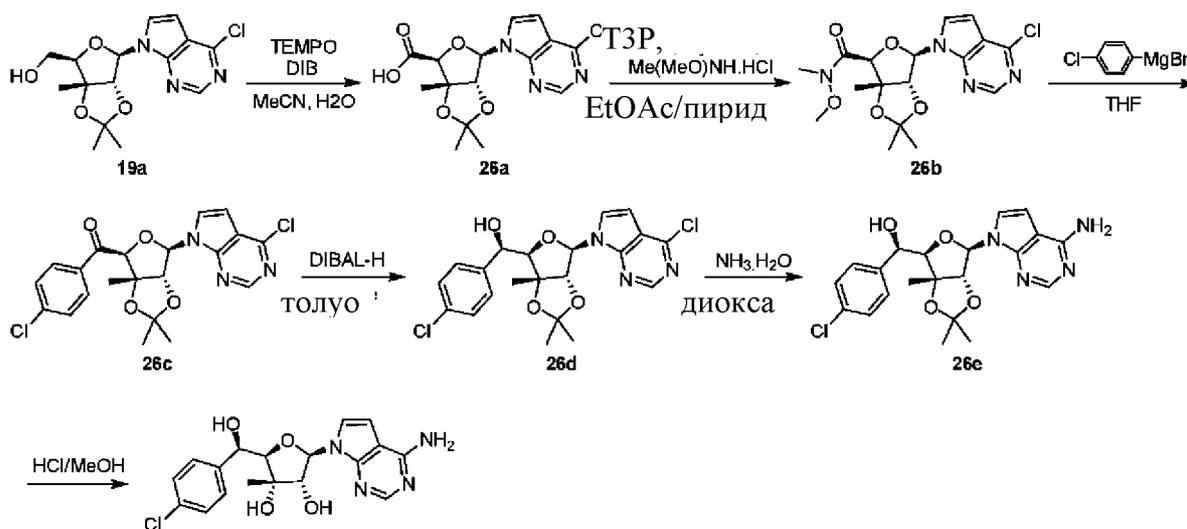
**ил)-2-((3-(аминометил)фенокс)иметил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диола (22)**

[0326] Смесь соединения **22b** (80 мг, 152,21 мкмоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (4 М, 4 мл, 105,12 экв.) перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. ЖХ/МС показала, что соединение **22b** израсходовалось, и что наблюдался желаемый МС. Смесь концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (часть на колонке UniSil 120 x 30 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 1%-15%), 11 мин, с получением HCl соли, а другую часть на колонке Agela Durashell C18 150 x 25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O)-ACN]; В%: 5%-35%, 10 мин) с получением свободного основания.

[0327] Соединение **22 (HCl соль)** (7,85 мг, 18,61 мкмоль, выход 12,22%, HCl соль, чистота согласно ЖХ/МС 100,0%) было получено в виде серого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8.39 (s, 1H), 8.33 (br s, 3H), 7.69 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 7.37 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.10-7.00 (m, 3H), 6.19 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 5.53 (br s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.39 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 4.24-4.09 (m, 3H), 4.02 (br d, J = 5,7 Гц, 2H), 1.30 (s, 3H); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) δ = 8.38 (s, 1H), 7.66 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 7.38 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.10-7.03 (m, 2H), 6.98 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 6.19 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4.38 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 4.24-4.08 (m, 3H), 4.05-3.98 (m, 2H), 1.29 (s, 3H); ЖХ/МС: (M+H<sup>+</sup>): 386,2.

[0328] Соединение **22 (свободное основание)** (21,67 мг, 55,74 мкмоль, выход 36,62%, чистота согласно ЖХ/МС 99,13%) было получено в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8.06 (s, 1H), 7.37 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 7.22 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 6.99 (br s, 3H), 6.91 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6.82 (dd, J = 2.3, 8.1 Гц, 1H), 6.60 (d, J = 3.7 Гц, 1H), 6.15 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 5.38 (br s, 1H), 5.01 (br s, 1H), 4.38 (br d, J = 7,6 Гц, 1H), 4.17-4.02 (m, 3H), 3.69 (s, 2H), 1.28 (s, 3H); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) δ = 8.05 (s, 1H), 7.35 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 7.21 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.90 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6.81 (dd, J = 2.1, 7,9 Гц, 1H), 6.59 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.14 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 4.37 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 4.16-4.01 (m, 3H), 3.65 (s, 2H), 1.26 (s, 3H); ЖХ/МС: (M+H<sup>+</sup>): 386,3.

**Пример 26. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((R)-(4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол (26)**



Пр. 26

**Стадия 1. Получение (3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоновой кислоты (26a)**

[0329] В смесь соединения **19a** (500 мг, 1,47 ммоль, 1 экв.), диацетоксидбензола (DAIB) (1,04 г, 3,24 ммоль, 2,2 экв.) в MeCN (2 мл) и H<sub>2</sub>O (2 мл) добавляли TEMPO ((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил) (46,28 мг, 294,31 мкмоль, 0,2 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. ТСХ показала, что соединение **19a** израсходовалось. Смесь концентрировали. Остаток растворяли в толуоле (10 мл). Смесь концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение **26a** (520 мг, неочищенное) было получено в виде коричневого масла. ТСХ (SiO<sub>2</sub>, этилацетат/этанол = 1/1): R<sub>f</sub> = 0,5.

**Стадия 2. Получение (3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-N-метокси-N,2,2,3a-тетраметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксамид (26b)**

[0330] В смесь соединения **26a** (520 мг, 1,47 ммоль, 1 экв.), N-метоксиметанамина (215,07 мг, 2,20 ммоль, 1,5 экв., HCl), пиридина (348,82 мг, 4,41 ммоль, 355,93 мкл, 3 экв.) в EtOAc (5 мл) добавляли ТЗР (2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана 2,4,6-триоксид) (1,87 г, 2,94 ммоль, 1,75 мл, чистота 50%, 2 экв.) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. ТСХ показала, что соединение **26a** израсходовалось. Смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (25 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат = 1/1). Соединение **26b** (450 мг, 1,13 ммоль, выход 77,15%) было получено в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,

**ХЛОРОФОРМ-d<sub>6</sub>**  $\delta$  = 8.67 (s, 1H), 8.21 (d,  $J$  = 3,7 Гц, 1H), 6.69-6.63 (m, 2H), 5.26 (s, 1H), 4.60 (d,  $J$  = 1,3 Гц, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.46 (d,  $J$  = 3,5 Гц, 6H); **ЖХ/МС**: (M+H<sup>+</sup>): 397,2; **ТСХ** (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат = 1/1): Rf = 0,6.

**Стадия 3. Получение ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(4-хлорфенил)метанола (26c)**

[0331] В смесь соединения **26b** (200 мг, 504,00 мкмоль, 1 экв.) в THF (2 мл) добавляли бром-(4-хлорфенил)магний (1 M, 1,01 мл, 2 экв.) при -10°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. ТСХ показала, что соединение **26b** израсходовалось. Смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат = 3/1). Соединение **26c** (200 мг, 446,13 мкмоль, выход 88,52%) было получено в виде бесцветного масла. **ЖХ/МС**: (M+H<sup>+</sup>): 448,1; **ТСХ** (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат = 3/1): Rf = 0,6.

**Стадия 4. Получение (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(4-хлорфенил)метанола (26d)**

[0332] В смесь соединения **26c** (200 мг, 446,13 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (2 мл) добавляли DIBAL-H (1 M, 892,26 мкл, 2 экв.) при -70°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при -70°C в течение 0,5 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. ТСХ показала, что соединение **26c** израсходовалось. Смесь гасили водой (0,5 мл), 15% раствором NaOH (0,5 мл), водой (0,5 мл), и смесь перемешивали в течение 10 мин. Смесь сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат = 3/1). Соединение **26d** (190 мг, 421,93 мкмоль, выход 94,57%) было получено в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  = 8.68 (s, 1H), 7.39-7.30 (m, 5H), 6.68 (d,  $J$  = 3,7 Гц, 1H), 6.19 (d,  $J$  = 2,6 Гц, 1H), 4.84 (d,  $J$  = 8,4 Гц, 1H), 4.72 (d,  $J$  = 2,6 Гц, 1H), 4.14 (d,  $J$  = 8,4 Гц, 1H), 2.64 (br d,  $J$  = 0,7 Гц, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.43 (s, 3H); **ТСХ** (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат = 1/1): Rf = 0,4.

**Стадия 5. Получение (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(4-хлорфенил)метанола (26e)**

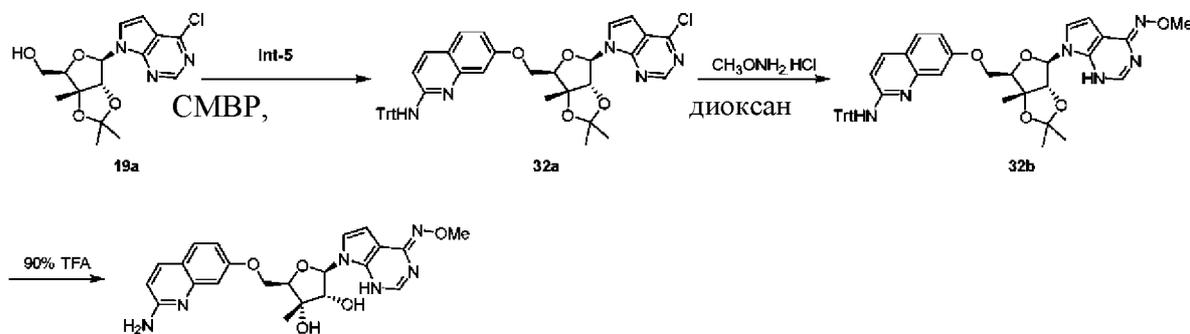
[0333] Смесь соединения **26d** (140 мг, 310,89 мкмоль, 1 экв.) в NH<sub>3</sub>•H<sub>2</sub>O (1,59 г, 11,36 ммоль, 1,75 мл, чистота 25%, 36,54 экв.) и диоксане (2 мл) перемешивали при 100°C в

течение 12 ч. ЖХ/МС показала, что соединение **26d** израсходовалось, и что наблюдался желаемый МС. Смесь концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение **26e** (133 мг, неочищенное) было получено в виде светло-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС: (M+H<sup>+</sup>): 431,1.

**Стадия 6. Получение (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((R)-(4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диола (26)**

[0334] Смесь соединения **26e** (133 мг, 308,67 мкмоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (4 M, 1,77 мл, 22,98 экв.) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. ЖХ/МС показала, что соединение **26e** израсходовалось, и что наблюдался желаемый МС. Смесь концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 x 25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O + 10 mM, NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 10%-40%, 10 мин). Соединение **26** (56,96 мг, 145,24 мкмоль, выход 47,05%, чистота согласно ЖХ/МС 99,65%) было получено в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8.04 (s, 1H), 7.45-7.37 (m, 3H), 7.31 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7.08 (br s, 2H), 6.63-6.55 (m, 2H), 5.84 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 5.24 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 4.87-4.79 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.43 (br t, J = 7,5 Гц, 1H), 4.06 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 1.15 (s, 3H); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) δ = 8.02 (s, 1H), 7.43-7.26 (m, 5H), 6.58 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5.82 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 4.79 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 4.39 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4.06 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 1.13 (s, 3H); ЖХ/МС: (M+H<sup>+</sup>): 391,0; чистота согласно ЖХ/МС 99,65%; чистота согласно ВЭЖХ: 100,00%.

**Пример 32. 7-(((2R,3R,4S,5R)-5-(((2-аминохинолин-7-ил)окси)метил)-3,4-дигидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4(7H)-она O-метилоксим (32)**



Пр. 32

**Стадия 1. Получение 7-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)-N-тримитилхинолин-2-амин (32a)**

**[0335]** В раствор соединения **19a** (150 мг, 441,47 мкмоль, 1 экв.) и соединения **Int-5** (230 мг, 571,45 мкмоль, 1,29 экв.) в толуоле (3 мл) добавляли 2-(трибутилфосфанилиден)ацетонитрил (213,10 мг, 882,94 мкмоль, 2 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub> при 25°C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. ЖХ/МС показала, что соединения **19a** не осталось. Несколько новых пиков было показано на ЖХ/МС, и было обнаружено целевое соединение **32a**. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат = 3:1) и на основе ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 3:1, R<sub>f</sub> = 0,37). Соединение **32a** (0,13 г, неочищенное) было получено в виде желтого твердого вещества. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) R<sub>f</sub> = 0,37; ЖХ/МС: (M+H<sup>+</sup>): 724,2.

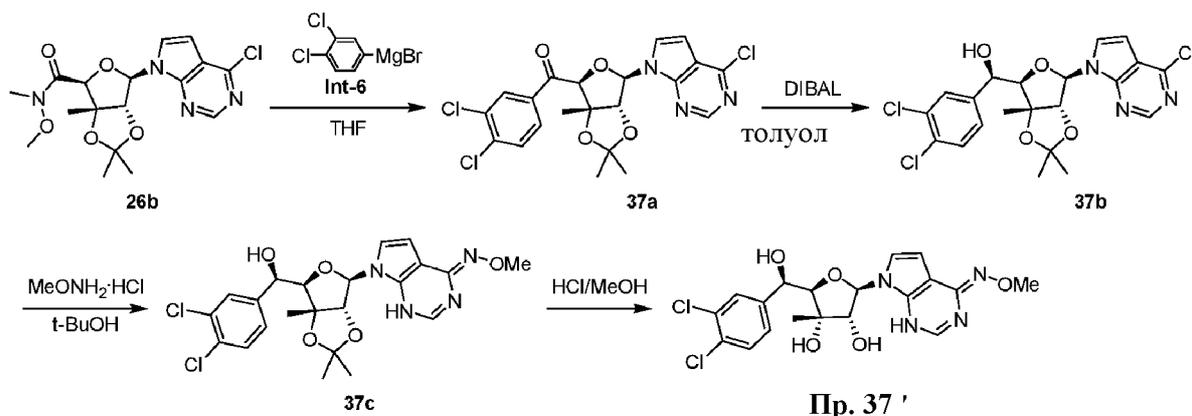
**Стадия 2. Получение 7-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2,6a-триметил-6-(((2-третиламино)хинолин-7-ил)окси)метил)тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4(7H)-она O-метилоксима (32b)**

**[0336]** В раствор соединения **32a** (120 мг, 165,69 мкмоль, 1 экв.) в t-BuOH (2 мл) добавляли O-метилгидроксиламина гидрохлорид (110,70 мг, 1,33 ммоль, 100,64 мкл, 8 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. ЖХ/МС показала, что соединение **32a** почти израсходовалось. Несколько новых пиков было показано на ЖХ/МС, и было обнаружено целевое соединение **32b**. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. К остатку добавляли водн. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали DCM (5 мл x 2) и EtOAc (5 мл x 2). Органический слой промывали рассолом (10 мл x 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат = 2:3, R<sub>f</sub> = 0,57) и на основе ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 2:3 R<sub>f</sub> = 0,57). Соединение **32b** (0,1 г, 134,67 мкмоль, выход 81,28%, чистота 98,96%) было получено в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС1: (M+H<sup>+</sup>): 735,2; ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 2:3) R<sub>f</sub> = 0,57; ЖХ/МС2: (M+H<sup>+</sup>): 735,5. Чистота согласно ЖХ/МС 98,96%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 7.35-7.44 (m, 6.6 H), 7.28-7.33 (m, 3.6 H), 7.19-7.26 (m, 3H), 7.01 (br s, 0.7 H), 6.83-6.91 (m, 1H), 6.66 (br d, J = 3.67 Гц, 0.4 H), 6.39-6.52 (m, 1.5 H), 6.25 (s, 0.4 H), 6.04 (d, J = 8.93 Гц, 0.7 H), 4.81 (s, 0.4 H), 4.66 (s, 0.4 H), 4.42-4.58 (m, 0.9 H), 4.18-4.39 (m, 1.8 H), 3.88 (d, J = 5.62 Гц, 2.4 H), 1.52 -1.73 (m, 4.7 H), 1.44 (br d, J = 5,75 Гц, 3H), 0.80-0.93 (m, 1H).

**Стадия 3. Получение 7-((2R,3R,4S,5R)-5-(((2-аминохинолин-7-ил)окси)метил)-3,4-дигидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4(7H)-она O-метилоксима (32)**

[0337] В раствор соединения **32b** (0,1 г, 13,08 мкмоль, 1 экв.) добавляли TFA (1,54 г, 12,16 ммоль, 1 мл, чистота 90%, 89,32 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. ЖХ/МС показала, что соединение **32b** израсходовалось полностью, и что был обнаружен один главный пик целевого продукта соединения **32**. В реакционную смесь добавляли NH<sub>3</sub>•H<sub>2</sub>O, доводили до pH около 8 и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (основные условия, колонка: Waters Xbridge 150 x 25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O + 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 5%-35%, 10 мин). Соединение **32** (8,59 мг, 18,25 мкмоль, выход 13,41%, чистота согласно ЖХ/МС 96,15%) было получено в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 7.79 (d, J = 8.77 Гц, 0.6 H), 7.54 (d, J = 9.21 Гц, 0.7 H), 7.48 (s, 0.4 H), 7.21 (d, J = 3.51 Гц, 0.4 H), 6.92 (br d, J = 7.45 Гц, 0.6 H), 6.81-6.89 (m, 0.6 H), 6.56-6.62 (m, 0.9 H), 6.33 (s, 1.5 H), 6.25 (d, J = 3,07 Гц, 0.6 H), 6.00 (d, J = 8.33 Гц, 0.4 H), 5.41 (br d, J = 6.58 Гц, 0.6 H), 4.99-5.06 (m, 0.5 H), 4.33 (t, J = 7.89 Гц, 0.4 H), 4.10-4.24 (m, 2.2 H), 3.71 (s, 2.2 H), 3.32 (br s, 1.1 H), 1.23-1.34 (m, 3H); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) δ = 7.82 (s, 0.3 H), 7.80 (s, 0.3 H), 7.56 (d, J = 9.21 Гц, 0.7 H), 7.51 (s, 0.4 H), 7.19 (d, J = 3,07 Гц, 0.4 H), 6.90-6.94 (m, 0.7 H), 6.84-6.90 (m, 0.7 H), 6.62 (s, 0.3 H), 6.57-6.60 (m, 0.6 H), 6.27 (d, J = 3,07 Гц, 0.5 H), 5.99 (d, J = 7.89 Гц, 0.4 H), 4.33 (d, J = 7.89 Гц, 0.5 H), 4.18 (br s, 0.8 H), 4.14 (br s, 1.1 H), 4.09-4.13 (m, 0.5 H), 1.24-1.30 (m, 3H); ЖХ/МС1: (M+H<sup>+</sup>): 453,2; ЖХ/МС: (M+H<sup>+</sup>): 453,3; чистота согласно ЖХ/МС 96,15%; чистота согласно ВЭЖХ: 100,00%.

**Пример 37.** 7-((2R,3R,4S,5R)-5-((R)-(3,4-дихлорфенил)(гидрокси)метил)-3,4-дигидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4(7H)-она O-метилоксим (**37**)



**Стадия 1.** Получение ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(3,4-

**дихлорфенил)метанона (37a)**

[0338] В раствор соединения **26b** (1 г, 2,52 ммоль, 1 экв.) в THF (15 мл) добавляли соединение **Int-6** (1 М, 10,08 мл, 4 экв.) при  $-10^{\circ}\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 5 мин. ТСХ показала, что соединение **26b** израсходовалось полностью, и что образовалось много новых пятен. Реакционная смесь была чистой согласно ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 3:1,  $R_f = 0,48$ ). В раствор добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (15 мл) и экстрагировали DCM (10 мл x 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл x 2), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 15/1) и на основе ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 3:1,  $R_f = 0,48$ ). Соединение **37a** (660 мг, 1,27 ммоль, выход 50,42%, чистота согласно ЖХ/МС 92,94%) было получено в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*)  $\delta = 8.64-8.73$  (m, 1H), 8.28 (d,  $J = 2.19$  Гц, 1H), 7.99 (dd,  $J = 8.33, 2.19$  Гц, 1H), 7.89 (d,  $J = 3,95$  Гц, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.33$  Гц, 1H), 6.72 (d,  $J = 3,95$  Гц, 1H), 6.59 (d,  $J = 1.32$  Гц, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.70 (d,  $J = 1.32$  Гц, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.36 (s, 3H); ЖХ/МС: (M+H<sup>+</sup>): 483,9, чистота согласно ЖХ/МС 92,94%; ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 3:1)  $R_f = 0,48$ .

**Стадия 2. Получение (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(3,4-дихлорфенил)метанола (37b)**

[0339] В раствор соединения **37a** (660 мг, 1,37 ммоль, 1 экв.) в толуоле (10 мл) добавляли DIBAL-H (1 М, 2,73 мл, 2 экв.) при  $-70^{\circ}\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при  $-70^{\circ}\text{C}$  в течение 5 мин. ТСХ показала, что соединение **37a** израсходовалось полностью, и что образовалось одно новое пятно. Реакционная смесь была чистой согласно ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 3:1  $R_f = 0,30$ ). В реакционный раствор добавляли насыщенный водный раствор сегнетовой соли (30 мл) и МТВЕ (20 мл), перемешивали при  $25^{\circ}\text{C}$  в течение 0,5 ч и экстрагировали МТВЕ (10 мл x 4), промывали рассолом (10 мл x 2), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 1/1) и на основе ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 3:1  $R_f = 0,30$ ). Соединение **37b** (310 мг, 513,06 мкмоль, выход 37,53%, чистота согласно ЖХ/МС 80,23%) было получено в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*)  $\delta = 8.67$  (s, 1H), 7.52 (d,  $J = 1,75$  Гц, 1H), 7.40 (d,  $J = 8.33$  Гц, 1H), 7.31 (d,  $J = 3.51$  Гц, 1H), 7.22 (dd,  $J = 8.33, 1,75$  Гц, 1H), 6.69 (d,  $J =$

3,95 Гц, 1H), 6.17 (d,  $J = 2.63$  Гц, 1H), 4.83 (d,  $J = 8.33$  Гц, 1H), 4.76 (d,  $J = 2.63$  Гц, 1H), 4.05-4.18 (m, 1H), 2.94 (br s, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.43 (s, 3H); ЖХ/МС: (M+H<sup>+</sup>): 484,3. Чистота согласно ЖХ/МС 80,23%; ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) R<sub>f</sub> = 0,30.

**Стадия 3. Получение 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((R)-(3,4-дихлорфенил)-(гидрокси)метил)-2,2,6a-триметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4(7H)-она O-метилоксима (37c)**

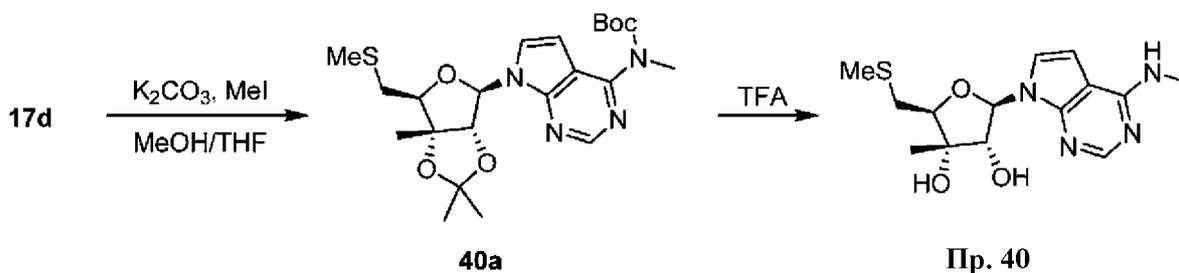
[0340] В раствор соединения **37b** (0,1 г, 206,29 мкмоль, 1 экв.) в t-BuOH (1 мл) добавляли O-метилгидроксиламина гидрохлорид (137,83 мг, 1,65 ммоль, 125,30 мкл, 8 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub> при 25°C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. ЖХ/МС показала, что соединения **37b** не осталось. Несколько новых пиков было показано на ЖХ/МС, и было обнаружено целевое соединение. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Соединение **37c** (100 мг, неочищенное) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки в виде розового твердого вещества. ЖХ/МС: (M+H<sup>+</sup>): 495,4.

**Стадия 4. Получение 7-((2R,3R,4S,5R)-5-((R)-(3,4-дихлорфенил)(гидрокси)-метил)-3,4-дигидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4(7H)-она O-метилоксима (37)**

[0341] В раствор соединения **37c** (100,00 мг, 201,88 мкмоль, 1 экв.) добавляли HCl/MeOH (4 M, 5 мл, 99,07 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 10 мин. ЖХ/МС показала, что соединение **1b** израсходовалось полностью, и что был обнаружен один главный пик с желаемым МС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя при 25°C. К остатку добавляли NH<sub>3</sub>•H<sub>2</sub>O для доведения pH до примерно 8. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (основные условия, колонка: Waters Xbridge 150 x 25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O + 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 10%-40%, 10 мин). Соединение **37** (18,03 мг, 39,00 мкмоль, выход 19,32%, чистота согласно ЖХ/МС 98,48%) было получено в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10.93 (br s, 0.6 H), 10.64 (br s, 0.4 H), 7.43-7.63 (m, 3H), 7.31-7.40 (m, 1H), 7.28 (br s, 0.6 H), 6.57 (br s, 0.3 H), 6.24 (br s, 1H), 5.97 (br s, 1H), 5.78 (br d,  $J = 8.33$  Гц, 0.6 H), 5.30 (br s, 1H), 4.78-4.88 (m, 1.3 H), 4.74 (br s, 0.6 H), 4.40 (br s, 0.4 H), 4.27 (br s, 0.6 H), 3.97 (br d,  $J = 6.58$  Гц, 0.3 H), 3.89 (br d,  $J = 7,02$  Гц, 0.5 H), 3.65-3.79 (m, 3H), 1.24 (br s, 3H); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) δ = 7.51 (br d,  $J = 19.73$  Гц, 2.5 H), 7.28-7.39 (m, 1H), 7.23 (br s, 0.6 H), 6.57 (br s, 0.3 H), 6.26 (br s, 0.5 H), 5.92 (br s, 0.2 H), 5.75 (br d,  $J = 8.33$  Гц, 0.5 H), 4.67 -4.81 (m, 0.8 H), 4.39 (br s, 0.3 H),

4.25-4.26 (m, 0.5 H), 3.96 (br s, 0.5 H), 3.89 (br d,  $J = 7,45$  Гц, 0.8 H), 1.22 (br s, 3H); ЖХ/МС: (M+H<sup>+</sup>): 455,1. Чистота согласно ЖХ/МС 98,48%; чистота согласно ВЭЖХ: 98,50%.

**Пример 40. (2S,3S,4R,5R)-3-метил-5-(4-(метиламино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((метилтио)метил)тетрагидрофуран-3,4-диол (40)**



**Стадия 1. Получение трет-бутил-метил(7-((3aR,4R,6S,6aS)-2,2,6a-триметил-6-((метилтио)метил)тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)карбамата (40a)**

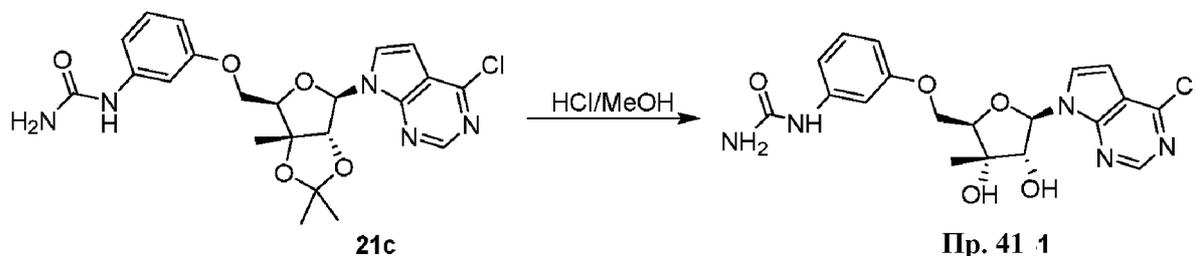
[0342] В раствор соединения **17d** в MeOH (1 мл) и THF (1 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (95,53 мг, 691,23 мкмоль, 2 экв.) и MeI (245,28 мг, 1,73 ммоль, 107,58 мкл, 5 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. ЖХ/МС показала, что соединение **17d** израсходовалось полностью, и что был обнаружен один главный пик с желаемым МС. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат = 3:1). Неочищенный продукт соединения **40a** (60 мг, неочищенное) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки в виде желтого масла. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) R<sub>f</sub> = 0,24.

**Стадия 2. Получение (2S,3S,4R,5R)-3-метил-5-(4-(метиламино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((метилтио)метил)тетрагидрофуран-3,4-диола (40)**

[0343] Раствор соединения **40a** (103,11 мг, 221,95 мкмоль, 1 экв.) в TFA (3,08 г, 24,31 ммоль, 2,00 мл, чистота 90%, 109,53 экв.), смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. ЖХ/МС показала, что соединение **40a** израсходовалось полностью, и что был обнаружен один главный пик с желаемым МС. Реакционную смесь концентрировали в вакууме при 25°C. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ. Соединение **40** (6,78 мг, 19,77 мкмоль, выход 8,91%, чистота 94,59%) было получено в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8.15 (s, 1H), 7.47 (br s, 1H), 7.35 (br s, 1H), 6.60 (br s, 1H), 6.02 (br d,  $J = 7,7$  Гц, 1H), 5.32 (br d,  $J = 6,6$  Гц, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.30 (br t,  $J = 6,6$  Гц, 1H), 3.93 (br s, 1H), 2.95 (br s, 3H), 2.83-2.70 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.22 (s, 3H); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) δ = 8.13 (s, 1H), 7.33 (d,  $J = 3,7$  Гц, 1H), 6.59 (d,  $J = 3,7$  Гц, 1H), 6.01 (d,  $J =$

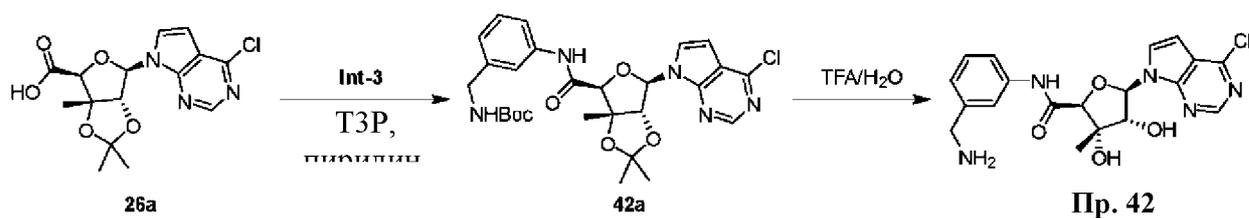
7,7 Гц, 1H), 4.28 (d,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 3.92 (dd,  $J = 4.2, 8,8$  Гц, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.80-2.67 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.21 (s, 3H); ЖХ/МС: ( $M+H^+$ ): 325,1.

**Пример 41.** 1-(3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3,4-дигидрокси-3-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)фенил)мочевина (41)



[0344] Смесь соединения **21c** (50 мг, 105,51 мкмоль, 1 экв.) в TFA (1 мл) и H<sub>2</sub>O (0,2 мл) перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. ЖХ/МС показала, что соединение **21c** израсходовалось, и что наблюдался желаемый МС. Смесь концентрировали. Остаток растворяли в насыщенном водном растворе NaHCO<sub>3</sub> (10 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (5 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 x 25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; В%: 5%-30%, 11 мин). Соединение **41** (11,81 мг, 27,22 мкмоль, выход 25,80%, чистота согласно ЖХ/МС 100%, свободное основание) было получено в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 8.69$  (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.95 (d,  $J = 3,8$  Гц, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.14 (t,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 6.88 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 6.77 (d,  $J = 3,8$  Гц, 1H), 6.56 (dd,  $J = 2.1, 8,2$  Гц, 1H), 6.28 (d,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 5.85 (s, 2H), 5.54 (br s, 1H), 5.13 (br s, 1H), 4.45 (br d,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 4.24-4.02 (m, 3H), 1.29 (s, 3H); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 8.66$  (s, 1H), 7.89 (d,  $J = 3,9$  Гц, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.15 (t,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 6.85 (d,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 6.76 (d,  $J = 3,8$  Гц, 1H), 6.57 (dd,  $J = 2.2, 8,2$  Гц, 1H), 6.26 (d,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 4.43 (d,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 4.21-4.16(m, 1H), 4.14-4.02 (m, 2H), 1.27 (s,3H); ЖХ/МС: ( $M+H^+$ ): 434,2; чистота согласно ЖХ/МС 100,00%; чистота согласно ВЭЖХ: 100,00%.

**Пример 42.** (2S,3S,4R,5R)-N-(3-(аминометил)фенил)-5-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3,4-дигидрокси-3-метилтетрагидрофуран-2-карбоксамид (42)



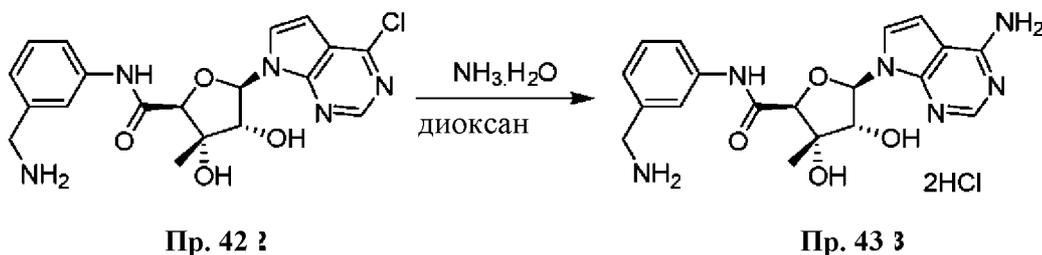
**Стадия 1. Получение *трет*-бутил-3-((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксамидо)бензилкарбамата (42a)**

[0345] В смесь соединения **26a** (300 мг, 848,04 мкмоль, 1 экв.), соединения **Int-3** (282,76 мг, 1,27 ммоль, 1,5 экв.) и пиридина (201,24 мг, 2,54 ммоль, 205,35 мкл, 3 экв.) в EtOAc (3 мл) добавляли ТЗР (2,16 г, 3,39 ммоль, 2,02 мл, чистота 50%, 4 экв.) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. ТСХ показала, что соединение **26a** израсходовалось. Смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат = 1/1). Соединение **42a** (360 мг, 645,13 мкмоль, выход 76,07%) было получено в виде коричневого твердого вещества. ТСХ (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат = 1/1): R<sub>f</sub> = 0,6; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ = 8.70 (s, 1H), 8.50-8.37 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.07 (br d, J = 7,6 Гц, 1H), 6.76 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.28 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 4.88 (br d, J = 2,8 Гц, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.29 (br d, J = 5,5 Гц, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.45 (s, 12H).

**Стадия 2. Получение (2S,3S,4R,5R)-N-(3-(аминометил)фенил)-5-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3,4-дигидрокси-3-метилтетрагидрофуран-2-карбоксамид (42)**

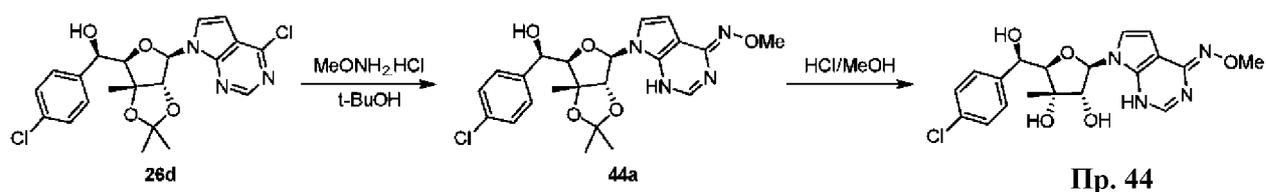
[0346] Смесь соединения **42a** (100 мг, 179,20 мкмоль, 1 экв.) в TFA (2 мл) и H<sub>2</sub>O (0,2 мл) перемешивали при 25°C в течение 12 ч. ЖХ/МС показала, что соединение **42a** израсходовалось, и что наблюдался желаемый МС. Смесь гасили насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> до pH = 8-9. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 x 25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH<sub>3</sub>•H<sub>2</sub>O)-ACN]; V%: 1%-30%, 10 мин). Соединение **42** (22,04 мг, 58,56 мкмоль, выход 32,68%, чистота согласно ЖХ/МС 97,87%) было получено в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 10.41 (s, 1H), 8.71-8.66 (m, 1H), 8.44 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58-7.45 (m, 1H), 7.28 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7.09 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6.84 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6.41 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 5.73-5.44 (m, 2H), 4.56 (s, 1H), 4.40 (br d, J = 7,5 Гц, 1H), 3.72 (s, 2H), 1.24 (s, 3H); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 8.66 (s, 1H), 8.37 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (br d, J = 8,2 Гц, 1H), 7.29 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7.10 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.82 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.38 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.40 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 1.22 (s, 3H); ЖХ/МС: (M+H<sup>+</sup>): 418,0; чистота согласно ЖХ/МС: 97,87%; чистота согласно ВЭЖХ: 99,08%.

**Пример 43. (2S,3S,4R,5R)-N-(3-(аминометил)фенил)-5-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3,4-дигидрокси-3-метилтетрагидрофуран-2-карбоксамид (43)**



[0347] В смесь соединения **42** (89 мг, 213,00 мкмоль, 1 экв.) в насыщенном растворе  $\text{NaHCO}_3$  (5 мл) и диоксане (2 мл) добавляли  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (1,82 г, 12,98 ммоль, 2 мл, чистота 25%, 60,95 экв.) при 25°C. Смесь перемешивали при 67°C в течение 12 ч. ЖХ/МС показала, что соединение **42** израсходовалось, и что наблюдался желаемый МС. Смесь концентрировали. Остаток растворяли в MeCN (10 мл), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: UniSil 120 x 30 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 1%-15%, 11 мин). Соединение **43** (12,61 мг, 26,21 мкмоль, выход 12,31%, чистота согласно ЖХ/МС 97,98%, 2HCl) было получено в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 10.66 (s, 1H), 8.49-8.32 (m, 5H), 8.16 (d,  $J$  = 3,7 Гц, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.58 (br d,  $J$  = 8,2 Гц, 1H), 7.41 (t,  $J$  = 7,8 Гц, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.09 (d,  $J$  = 3,7 Гц, 1H), 6.29 (d,  $J$  = 7,9 Гц, 1H), 5.92-5.28 (m, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.36 (d,  $J$  = 7,9 Гц, 1H), 4.05-3.98 (m, 2H), 3.85 (s, 1H), 1.23 (s, 3H);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  = 10.65 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.13 (d,  $J$  = 3,8 Гц, 1H), 7.77 (d,  $J$  = 1,7 Гц, 1H), 7.57 (br d,  $J$  = 8,1 Гц, 1H), 7.41 (t,  $J$  = 7,9 Гц, 1H), 7.22 (d,  $J$  = 7,8 Гц, 1H), 7.02 (d,  $J$  = 3,7 Гц, 1H), 6.28 (d,  $J$  = 7,9 Гц, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.35 (d,  $J$  = 7,9 Гц, 1H), 4.01 (s, 2H), 1.23 (s, 3H); ЖХ/МС: ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 399,1; чистота согласно ЖХ/МС 97,98%; чистота согласно ВЭЖХ: 98,57%.

**Пример 44. 7-((2R,3R,4S,5R)-5-((R)-(4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-3,4-дигидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4(7Н)-она О-метилоксим (44)**



**Стадия 1. Получение 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((R)-(4-хлорфенил)-(гидрокси)метил)-2,2,6a-триметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1Н-**

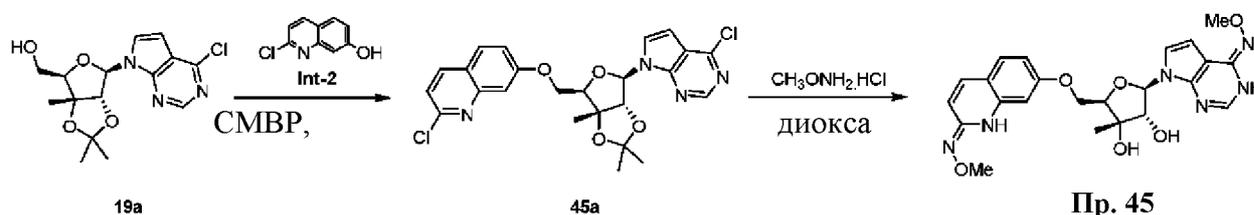
**пирроло[2,3-d]пиримидин-4(7H)-она О-метилоксима (44a)**

[0348] Смесь соединения **26d** (130 мг, 288,69 мкмоль, 1 экв.) и О-метилгидроксиламина гидрохлорида (192,88 мг, 2,31 ммоль, 175,35 мкл, 8 экв.) в *t*-BuOH (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч. ЖХ/МС показала, что соединение **26d** израсходовалось, и что наблюдался желаемый МС. Смесь концентрировали. Соединение **44a** (133 мг, 288,56 мкмоль, выход 99,96%) было получено в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС: (M+H<sup>+</sup>): 461,1.

**Стадия 2. Получение 7-((2R,3R,4S,5R)-5-((R)-(4-хлорфенил)-(гидрокси)метил)-3,4-дигидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4(7H)-она О-метилоксима (44)**

[0349] Смесь соединения **44a** (133,00 мг, 288,56 мкмоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (4 M, 2,00 мл, 27,72 экв.) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. ЖХ/МС показала, что соединение **44a** израсходовалось. Смесь концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 x 25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O + 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 10%-40%, 10 мин). Соединение **44** (28,44 мг, 65,98 мкмоль, выход 22,87%, чистота согласно ЖХ/МС 97,6%) было получено в виде не совсем белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 11.13-10.34 (m, 1H), 8.12 (br s, 0.2H), 7.59-7.20 (m, 5H), 6.58 (br d, *J* = 3,1 Гц, 0.3H), 6.31-6.10 (m, 0.8H), 6.03-5.70 (m, 1H), 5.34-5.17 (m, 1H), 4.85-4.70 (m, 2H), 4.39 (br s, 0.3H), 4.26 (br t, *J* = 7,5 Гц, 0.5H), 4.02 (br d, *J* = 6,4 Гц, 0.4H), 3.95 (br d, *J* = 6,8 Гц, 0.6H), 3.78-3.70 (m, 3H), 1.30-1.17 (m, 3H); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) δ = 8.08 (br s, 0.2H), 7.54-7.12 (m, 5H), 6.57 (d, *J* = 3,5 Гц, 0.3H), 6.27 (d, *J* = 3,4 Гц, 0.5H), 5.91 (br d, *J* = 8,2 Гц, 0.3H), 5.74 (d, *J* = 8,2 Гц, 0.5H), 4.81-4.63 (m, 1H), 4.35 (br d, *J* = 8,3 Гц, 0.3H), 4.23 (d, *J* = 8,1 Гц, 0.6H), 4.03 (br d, *J* = 6,2 Гц, 0.3H), 3.96 (d, *J* = 7,0 Гц, 0.5H), 3.77-3.64 (m, 3H), 1.19 (s, 3H); ЖХ/МС: (M+H<sup>+</sup>): 421,1; чистота согласно ЖХ/МС 97,64%; чистота согласно ВЭЖХ: 98,24%.

**Пример 45. 7-(((2R,3S,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-(4-(метоксиимино)-3H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7(4H)-ил)-3-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)хинолин-2(1H)-она О-метилоксим (45)**



**Стадия 1. Получение 2-хлор-7-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)хинолина (45a)**

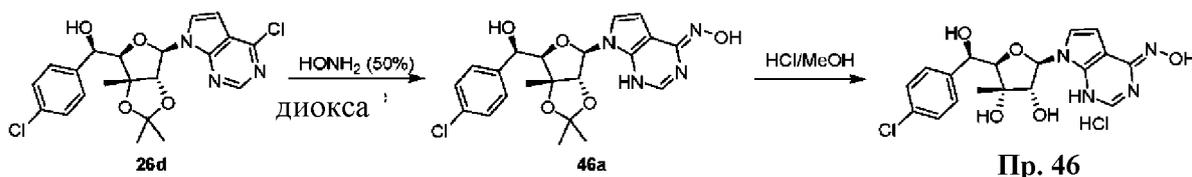
[0350] В раствор соединения **19a** (0,2 г, 588,63 мкмоль, 1 экв.) и соединения **Int-2** (158,58 мг, 882,94 мкмоль, 1,5 экв.) в толуоле (4 мл) добавляли 2-(трибутилфосфанилиден)ацетонитрил (284,13 мг, 1,18 ммоль, 2 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub> при 25°C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 10 ч. ЖХ/МС показала, что соединения **19a** не осталось. Несколько новых пиков было показано на ЖХ/МС и было обнаружено целевое соединение. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат = 3:1) и на основе ТСХ (Пластина 1 петролейный эфир/этилацетат = 3:1 Rf = 0,21). Соединение **45a** (220 мг, неочищенное) было получено в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС: (M+H<sup>+</sup>): 501,1; ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) Rf = 0,21.

**Стадия 2. Получение 7-(((2R,3S,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-(4-(метоксиимино)-3H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7(4H)-ил)-3-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)хинолин-2(1H)-она O-метилоксима (45)**

[0351] В раствор соединения **45a** (0,22 г, 438,81 мкмоль, 1 экв.) в t-BuOH (1 мл) добавляли O-метилгидроксиламина гидрохлорид (293,18 мг, 3,51 ммоль, 266,53 мкл, 8 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub> при 25°C. Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. ЖХ/МС показала, что соединение **1c** израсходовалось полностью, и что был обнаружен один главный пик с желаемым МС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток добавляли насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали DCM (5 мл x 2) и EtOAc (5 мл x 2). Органический слой промывали рассолом (10 мл x 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (основные условия, колонка: YMC-Actus Triart C18 100 x 30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (0,04% NH<sub>3</sub>•H<sub>2</sub>O 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN В%: 20% -40%, 12 мин). Соединение **45** (57,41 мг, 114,87 мкмоль, выход 26,18%, чистота согласно ЖХ/МС 96,54%) было получено в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10.91 (br s, 0.6 H), 10.55 (s, 0.3 H), 9.84 (s, 1H), 7.46 (d, J = 3.51 Гц, 0.7 H), 7.16-7.26 (m, 0.8 H), 7.13 (d, J = 3.51 Гц, 0.5 H), 6.93-7.05(m, 1.8 H), 6.48-6.62 (m, 1.1 H), 6.23 (d, J = 3.51 Гц, 0.7 H), 5.90-6.11 (m, 1.3 H), 5.31-5.46 (m, 1H), 4.92-5.07 (m, 1H), 4.22-4.43 (m, 1H), 3.96-4.16 (m, 2.6 H), 3.70 (d, J = 10,09 Гц, 5.5 H), 3.28 (br s, 1H), 1.17-1.30 (m, 3H); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) δ = 7.51 (s, 0.5 H), 7.23-7.25 (m, 0.4 H), 7.20-7.23 (m, 0.6 H), 7.13 (d, J =

3.51 Гц, 0.6 Н), 7.06 (s, 0.4 Н), 7.04 (s, 0.5 Н), 6.93-6.98 (m, 1Н), 6.55-6.62 (m, 1.2 Н), 6.28 (d,  $J = 3.51$  Гц, 0.5 Н), 6.09 (s, 0.4 Н), 6.07 (s, 0.4 Н), 5.96 (d,  $J = 7.89$  Гц, 0.5 Н), 4.27 (d,  $J = 7.89$  Гц, 0.6 Н), 3.99-4.17 (m, 2.7 Н), 3.75 (s, 1.6 Н), 3.69-3.72 (m, 4 Н), 3.68 (s, 2Н), 1.19-1.29 (m, 3Н); **ЖХ/МС**: ( $M+H^+$ ): 483,3. чистота согласно ЖХ/МС 96,54%; чистота согласно ВЭЖХ: 100,00%.

**Пример 46.** 7-((2R,3R,4S,5R)-5-((R)-(4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-3,4-дигидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4(7Н)-она оксима гидрохлорид (46)



**Стадия 1.** Получение (Z)-7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((R)-(4-хлорфенил)-(гидрокси)метил)-2,2,6a-триметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4(7Н)-она оксима (46a)

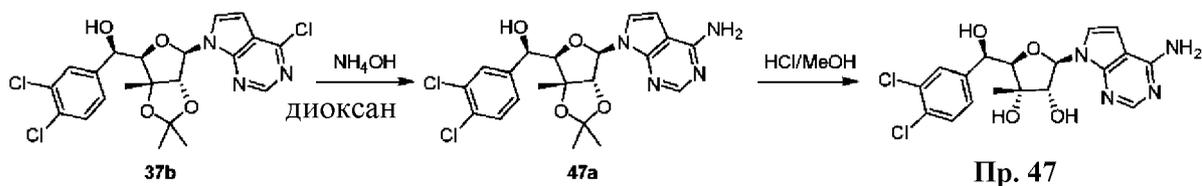
[0352] Смесь соединения **26d** (80 мг, 177,65 мкмоль, 1 экв.) и гидросиламина (11,74 мг, 177,65 мкмоль, 2 мл, чистота 50%, 1 экв.) в диоксане (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 12 ч. ЖХ/МС показала, что соединение **26d** израсходовалось, и что наблюдался желаемый МС. Смесь концентрировали. Соединение **46a** (79 мг, неочищенное) было получено в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. **ЖХ/МС**: ( $M+H^+$ ): 447,1.

**Стадия 2.** Получение (Z)-7-((2R,3R,4S,5R)-5-((R)-(4-хлорфенил)-(гидрокси)метил)-3,4-дигидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4(7Н)-она оксима гидрохлорида (46)

[0353] Смесь соединения **46a** (79,00 мг, 176,78 мкмоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (4 М, 2 мл, 45,25 экв.) перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. ЖХ/МС показала, что соединение **1f** израсходовалось, и что наблюдался желаемый МС. Смесь концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: UniSil 120 x 30 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 5%-30%, 11 мин). Соединение **46** (17,12 мг, 38,08 мкмоль, выход 21,54%, чистота согласно ЖХ/МС 98,587%, HCl) было получено в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H ЯМР}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 10.99$  (br s, 1Н), 8.26 (s, 1Н), 7.83 (brd,  $J = 3,1$  Гц, 1Н), 7.42-7.35 (m, 2Н), 7.33-7.26 (m, 2Н), 6.87 (br s, 1Н), 6.01 (d,  $J = 8,1$  Гц, 1Н), 4.77 (d,  $J = 7,6$  Гц, 1Н), 4.32 (d,  $J = 8,1$  Гц, 1Н), 3.98 (d,  $J = 7,6$  Гц, 1Н), 1.32- 1.19 (m, 3Н);  $^1\text{H ЯМР}$  (400 МГц, DMSO- $d_6 + D_2O$ )  $\delta = 8.28$  (s, 1Н), 7.79 (d,  $J = 3,7$  Гц, 1Н), 7.41-7.25 (m, 4Н), 6.82

(d,  $J = 3,7$  Гц, 1H), 6.01 (d,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 4.74 (d,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 4.30 (d,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 3.99 (d,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 1.30-1.19 (m, 3H); ЖХ/МС: (M+H<sup>+</sup>): 407,1; чистота согласно ЖХ/МС 98,59%; чистота согласно ВЭЖХ: 99,35%.

**Пример 47. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((R)-(3,4-дихлорфенил)(гидрокси)метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол (47)**



**Стадия 1. Получение (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(3,4-дихлорфенил)метанола (47a)**

[0354] В раствор соединения 37b (90 мг, 185,66 мкмоль, 1 экв.) в диоксане (5 мл) добавляли NH<sub>3</sub>•H<sub>2</sub>O (26,03 мг, 185,66 мкмоль, 28,60 мкл, чистота 25%, 1 экв.) при 25°C. Смесь герметично закрывали и перемешивали при 100°C в течение 12 ч (30 фунт/кв.дюйм). ЖХ/МС показала, что соединение 37b израсходовалось полностью, и что был обнаружен один главный пик целевого продукта. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Соединение 47a (80 мг, неочищенное) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки в виде желтого твердого вещества.

**Стадия 2. Получение (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((R)-(3,4-дихлорфенил)(гидрокси)метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диола (47)**

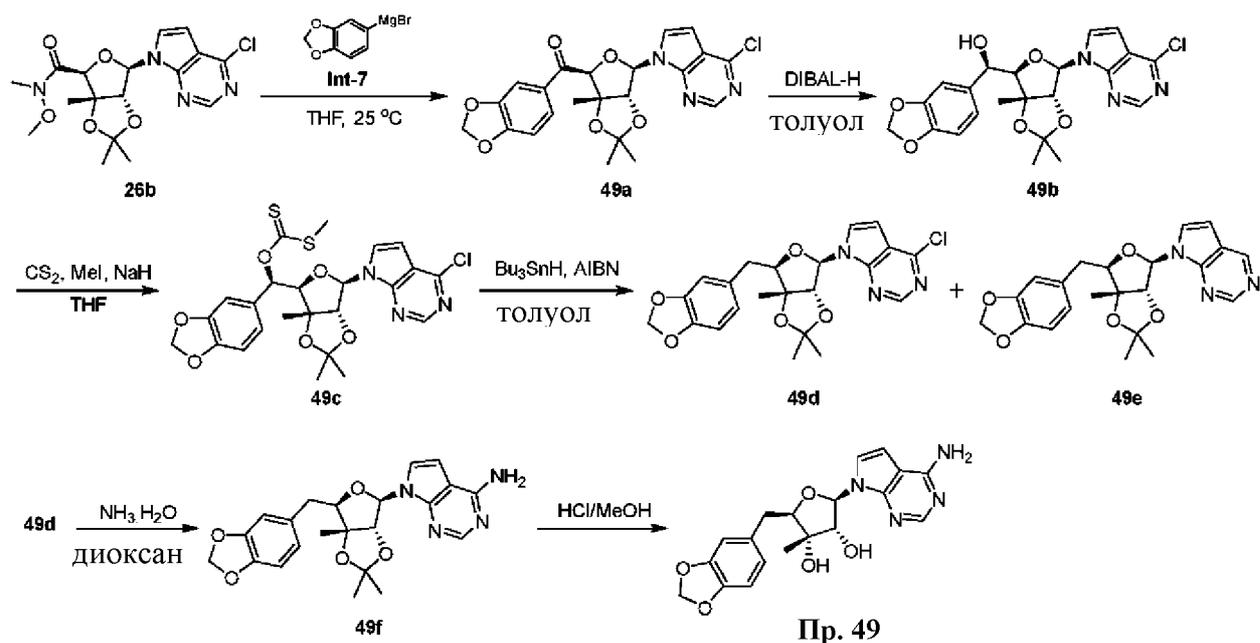
[0355] В раствор соединения 47a (80 мг, 171,92 мкмоль, 1 экв.) добавляли HCl/MeOH (4 M, 4,26 мл, 99,07 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 10 мин. ЖХ/МС показала, что соединения 47a не осталось. Несколько новых пиков было показано на ЖХ/МС, и было обнаружено целевое соединение. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. К остатку добавляли NH<sub>3</sub>•H<sub>2</sub>O для доведения pH до примерно 8. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (основные условия, колонка: Waters Xbridge 150 x 25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH<sub>3</sub>•H<sub>2</sub>O + 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 15%-45%, 10 мин). Соединение 47 (29,83 мг, 69,48 мкмоль, выход 40,41%, чистота согласно ЖХ/МС 99,05%) было получено в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8.04 (s, 1H), 7.61 (d,  $J = 1,75$

Гц, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.77$  Гц, 1H), 7.42 (d,  $J = 3.51$  Гц, 1H), 7.38 (dd,  $J = 8.33, 1.75$  Гц, 1H), 7.07 (br s, 2H), 6.55-6.64 (m, 2H), 5.85 (d,  $J = 8.33$  Гц, 1H), 5.27 (d,  $J = 7.45$  Гц, 1H), 4.78-4.86 (m, 2H), 4.43 (t,  $J = 7.89$  Гц, 1H), 4.01 (d,  $J = 6.14$  Гц, 1H), 1.18 (s, 3H);  $^1\text{H ЯМР (400 МГц, DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O)}$   $\delta = 8.03$  (s, 1H), 7.58 (d,  $J = 1.54$  Гц, 1H), 7.50 (d,  $J = 8.16$  Гц, 1H), 7.34-7.41 (m, 2H), 6.58 (d,  $J = 3.53$  Гц, 1H), 5.84 (d,  $J = 8.16$  Гц, 1H), 4.80 (d,  $J = 6.39$  Гц, 1H), 4.41 (d,  $J = 8.16$  Гц, 1H), 4.00 (d,  $J = 6.39$  Гц, 1H), 1.18 (s, 3H); **ЖХ/МС: (M+H<sup>+</sup>):** 425,1. чистота согласно ЖХ/МС 99,05%; чистота согласно ВЭЖХ: 100,00%.

**Пример 48. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((R)-(3,4-дихлорфенил)гидрокси)метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диола бисульфат (48)**

**[0356]** (2R,3S,4R,5R)-5-(4-Аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-[(R)-(3,4-дихлорфенил)-гидрокси-метил]-3-метил-тетрагидрофуран-3,4-диол (100. мг, 0,24 ммоль) в IPA (5 мл) обрабатывали ультразвуком при 50°C до получения прозрачного раствора и затем добавляли сульфмочевую кислоту (2,14 мл, 0,24 ммоль) и снова обрабатывали ультразвуком при 50°C в течение 5 минут. Смесь оставляли медленно охлаждаться, и полученное твердое вещество центрифугировали, промывали минимальным количеством воды и сушили в глубоком вакууме с получением 95 мг игольчатых кристаллов; т.пл. 216-219°C.  $^1\text{H ЯМР (500 МГц, DMSO-}d_6)$   $\delta$  8.21 (s, 1H), 7.65 (d,  $J = 3,7$  Гц, 1H), 7.60 (d,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 7.51 (d,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 7.37 (dd,  $J = 1.9, 8,3$  Гц, 1H), 6.79 (d,  $J = 3,6$  Гц, 1H), 6.24 (br s, 1H), 5.94 (d,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 5.33 (br s, 1H), 4.90 (br s, 1H), 4.80 (d,  $J = 7.2$  Гц, 1H), 4.44-4.33 (m, 1H), 3.98 (d,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 1.25 (s, 3H).

**Пример 49. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол (49)**



**Стадия 1. Получение бензо[d][1,3]диоксол-5-ил((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанона (49a)**

[0357] В смесь соединения **26b** (1 г, 2,52 ммоль, 1 экв.) в THF (10 мл) добавляли соединение **Int-7** (0,5 М, 15,12 мл, 3 экв.) при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. ТСХ показала, что соединение **26b** израсходовалось. Смесь гасили насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (30 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 30/1). Соединение **49a** (900 мг, 1,97 ммоль, выход 78,00%) было получено в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ = 8.69 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 3,5 Гц, 1H), 7.79 (dd, *J* = 1.8, 7,9 Гц, 1H), 7.61 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 6.93 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6.71 (d, *J* = 3,9 Гц, 1H), 6.63 (d, *J* = 0,9 Гц, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.60 (s, 1H), 4.64 (d, *J* = 1,3 Гц, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.34 (s, 3H); ТСХ (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат= 2/1): R<sub>f</sub> = 0,7.

**Стадия 2. Получение (R)-бензо[d][1,3]диоксол-5-ил((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанола (49b)**

[0358] В смесь соединения **49a** (200 мг, 436,81 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (2 мл) добавляли DIBAL-H (1 М, 873,62 мкл, 2 экв.) при -70°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при -70°C в течение 0,5 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. ТСХ показала, что соединение

**49a** израсходовалось. Смесь гасили водой (0,5 мл), 15% раствором NaOH (0,5 мл), водой (0,5 мл), и смесь перемешивали в течение 10 мин. Смесь сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат = 1/1). Соединение **49b** (190 мг, 413,15 мкмоль, выход 94,58%) было получено в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ = 8.67 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 3,8 Гц, 1H), 6.93 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6.89-6.84 (m, 1H), 6.79-6.74 (m, 1H), 6.67 (d, *J* = 3,7 Гц, 1H), 6.24 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.73 (dd, *J* = 2.8, 8,7 Гц, 1H), 4.67 (d, *J* = 2.3 Гц, 1H), 4.15-4.09 (m, 1H), 2.31 (d, *J* = 2.8 Гц, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.44 (s, 3H); ТСХ (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат = 1/1): R<sub>f</sub> = 0,4.

**Стадия 3. Получение О-((R)-бензо[d][1,3]диоксол-5-ил((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил)-S-метилкарбонидитиоата (49c)**

[0359] Смесь соединения **49b** (150 мг, 326,17 мкмоль, 1 экв.), CS<sub>2</sub> (1,74 г, 22,83 ммоль, 1,38 мл, 70 экв.) и MeI (3,24 г, 22,83 ммоль, 1,42 мл, 70 экв.) в THF (3 мл) перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Добавляли NaN (27,40 мг, 684,96 мкмоль, чистота 60%, 2,1 экв.) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. ЖХ/МС показала, что соединение **49b** израсходовалось, и что наблюдался желаемый МС. Смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат = 5/1). Соединение **49c** (160 мг, неочищенное) было получено в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ = 8.69 (s, 1H), 7.30 (br d, *J* = 3,8 Гц, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.51 (d, *J* = 9,7 Гц, 1H), 6.30-6.18 (m, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.60-4.48 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.45 (s, 3H); ЖХ/МС: (M+H<sup>+</sup>): 550,1; ТСХ (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат = 5/1): R<sub>f</sub> = 0,5.

**Стадия 4. Получение 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)-2,2,6a-триметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (49d) и 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)-2,2,6a-триметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (49e)**

[0360] Смесь соединения **49c** (150 мг, 272,70 мкмоль, 1 экв.), Bu<sub>3</sub>SnH (396,87 мг, 1,36 ммоль, 360,79 мкл, 5 экв.) и AIBN (азобисизобутиронитрил) (134,34 мг, 818,11 мкмоль, 3 экв.) в толуоле (2 мл) перемешивали при 120°C в течение 0,5 ч. ЖХ/МС показала, что соединение **49c** израсходовалось, и что наблюдался желаемый МС. Смесь

концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат = 3/1). Соединение **49d** (45 мг, 101,38 мкмоль, выход 37,18%) было получено в виде белого твердого вещества. Соединение **1f** (20 мг, неочищенное) было получено в виде желтого масла. ЖХ/МС соединения **49d**: (M+H<sup>+</sup>): 444,0; ЖХ/МС соединения **49e**: (M+H<sup>+</sup>): 410,0; ТСХ (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат = 3/1): R<sub>f</sub> (соединение **1e**) = 0,4, и R<sub>f</sub> (соединение **1f**) = 0,3.

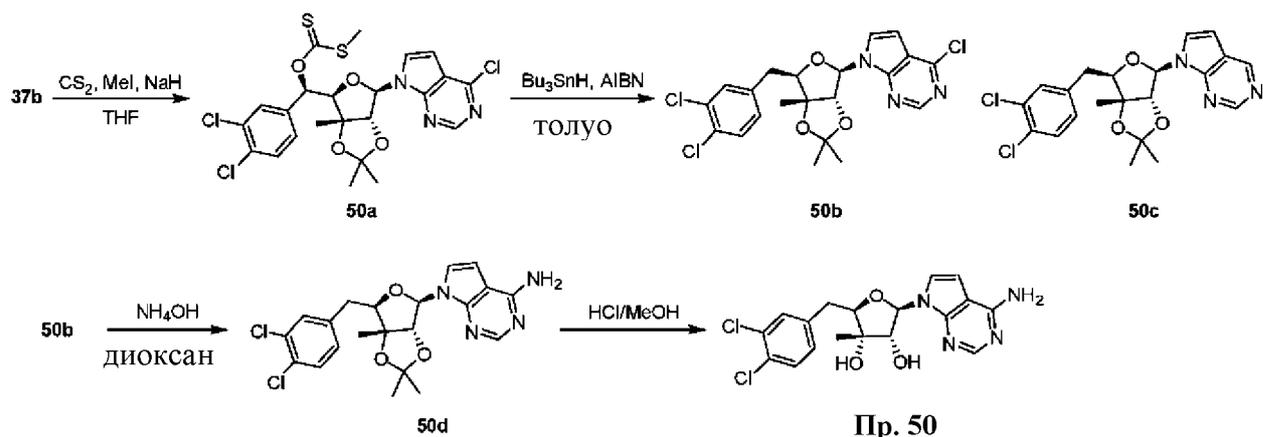
**Стадия 5. Получение 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)-2,2,6a-триметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (49f)**

[0361] Смесь соединения **49d** (45 мг, 101,38 мкмоль, 1 экв.) в NH<sub>3</sub>•H<sub>2</sub>O (1,82 г, 12,98 ммоль, 2 мл, чистота 25%, 128,06 экв.) и диоксана (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 12 ч. ТСХ показала, что соединение **49d** израсходовалось. Смесь концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение **49f** (43 мг, неочищенное) было получено в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС: (M+H<sup>+</sup>): 425,1; ТСХ (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат = 5/1): R<sub>f</sub> = 0,0.

**Стадия 6. Получение (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диола (49)**

[0362] Смесь соединения **49f** (40 мг, 94,24 мкмоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (4 M, 2 мл, 84,89 экв.) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. ЖХ/МС показала, что соединение **49f** израсходовалось. Смесь концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 x 25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O + 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 5%-25%, 10 мин). Соединение **49** (2,43 мг, 6,26 мкмоль, выход 6,65%, чистота согласно ЖХ/МС 99,063%) было получено в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8.04 (s, 1H), 7.44 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7.00 (br s, 2H), 6.75-6.67 (m, 2H), 6.66-6.59 (m, 2H), 5.97 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5.88 (dd, J = 0.8, 5,4 Гц, 2H), 5.33 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.37 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 3.93 (dd, J = 3.4, 10,7 Гц, 1H), 2.88-2.72 (m, 2H), 1.25 (s, 3H); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) δ = 8.02 (s, 1H), 7.42 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.73-6.57 (m, 4H), 5.95 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5.84 (d, J = 3,7 Гц, 2H), 4.35 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 3.92 (dd, J = 5.0, 9,4 Гц, 1H), 2.82-2.72 (m, 2H), 1.25 (s, 3H); ЖХ/МС: (M+H<sup>+</sup>): 385,0; чистота согласно ЖХ/МС 99,063%; чистота согласно ВЭЖХ: 100,00%.

**Пример 50. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(3,4-дихлорбензил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол (50)**



**Стадия 1. Получение 0-((R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(3,4-дихлорфенил)метил)-S-метилкарбонидитиоата (50a)**

[0363] В раствор соединения **37b** (150 мг, 309,43 мкмоль, 1 экв.) в THF (3 мл) добавляли CS<sub>2</sub> (1,65 г, 21,66 ммоль, 1,31 мл, 70 экв.) и MeI (3,07 г, 21,66 ммоль, 1,35 мл, 70 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. В смесь добавляли NaH (25,99 мг, 649,81 мкмоль, чистота 60%, 2,1 экв.) и перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. ЖХ/МС показала, что соединение **37b** израсходовалось. Несколько новых пиков было показано на ЖХ/МС, и было обнаружено целевое соединение. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли H<sub>2</sub>O (15 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (25 мл x 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат = 3/1) и на основе ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 3/1, R<sub>f</sub> = 0,61). Соединение **50a** (150 мг, 240,79 мкмоль, выход 77,82%, чистота 92,29%) было получено в виде белого твердого вещества. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) R<sub>f</sub> = 0,61; ЖХ/МС1: (M+H<sup>+</sup>): 575,7; ЖХ/МС2: (M+H<sup>+</sup>): 575,8, чистота согласно ЖХ/МС 92,29%.

**Стадия 2. Получение 4-хлор-7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(3,4-дихлорбензил)-2,2,6a-триметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (50b) и 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(3,4-дихлорбензил)-2,2,6a-триметил-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (50c)**

[0364] В раствор соединения **50a** (70 мг, 121,75 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (1 мл) добавляли AIBN (6,00 мг, 36,53 мкмоль, 0,3 экв.) и Bu<sub>3</sub>SnH (220,00 мг, 755,86 мкмоль, 200,00 мкл, 6,21 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub> при 25°C. Смесь перемешивали при 110°C в течение 1 ч. ЖХ/МС показала, что соединения **50a** не осталось. Несколько новых пиков было

показано на ЖХ/МС, и были обнаружены целевые соединения **50b** и **50c**. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:этилацетат = 3:1) и на основе ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 3:1, R<sub>f</sub> (соединение **50b**) = 0,54, R<sub>f</sub> (соединение **50c**) = 0,21). Соединение **50b** (40 мг, неочищенное) было получено в виде бесцветного масла. Соединение **50c** (10 мг, неочищенное) было получено в виде бесцветного масла. ЖХ/МС соединения **50b**: (M+H<sup>+</sup>): 470,1; ЖХ/МС соединения **50c**: (M+H<sup>+</sup>): 434,0, чистота согласно ЖХ/МС 79,33%.

**Стадия 3. Получение 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(3,4-дихлорбензил)-2,2,6a-триметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (50d)**

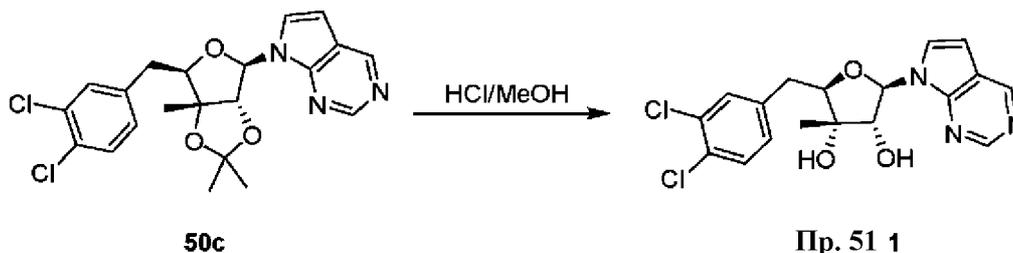
[0365] В раствор соединения **50b** (40 мг, 85,33 мкмоль, 1 экв.) в диоксане (3 мл) добавляли NH<sub>3</sub>•H<sub>2</sub>O (2,73 г, 19,47 ммоль, 3 мл, чистота 25%, 228,19 экв.) при 25°C. Смесь герметично закрывали и перемешивали при 100°C в течение 10 ч (30 фунт/кв.дюйм). ЖХ/МС показала, что соединение **50b** израсходовалось полностью, и что был обнаружен один главный пик с желаемой массой. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Соединение **50d** (40 мг, неочищенное) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС: (M+H<sup>+</sup>): 449,3.

**Стадия 4. Получение (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(3,4-дихлорбензил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диола (50)**

[0366] В раствор соединения **50d** (80 мг, 178,04 мкмоль, 1 экв.) добавляли HCl/MeOH (4 M, 4,64 мл, 104,24 экв.) и перемешивали при 25°C в течение 5 мин. ЖХ/МС показала, что соединения **50d** не осталось. Несколько новых пиков было показано на ЖХ/МС, и было обнаружено целевое соединение **50**. В реакционную смесь добавляли NH<sub>3</sub>•H<sub>2</sub>O, доводили pH до примерно 8 и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя при 25°C. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (основные условия: колонка: Waters Xbridge 150 x 25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O + 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-CAN]; B%: 10%-40%, 10 мин). Соединение **50** (20,04 мг, 48,84 мкмоль, выход 27,43%, чистота 99,75%) было получено в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС1: (M+H<sup>+</sup>): 409,3; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8.05 (s, 1H), 7.42-7.49 (m, 3H), 7.17 (dd, J = 8.38, 1.98 Гц, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.63 (d, J = 3,75 Гц, 1H), 5.98 (d, J = 7.72 Гц, 1H), 5.37 (d, J = 6.84 Гц, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.42 (t, J = 7.39 Гц, 1H), 4.00 (dd, J = 11.25, 3,09 Гц, 1H), 2.93-3.02 (m, 1H), 2.84-2.91 (m, 1H), 1.27 (s, 3H); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub> +

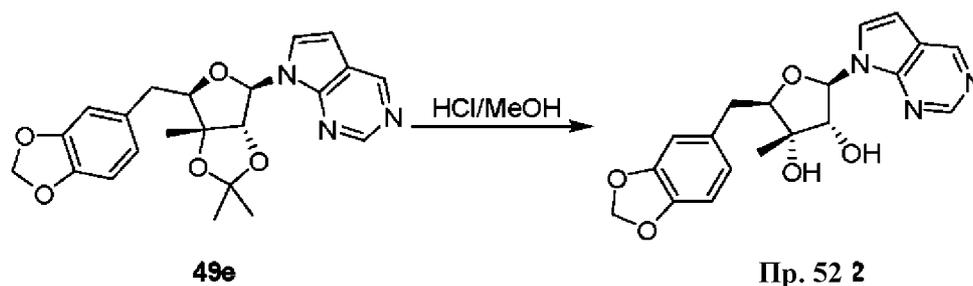
**D<sub>2</sub>O**)  $\delta$  = 8.03 (s, 1H), 7.37-7.45 (m, 3H), 7.16 (dd,  $J$  = 8.27, 1.87 Гц, 1H), 6.63 (d,  $J$  = 3.53 Гц, 1H), 5.96 (d,  $J$  = 7.94 Гц, 1H), 4.39 (d,  $J$  = 7.94 Гц, 1H), 3.99 (dd,  $J$  = 10.80, 3.53 Гц, 1H), 2.78-3.00 (m, 2H), 1.27 (s, 3H); **ЖХ/МС2**: ( $M+H^+$ ): 409,0, чистота согласно ЖХ/МС 99,75%; чистота согласно ВЭЖХ: 100,00%.

**Пример 51. (2R,3S,4R,5R)-2-(3,4-дихлорбензил)-3-метил-5-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол (51)**



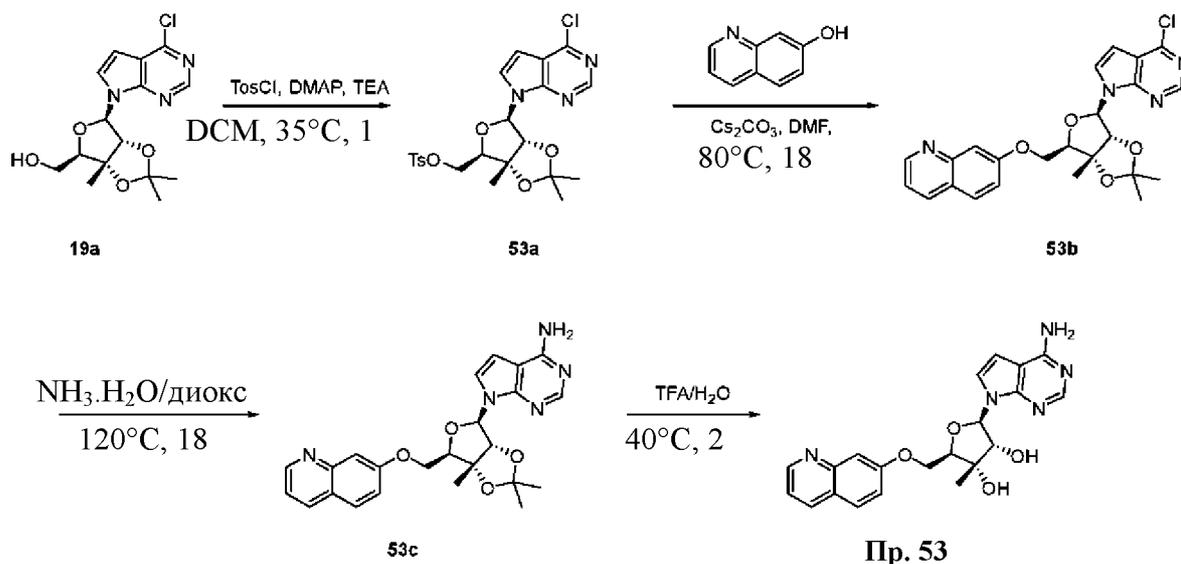
[0367] В раствор соединения **50c** (20 мг, 46,05 мкмоль, 1 экв.) добавляли HCl/MeOH (4 М, 1,20 мл, 104,24 экв.) и перемешивали при 25°C в течение 5 мин. ЖХ/МС показала, что соединения **50c** не осталось. Несколько новых пиков было показано на ЖХ/МС, и было обнаружено целевое соединение **51**. В реакционную смесь добавляли NH<sub>3</sub>•H<sub>2</sub>O, доводили pH до примерно 8 и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя при 25°C. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (основные условия: колонка: Waters Xbridge 150 x 25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O + 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 15%-45%, 10 мин). Соединение **51** (2,31 мг, 5,44 мкмоль, выход 11,82%, чистота согласно ЖХ/МС 92,89%) было получено в виде белого твердого вещества. **ЖХ/МС1**: ( $M+H^+$ ): 394,3; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 9.03 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.00 (d,  $J$  = 3,75 Гц, 1H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.18 (dd,  $J$  = 8.38, 1.98 Гц, 1H), 6.76 (d,  $J$  = 3,75 Гц, 1H), 6.16 (d,  $J$  = 7.94 Гц, 1H), 5.48 (d,  $J$  = 6.84 Гц, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.50 (t,  $J$  = 7.28 Гц, 1H), 4.07 (dd,  $J$  = 11.14, 3.20 Гц, 1H), 2.96-3.08 (m, 1H), 2.83-2.95 (m, 1H), 1.30 (s, 3H); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O)  $\delta$  = 8.99 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.90 (d,  $J$  = 3.95 Гц, 1H), 7.40 (d,  $J$  = 7.89 Гц, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.15 (d,  $J$  = 8.33 Гц, 1H), 6.77 (d,  $J$  = 3.51 Гц, 1H), 6.12 (d,  $J$  = 8.33 Гц, 1H), 4.47 (d,  $J$  = 7.89 Гц, 1H), 4.02-4.08 (m, 1H), 2.88-2.95 (m, 1H), 1.29 (s, 3H); **ЖХ/МС2**: ( $M+H^+$ ): 394,0, чистота согласно ЖХ/МС 92,89%; чистота согласно ВЭЖХ: 95,16%.

**Пример 52. (2R,3S,4R,5R)-2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)-3-метил-5-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол (52)**



[0368] Смесь **49e** (20 мг, 48,85 мкмоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (4 М, 2 мл, 163,77 экв.) перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. ЖХ/МС показала, что соединение **49e** израсходовалось. Смесь концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 x 25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O + 10 мм NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 10%-40%, 10 мин). Соединение **52** (5,25 мг, 14,08 мкмоль, выход 28,83%, чистота согласно ЖХ/МС 99,078%) было получено в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 9.02 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 3,7 Гц, 1H), 6.76 (d, *J* = 3,7 Гц, 1H), 6.74-6.69 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6.15 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 5.88 (d, *J* = 4,3 Гц, 2H), 5.43 (br s, 1H), 4.93 (br s, 1H), 4.47 (d, *J* = 1,1 Гц, 1H), 4.01 (dd, *J* = 3.2, 10,8 Гц, 1H), 2.93-2.76 (m, 2H), 1.28 (s, 3H); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) δ = 8.99 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8.75 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7.87 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 6.79-6.74 (m, 1H), 6.71-6.58 (m, 3H), 6.11 (dd, *J* = 2.3, 7,8 Гц, 1H), 5.82 (br d, *J* = 2,6 Гц, 2H), 4.43 (dd, *J* = 2.8, 7,9 Гц, 1H), 2.86-2.74 (m, 2H), 1.27 (br s, 3H); ЖХ/МС: (M+H<sup>+</sup>): 370,1; чистота согласно ЖХ/МС 99,078%; чистота согласно ВЭЖХ: 100,00%.

**Пример 53. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил) -3-метил-2-(7-хинолилоксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диол (53)**



**Стадия 1. Получение [(3aR,4R,6R,6aR)-6 -(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-**

**ил)-2,2,3а-триметил-6,6а-дигидро-4Н-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метил-4-метилбензолсульфоната (53а)**

[0369] В раствор ТЕА (0,12 мл, 0,88 ммоль) и тозилхлорида (112,2 мг, 0,59 ммоль) в DCM (15,0 мл) добавляли [(3аR,4R,6R,6аR)-6-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3а-триметил-6,6а-дигидро-4Н-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метанол (19а) (100,0 мг, 0,29 ммоль) и DMAP (4-диметиламинопиридин) (35,9 мг, 0,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 1 ч. ЖХ/МС показала, что реакция завершилась. Смесь разбавляли DCM (50,0 мл) и промывали рассолом (20,0 мл x 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (DCM:MeOH = 50:1) с получением [(3аR,4R,6R,6аR)-6-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3а-триметил-6,6а-дигидро-4Н-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метил-4-метилбензолсульфоната (53а) (150,0 мг, 0,29 ммоль, выход 99,1%). ЖХ/МС [M+H]: 494,1.

**Стадия 2. Получение 7-[(3аR,4R,6R,6аR)-6-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3а-триметил-6,6а-дигидро-4Н-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метокси]хинолина (53b)**

[0370] В раствор [(3аR,4R,6R,6аR)-6-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3а-триметил-6,6а-дигидро-4Н-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метил-4-метилбензолсульфоната (53а) (150,0 мг, 0,30 ммоль) в DMF (10,0 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (296,8 мг, 0,91 ммоль) и хинолин-7-ол (44,1 мг, 0,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и разбавляли EtOAc (10,0 мл). Смесь промывали рассолом (10,0 мл x 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ТСХ (MeOH:DCM = 1:15) с получением 7-[(3аR,4R,6R,6аR)-6-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3а-триметил-6,6а-дигидро-4Н-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метокси]хинолина (53b) (30,0 мг, 0,06 ммоль, выход 19,9%). ЖХ/МС [M+H]: 466,9.

**Стадия 3. Получение 7-[(3аR,4R,6R,6аR)-2,2,3а-триметил-4-(7-хинолилоксиметил)-6,6а-дигидро-4Н-фууро-[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (53с)**

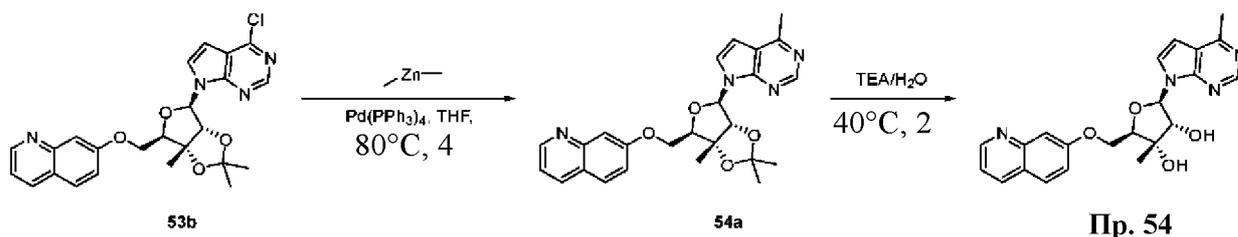
[0371] Раствор 7-[(3аR,4R,6R)-6-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3а-триметил-6,6а-дигидро-4Н-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метокси]хинолина (30,0 мг, 0,06 ммоль) в 1,4-диоксане (5,0 мл) и гидроксиде аммония (5,0 мл, 129,81 ммоль) перемешивали при 120°C в течение 18 ч в герметично закрытой пробирке. ТСХ (PE:EA

=1:1, Rf = 0,1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-триметил-4-(7-хинолилоксиметил)-6,6а-дигидро-4Н-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**53c**) (29,9 мг, 0,07 ммоль), который напрямую использовали на следующей стадии.

**Стадия 4. Получение (2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил) - 3-метил-2-(7-хинолилоксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диола (**53**)**

[0372] Смесь 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-триметил-4-(7-хинолилоксиметил)-6,6а-дигидро-4Н-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (29,9 мг, 0,07 ммоль), воды (3,0 мл) и TFA (0,2 мл, 2,73 ммоль) перемешивали при 40°C в течение 2 ч. ЖХ/МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ, элюируя MeCN в H<sub>2</sub>O (0,1% NH<sub>3</sub>•H<sub>2</sub>O) от 10,0% до 95,0%, с получением (2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-метил-2-(7-хинолилоксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диола (**Пр. 53**) (3,0 мг, 0,007 ммоль, выход 11,0%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [M+H]: 408,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.66 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.79 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7.60 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6.94-6.98 (m, 2H), 6.77 (d, J = 3.2 Гц, 1H), 6.56 (s, 2H), 6.29 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 5.22-5.55 (m, 2H), 4.48 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4.21-4.29 (m, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.31 (s, 3H). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) δ 8.66 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.77 (d, J = 3.2 Гц, 1H), 7.63 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6.97-6.99 (m, 2H), 6.78 (d, J = 3.2 Гц, 1H), 6.29 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4.49 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 4.14-4.27 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).

**Пример 54. (2R,3S,4R,5R)-3-метил-5-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил) - 2-(7-хинолилоксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диол (**54**)**



**Стадия 1. Получение 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-триметил-6-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-6,6а-дигидро-4Н-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метокси]хинолина (**54a**)**

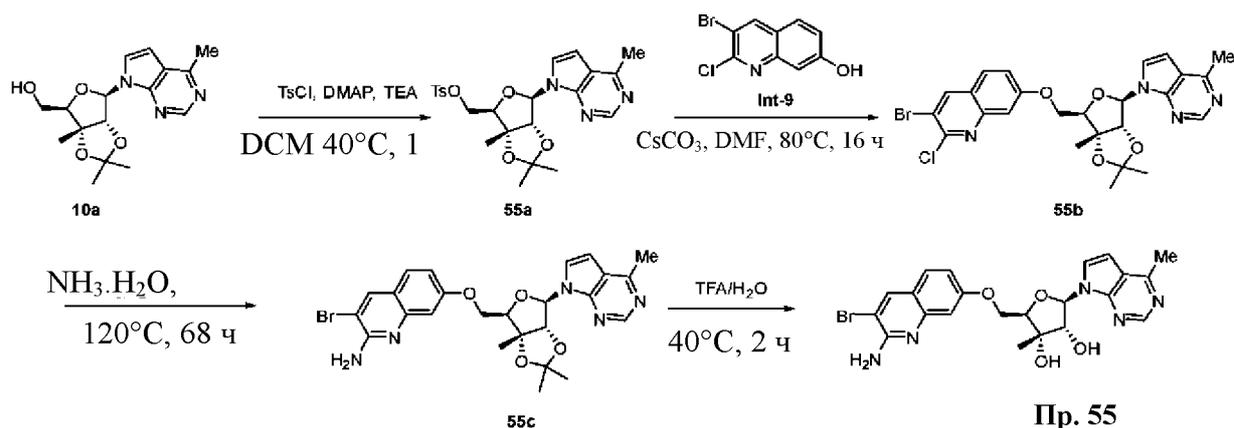
[0373] В раствор 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметил-6,6а-дигидро-4Н-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метокси]хинолина (**53b**) (80,0 мг, 0,17 ммоль) в THF (5,0 мл) добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (19,8 мг, 0,02 ммоль) и диметилцинк (1,71 мл, 1,71 ммоль). Реакционную смесь перемешивали

при 80°C в течение 4 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. ЖХ/МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь вливали в водный NH<sub>4</sub>Cl (20,0 мл) и экстрагировали EA (30,0 мл x 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE:EA = 10:1) с получением 7-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-триметил-6-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-6,6a-дигидро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метокси]хинолина (54a) (72,0 мг, 0,15 ммоль, выход 88,5%) в виде твердого вещества. ЖХ/МС [M+H]: 447,2.

**Стадия 2. Получение (2R,3S,4R,5R)-3-метил-5-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(7-хинолилоксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диола (54)**

[0374] Смесь 7-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-триметил-6-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-6,6a-дигидро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метокси]хинолина (54a) (72,0 мг, 0,15 ммоль), воды (0,60 мл) и TFA (0,38 мл) перемешивали при 40°C в течение 2 ч. ЖХ/МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ, элюируя MeCN в H<sub>2</sub>O (0,1%NH<sub>3</sub>•H<sub>2</sub>O) от 10,0% до 95,0%, с получением (2R,3S,4R,5R)-3-метил-5-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(7-хинолилоксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диола (Пр. 54) (26,0 мг, 0,06 ммоль, выход 42,1%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [M+H]: 407,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.83-8.84 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8 Гц, 1H), 7.92 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7.83 (d, J = 4Гц, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34-7.41 (m, 2H), 6.78 (d, J = 3.6Гц, 1H), 6.31 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 6.06 (d, J = 6 Гц, 2H), 4.51-4.53 (m, 1H), 4.34-4.36 (m, 2H), 4.26 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 2.65 (d, J = 10,2 Гц, 3H), 1.34 (s, 3H). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) δ 8.83 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.30-8.32 (m, 1H), 7.93-7.96 (m, 1H), 7.80 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 6.78 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 6.30-6.33 (m, 1H), 4.53 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4.32-4.38 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

**Пример 55. (2R,3S,4R,5R)-2-[(2-амино-3-бром-7-хинолил)оксиметил]-3-метил-5-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол (55)**



**Стадия 1. Получение [(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-триметил-6-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-6,6a-дигидро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метил 4-метилбензолсульфоната (55a)**

[0375] В раствор ТЕА (0,46 мл, 3,29 ммоль) и тозилхлорида (417,88 мг, 2,19 ммоль) в DCM (7,0 мл) добавляли [(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-триметил-6-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-6,6a-дигидро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метанол (**10a**) (350,0 мг, 1,10 ммоль) и DMAP (66,9 мг, 0,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч. ТСХ (ЕА:РЕ = 1:1, R<sub>f</sub> = 0,5) показала, что реакция завершилась. Смесь разбавляли DCM (50,0 мл) и промывали рассолом (20,0 мл x 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ЕА:РЕ = 1:2) с получением [(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-триметил-6-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-6,6a-дигидро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метил-4-метилбензолсульфоната (**55a**) (476,0 мг, 0,98 ммоль, выход 89,4%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [M+H]: 474,1.

**Стадия 2. 7-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-триметил-6-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-6,6a-дигидро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метокси]-3-бром-2-хлор-хинолин (55b)**

[0376] В раствор [(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-триметил-6-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-6,6a-дигидро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метил-4-метилбензолсульфоната (**55a**) (175,0 мг, 0,37 ммоль) в DMF (2,0 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (361,2 мг, 1,11 ммоль) и 2-бром-3-хлор-хинолин-7-ол (**Int-9**) (95,5 мг, 0,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. ЖХ/МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и разбавляли EtOAc (10,0 мл). Смесь промывали рассолом (10,0 мл x 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который

очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA:PE = 1:1) с получением 7-[[**(3aR,4R,6R,6aR)**-2,2,3a-триметил-6-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-6,6a-дигидро-4H-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метокси]-3-бром-2-хлор-хинолина (**55b**) (75,0 мг, 0,10 ммоль, выход 27,2%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [M+H]: 559,1.

**Стадия 3. Получение 7-[[**(3aR,4R,6R,6aR)**-2,2,3a-триметил-6-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-6,6a-дигидро-4H-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метокси]-3-бром-хинолин-2-амина (**55c**)**

[0377] Раствор 7-[[**(3aR,4R,6R,6aR)**-2,2,3a-триметил-6-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-6,6a-дигидро-4H-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метокси]-3-бром-2-хлор-хинолина (**55b**) (95,0 мг, 0,17 ммоль) в 1,4-диоксане (1,0 мл) и гидроксиде аммония (2,8 мл, 73,26 ммоль) перемешивали при 140°C в течение 68 ч в герметично закрытой пробирке. ЖХ/МС показала, что реакция прошла, и что осталось 26,0% SM. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта 7-[[**(3aR,4R,6R,6aR)**-2,2,3a-триметил-6-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-6,6a-дигидро-4H-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метокси]-3-бром-хинолин-2-амина (**55c**) (110,0 мг) в виде желтого твердого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии. ЖХ/МС [M+H]: 540,1

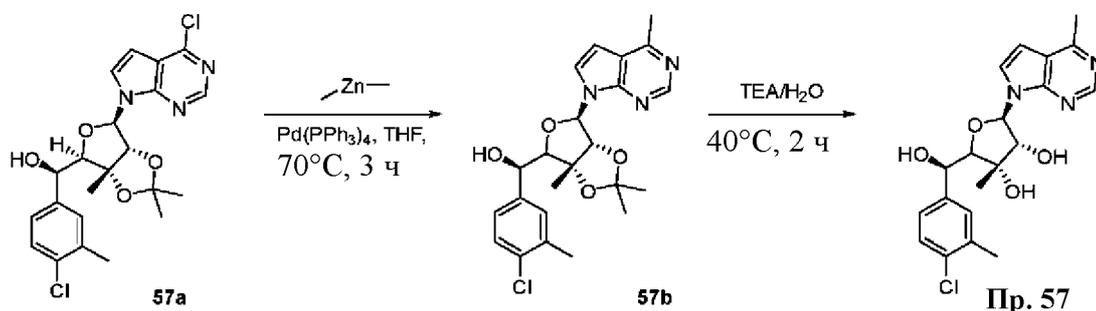
**Стадия 4. Получение (2R,3S,4R,5R)-2-[(2-амино-3-бром-7-хинолил)оксиметил]-3-метил-5-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (**55**)**

[0378] Раствор 7-[[**(3aR,4R,6R,6aR)**-2,2,3a-триметил-6-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-6,6a-дигидро-4H-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метокси]-3-бром-хинолин-2-амина (110,0 мг, 0,20 ммоль) в воде (1,0 мл) и TFA (1,5 мл, 20,19 ммоль) перемешивали при 40°C в течение 2 ч. ЖХ/МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ, элюируя MeCN в H<sub>2</sub>O (0,1% NH<sub>3</sub>•H<sub>2</sub>O) от 10,0% до 95,0%, с получением (2R,3S,4R,5R)-2-[(2-амино-3-бром-7-хинолил)оксиметил]-3-метил-5-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (**Пр. 55**) (11,1 мг, 0,02 ммоль, выход 10,8%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [M+H]: 500,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.66 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 3.6 Гц, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 6.94-6.98 (m, 2H), 6.77 (d, *J* = 3,2 Гц, 1H), 6.56 (s, 2H), 6.29 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 5.22-5.55 (m, 2H), 4.48 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4.21-4.29 (m, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.31 (s, 3H). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) δ 8.66 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 3,2 Гц, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.8 Гц, 1H), 6.97-6.99 (m, 2H), 6.78 (d, *J* = 3.2 Гц, 1H), 6.29 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 4.49 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 4.14-4.27 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).

**Пример 56. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-**

**((R)-(4-хлор-3-метилфенил)(гидрокси)метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол (56)**

[0379] Соединение **Примера 56**, не совсем белое твердое вещество, было получено по аналогии с синтезом соединения **Пр. 26** за исключением замены 4-хлорбензолмагнийбромида соединением **Int-8** на стадии 3.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, Метанол-**d**<sub>4</sub>)  $\delta$  8.11 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.27 (d,  $J = 3,7$  Гц, 1H), 6.60 (d,  $J =$  Гц, 1H), 5.85 (d,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 5.01 (d,  $J = 3,6$  Гц, 1H), 4.67 (d,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 4.37 (d,  $J =$  Гц, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.17 (s, 3H). ЖХ/МС ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 404,96/406,9.

**Пример 57. (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-хлор-3-метилфенил)(гидрокси)метил)-3-метил-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол (57)****Стадия 1. Получение (R)-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-триметил-6-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-6,6a-дигидро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]-(4-хлор-3-метил-фенил)метанола (57b)**

[0380] В сосуд вместимостью 4 мл с резиновой прокладкой, содержащий (R)-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметил-6,6a-дигидро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]-(4-хлор-3-метил-фенил)метанол (**57a**) (64. мг, 0,14 ммоль) и трифенилфосфанпалладий (8,02 мг, 0,01 ммоль), в атмосфере азота загружали THF (1 мл) и продували азот в течение 10 мин. В сосуд затем загружали диметилцинк (0,3 мл, 0,61 ммоль) и нагревали при 70°C в течение 3 ч. По результатам ЖХ/МС реакция завершилась. Реакционную смесь гасили капельным добавлением насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$  (5 капель) при к.т. в атмосфере азота при интенсивном перемешивании. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc три раза. Органические слои объединяли, промывали рассолом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (12 г), используя смесь гексан/EtOAc (0—>-85%, влажная загрузка в DCM), с получением (R)-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-триметил-6-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-6,6a-дигидро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]-(4-хлор-3-метил-фенил)метанола (**57b**) (27 мг, 0,0608 ммоль, выход 44,1%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС  $\text{M}+\text{H}^+$

Найдено: 443,69/444,01,  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d_3$ )  $\delta$  8.81 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.16 (d,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 6.22 (m, 1H), 4.78 (t,  $J = 10,8$  Гц, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.18 (d,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.42 (s, 3H).

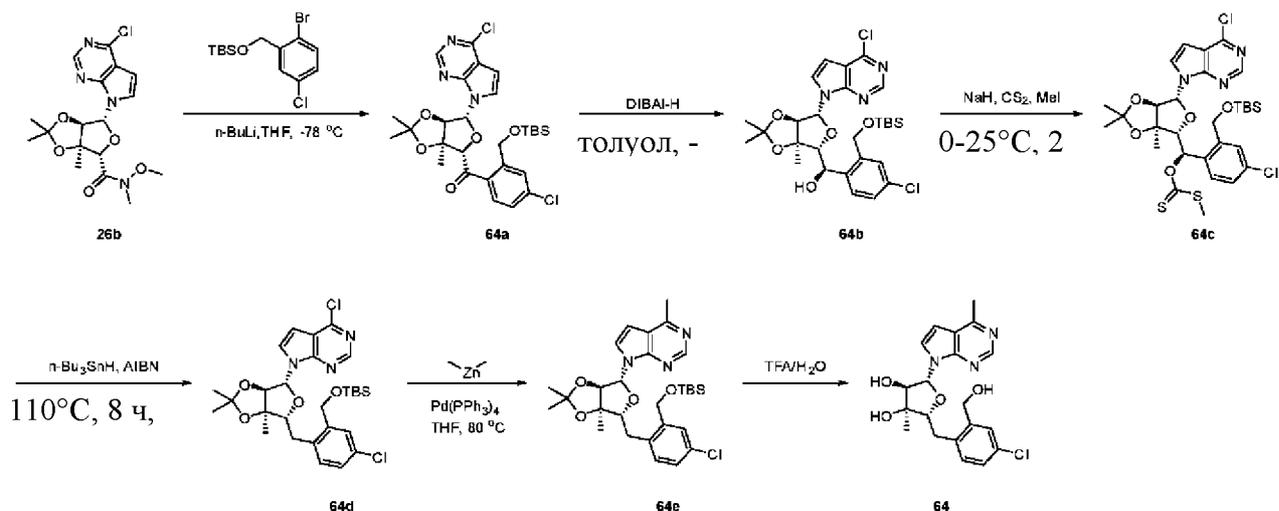
**Стадия 2. Получение (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-хлор-3-метилфенил)(гидрокси)метил)-3-метил-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (57)**

**[0381]** К (R)-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-триметил-6-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-6,6a-дигидро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]-(4-хлор-3-метилфенил)метанола (**57b**) (27. мг, 0,06 ммоль) в метаноле (1 мл) добавляли несколько капель конц. HCl при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. ЖХ/МС показала отсутствие исходного вещества, и реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество разбавляли EtOAc, охлаждали до 0°C и осторожно нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc дважды. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали на колонке с 12 г силикагеля, используя смесь CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub> (от 0 до 60% растворителя В), с получением (2R,3S,4R,5R)-2-[(R)-(4-хлор-3-метилфенил)-гидрокси-метил]-3-метил-5-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (13,8 мг, 0,03417 ммоль, выход 57%) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ/МС M+H<sup>+</sup>: 403,76/404,01.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.64 (s, 1H), 7.85 (d,  $J = 3,8$  Гц, 2H), 7.33 (d,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7.25 (d,  $J = 8,2$  Гц, 2H), 7.21 (dd,  $J = 2,0, 8,5$  Гц, 1H), 6.76 (d,  $J = 3,7$  Гц, 2H), 6.06 (d,  $J = 8,2$  Гц, 2H), 5.89 (d,  $J = 4,6$  Гц, 1H), 5.29 (d,  $J = 6,9$  Гц, 2H), 4.83 (s, 1H), 4.76 (dd,  $J = 4,7, 7,1$  Гц, 1H), 4.43 (t,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 4.00 (d,  $J = 7,1$  Гц, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).

**Пример 58. (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-дихлорфенил)(гидрокси)метил)-3-метил-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол (58)**

**[0382]** Соединение **Примера 58**, белое твердое вещество, было получено по аналогии с синтезом соединения **Пр. 57** за исключением замены соединения **57a** соединением **37b** на стадии 1.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  8.65 (s, 1H), 7.67 (d,  $J = 3,8$  Гц, 1H), 7.61 (d,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7.43 (d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7.37 (dd,  $J = 2,0, 8,4$  Гц, 1H), 6.75 (d,  $J = 3,7$  Гц, 1H), 6.07 (d,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 4.98 (d,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 4.69 (d,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 4.29 (d,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.27 (s, 3H).

**Пример 64. (2R,3S,4R,5R)-2-[[4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил]метил]-3-метил-5-(4-метилпирроло [2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол (64)**



**Стадия 1. Получение [(3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметил-6,6a-дигидро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]-[2-[[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиметил]-4-хлор-фенил]метанона (64a)**

[0383] В раствор (2-бром-5-хлор-фенил)метокси-*трет*-бутил-диметил-силана (8,46 г, 25,2 ммоль) в сухом THF (208 мл) добавляли *n*-BuLi (12,6 мл, 20,2 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 5 мин в атмосфере  $\text{N}_2$ . Добавляли соединение **26b** (4,0 г, 10,1 ммоль) в сухом THF (10 мл) и перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 5 мин. ТСХ (PE:EA = 3 : 1,  $R_f$  = 0,5) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь вливали в водный  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали EA (300 мл x 3), и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE:EA = 5:1) с получением соединения **64a** (3,09 г, 5,11 ммоль, выход 50,7%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [M+H]: 592,2

**Стадия 2. Получение (R)-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметил-6,6a-дигидро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]-[2-[[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиметил]-4-хлор-фенил]метанола (64b)**

[0384] В раствор соединения **64a** (3,0 г, 5,1 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли DIBAL-H (9,5 мл, 15,2 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 1 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . ТСХ (PE:EA = 5:1,  $R_f$  = 0,4) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь вливали в водный  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (300 мл) и экстрагировали EA (300 мл x 3). Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE:EA = 5:1) с получением соединения **64b** (2,50 г, 4,12 ммоль, выход 81,39 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [M+H]: 594,2

**Стадия 3. Получение O-[(R)-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлорпирроло[2,3-**

**d]пиримидин-7-ил)-2,2,3а-триметил-6,6а-дигидро-4Н-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]-2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-4-хлор-фенил]метил]метил-сульфанилметантиоата (64с)**

[0385] В раствор соединения **64b** (400 мг, 0,67 ммоль) в THF (10 мл) добавляли NaN (48,4 мг, 1,21 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Добавляли CS<sub>2</sub> (153,7 мг, 2,0 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, затем добавляли CH<sub>3</sub>I (191 мг, 1,35 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. ТСХ (PE:EA = 3:1, R<sub>f</sub> = 0,7) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь вливали в водный NH<sub>4</sub>Cl водный (50 мл) и экстрагировали EA (50 мл x 3). Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE:EA = 20:1) с получением соединения **64с** (267 мг, 0,38 ммоль, выход 57%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.93 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 3,6 Гц, 1H), 7.52-7.65 (m, 3H), 6.99 (d, *J* = 3,6 Гц, 1H), 6.43-6.47 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 5.15 (d, *J* = 14,8 Гц, 1H), 4.59-4.65 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.10 (s, 3H).

**Стадия 4. Получение [2-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3а-триметил-6,6а-дигидро-4Н-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метил]-5-хлор-фенил]метокси-трет-бутил-диметил-силана (64d)**

[0386] В раствор соединения **64с** (430 мг, 0,63 ммоль) и AIBN (103 мг, 0,63 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли трибутиллово (183 мг, 0,63 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>, и эту реакционную смесь перемешивали при 115°C в течение 18 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. ЖХ/МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE:EA = 20:1) с получением соединения **64d** (260 мг, 0,44 ммоль, выход 70%) в виде твердого вещества. ЖХ/МС [M+H]: 576,2

**Стадия 5. Получение [2-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3а-триметил-6-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-6,6а-дигидро-4Н-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метил]-5-хлор-фенил]метокси-трет-бутил-диметил-силана (64е)**

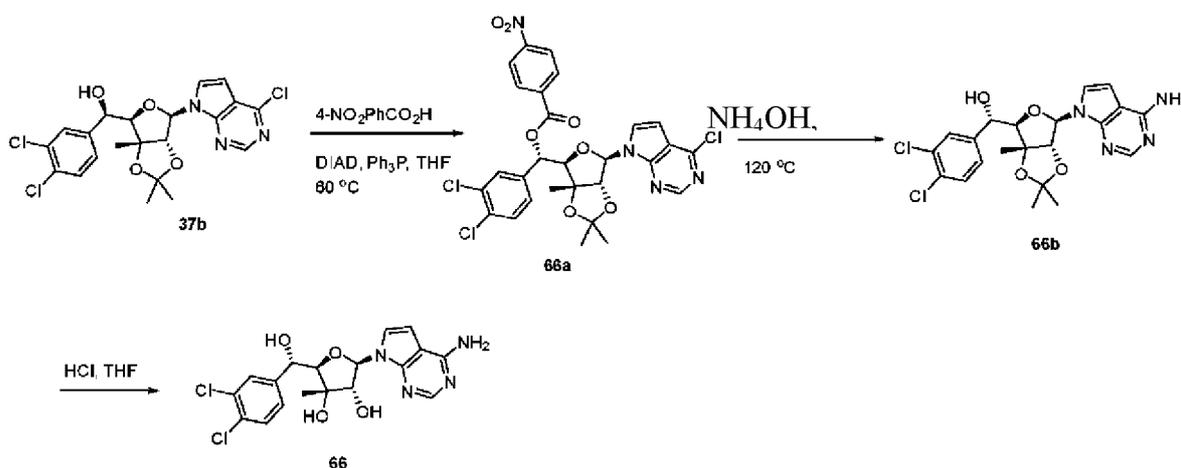
[0387] В раствор соединения **64d** (150 мг, 0,26 ммоль) и тетраакис(трифенилфосфин)палладия (30 мг, 0,03 ммоль) в THF (10 мл) добавляли диметилцинк (2,6 мл, 2,59 ммоль), и эту реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. ЖХ/МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь вливали в водный NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) и экстрагировали EA (50 мл x 3). Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали

обращенно-фазовой комби-флэш-хроматографией (нейтральные условия) с получением соединения **64e** (110 мг, 0,19 ммоль, выход 74,5%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [M+H]: 558,2

**Стадия 4. Получение (2R,3S,4R,5R)-2-[[4-хлор-2-(гидроксиметил)-фенил]метил]-3-метил-5-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-тетрагидрофуран-3,4-диола (64)**

[0388] Раствор соединения **64e** (110 мг, 0,19 ммоль) в воде (3 мл) и TFA (2 мл, 27 ммоль) перемешивали при 40°C в течение 1 ч. ЖХ/МС показала, что реакция завершилась. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ (0,1% NH<sub>3</sub>•H<sub>2</sub>O), элюируя смесью H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN от 90:10 до 5:95, с получением соединения **64** (41 мг, 0,10 ммоль, выход 51%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [M+H]: 404,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.64 (s, 1H), 7.90 (d, J = 3,6 Гц, 1H), (s, 1H), 7.10 (d, J = 1,2 Гц, 2H), 6.80 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6.10 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5.40 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 5.21 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.44-4.57 (m, 3H), 4.01-4.05 (m, 1H), 2.89-2.91 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.33 (s, 3H). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) δ 8.64 (s, 1H), 7.87 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.11 (d, J = 1,6 Гц, 2H), 6.81 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6.10 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4.45-4.56 (m, 3H), 4.04 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 2.89 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 2.67 (s, 3H), (s,3H).

**Пример 66. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((S)-(3,4-дихлорфенил)(гидокси)метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол (66)**



**Стадия 1. Получение [(S)-[(3aR,6R)-6-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметил-6,6a-дигидро-4H-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]-(3,4-дихлорфенил)метил]-4-нитробензоата (66a)**

[0389] Соединение **37b** (18 мг, 0,04 ммоль) добавляли в раствор трифенилфосфина (23,89 мг, 0,09 ммоль), диизопропилазодикарбоксилата (0,01 мл, 0,07 ммоль) и 4-нитробензойной кислоты (9,3 мг, 0,06 ммоль) в THF (1 мл) при 0°C. Полученный раствор

перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем нагревали до 60°C в течение 20 ч. Смесь разбавляли водой и EtOAc, органическую фазу отделяли, промывали водой, рассолом и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель выпаривали в вакууме, и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (0-50% EtOAc в гексане) с получением соединения **66a** (20 мг, 0,032 ммоль, выход 85%). ЖХ/МС [M+H]: 633,9.

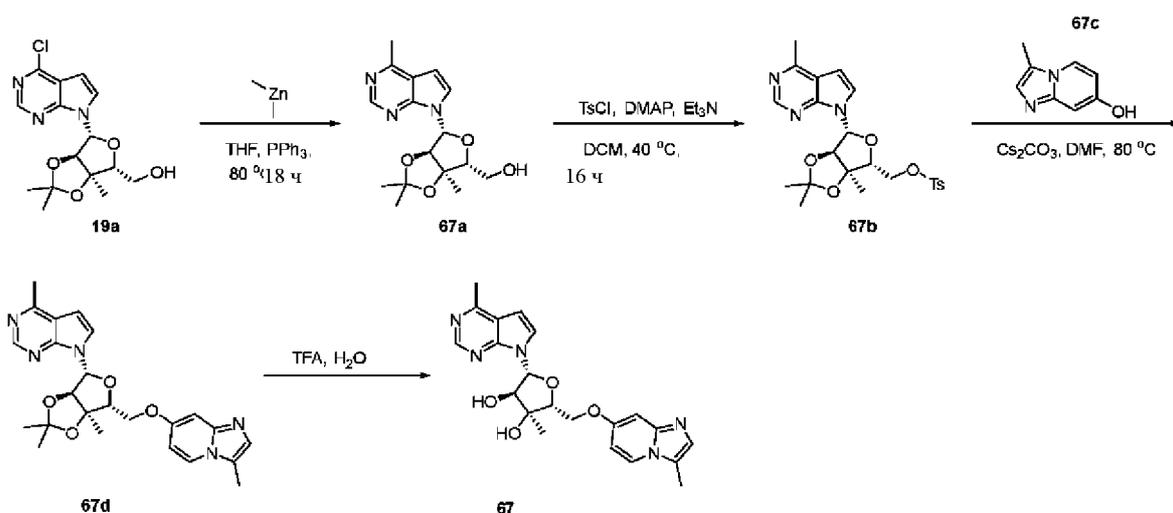
**Стадия 2. Получение (R)-[(3aR,6R,6aR)-6-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметил-6,6a-дигидро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-(3,4-дихлорфенил)метанола (66b)**

[0390] В герметично закупориваемую пробирку помещали соединение **66a** (22 мг, 0,03 ммоль) и гидроксид аммония (0,26 мл, 6,85 ммоль) и 1,4-диоксан (1 мл). Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение ночи, охлаждали до к.т., и растворитель выпаривали в вакууме с получением неочищенного соединения **66b** (19 мг, 0,041 ммоль, выход 119%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС [M+H]: 464,9

**Стадия 3. Получение (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((S)-(3,4-дихлорфенил)гидрокси)метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диола (66)**

[0391] В герметично закупориваемую пробирку помещали соединение **66b** (20 мг, 0,04 ммоль) в THF (1 мл), затем 4 н. HCl (0,11 мл, 0,44 ммоль), и эту реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Снова добавляли 4 н. HCl (0,11 мл, 0,44 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. ЖХ/МС показала, что реакция завершилась. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> до тех пор, пока раствор не стал слегка основным. Смесь экстрагировали DCM (3 мл), органическую фазу промывали рассолом и сушили над MgSO<sub>4</sub>. Растворитель выпаривали в вакууме, и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (0-40% EtOAc/гексаны) с получением соединения **66** (7,2 мг, 0,017 ммоль, выход 40%). ЖХ/МС [M+H]: 424,9. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.08 (s, 1H), 7.55 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7.53-7.43 (m, 2H), 7.36-7.23 (m, 2H), 7.14 (s, 2H), 6.59 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5.79 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 5.28 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 4.80 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.47 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 3.98 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 1.45 (s, 3H).

**Пример 67. (2R,3S,4R,5R)-3-метил-2-[(3-метилимидазо[1,2-a]пиримидин-7-ил)оксиметил]-5-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол (67)**



**Стадия 1. Получение [(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-триметил-6-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-6,6a-дигидро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метанола (67a)**

[0392] В смесь соединения **19a** (350 мг, 1,03 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (119 мг, 0,10 ммоль) в THF (10 мл) по каплям добавляли диметилцинк (983,2 мг, 10,30 ммоль) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 3 часов. ТСХ (PE:EA = 10:1) показала, что реакция завершилась. Смесь вливали в водный  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 мл) и экстрагировали EA (30 мл x 3). Органические фазы объединяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE:EA = от 50:1 до 5:1) с получением соединения **67a** (300 мг, 0,81 ммоль, выход 78%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС: [M+H]: 320,2.

**Стадия 2. Получение [(3aS,4S,6S,6aS)-2,2,3a-триметил-6-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-6,6a-дигидро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метил-4-метилбензолсульфоната (67b)**

[0393] В раствор соединения **67a** (300 мг, 0,94 ммоль), TEA (0,39 мл, 2,82 ммоль) и DMAP (57,4 мг, 0,47 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли тозилхлорид (358 мг, 1,88 ммоль), и эту реакционную смесь перемешивали при  $40^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. ТСХ (PE:EA = 1:1,  $R_f = 0,4$ ) показала, что реакция завершилась. Смесь вливали в  $\text{H}_2\text{O}/\text{DCM}$ , промывали  $\text{H}_2\text{O}$  и рассолом и очищали хроматографией на силикагеле (PE:EA = от 10:1 до 2:1) с получением соединения (**67b**) (220 мг, 0,44 ммоль, выход 46,5%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС: [M+H]: 474,1.

**Стадия 3. Получение 4-метил-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-триметил-4-[(3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)оксиметил]-6,6a-дигидро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (67d)**

[0394] В раствор соединения **67b** (60 мг, 0,13 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли соединение **67c** (полученное согласно WO 2018/065365; 18,8 мг, 0,13 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (124 мг, 0,38 ммоль), и эту реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. ЖХ/МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали досуха, остаток переносили в EtOAc (10 мл), и органический слой промывали водой (2 x 10 мл), затем насыщенным раствором рассола (1 x 20 мл). Органические слои отделяли, сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением неочищенного соединения (**67d**) (60 мг, 0,11 ммоль, выход 89,5%). ЖХ/МС: [M+H]: 450,4.

**Стадия 4. Получение (2R,3S,4R,5R)-3-метил-2-[(3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)оксиметил]-5-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (67)**

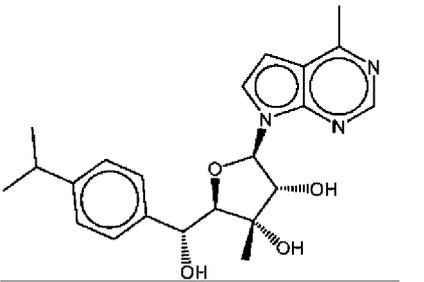
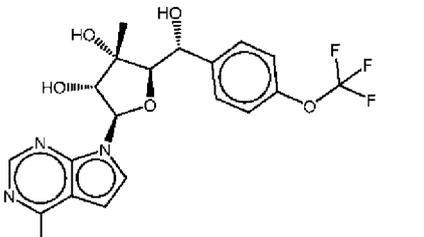
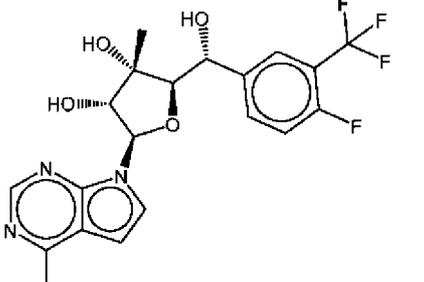
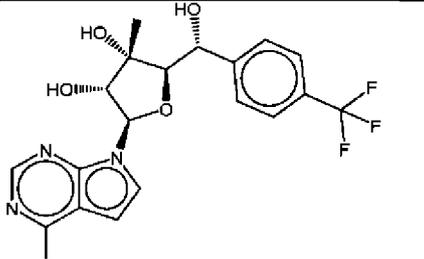
[0395] В раствор соединения **67d** (100 мг, 0,18 ммоль) в воде (3 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (TFA) (3,43 мл, 44,5 ммоль), и эту смесь перемешивали при 25°C в течение 90 мин. ЖХ/МС показала, что реакция завершилась. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, элюируя CH<sub>3</sub>CN в H<sub>2</sub>O (0,1% NH<sub>4</sub>OH) от 5% до 95%, с получением (2R,3S,4R,5R)-3-метил-2-[(3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)оксиметил]-5-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (27 мг, 0,06 ммоль, выход 37%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС: [M+H]: 410,2.

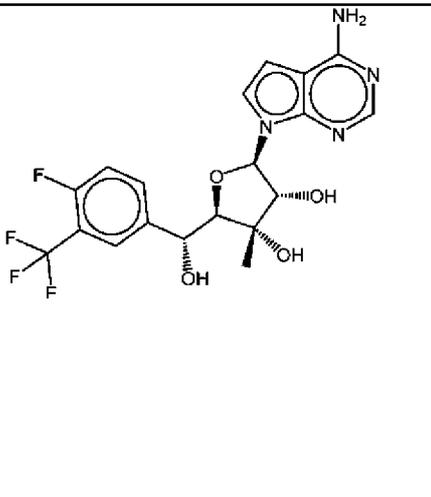
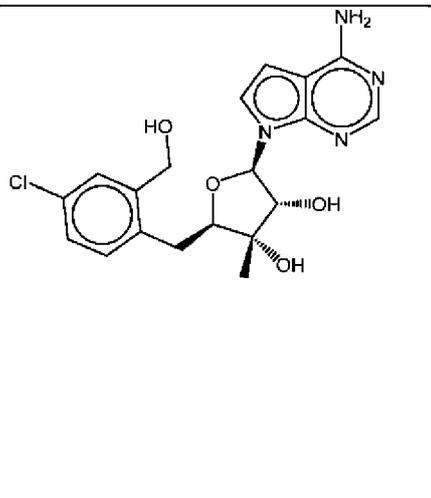
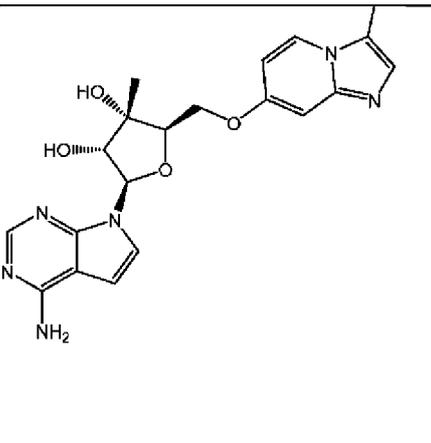
[0396] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O): δ 8.66 (s, 1H), 8.25-8.27 (m, 1H), 7.77-7.78 (m, 1H), 7.33-7.34 (m, 1H), 7.08-7.09 (m, 1H), 6.89-6.91 (m, 1H), 6.77-6.78 (m, 1H), 6.27-6.29 (m, 1H), 4.48-4.50 (m, 1H), 4.27-4.29 (m, 2H), 4.22-4.24 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).

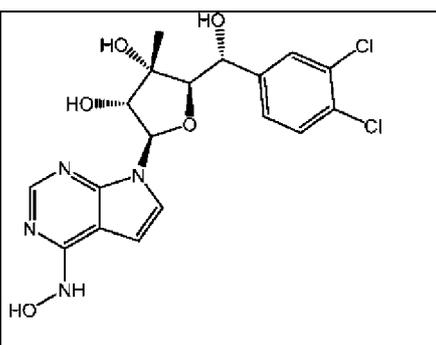
[0397] Соединения примеров, перечисленных ниже, либо были получены, либо могут быть получены с использованием способов, аналогичных способам, описанным выше.

**Таблица В. Синтез соединений дополнительных примеров**

Пр. №	Структуры	Синтез, аналогичный	Спектральные данные
-------	-----------	---------------------	---------------------

		Пр. №	
69		Пр. 10 и Пр. 47	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8.66 (s, 1H), 7.68 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 7.38 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7.19 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6.75 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.09 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 5.01 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.39 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 2.87 (h, J = 6,9 Гц, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.23 (d, 6H). ЖХ/МС (МН <sup>+</sup> ): 398,0/398,9.
60		Пр. 10 и Пр. 47	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.62 (s, 1H), 7.85 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 7.54 -7.38 (m, 2H), 7.29-7.14 (m, 2H), 6.75 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.07 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 5.96 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 5.29 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 4.84 (d, J = 3,3 Гц, 2H), 4.41 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 4.03 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.24 (s, 3H). ЖХ/МС (МН <sup>+</sup> ): 439,9.
61		Пр. 10 и Пр. 47	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.63 (s, 1H), 7.89 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7.70 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 7.35 (t, J = 9,9 Гц, 1H), 6.74 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6.04 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 5.98 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 5.33 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 4.96-4.84 (m, 2H), 4.48 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 3.92 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.31 (s, 3H). ЖХ/МС (МН <sup>+</sup> ): 441,9.
62		Пр. 10 и Пр. 47	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.63 (s, 1H), 7.87 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 7.59 (s, 4H), 6.76 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.13 -5.98 (m, 2H), 5.30 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 4.97-4.81 (m, 2H), 4.49-4.35 (m, 1H), 4.06 (d,

			J = 7,1 Гц, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.25 (s, 3H). ЖХ/МС (МН <sup>+</sup> ): 423,9.
63		Пр. 47	<sup>1</sup> Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.04 (s, 1H), 7.73 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7.42 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.57 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.84 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 5.25 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 4.95 -4.85 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.46 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 3.97 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 1.21 (s, 3H). ЖХ/МС (МН <sup>+</sup> ): 442,9.
65		Пр. 64, Пр. 10	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8.03 (s, 1H), 7.44 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.11 (s, 2H), 7.00 (br, 2H), 6.63 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5.95 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5.33 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 5.21 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.45-4.57 (m, 2H), 4.37 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 3.97 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 2.85 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 1.31 (s, 3H). ЖХ/МС (МН <sup>+</sup> ): 405,12/407,1.
68		Пр. 67, Пр. 47	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6+D2O): δ 8.14-8.16 (m, 1H), 8.05-8.06 (m, 1H), 7.39-7.40 (m, 1H), 7.18-7.19 (m, 1H), 7.00-7.01 (m, 1H), 6.73-6.75 (m, 1H), 6.60-6.62 (m, 1H), 6.15-6.16 (m, 1H), 4.39-4.41 (m, 1H), 4.16-4.19 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.30 (s, 3H). ЖХ/МС (МН <sup>+</sup> ): 411,2.

73		Пр. 46	
----	---	--------	--

### Протокол биохимического анализа

**[0398]** Соединения солубилизовали и 3-кратно разводили в 100% DMSO. Эти разведенные соединения дополнительно разводили в буфере для анализа (50 мМ Tris-HCl, pH 8,5, 50 мМ NaCl, 5 мМ MgCl, 0,01% Brij35, 1 мМ DTT (дитиотрейтол), 1% DMSO) по методу 10-дозовой  $IC_{50}$  в концентрации, 10-кратно более высокой, чем желаемая анализируемая концентрация. Стандартные реакции осуществляли в суммарном объеме 50 мкл в буфере для анализа с гистон H2A (5 мкМ конечная) в качестве субстрата. К этому добавляли комплекс PRMT5/MEP5Q, разведенный до обеспечения конечной анализируемой концентрации 5 нМ, и соединения предварительно инкубировали в течение 15-20 минут при комнатной температуре. Реакцию инициировали добавлением S-[3Н-метил]-аденозил-L-метионина (PerkinElmer) до конечной концентрации 1 мкМ. После инкубирования в течение 60 минут при 30°C реакцию останавливали добавлением 100 мкл 20% ТСА. Каждую реакционную смесь наносили на фильтрационный планшет (MultiScreen FB Filter Plate, Millipore) и промывали 5 раз буфером PBS (забуференный фосфатами физиологический раствор). В фильтрационный планшет добавляли сцинтилляционную жидкость, и производили считывание в счетчике сцинтилляций. Значения  $IC_{50}$  определяли путем аппроксимации данных к стандартным 4 параметрам с угловым коэффициентом Хилла с использованием программного обеспечения GraphPad Prism.

### Протокол клеточного анализа

**Обработка клеток и вестерн-блоттинг для детекции симметричного диметиларгинина (sDMA) и гистон H3R8 диметил симметричных (H3R8me2s) меток**

**[0399] Начальный скрининг соединений на клетках A549s:** Соединения растворяли в DMSO с получением 10 мМ исходного раствора и дополнительно разводили до 0,1 и 1 мМ. Клетки A549 поддерживали в среде PRMI 1640 (Corning Cellgro, № по каталогу: 10-040-CV), дополненной 10% об./об. FBS (фетальная бычья сыворотка) (GE Healthcare, № по каталогу: SH30910.03). За один день до эксперимента  $1,25 \times 10^5$  клеток

высевали в 6-луночный планшет в 3 мл среды и инкубировали в течение ночи. На следующий день среду заменяли и добавляли 3 мкл раствора соединения (разведение 1:1000, конечная концентрация 0,1 и 1 мкМ; концентрация DMSO: 0,1%) и инкубировали в течение 3 суток. Клетки, инкубированные с DMSO, использовали в качестве контроля с носителем. Клетки промывали однократно PBS, трипсинизировали в 150 мкл 0,25%-ного трипсина (Corning, № по каталогу: 25-053-CI), нейтрализовали 1 мл полной среды, переносили в микроцентрифужные пробирки и собирали. Клеточный дебрис затем ресуспендировали в 15 мкл PBS, подвергали лизису в 4% SDS (додecilсульфат натрия) и гомогенизировали путем пропускания через колонку гомогенизатора (Omega Biotek, № по каталогу: HCR003). Концентрации общего белка определяли посредством BCA (бицинхониновая кислота)-анализа (ThermoFisher Scientific, № по каталогу: 23225). Лизаты смешивали с 5x буфером Laemmli и кипятили в течение 5 мин. Сорок мкг общего белка разделяли на SDS-PAGE (электрофорез в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия) гелях (Bio-Rad, № по каталогу: 4568083, 4568043), переносили на PVDF (поливинилиденфторидную) мембрану, блокировали 5% сухим молоком (Bio-Rad, № по каталогу: 1706404) в TBS (Tris-забуференный физиологический раствор) с 0,1% об./об. Tween 20 (TBST) в течение 1 часа при комнатной температуре (к.т.) и инкубировали с первичными антителами (sDMA: Cell signaling, № по каталогу: 13222, 1:3000; H3R8me2s: Epigentek, № по каталогу: A-3706-100, 1:2000;  $\beta$ -актин: Abcam, № по каталогу: ab8227, 1:10000) в 5% сухом молоке в TBST при 4°C в течение ночи. На следующий день мембраны промывали TBST, 5 x 5 мин, и инкубировали с конъюгированным с HRP (пероксидаза хрена) вторичным антителом (GE Healthcare, № по каталогу: NA934-1ML; 1:5000) в течение 2 часов при к.т. с последующими 5 x 5 мин промывками TBST и инкубировали с субстратами ECL (хемилюминисцентные субстраты) (Bio-Rad, №№ по каталогу: 1705061, 1705062). Хемилюминесцентный сигнал захватывали с использованием визуализатора Fluochem TII2 imager (Proteinsimple) и анализировали с помощью ImageJ.

**[0400]** Для определения значений  $IC_{50}$  ингибирования фермента с использованием вестерн-блоттинга клетки Granta высевали при плотности  $5 \times 10^5$  клеток на мл в 3 мл среды (PRMI + 10% об./об. FBS). Девятиточечные 3-кратные последовательные разведения соединения добавляли к клеткам (3 мкл, разведение 1:1000, концентрация DMSO составляла 0,1%; конечная высшая концентрация составляла 10 или 1 мкМ в зависимости от силы действия соединений) и инкубировали в течение 3 суток. Клетки, инкубированные с DMSO, использовали в качестве контроля с носителем. Клетки

собирали и подвергали вестерн-блоттингу, как описано выше. Полосы SmD3me2s и H3R8me2s количественно определяли с помощью ImageJ. Сигналы нормировали к  $\beta$ -актину и контролю с DMSO. Значения IC<sub>50</sub> вычисляли с использованием Graphpad Prism.

#### **Анализ клеточной пролиферации для определения IC<sub>50</sub> на клетках Granta-519**

**[0401]** Клетки Granta-519 поддерживали в среде PRMI 1640 (Corning Cellgro, № по каталогу: 10-040-CV), дополненной 10% об./об. FBS (GE Healthcare, № по каталогу: SH30910.03). Соединения растворяли в DMSO с получением 10 мМ исходных растворов и хранили при -20°C. Девятиточечные 3-кратные последовательные разведения выполняли с DMSO с высшей концентрацией 1 мМ (рабочие исходные растворы).

**[0402]** В день эксперимента рабочие растворы соединений дополнительно разводили 1:50 свежей средой в 96-луночном планшете, и в новый 96-луночный планшет добавляли 10 мкл разведенных лекарственных средств для анализа пролиферации. Клетки, растущие в экспоненциальной фазе, крутили при 1500 об/мин в течение 4 минут и ресуспендировали в свежей среде до достижения плотности  $0,5 \times 10^6$  клеток на мл. 200 мкл клеток добавляли в 96-луночный планшет, содержащий разведенные лекарственные средства, и инкубировали в течение 3 суток. DMSO использовали в качестве контроля с носителем.

**[0403]** В День 3 10 мкл раствора из набора для подсчета клеток Cell Counting Kit-8 (ССК-8, Jojindo, СК04-13) добавляли в новый 96-луночный планшет. Клетки, инкубированные с лекарственными средствами в течение 3 суток, ресуспендировали пипетированием вверх-вниз, и 100 мкл клеток переносили в 96-луночный планшет, содержащий реагент ССК-8 для количественного определения жизнеспособных клеток. Планшеты инкубировали в CO<sub>2</sub> инкубаторе в течение 2 часов, и значения OD450 измеряли с использованием микропланшет-ридера (iMark microplate reader, Bio-Rad).

**[0404]** Для пересева исходные рабочие растворы соединений разводили в соотношении 1:50 свежей средой, и 10 мкл разведенных лекарственных средств добавляли в новый 96-луночный планшет. Клетки из планшета День 3 (50 мкл) добавляли в 96-луночный планшет, содержащий свежее лекарственное средство, и дополнительные 150 мкл свежей среды добавляли до достижения объема 200 мкл. Планшет возвращали в CO<sub>2</sub> инкубатор и инкубировали в течение еще 3 суток. Количественное определение жизнеспособных клеток и пересев повторяли в День 6, и последнее количественное определение жизнеспособных клеток выполняли в День 10.

**[0405]** Процент жизнеспособных клеток относительно контроля с DMSO носителем вычисляли и наносили на график в Graphpad Prism ([Inhibitor] против нормированного

ответа – переменный угловой коэффициент) для определения значения IC<sub>50</sub> пролиферации в День 10.

**[0406]** Соединения Примеров, указанные в Таблице А (выше), имеют IC<sub>50</sub> в анализе PRMT5 менее 200 мкМ. Биологическая активность для иллюстративных соединений по изобретению приведена в Таблице С.

Таблица С. Биохимическая и клеточная активность (на клеточной линии Granta-519)

Пр. №	IC <sub>50</sub> PRMT5 мкМ	IC <sub>50</sub> PRMT5 N	IC <sub>50</sub> sDMA мкМ	IC <sub>50</sub> sDMA N	IC <sub>50</sub> пролиф. мкМ	IC <sub>50</sub> пролиф. N
1	0,00075	2	0,015	1	0,04	1
2	0,0019		0,021	1		
3	0,0016		0,0442	1		
4	0,0087					
6	0,00085		0,001	1	0,03	1
10	0,0011					
12	0,0005		0,001	1		
17	0,9		1	1	200	1
19	1,44					
20	14,3					
21	7,84					
22	0,126		60	1		
26	0,0048		0,0514	1	0,66	2
32	0,01					
37	0,428					
40	14,1					
41	200					
42	9,1					
43	0,825					
44	3,48					
45	11,5					
46	0,092					
47	0,0015	3	0,031	3	0,075	3

49	0,229					
50	0,017		9	1		
51	0,404					
53	0,0058					
54	0,198					
55	0,0008		0,0051	1		
56	0,068				0,203	1
57	0,011				0,913	1
58	0,011		3,16	1	10	1
59	0,399					
60	0,368					
61	0,016					
62	0,007		0,415	1		
63	0,003		0,071	2	0,231	1
64	1,61					
65	0,413					
66	0,707					
67	0,001		0,046	2		
68	0,0009					

#### **Растворимость в FaSSiF соединения Примера 48**

[0407] Соединения сначала диспергировали в свежеприготовленном буфере FaSSiF ([http://biorelevant.com/site\\_media/upload/documents/How\\_to\\_make\\_FaSSiF\\_FeSSiF\\_and\\_FaS\\_SGF.pdf](http://biorelevant.com/site_media/upload/documents/How_to_make_FaSSiF_FeSSiF_and_FaS_SGF.pdf)) в 1 мг/мл соответствующим образом, и стандартные образцы получали путем приготовления 1 мг/мл тестируемых соединений в DMSO. Соединения затем тщательно смешивали с помощью вортекс-смесителя в течение 30 с и перемешивали при 25°C при 300 об/мин в течение 4 часов в термосмесителе. После инкубирования полученные образцы центрифугировали при 10000 об/мин в течение 10 мин для удаления нерастворенного твердого вещества, и полученные надосадочные жидкости подвергали ВЭЖХ. Фактические концентрации соединений оценивали путем измерения площади пика, и растворимость (S) соединений вычисляли согласно следующему уравнению:

$$S = C_{\text{smp}} = C_{\text{std}} * (A_{\text{smp}} / A_{\text{std}}) * (V_{\text{std}} / V_{\text{smp}}),$$

где С означает концентрацию образца в мкг/мл, А означает площадь пика, и V

означает впрыскиваемый объем.

Варфарин (10-25 мкг/мл), атоваквон (<2 мкг/мл) и нимесулид (100-200 мкг/мл) являются положительными контролями в этом эксперименте.

Было измерено, что соединение Примера 48 имеет растворимость в FaSSiF 206 мкг/мл.

#### **Фармакокинетические свойства соединения Примера 47 *in vivo***

[0408] В неперекрестном РК (фармакокинетическом) исследовании крысе (SD, самец, неголовавшая) вводили соединение Примера 47 в дозе 1 мг/кг (DMA:20% HPBCD (гидроксипропил-бета-циклодекстрин) = 5:95, раствор) путем введения в.в. (внутривенно) (N = 3) и 1 мг/кг (0,5% Na CMC (Na-карбоксиметилцеллюлоза) + 0,5% Tween 80, раствор) через пероральный зонд (п.о. (перорально)) (N = 3). Исследование показало средний период полувыведения  $T_{1/2}$  4,1 ч,  $V_{ss}$  (объем распределения в равновесном состоянии) 3,1 л/кг, почечный клиренс 8,8 мл/мин/кг в группе в.в.; исследование показало средняя доза-нормированный показатель AUC 3246 нг\*ч\*кг/мл/мг и пероральная биодоступность >100% в группе п.о.

#### **Фармакодинамический эффект и ингибирование роста опухоли для соединения Примера 47 в мышинной модели ксенотрансплантата Granta-519 *in vivo***

[0409] Клетки Granta-519 поддерживали в среде DMEM, дополненной 10% фетальной бычьей сыворотки и 2 mM L-глутамин при 37°C в атмосфере с 5% CO<sub>2</sub> в воздухе. Клетки в экспоненциальной фазе роста собирали, и  $1 \times 10^7$  клеток в 0,1 мл PBS с матригелем (1:1) подкожно инъецировали в нижнюю область бока каждой мыши для развития опухоли. Лечение начинали, когда средний размер опухоли достигал приблизительно 300-400 мм<sup>3</sup>. Мышей распределяли по группам с использованием программного обеспечения StudyDirector™ (Studylog Systems, Inc. CA, USA), и один оптимальный план рандомизации (сформированный либо методом сопоставительного распределения, либо методом со стратификацией), который показывает минимальную от группы к группе вариацию объема опухоли, был выбран для локализации групп. Соединение Примера 47 или носитель (0,5% Na CMC + 0,5% Tween 80, суспензия) вводили перорально (QD (один раз в день) для соединения Примера 47, QD для носителя) в дозе 30 мг/кг и 50 мг/кг в течение 19 и 16 дней соответственно. Массу тела и размеры опухоли измеряли каждые 3-4 дня после рандомизации. Животных умерщвляли через 12 часов после последнего введения дозы, и образцы крови и опухолей собирали для анализа.

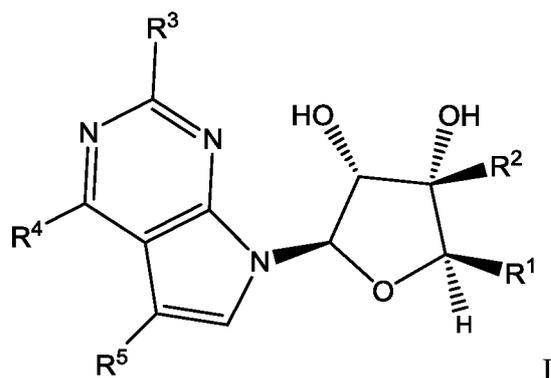
[0410] Для измерения уровней sDMA в образцах опухолей опухоли из каждой мыши взвешивали и гомогенизировали в буфере RIPA, дополненном ингибитором

протеазы (cOmplete™, не содержащий EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота) коктейль ингибиторов протеаз, Roche). Лизат центрифугировали при 14000 об/мин в течение 30 минут при 4°C для удаления дебриса. Концентрации общего белка в лизате определяли посредством BCA анализа (ThermoFisher Scientific, № по каталогу: 23225). Равное количество общего белка из каждой опухоли разделяли на SDS-PAGE геле, и уровни sDMA определяли методом WB (вестерн-блоттинг), как описано ранее.

[0411] В соответствии с этим протоколом соединение Примера 47 показало в среднем 46%-ное (N = 5) ингибирование роста опухоли при 30 мг/кг с потерей массы тела 1%; в среднем 79%-ное ингибирование роста опухоли при 50 мг/кг с потерей массы тела 8%. Показаны также более чем 90%-ное ингибирование sDMA при 30 мг/кг и недетектируемый sDMA при 50 мг/кг.

[0412] Дополнительно, настоящее изобретение относится к следующим аспектам:

1. Соединение формулы I:



или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или изотопный вариант;

где

$R^1$  представляет собой  $-C_0-C_6$ алк- $C_1-C_6$ алкил,  $-C_0-C_6$ алк- $C_1-C_6$ галогеналкил,  $-C_1-C_6$ алк- $O-C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ алк- $S-C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ алк- $S-C_1-C_6$ алк- $CO_2H$ ,  $-C_1-C_6$ алк-арил,  $-C_1-C_6$ алк- $O$ -арил,  $-C_1-C_6$ алк- $NH$ -арил,  $-C_1-C_6$ алк- $S$ -арил,  $-C_0-C_6$ алк-гетероарил,  $-C_1-C_6$ алк- $O$ -гетероарил,  $-C_1-C_6$ алк- $S$ -гетероарил,  $-C_1-C_6$ алк- $NH$ -гетероарил или  $-C(O)NH$ -арил;

$R^2$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ галогеналкил,  $-C_2-C_6$ алкенил или  $-C_2-C_6$ алкинил;

$R^3$  представляет собой H, галоген,  $NH_2$  или  $-C_1-C_6$ алкил;

$R^4$  представляет собой H, галоген,  $-C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ алк- $O-C_1-C_6$ алкил,  $-NR^6R^{6'}$ ,  $-NHCONR^6R^{6'}$ ,  $-NHC(S)NR^6R^{6'}$ ,  $-NH-O-R^6$  или  $-NH-NR^6R^{6'}$ ;

$R^5$  представляет собой H, галоген,  $-C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ галогеналкил,  $-C_2-C_6$ алкенил,  $-C_2-C_6$ алкинил или  $-C_1-C_6$ алк-ОН; и

каждый из  $R^6$  и  $R^{6'}$  независимо представляет собой H,  $C_1-C_6$ алкил или  $-C_1-C_6$ алк-ОС $_1-C_6$ алкил;

или  $R^6$  и  $R^{6'}$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют  $C_3-C_6$ гетероциклоалкильное кольцо.

2. Соединение согласно аспекту 1, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк-О-гетероарил.

3. Соединение согласно аспекту 2, где  $-C_1-C_6$ алк-О-гетероарил представляет собой ((2-амино-3-бромхинолин-7-ил)окси)метил, ((2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)окси)метил, ((2-амино-3-фторхинолин-7-ил)окси)метил, ((2-((циклопропилметил)амино)хинолин-7-ил)окси)метил, ((2-(метиламино)хинолин-7-ил)окси)метил, ((2-аминохинолин-7-ил)окси)метил, ((индол-6-ил)окси)метил или ((индазол-6-ил)окси)метил.

4. Соединение согласно аспекту 1, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк-S-гетероарил.

5. Соединение согласно аспекту 4, где  $-C_1-C_6$ алк-S-гетероарил представляет собой ((2-амино-3-бромхинолин-7-ил)тио)метил, ((2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)тио)метил, ((2-амино-3-фторхинолин-7-ил)тио)метил, ((2-((циклопропилметил)амино)хинолин-7-ил)тио)метил, ((2-(метиламино)хинолин-7-ил)тио)метил, ((2-аминохинолин-7-ил)тио)метил, ((индол-6-ил)тио)метил или ((индазол-6-ил)тио)метил.

6. Соединение согласно аспекту 1, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк-NH-гетероарил.

7. Соединение согласно аспекту 6, где  $-C_1-C_6$ алк-NH-гетероарил представляет собой ((2-амино-3-бромхинолин-7-ил)амино)метил, ((2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)амино)метил, ((2-амино-3-фторхинолин-7-ил)амино)метил, ((2-((циклопропилметил)амино)хинолин-7-ил)амино)метил, ((2-(метиламино)хинолин-7-ил)амино)метил, ((2-аминохинолин-7-ил)амино)метил, ((индол-6-ил)амино)метил или ((индазол-6-ил)амино)метил.

8. Соединение согласно аспекту 1, где  $R^1$  представляет собой  $-C_0-C_6$ алк-гетероарил.

9. Соединение согласно аспекту 8, где  $-C_0-C_6$ алк-гетероарил представляет собой 2-(2-амино-3-бромхинолин-7-ил)этил, 2-(2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)этил, 2-(2-амино-3-фторхинолин-7-ил)этил, 2-(2-((циклопропилметил)амино)хинолин-7-ил)этил, 2-(2-(метиламино)хинолин-7-ил)этил, 2-(2-аминохинолин-7-ил)этил, (индол-6-ил)этил или (индазол-6-ил)этил.

10. Соединение согласно аспекту 1, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6\text{алк-S-C}_1-C_6\text{алкил}$ .

11. Соединение согласно аспекту 10, где  $-C_1-C_6\text{алк-S-C}_1-C_6\text{алкил}$  представляет собой  $-CH_2-S-CH_3$ .

12. Соединение согласно аспекту 1, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6\text{алк-S-C}_1-C_6\text{алк-CO}_2\text{H}$ .

13. Соединение согласно аспекту 12, где  $-C_1-C_6\text{алк-S-C}_1-C_6\text{алк-CO}_2\text{H}$  представляет собой  $CH_2-S-CH_2CH_2CH(NH_2)-CO_2H$ .

14. Соединение согласно аспекту 1, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6\text{алк-O-C}_1-C_6\text{алкил}$ .

15. Соединение согласно аспекту 14, где  $-C_1-C_6\text{алк-O-C}_1-C_6\text{алкил}$  представляет собой  $-CH_2-O-CH_3$ .

16. Соединение согласно аспекту 1, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6\text{алк-O-арил}$ .

17. Соединение согласно аспекту 16, где  $-C_1-C_6\text{алк-O-арил}$  представляет собой  $-CH_2-O\text{-фенил}$ ,  $-CH_2-O\text{-дифторфенил}$ ,  $-CH_2-O\text{-3,4-дифторфенил}$ ,  $-CH_2-O\text{-4-хлорфенил}$ ,  $-CH_2-O\text{-3-хлор-4-фторфенил}$ ,  $-CH_2-O\text{-4-хлор-3-фторфенил}$ ,  $-CH_2-O\text{-дихлорфенил}$ ,  $-CH_2-O\text{-3,4-дихлорфенил}$ ,  $-CH_2-O\text{-3-метил-4-хлорфенил}$ ,  $-CH_2-O\text{-3-фтор-4-трифторметилфенил}$ ,  $-CH_2-O\text{-3-(аминометил)фенил}$  или  $-CH_2-O\text{-3-(мочевина)фенил}$ .

18. Соединение согласно аспекту 1, где  $R^1$  представляет собой  $-C_0-C_6\text{алк-C}_1-C_6\text{галогеналкил}$ .

19. Соединение согласно аспекту 18, где  $-C_0-C_6\text{алк-C}_1-C_6\text{галогеналкил}$  представляет собой  $-CH_2-Cl$ .

20. Соединение согласно аспекту 1, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6\text{алк-арил}$ .

21. Соединение согласно аспекту 20, где  $-C_1-C_6\text{алк-арил}$  представляет собой  $-CH_2\text{-дифторфенил}$ ,  $-CH_2\text{-3,4-дифторфенил}$ ,  $-CH_2\text{-4-хлорфенил}$ ,  $-CH_2\text{-3-хлор-4-фторфенил}$ ,  $-CH_2\text{-4-хлор-3-фторфенил}$ ,  $-CH_2\text{-дихлорфенил}$ ,  $-CH_2\text{-3,4-дихлорфенил}$ ,  $-CH_2\text{-3-метил-4-хлорфенил}$ ,  $-CH_2\text{-3-фтор-4-трифторметилфенил}$ ,  $-CH(OH)\text{-4-хлорфенил}$ ,  $-CH(OH)\text{-3,4-дихлорфенил}$ ,  $-CH(OH)\text{-3,4-дифторфенил}$ ,  $-CH(OH)\text{-3-фтор-4-хлорфенил}$ ,  $-CH(OH)\text{-3-хлор-4-фторфенил}$ ,  $-CH(OH)\text{-3-метил-4-хлорфенил}$ ,  $-CH(OH)\text{-3-фтор-4-трифторметилфенил}$ ,  $-CH(F)\text{-4-хлорфенил}$ ,  $-CH(F)\text{-3,4-дихлорфенил}$ ,  $-CH(F)\text{-3,4-дифторфенил}$ ,  $-CH(F)\text{-3-фтор-4-хлорфенил}$ ,  $-CH(F)\text{-3-хлор-4-фторфенил}$ ,  $-CH(F)\text{-3-метил-4-хлорфенил}$ ,  $-CH(F)\text{-3-фтор-4-трифторметилфенил}$ ,  $-CH(NH_2)\text{-4-хлорфенил}$ ,  $-CH(NH_2)\text{-3,4-дихлорфенил}$ ,  $-CH(NH_2)\text{-3,4-дифторфенил}$ ,  $-CH(NH_2)\text{-3-фтор-4-хлорфенил}$ ,  $-CH(NH_2)\text{-3-хлор-4-фторфенил}$ ,  $-CH(NH_2)\text{-3-метил-4-хлорфенил}$ ,  $-CH(NH_2)\text{-3-фтор-4-}$

трифторметилфенил, -CH(Me)-4-хлорфенил, -CH(Me)-3,4-дихлорфенил, -CH(Me)-3,4-дифторфенил, -CH(Me)-3-фтор-4-хлорфенил, -CH(Me)-3-хлор-4-фторфенил, -CH(Me)-3-метил-4-хлорфенил, -CH(Me)-3-фтор-4-трифторметилфенил, -C(Me)(OH)-4-хлорфенил, -C(Me)(OH)-3,4-дихлорфенил, -C(Me)(OH)-3,4-дифторфенил, -C(Me)(OH)-3-фтор-4-хлорфенил, -C(Me)(OH)-3-хлор-4-фторфенил, -CH(Me)(OH)-3-метил-4-хлорфенил или -CH(Me)(OH)-3-фтор-4-трифторметилфенил.

**22.** Соединение согласно любому из аспектов 1-21, где  $R^2$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алкил, предпочтительно метил.

**23.** Соединение согласно любому из аспектов 1-21, где  $R^2$  представляет собой  $-C_1-C_6$ галогеналкил, предпочтительно  $-CF_3$ .

**24.** Соединение согласно любому из аспектов 1-21, где  $R^2$  представляет собой  $-C_2-C_6$ алкенил, предпочтительно винил.

**25.** Соединение согласно любому из аспектов 1-21, где  $R^2$  представляет собой  $-C_2-C_6$ алкинил, предпочтительно этинил.

**26.** Соединение согласно любому из аспектов 1-25, где  $R^3$  представляет собой H.

**27.** Соединение согласно любому из аспектов 1-26, где  $R^4$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алкил.

**28.** Соединение согласно любому из аспектов 1-26, где  $R^4$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк-О- $C_1-C_6$ алкил.

**29.** Соединение согласно любому из аспектов 1-26, где  $R^4$  представляет собой хлор, фтор, бром или йод.

**30.** Соединение согласно любому из аспектов 1-26, где  $R^4$  представляет собой  $-NR^6R^{6'}$ , где  $R^6$  и  $R^{6'}$  оба предпочтительно представляют собой H.

**31.** Соединение согласно любому из аспектов 1-26, где  $R^4$  представляет собой  $-NHCONR^6R^{6'}$ , где  $R^6$  и  $R^{6'}$  оба предпочтительно представляют собой  $-C_1-C_6$ алкил.

**32.** Соединение согласно любому из аспектов 1-26, где  $R^4$  представляет собой  $NHC(S)NR^6R^{6'}$ .

**33.** Соединение согласно любому из аспектов 1-26, где  $R^4$  представляет собой  $-NH-O-R^6$ , где  $R^6$  предпочтительно представляет собой  $-C_1-C_6$ алкил.

**34.** Соединение согласно любому из аспектов 1-26, где  $R^4$  представляет собой  $-NH-NR^6R^{6'}$ , где  $R^6$  и  $R^{6'}$  оба предпочтительно представляют собой  $-C_1-C_6$ алкил, или где  $R^6$  предпочтительно представляет собой  $-C_1-C_6$ алкил, и  $R^{6'}$  предпочтительно представляет собой H.

**35.** Соединение согласно любому из аспектов 1-34, где  $R^5$  представляет собой H.

**36.** Соединение согласно любому из аспектов 1-34, где R<sup>5</sup> представляет собой галоген, предпочтительно фтор.

**37.** Соединение согласно любому из аспектов 1-34, где R<sup>5</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил.

**38.** Соединение согласно любому из аспектов 1-34, где R<sup>5</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил.

**39.** Соединение согласно любому из аспектов 1-34, где R<sup>5</sup> представляет собой -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, предпочтительно винил.

**40.** Соединение согласно любому из аспектов 1-34, где R<sup>5</sup> представляет собой -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, предпочтительно этинил.

**41.** Соединение согласно любому из аспектов 1-34, где R<sup>5</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алк-ОН.

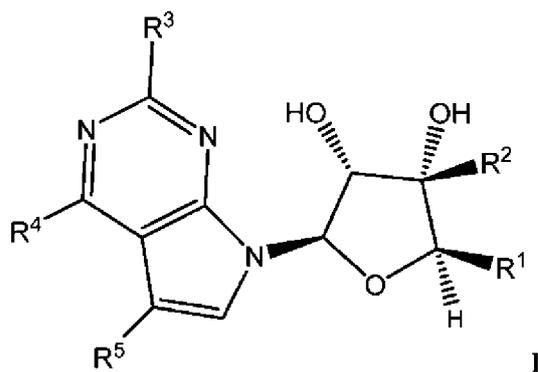
**42.** Фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно любому из аспектов 1-41 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

**43.** Способ ингибирования фермента протеин-аргинин-метилтрансфераза 5 (PRMT5), включающий приведение фермента PRMT5 в контакт с эффективным количеством соединения согласно любому из аспектов 1-41.

**44.** Способ лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с aberrантной активностью PRMT5, у субъекта, включающий введение субъекту соединения согласно любому из аспектов 1-41.

**45.** Способ согласно аспекту 44, где заболевание или расстройство, ассоциированное с aberrантной активностью PRMT5, представляет собой рак молочной железы, рак легкого, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак ободочной кишки, рак яичника, рак матки, рак шейки матки, лейкоз, такой как острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, миелодисплазию, миелопролиферативные расстройства, острый миелогенный лейкоз (AML), хронический миелогенный лейкоз (СМЛ), мастоцитоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (СLЛ), множественную миелому (ММ), миелодиспластический синдром (МDС), эпидермоидный рак или гемоглобинопатии, такое как бета-талассемия и серповидноклеточная болезнь (SCD).

**46.** Соединение формулы I:



или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где  $R^1$  представляет собой  $-C_0-C_6$ алк- $C_1-C_6$ алкил,  $-C_0-C_6$ алк- $C_1-C_6$ галогеналкил,  $-C_1-C_6$ алк- $O-C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ алк- $S-C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ алк- $S-C_1-C_6$ алк- $CO_2H$ ,  $-C_1-C_6$ алк-арил,  $-C_1-C_6$ алк- $O$ -арил,  $-C_1-C_6$ алк- $NH$ -арил,  $-C_1-C_6$ алк- $S$ -арил,  $-C_0-C_6$ алк-гетероарил,  $-C_1-C_6$ алк- $O$ -гетероарил,  $-C_1-C_6$ алк- $S$ -гетероарил,  $-C_1-C_6$ алк- $NH$ -гетероарил или  $-C(O)NH$ -арил;

$R^2$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ галогеналкил,  $-C_2-C_6$ алкенил или  $-C_2-C_6$ алкинил;

$R^3$  представляет собой  $H$ , галоген,  $NH_2$  или  $-C_1-C_6$ алкил;

$R^4$  представляет собой  $H$ , галоген,  $-C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ алк- $O-C_1-C_6$ алкил,  $-NR^6R^6'$ ,  $-NHCONR^6R^6'$ ,  $-NHC(S)NR^6R^6'$ ,  $-NH-O-R^6$  или  $-NH-NR^6R^6'$ ;

$R^5$  представляет собой  $H$ , галоген,  $-C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ галогеналкил,  $-C_2-C_6$ алкенил,  $-C_2-C_6$ алкинил или  $-C_1-C_6$ алк- $OH$ ; и

каждый из  $R^6$  и  $R^6'$  независимо представляет собой  $H$ ,  $C_1-C_6$ алкил или  $-C_1-C_6$ алк- $OC_1-C_6$ алкил;

или  $R^6$  и  $R^6'$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют  $C_3-C_6$ гетероциклоалкильное кольцо.

**47.** Соединение согласно аспекту 46, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк- $O$ -гетероарил.

**48.** Соединение согласно аспекту 47, где  $-C_1-C_6$ алк- $O$ -гетероарил представляет собой ((2-амино-3-бромхинолин-7-ил)окси)метил, ((2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)окси)метил, ((2-амино-3-фторхинолин-7-ил)окси)метил, ((циклопропилметил)амино)хинолин-7-ил)окси)метил, ((2-(метиламино)хинолин-7-ил)окси)метил, ((2-аминохинолин-7-ил)окси)метил, ((индол-6-ил)окси)метил, 2-(метоксиамино)хинолин-7-ил)окси)метил, ((хинолин-7-ил)окси)метил или ((индазол-6-ил)окси)метил.

49. Соединение согласно аспекту 46, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк-S-гетероарил.

50. Соединение согласно аспекту 49, где  $-C_1-C_6$ алк-S-гетероарил представляет собой ((2-амино-3-бромхиолин-7-ил)тио)метил, ((2-амино-3-хлорхиолин-7-ил)тио)метил, ((2-амино-3-фторхиолин-7-ил)тио)метил, ((2-((циклопропилметил)амино)хиолин-7-ил)тио)метил, ((2-(метиламино)хиолин-7-ил)тио)метил, ((2-аминохиолин-7-ил)тио)метил, ((индол-6-ил)тио)метил или ((индазол-6-ил)тио)метил.

51. Соединение согласно аспекту 46, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк-NH-гетероарил.

52. Соединение согласно аспекту 51, где  $-C_1-C_6$ алк-NH-гетероарил представляет собой ((2-амино-3-бромхиолин-7-ил)амино)метил, ((2-амино-3-хлорхиолин-7-ил)амино)метил, ((2-амино-3-фторхиолин-7-ил)амино)метил, ((2-((циклопропилметил)амино)хиолин-7-ил)амино)метил, ((2-(метиламино)хиолин-7-ил)амино)метил, ((2-аминохиолин-7-ил)амино)метил, ((индол-6-ил)амино)метил или ((индазол-6-ил)амино)метил.

53. Соединение согласно аспекту 46, где  $R^1$  представляет собой  $-C_0-C_6$ алк-гетероарил.

54. Соединение согласно аспекту 53, где  $-C_0-C_6$ алк-гетероарил представляет собой 2-(2-амино-3-бромхиолин-7-ил)этил, 2-(2-амино-3-хлорхиолин-7-ил)этил, 2-(2-амино-3-фторхиолин-7-ил)этил, 2-(2-((циклопропилметил)амино)хиолин-7-ил)этил, 2-(2-(метиламино)хиолин-7-ил)этил, 2-(2-аминохиолин-7-ил)этил, (индол-6-ил)этил или (индазол-6-ил)этил.

55. Соединение согласно аспекту 46, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк-S- $C_1-C_6$ алкил.

56. Соединение согласно аспекту 55, где  $-C_1-C_6$ алк-S- $C_1-C_6$ алкил представляет собой  $-CH_2-S-CH_3$ .

57. Соединение согласно аспекту 46, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк-S- $C_1-C_6$ алк- $CO_2H$ .

58. Соединение согласно аспекту 57, где  $-C_1-C_6$ алк-S- $C_1-C_6$ алк- $CO_2H$  представляет собой  $-CH_2-S-CH_2CH_2CH(NH_2)-CO_2H$ .

59. Соединение согласно аспекту 46, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк-O- $C_1-C_6$ алкил.

60. Соединение согласно аспекту, 59, где  $-C_1-C_6$ алк-O- $C_1-C_6$ алкил представляет собой  $-CH_2-O-CH_3$ .

61. Соединение согласно аспекту 46, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк-О-арил.

62. Соединение согласно аспекту 61, где  $-C_1-C_6$ алк-О-арил представляет собой  $-CH_2-O$ -фенил,  $-CH_2-O$ -дифторфенил,  $-CH_2-O$ -3,4-дифторфенил,  $-CH_2-O$ -4-хлорфенил,  $-CH_2-O$ -3-хлор-4-фторфенил,  $-CH_2-O$ -4-хлор-3-фторфенил,  $-CH_2-O$ -дихлорфенил,  $-CH_2-O$ -3,4-дихлорфенил,  $-CH_2-O$ -3-метил-4-хлорфенил,  $-CH_2-O$ -3-фтор-4-трифторметилфенил,  $-CH_2-O$ -3-(аминометил)фенил или  $-CH_2-O$ -3-(мочевина)фенил.

63. Соединение согласно аспекту 46, где  $R^1$  представляет собой  $-C_0-C_6$ алк- $C_1-C_6$ галогеналкил.

64. Соединение согласно аспекту 63, где  $-C_0-C_6$ алк- $C_1-C_6$ галогеналкил представляет собой  $-CH_2-Cl$ .

65. Соединение согласно аспекту 46, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк-арил.

66. Соединение согласно аспекту 65, где  $-C_1-C_6$ алк-арил представляет собой  $-CH_2$ -дифторфенил,  $-CH_2$ -3,4-дифторфенил,  $-CH_2$ -4-хлорфенил,  $-CH_2$ -3-хлор-4-фторфенил,  $-CH_2$ -4-хлор-3-фторфенил,  $-CH_2$ -дихлорфенил,  $-CH_2$ -3,4-дихлорфенил,  $-CH_2$ -3-метил-4-хлорфенил,  $-CH_2$ -3-фтор-4-трифторметилфенил, бензо[d][1,3]диоксазол-5-илметил,  $-CH(OH)$ -4-хлорфенил,  $-CH(OH)$ -3,4-дихлорфенил,  $-CH(OH)$ -3,4-дифторфенил,  $-CH(OH)$ -3-фтор-4-хлорфенил,  $-CH(OH)$ -3-хлор-4-фторфенил,  $-CH(OH)$ -3-метил-4-хлорфенил,  $-CH(OH)$ -3-фтор-4-трифторметилфенил,  $-CH(OH)$ -бензо[d][1,3]диоксазол-5-ил,  $-CH(F)$ -4-хлорфенил,  $-CH(F)$ -3,4-дихлорфенил,  $-CH(F)$ -3,4-дифторфенил,  $-CH(F)$ -3-фтор-4-хлорфенил,  $-CH(F)$ -3-хлор-4-фторфенил,  $-CH(F)$ -3-метил-4-хлорфенил,  $-CH(F)$ -3-фтор-4-трифторметилфенил,  $-CH(F)$ -бензо[d][1,3]диоксазол-5-ил,  $-CH(NH_2)$ -4-хлорфенил,  $-CH(NH_2)$ -3,4-дихлорфенил,  $-CH(NH_2)$ -3,4-дифторфенил,  $-CH(NH_2)$ -3-фтор-4-хлорфенил,  $-CH(NH_2)$ -3-хлор-4-фторфенил,  $-CH(NH_2)$ -3-метил-4-хлорфенил,  $-CH(NH_2)$ -3-фтор-4-трифторметилфенил,  $-CH(Me)$ -бензо[d][1,3]диоксазол-5-ил,  $-CH(Me)$ -4-хлорфенил,  $-CH(Me)$ -3,4-дихлорфенил,  $-CH(Me)$ -3,4-дифторфенил,  $-CH(Me)$ -3-фтор-4-хлорфенил,  $-CH(Me)$ -3-хлор-4-фторфенил,  $-CH(Me)$ -3-метил-4-хлорфенил,  $-CH(Me)$ -3-фтор-4-трифторметилфенил,  $-C(Me)(OH)$ -4-хлорфенил,  $-C(Me)(OH)$ -3,4-дихлорфенил,  $-C(Me)(OH)$ -3,4-дифторфенил,  $-C(Me)(OH)$ -3-фтор-4-хлорфенил,  $-C(Me)(OH)$ -3-хлор-4-фторфенил,  $-CH(Me)(OH)$ -3-метил-4-хлорфенил,  $-C(Me)(OH)$ -бензо[d][1,3]диоксазол-5-ил или  $-CH(Me)(OH)$ -3-фтор-4-трифторметилфенил.

67. Соединение согласно аспекту 66, где  $-C_1-C_6$ алк-арил представляет собой  $-CH(OH)$ -3,4-дихлорфенил.

68. Соединение согласно аспекту 46, где  $R^1$  представляет собой  $-C(O)NH$ -арил.

69. Соединения согласно аспекту 46, где  $-C(O)NH$ -арил представляет собой 3-

(аминометил)фенил-NH-C(O)-.

70. Соединение согласно любому из аспектов 46-69, где  $R^2$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алкил, предпочтительно метил.

71. Соединение согласно любому из аспектов 46-69, где  $R^2$  представляет собой  $-C_1-C_6$ галогеналкил, предпочтительно  $-CF_3$ .

72. Соединение согласно любому из аспектов 46-69, где  $R^2$  представляет собой  $-C_2-C_6$ алкенил, предпочтительно винил.

73. Соединение согласно любому из аспектов 46-69, где  $R^2$  представляет собой  $-C_2-C_6$ алкинил, предпочтительно этинил.

74. Соединение согласно любому из аспектов 46-73, где  $R^3$  представляет собой H.

75. Соединение согласно любому из аспектов 46-74, где  $R^4$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алкил, предпочтительно метил.

76. Соединение согласно любому из аспектов 46-74, где  $R^4$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк-О- $C_1-C_6$ алкил.

77. Соединение согласно любому из аспектов 46-74, где  $R^4$  представляет собой хлор, фтор, бром или йод.

78. Соединение согласно любому из аспектов 46-74, где  $R^4$  представляет собой  $-NR^6R^{6'}$ , где  $R^6$  и  $R^{6'}$  оба предпочтительно представляют собой H.

79. Соединение согласно любому из аспектов 46-74, где  $R^4$  представляет собой  $-NHCONR^6R^{6'}$ , где  $R^6$  и  $R^{6'}$  оба предпочтительно представляют собой  $-C_1-C_6$ алкил.

80. Соединение согласно любому из аспектов 46-74, где  $R^4$  представляет собой  $-NHC(S)NR^6R^{6'}$ .

81. Соединение согласно любому из аспектов 46-74, где  $R^4$  представляет собой  $-NH-O-R^6$ , где  $R^6$  предпочтительно представляет собой  $-C_1-C_6$ алкил.

82. Соединение согласно любому из аспектов 46-74, где  $R^4$  представляет собой  $-NH-NR^6R^{6'}$ , где  $R^6$  и  $R^{6'}$  оба предпочтительно представляют собой  $-C_1-C_6$ алкил, или где  $R^6$  предпочтительно представляет собой  $-C_1-C_6$ алкил, и  $R^{6'}$  предпочтительно представляет собой H.

83. Соединение согласно любому из аспектов 46-82, где  $R^5$  представляет собой H.

84. Соединение согласно любому из аспектов 46-82, где  $R^5$  представляет собой галоген, предпочтительно фтор.

85. Соединение согласно любому из аспектов 46-82, где  $R^5$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алкил.

86. Соединение согласно любому из аспектов 46-82, где  $R^5$  представляет собой

-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил.

**87.** Соединение согласно любому из аспектов 46-82, где R<sup>5</sup> представляет собой -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, предпочтительно винил.

**88.** Соединение согласно любому из аспектов 46-82, где R<sup>5</sup> представляет собой -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, предпочтительно этинил.

**89.** Соединение согласно любому из аспектов 46-82, где R<sup>5</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алк-ОН.

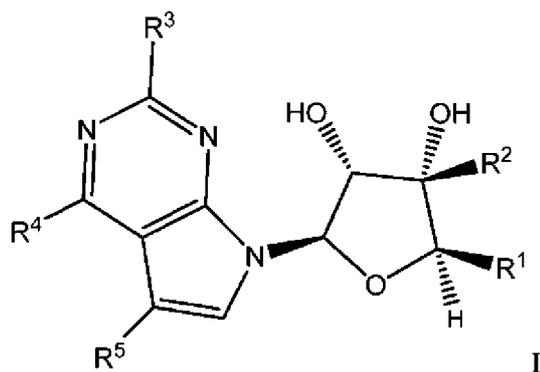
**90.** Фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно любому из аспектов 46-89 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

**91.** Способ ингибирования фермента протеин-аргинин-метилтрансфераза 5 (PRMT5), включающий приведение фермента PRMT5 в контакт с эффективным количеством соединения согласно любому из аспектов 46-89.

**92.** Способ лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с aberrантной активностью PRMT5, у субъекта, включающий введение субъекту соединения согласно любому из аспектов 46-89.

**93.** Способ согласно аспекту 92, где заболевание или расстройство, ассоциированное с aberrантной активностью PRMT5, представляет собой рак молочной железы, рак легкого, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак ободочной кишки, рак яичника, рак матки, рак шейки матки, лейкоз такой как острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, миелодисплазию, миелопролиферативные расстройства, острый миелогенный лейкоз (AML), хронический миелогенный лейкоз (CML), мастоцитоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), множественную миелому (MM), миелодиспластический синдром (MDS), эпидермоидный рак или гемоглобинопатии, такие как бета-талассемия и серповидноклеточная болезнь (SCD).

**94.** Соединение формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемые соль или сольват; где

$R^1$  представляет собой  $-C_0-C_6$ алк- $C_1-C_6$ алкил,  $-C_0-C_6$ алк- $C_1-C_6$ галогеналкил,  $-C_1-C_6$ алк- $O-C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ алк- $S-C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ алк- $S-C_1-C_6$ алк- $CO_2H$ ,  $-C_1-C_6$ алк-арил,  $-C_1-C_6$ алк- $O$ -арил,  $-C_1-C_6$ алк- $NH$ -арил,  $-C_1-C_6$ алк- $S$ -арил,  $-C_0-C_6$ алк-гетероарил,  $-C_1-C_6$ алк- $O$ -гетероарил,  $-C_1-C_6$ алк- $S$ -гетероарил,  $-C_1-C_6$ алк- $NH$ -гетероарил или  $-C(O)NH$ -арил;

$R^2$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ галогеналкил,  $-C_2-C_6$ алкенил или  $-C_2-C_6$ алкинил;

$R^3$  представляет собой  $H$ , галоген,  $NH_2$  или  $-C_1-C_6$ алкил;

$R^4$  представляет собой галоген,  $-C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ алк- $O-C_1-C_6$ алкил,  $-NR^6R^6$ ,  $-NHCONR^6R^6$ ,  $-NHC(S)NR^6R^6$ ,  $-NH-O-R^6$  или  $-NH-NR^6R^6$ ;

$R^5$  представляет собой  $H$ , галоген,  $-C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ галогеналкил,  $-C_2-C_6$ алкенил- $C_1-C_6$ алкинил или  $-C_1-C_6$ алк- $OH$ ; и

$R^6$  и  $R^6$  независимо представляют собой  $H$ ,  $C_1-C_6$ алкил или  $-C_1-C_6$ алк- $OC_1-C_6$ алкил; или  $R^6$  и  $R^6$ , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют  $C_3-C_6$ гетероциклоалкил кольцо.

**95.** Соединение согласно аспекту 94, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк- $O$ -гетероарил.

**96.** Соединение согласно аспекту 95, где  $-C_1-C_6$ алк- $O$ -гетероарил представляет собой ((2-амино-3-бромхинолин-7-ил)окси)метил, ((2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)окси)метил, ((2-амино-3-фторхинолин-7-ил)окси)метил, ((циклопропилметил)амино)хинолин-7-ил)окси)метил, ((2-(метиламино)хинолин-7-ил)окси)метил, ((2-аминохинолин-7-ил)окси)метил, ((индол-6-ил)окси)метил, 2-(метоксиамино)хинолин-7-ил)окси)метил, ((хинолин-7-ил)окси)метил или ((индазол-6-ил)окси)метил.

**97.** Соединение согласно аспекту 94, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк- $S$ -

гетероарил.

**97.** Соединение согласно аспекту 97, где  $-C_1-C_6$ алк-S-гетероарил представляет собой ((2-амино-3-бромхиолин-7-ил)тио)метил, ((2-амино-3-хлорхиолин-7-ил)тио)метил, ((2-амино-3-фторхиолин-7-ил)тио)метил, ((2-((циклопропилметил)амино)хиолин-7-ил)тио)метил, ((2-(метиламино)хиолин-7-ил)тио)метил, ((2-аминохиолин-7-ил)тио)метил, ((индол-6-ил)тио)метил или ((индазол-6-ил)тио)метил.

**98.** Соединение согласно аспекту 94, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк-NH-гетероарил.

**100.** Соединение согласно аспекту 99, где  $-C_1-C_6$ алк-NH-гетероарил представляет собой ((2-амино-3-бромхиолин-7-ил)амино)метил, ((2-амино-3-хлорхиолин-7-ил)амино)метил, ((2-амино-3-фторхиолин-7-ил)амино)метил, ((2-((циклопропилметил)амино)хиолин-7-ил)амино)метил, ((2-(метиламино)хиолин-7-ил)амино)метил, ((2-аминохиолин-7-ил)амино)метил, ((индол-6-ил)амино)метил или ((индазол-6-ил)амино)метил.

**101.** Соединение согласно аспекту 94, где  $R^1$  представляет собой  $-C_0-C_6$ алк-гетероарил.

**102.** Соединение согласно аспекту 101, где  $-C_0-C_6$ алк-гетероарил представляет собой 2-(2-амино-3-бромхиолин-7-ил)этил, 2-(2-амино-3-хлорхиолин-7-ил)этил, 2-(2-амино-3-фторхиолин-7-ил)этил, 2-(2-((циклопропилметил)амино)хиолин-7-ил)этил, 2-(2-(метиламино)хиолин-7-ил)этил, 2-(2-аминохиолин-7-ил)этил, (индол-6-ил)этил или (индазол-6-ил)этил.

**103.** Соединение согласно аспекту 94, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк-S- $C_1-C_6$ алкил.

**104.** Соединение согласно аспекту 103, где  $-C_1-C_6$ алк-S- $C_1-C_6$ алкил представляет собой  $-CH_2-S-CH_3$ .

**105.** Соединение согласно аспекту 94, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк-S- $C_1-C_6$ алк- $CO_2H$ .

**106.** Соединение согласно аспекту 105, где  $-C_1-C_6$ алк-S- $C_1-C_6$ алк- $CO_2H$  представляет собой  $-CH_2-S-CH_2CH_2CH(NH_2)-CO_2H$ .

**107.** Соединение согласно аспекту 94, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк-O- $C_1-C_6$ алкил.

**108.** Соединение согласно аспекту 107, где  $-C_1-C_6$ алк-O- $C_1-C_6$ алкил представляет собой  $-CH_2-O-CH_3$ .

**109.** Соединение согласно аспекту 94, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк-O-

арил.

**110.** Соединение согласно аспекту 109, где  $-C_1-C_6$ алк-О-арил представляет собой  $-CH_2-O$ -фенил,  $-CH_2-O$ -дифторфенил,  $-CH_2-O$ -3,4-дифторфенил,  $-CH_2-O$ -4-хлорфенил,  $-CH_2-O$ -3-хлор-4-фторфенил,  $-CH_2-O$ -4-хлор-3-фторфенил,  $-CH_2-O$ -дихлорфенил,  $-CH_2-O$ -3,4-дихлорфенил,  $-CH_2-O$ -3-метил-4-хлорфенил,  $-CH_2-O$ -3-фтор-4-трифторметилфенил,  $-CH_2-O$ -3-(аминометил)фенил или  $-CH_2-O$ -3-(мочевина)фенил.

**111.** Соединение согласно аспекту 94, где  $R^1$  представляет собой  $-C_0-C_6$ алк- $C_1-C_6$ галогеналкил.

**112.** Соединение согласно аспекту 111, где  $-C_0-C_6$ алк- $C_1-C_6$ галогеналкил представляет собой  $-CH_2-Cl$ .

**113.** Соединение согласно аспекту 94, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк-арил.

**114.** Соединение согласно аспекту 113, где  $-C_1-C_6$ алк-арил представляет собой  $-CH_2$ -дифторфенил,  $-CH_2$ -3,4-дифторфенил,  $-CH_2$ -4-хлорфенил,  $-CH_2$ -3-хлор-4-фторфенил,  $-CH_2$ -4-хлор-3-фторфенил,  $-CH_2$ -дихлорфенил,  $-CH_2$ -3,4-дихлорфенил,  $-CH_2$ -3-метил-4-хлорфенил,  $-CH_2$ -3-фтор-4-трифторметилфенил, бензо[d][1,3]диоксазол-5-илметил,  $-CH(OH)$ -4-хлорфенил,  $-CH(OH)$ -3,4-дихлорфенил,  $-CH(OH)$ -3,4-дифторфенил,  $-CH(OH)$ -3-фтор-4-хлорфенил,  $-CH(OH)$ -3-хлор-4-фторфенил,  $-CH(OH)$ -3-метил-4-хлорфенил,  $-CH(OH)$ -3-фтор-4-трифторметилфенил,  $-CH(OH)$ -бензо[d][1,3]диоксазол-5-ил,  $-CH(F)$ -4-хлорфенил,  $-CH(F)$ -3,4-дихлорфенил,  $-CH(F)$ -3,4-дифторфенил,  $-CH(F)$ -3-фтор-4-хлорфенил,  $-CH(F)$ -3-хлор-4-фторфенил,  $-CH(F)$ -3-метил-4-хлорфенил,  $-CH(F)$ -3-фтор-4-трифторметилфенил,  $-CH(F)$ -бензо[d][1,3]диоксазол-5-ил,  $-CH(NH_2)$ -4-хлорфенил,  $-CH(NH_2)$ -3,4-дихлорфенил,  $-CH(NH_2)$ -3,4-дифторфенил,  $-CH(NH_2)$ -3-фтор-4-хлорфенил,  $-CH(NH_2)$ -3-хлор-4-фторфенил,  $-CH(NH_2)$ -3-метил-4-хлорфенил,  $-CH(NH_2)$ -3-фтор-4-трифторметилфенил, -СЦМЪ)-бензо[d][1,3]диоксазол-5-ил,  $-CH(Me)$ -4-хлорфенил,  $-CH(Me)$ -3,4-дихлорфенил,  $-CH(Me)$ -3,4-дифторфенил,  $-CH(Me)$ -3-фтор-4-хлорфенил,  $-CH(Me)$ -3-хлор-4-фторфенил,  $-CH(Me)$ -3-метил-4-хлорфенил,  $-CH(Me)$ -3-фтор-4-трифторметилфенил,  $-CH(Me)$ -бензо[d][1,3]диоксазол-5-ил,  $-C(Me)(OH)$ -4-хлорфенил,  $-C(Me)(OH)$ -3,4-дихлорфенил,  $-C(Me)(OH)$ -3,4-дифторфенил,  $-C(Me)(OH)$ -3-фтор-4-хлорфенил,  $-C(Me)(OH)$ -3-хлор-4-фторфенил,  $-CH(Me)(OH)$ -3-метил-4-хлорфенил,  $-C(Me)(OH)$ -бензо[d][1,3]диоксазол-5-ил или  $-CH(Me)(OH)$ -3-фтор-4-трифторметилфенил.

**115.** Соединение согласно аспекту 114, где  $-C_1-C_6$ алк-арил представляет собой  $-CH(OH)$ -3,4-дихлорфенил.

116. Соединение согласно аспекту 94, где  $R^1$  представляет собой  $-C(O)NH$ -арил.
117. Соединения согласно аспекту 94, где  $-C(O)NH$ -арил представляет собой 3-(аминометил)фенил- $NH-C(O)-$ .
118. Соединение согласно любому из аспектов 94-117, где  $R^2$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алкил, предпочтительно метил.
119. Соединение согласно любому из аспектов 94-117, где  $R^2$  представляет собой  $-C_1-C_6$ галогеналкил, предпочтительно  $-CF_3$ .
120. Соединение согласно любому из аспектов 94-117, где  $R^2$  представляет собой  $-C_2-C_6$ алкенил, предпочтительно винил.
121. Соединение согласно любому из аспектов 94-117, где  $R^2$  представляет собой  $-C_2-C_6$ алкинил, предпочтительно этинил.
122. Соединение согласно любому из аспектов 94-121, где  $R^3$  представляет собой H.
123. Соединение согласно любому из аспектов 94-122, где  $R^4$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алкил, предпочтительно метил.
124. Соединение согласно любому из аспектов 94-122, где  $R^4$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк-О- $C_1-C_6$ алкил.
125. Соединение согласно любому из аспектов 94-122, где  $R^4$  представляет собой хлор, фтор, бром или йод.
126. Соединение согласно любому из аспектов 94-122, где  $R^4$  представляет собой  $-NR^6R^{6'}$ , где  $R^6$  и  $R^{6'}$  оба предпочтительно представляют собой H.
127. Соединение согласно любому из аспектов 94-122, где  $R^4$  представляет собой  $-NHCONR^6R^{6'}$ , где  $R^6$  и  $R^{6'}$  оба предпочтительно представляют собой  $-C_1-C_6$ алкил.
128. Соединение согласно любому из аспектов 94-122, где  $R^4$  представляет собой  $-NHC(S)NR^6R^{6'}$ .
129. Соединение согласно любому из аспектов 94-122, где  $R^4$  представляет собой  $-NH-O-R^6$ , где  $R^6$  предпочтительно представляет собой  $-C_1-C_6$ алкил.
130. Соединение согласно любому из аспектов 94-122, где  $R^4$  представляет собой  $-NH-NR^6R^{6'}$ , где  $R^6$  и  $R^{6'}$  оба предпочтительно представляют собой  $-C_1-C_6$ алкил, или где  $R^6$  предпочтительно представляет собой  $-C_1-C_6$ алкил, и  $R^{6'}$  предпочтительно представляет собой H.
131. Соединение согласно любому из аспектов 94-130, где  $R^5$  представляет собой H.

**132.** Соединение согласно любому из аспектов 94-130, где R<sup>5</sup> представляет собой галоген, предпочтительно фтор.

**133.** Соединение согласно любому из аспектов 94-130, где R<sup>5</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил.

**134.** Соединение согласно любому из аспектов 94-130, где R<sup>5</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил.

**135.** Соединение согласно любому из аспектов 94-37, где R<sup>5</sup> представляет собой -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, предпочтительно винил.

**136.** Соединение согласно любому из аспектов 94-130, где R<sup>5</sup> представляет собой -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, предпочтительно этинил.

**137.** Соединение согласно любому из аспектов 94-130, где R<sup>5</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алк-ОН.

**138.** Фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно любому из аспектов 94-137 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

**139.** Способ ингибирования фермента протеин-аргинин-метилтрансфераза 5 (PRMT5), включающий приведение фермента PRMT5 в контакт с эффективным количеством соединения согласно любому из аспектов 94-137.

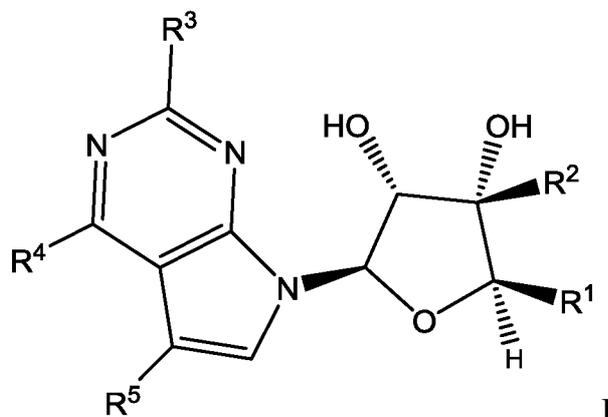
**140.** Способ лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с aberrантной активностью PRMT5, у субъекта, включающий введение субъекту соединения согласно любому из аспектов 94-137.

**141.** Способ согласно аспекту 140, где заболевание или расстройство, ассоциированное с aberrантной активностью PRMT5, представляет собой рак молочной железы, рак легкого, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак ободочной кишки, рак яичника, рак матки, рак шейки матки, лейкоз, такой как острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, миелодисплазию, миелопролиферативные расстройства, острый миелогенный лейкоз (AML), хронический миелогенный лейкоз (СМЛ), мастоцитоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (СLL), множественную миелому (ММ), миелодиспластический синдром (МDS), эпидермоидный рак или гемоглобинопатии, такие как бета-талассемия и серповидноклеточная болезнь (SCD).

**142.** Способ согласно аспекту 140 или аспекту 141, где соединение вводят в комбинации с одним или более другими агентами.

## Формула изобретения

### 1. Соединение формулы I:



или его фармацевтически приемлемые соль или сольват;

где

$R^1$  представляет собой  $-C_0-C_6$ алк- $C_1-C_6$ алкил,  $-C_0-C_6$ алк- $C_1-C_6$ галогеналкил,  $-C_1-C_6$ алк- $O-C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ алк- $S-C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ алк- $S-C_1-C_6$ алк- $CO_2H$ ,  $-C_1-C_6$ алк-арил,  $-C_1-C_6$ алк- $O$ -арил,  $-C_1-C_6$ алк- $NH$ -арил,  $-C_1-C_6$ алк- $S$ -арил,  $-C_0-C_6$ алк-гетероарил,  $-C_1-C_6$ алк- $O$ -гетероарил,  $-C_1-C_6$ алк- $S$ -гетероарил,  $-C_1-C_6$ алк- $NH$ -гетероарил или  $-C(O)NH$ -арил;

$R^2$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ галогеналкил,  $-C_2-C_6$ алкенил или  $-C_2-C_6$ алкинил;

$R^3$  представляет собой  $H$ , галоген,  $NH_2$  или  $-C_1-C_6$ алкил;

$R^4$  представляет собой  $H$ , галоген,  $-C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ алк- $O-C_1-C_6$ алкил,  $-NR^6R^{6'}$ ,  $-NHCONR^6R^{6'}$ ,  $-NHC(S)NR^6R^{6'}$ ,  $-NH-O-R^6$  или  $-NH-NR^6R^{6'}$ ;

$R^5$  представляет собой  $H$ , галоген,  $-C_1-C_6$ алкил,  $-C_1-C_6$ галогеналкил,  $-C_2-C_6$ алкенил,  $-C_2-C_6$ алкинил или  $-C_1-C_6$ алк- $OH$ ; и

каждый из  $R^6$  и  $R^{6'}$  независимо представляет собой  $H$ ,  $C_1-C_6$ алкил или  $-C_1-C_6$ алк- $OC_1-C_6$ алкил;

или  $R^6$  и  $R^{6'}$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют  $C_3-C_6$ гетероциклоалкильное кольцо.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк- $O$ -гетероарил.

3. Соединение по п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $-C_1-C_6$ алк- $O$ -гетероарил представляет собой ((2-амино-3-бромхинолин-7-ил)окси)метил, ((2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)окси)метил, ((2-амино-3-фторхинолин-7-ил)окси)метил, ((2-

((циклопропилметил)амино)хинолин-7-ил)окси)метил, ((2-(метиламино)хинолин-7-ил)окси)метил, ((индол-6-ил)окси)метил, (2-(метоксиамино)хинолин-7-ил)окси)метил, ((хинолин-7-ил)окси)метил, ((3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)окси)метил или ((индазол-6-ил)окси)метил.

4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк-S-гетероарил.

5. Соединение по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $-C_1-C_6$ алк-S-гетероарил представляет собой ((2-амино-3-бромхинолин-7-ил)тио)метил, ((2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)тио)метил, ((2-амино-3-фторхинолин-7-ил)тио)метил, ((2-((циклопропилметил)амино)хинолин-7-ил)тио)метил, ((2-(метиламино)хинолин-7-ил)тио)метил, ((2-аминохинолин-7-ил)тио)метил, ((индол-6-ил)тио)метил или ((индазол-6-ил)тио)метил.

6. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк-NH-гетероарил.

7. Соединение по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $-C_1-C_6$ алк-NH-гетероарил представляет собой ((2-амино-3-бромхинолин-7-ил)амино)метил, ((2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)амино)метил, ((2-амино-3-фторхинолин-7-ил)амино)метил, ((2-((циклопропилметил)амино)хинолин-7-ил)амино)метил, ((2-(метиламино)хинолин-7-ил)амино)метил, ((2-аминохинолин-7-ил)амино)метил, ((индол-6-ил)амино)метил или ((индазол-6-ил)амино)метил.

8. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-C_0-C_6$ алк-гетероарил.

9. Соединение по п. 8 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $-C_0-C_6$ алк-гетероарил представляет собой 2-(2-амино-3-бромхинолин-7-ил)этил, 2-(2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)этил, 2-(2-амино-3-фторхинолин-7-ил)этил, 2-(2-((циклопропилметил)амино)хинолин-7-ил)этил, 2-(2-(метиламино)хинолин-7-ил)этил, 2-(2-аминохинолин-7-ил)этил, (индол-6-ил)этил или (индазол-6-ил)этил.

10. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк-S- $C_1-C_6$ алкил.

11. Соединение по п. 10 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $-C_1-C_6$ алк-S- $C_1-C_6$ алкил представляет собой  $-CH_2-S-CH_3$ .

12. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6$ алк-S- $C_1-C_6$ алк- $CO_2H$ .

13. Соединение по п. 12 или его фармацевтически приемлемая соль, где

$-C_1-C_6\text{алк-S-C}_1-C_6\text{алк-CO}_2\text{H}$  представляет собой  $-CH_2-S-CH_2CH_2CH(NH_2)-CO_2H$ .

14. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6\text{алк-O-C}_1-C_6\text{алкил}$ .

15. Соединение по п. 14 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $-C_1-C_6\text{алк-O-C}_1-C_6\text{алкил}$  представляет собой  $-CH_2-O-CH_3$ .

16. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6\text{алк-O-арил}$ .

17. Соединение по п. 16 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $-C_1-C_6\text{алк-O-арил}$  представляет собой  $-CH_2-O\text{-фенил}$ ,  $-CH_2-O\text{-дифторфенил}$ ,  $-CH_2-O\text{-3,4-дифторфенил}$ ,  $-CH_2-O\text{-4-хлорфенил}$ ,  $-CH_2-O\text{-3-хлор-4-фторфенил}$ ,  $-CH_2-O\text{-4-хлор-3-фторфенил}$ ,  $-CH_2-O\text{-дихлорфенил}$ ,  $-CH_2-O\text{-3,4-дихлорфенил}$ ,  $-CH_2-O\text{-3-метил-4-хлорфенил}$ ,  $-CH_2-O\text{-3-фтор-4-трифторметилфенил}$ ,  $-CH_2-O\text{-3-(аминометил)фенил}$  или  $-CH_2-O\text{-3-(мочевина)фенил}$ .

18. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-C_0-C_6\text{алк-C}_1-C_6\text{галогеналкил}$ .

19. Соединение по п. 18 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $-C_0-C_6\text{алк-C}_1-C_6\text{галогеналкил}$  представляет собой  $-CH_2-Cl$ .

20. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $-C_1-C_6\text{алк-арил}$ .

21. Соединение по п. 20 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $-C_1-C_6\text{алк-арил}$  представляет собой  $-CH_2\text{-дифторфенил}$ ,  $-CH_2\text{-3,4-дифторфенил}$ ,  $-CH_2\text{-4-хлорфенил}$ ,  $-CH_2\text{-3-хлор-4-фторфенил}$ ,  $-CH_2\text{-4-хлор-3-фторфенил}$ ,  $-CH_2\text{-дихлорфенил}$ ,  $-CH_2\text{-3,4-дихлорфенил}$ ,  $-CH_2\text{-3-метил-4-хлорфенил}$ ,  $-CH_2\text{-3-фтор-4-трифторметилфенил}$ , бензо[d][1,3]диоксазол-5-илметил,  $-CH_2\text{-(4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил)}$ ,  $-CH_2\text{-(4-хлор-2-(аминометил)фенил)}$ ,  $-CH_2\text{-(4-хлор-2-((метиламино)метил)фенил)}$ ,  $-CH_2\text{-4-трифторметилфенил}$ ,  $-CH_2\text{-4-(трифторметокси)фенил}$ ,  $-CH_2\text{-4-фтор-3-трифторметилфенил}$ ,  $-CH_2\text{-4-изопропилфенил}$ ,  $-CH(OH)\text{-4-хлорфенил}$ ,  $-CH(OH)\text{-3,4-дихлорфенил}$ ,  $-CH(OH)\text{-3,4-дифторфенил}$ ,  $-CH(OH)\text{-3-фтор-4-хлорфенил}$ ,  $-CH(OH)\text{-3-хлор-4-фторфенил}$ ,  $-CH(OH)\text{-3-метил-4-хлорфенил}$ ,  $-CH(OH)\text{-3-фтор-4-трифторметилфенил}$ ,  $-CH(OH)\text{-бензо[d][1,3]диоксазол-5-ил}$ ,  $-CH(OH)\text{-(4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил)}$ ,  $-CH(OH)\text{-(4-хлор-2-(аминометил)фенил)}$ ,  $-CH(OH)\text{-(4-хлор-2-((метиламино)метил)фенил)}$ ,  $-CH(OH)\text{-4-трифторметилфенил}$ ,  $-CH(OH)\text{-4-(трифторметокси)фенил}$ ,  $-CH(OH)\text{-4-фтор-3-трифторметилфенил}$ ,  $-CH(OH)\text{-4-изопропилфенил}$ ,  $-CH(F)\text{-4-хлорфенил}$ ,  $-CH(F)\text{-3,4-дихлорфенил}$ ,  $-CH(F)\text{-3,4-дифторфенил}$ ,  $-CH(F)\text{-3-фтор-4-хлорфенил}$ ,  $-CH(F)\text{-3-хлор-4-}$

фторфенил, -CH(F)-3-метил-4-хлорфенил, -CH(F)-3-фтор-4-трифторметилфенил, -CH(F)-бензо[d][1,3]диоксазол-5-ил, -CH(F)-(4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил), -CH(F)-(4-хлор-2-(аминометил)фенил), -CH(F)-(4-хлор-2-((метиламино)метил)фенил), -CH(F)-4-трифторметилфенил, -CH(F)-4-(трифторметокси)фенил, -CH(F)-4-фтор-3-трифторметилфенил, -CH(F)-4-изопропилфенил, -CH(NH<sub>2</sub>)-4-хлорфенил, -CH(NH<sub>2</sub>)-3,4-дихлорфенил, -CH(NH<sub>2</sub>)-3,4-дифторфенил, -CH(NH<sub>2</sub>)-3-фтор-4-хлорфенил, -CH(NH<sub>2</sub>)-3-хлор-4-фторфенил, -CH(NH<sub>2</sub>)-3-метил-4-хлорфенил, -CH(NH<sub>2</sub>)-3-фтор-4-трифторметилфенил, -CH(NH<sub>2</sub>)-бензо[d][1,3]диоксазол-5-ил, -CH(NH<sub>2</sub>)-(4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил), -CH(NH<sub>2</sub>)-(4-хлор-2-(аминометил)фенил), -CH(NH<sub>2</sub>)-(4-хлор-2-((метиламино)метил)фенил), -CH(NH<sub>2</sub>)-4-трифторметилфенил, -CH(NH<sub>2</sub>)-4-(трифторметокси)фенил, -CH(NH<sub>2</sub>)-4-фтор-3-трифторметилфенил, -CH(NH<sub>2</sub>)-4-изопропилфенил, -CH(Me)-4-хлорфенил, -CH(Me)-3,4-дихлорфенил, -CH(Me)-3,4-дифторфенил, -CH(Me)-3-фтор-4-хлорфенил, -CH(Me)-3-хлор-4-фторфенил, -CH(Me)-3-метил-4-хлорфенил, -CH(Me)-3-фтор-4-трифторметилфенил, -CH(Me)-бензо[d][1,3]диоксазол-5-ил, -CH(Me)-(4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил), -CH(Me)-(4-хлор-2-(аминометил)фенил), -CH(Me)-(4-хлор-2-((метиламино)метил)фенил), -CH(Me)-4-трифторметилфенил, -CH(Me)-4-(трифторметокси)фенил, -CH(Me)-4-фтор-3-трифторметилфенил, -CH(Me)-4-изопропилфенил, -C(Me)(OH)-4-хлорфенил, -C(Me)(OH)-3,4-дихлорфенил, -C(Me)(OH)-3,4-дифторфенил, -C(Me)(OH)-3-фтор-4-хлорфенил, -C(Me)(OH)-3-хлор-4-фторфенил, -C(Me)(OH)-3-метил-4-хлорфенил, -C(Me)(OH)-бензо[d][1,3]диоксазол-5-ил, -C(Me)(OH)-3-фтор-4-трифторметилфенил, -C(Me)(OH)-(4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил), -C(Me)(OH)-(4-хлор-2-(аминометил)фенил), -C(Me)(OH)-(4-хлор-2-((метиламино)метил)фенил), -C(Me)(OH)-4-трифторметилфенил, -C(Me)(OH)-4-(трифторметокси)фенил, -C(Me)(OH)-4-фтор-3-трифторметилфенил или -C(Me)(OH)-4-изопропилфенил.

**22.** Соединение по п. 21 или его фармацевтически приемлемая соль, где -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алк-арил представляет собой -CH(OH)-3,4-дихлорфенил.

**23.** Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой -C(O)NH-арил.

**24.** Соединение по п. 23 или его фармацевтически приемлемая соль, где -C(O)NH-арил представляет собой 3-(аминометил)фенил-NH-C(O)-.

**25.** Соединение по любому из пп. 1-24, где R<sup>2</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, предпочтительно метил.

**26.** Соединение по любому из пп. 1-24, где R<sup>2</sup> представляет собой

-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил, предпочтительно -CF<sub>3</sub>.

27. Соединение по любому из пп. 1-24, где R<sup>2</sup> представляет собой -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, предпочтительно винил.

28. Соединение по любому из пп. 1-24, где R<sup>2</sup> представляет собой -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, предпочтительно этинил.

29. Соединение по любому из пп. 1-28, где R<sup>3</sup> представляет собой H.

30. Соединение по любому из пп. 1-29, где R<sup>4</sup> представляет собой H.

31. Соединение по любому из пп. 1-29, где R<sup>4</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, предпочтительно метил.

32. Соединение по любому из пп. 1-29, где R<sup>4</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алк-О-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил.

33. Соединение по любому из пп. 1-29, где R<sup>4</sup> представляет собой хлор, фтор, бром или йод.

34. Соединение по любому из пп. 1-29, где R<sup>4</sup> представляет собой -NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>, где R<sup>6</sup> и R<sup>6'</sup> оба предпочтительно представляют собой H.

35. Соединение по любому из пп. 1-29, где R<sup>4</sup> представляет собой -NHCONR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>, где R<sup>6</sup> и R<sup>6'</sup> оба предпочтительно представляют собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил.

36. Соединение по любому из пп. 1-29, где R<sup>4</sup> представляет собой -NHC(S)NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>.

37. Соединение по любому из пп. 1-29, где R<sup>4</sup> представляет собой -NH-O-R<sup>6</sup>, где R<sup>6</sup> предпочтительно представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил.

38. Соединение по любому из пп. 1-29, где R<sup>4</sup> представляет собой -NH-NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>, где R<sup>6</sup> и R<sup>6'</sup> оба предпочтительно представляют собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, или где R<sup>6</sup> предпочтительно представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, и R<sup>6'</sup> предпочтительно представляет собой H.

39. Соединение по любому из пп. 1-38, где R<sup>5</sup> представляет собой H.

40. Соединение по любому из пп. 1-38, где R<sup>5</sup> представляет собой галоген, предпочтительно фтор.

41. Соединение по любому из пп. 1-38, где R<sup>5</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил.

42. Соединение по любому из пп. 1-38, где R<sup>5</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил.

43. Соединение по любому из пп. 1-38, где R<sup>5</sup> представляет собой -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, предпочтительно винил.

44. Соединение по любому из пп. 1-38, где R<sup>5</sup> представляет собой -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, предпочтительно этинил.

45. Соединение по любому из пп. 1-38, где R<sup>5</sup> представляет собой -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алк-ОН.

**46.** Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-45 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

**47.** Способ ингибирования фермента протеин-аргинин-метилтрансфераза 5 (PRMT5), включающий приведение фермента PRMT5 в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-45 или его фармацевтически приемлемой соли.

**48.** Способ лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с aberrантной активностью PRMT5, у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-45 или его фармацевтически приемлемой соли.

**49.** Способ по п. 48, где заболевание или расстройство, ассоциированное с aberrантной активностью PRMT5, представляет собой рак молочной железы, рак легкого, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак ободочной кишки, рак яичника, рак матки, рак шейки матки, лейкоз, такой как острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, миелодисплазию, миелопролиферативные расстройства, острый миелогенный лейкоз (AML), хронический миелогенный лейкоз (CML), мастоцитоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), множественную миелому (MM), миелодиспластический синдром (MDS), эпидермоидный рак или гемоглобинопатии, такие как бета-талассемия и серповидноклеточная болезнь (SCD).

**50.** Способ по п. 48 или п. 49, где соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с одним или более другими агентами.

**PATENT COOPERATION TREATY**

**PCT**

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 105807.000047	<b>FOR FURTHER ACTION</b>		see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US2018/046057	International filing date ( <i>day/month/year</i> ) 9 August 2018 (09-08-2018)	(Earliest) Priority Date ( <i>day/month/year</i> ) 9 August 2017 (09-08-2017)	
Applicant  PRELUDE THERAPEUTICS, INCORPORATED			

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

**1. Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- the international application in the language in which it was filed  
 a translation of the international application into \_\_\_\_\_, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b.  This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).

c.  With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2.  **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3.  **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- the text is approved as submitted by the applicant  
 the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- the text is approved as submitted by the applicant  
 the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. \_\_\_\_\_  
 as suggested by the applicant  
 as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure  
 as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b.  none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2018/046057

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. C07H19/14 A61K31/7064 A61P35/00 A61P35/02  
ADD.  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED  
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
C07H A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2017/032840 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]) 2 March 2017 (2017-03-02) cited in the application -----	1-50
A	WO 2016/178870 A1 (LILLY CO ELI [US]) 10 November 2016 (2016-11-10) -----	1-50
A	WO 2015/200680 A2 (EPIZYME INC [US]) 30 December 2015 (2015-12-30) -----	1-50
A	US 2016/244475 A1 (TATLOCK JOHN HOWARD [US] ET AL) 25 August 2016 (2016-08-25) ----- -/-	1-50

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  25 September 2018	Date of mailing of the international search report  08/10/2018
--	--

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Klein, Didier
--	---

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2018/046057

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	<p>FABIAN HULPIA ET AL: "Synthesis of a 3'-C -ethynyl-[beta]- d -ribofuranose purine nucleoside library: Discovery of C7-deazapurine analogs as potent antiproliferative nucleosides", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 157, 29 July 2018 (2018-07-29), pages 248-267, XP055509826, FR ISSN: 0223-5234, DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.07.062 the whole document -----</p>	1-50

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2018/046057

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2017032840	A1	02-03-2017	AR 105820 A1 15-11-2017
			AU 2016311295 A1 08-02-2018
			CA 2992688 A1 02-03-2017
			CL 2018000510 A1 06-07-2018
			CN 107922413 A 17-04-2018
			CO 2018002063 A2 19-07-2018
			EA 201890573 A1 31-07-2018
			EP 3341368 A1 04-07-2018
			KR 20180041222 A 23-04-2018
			PE 9292018 A1 08-06-2018
			PH 12018500425 A1 10-09-2018
			TW 201718575 A 01-06-2017
			US 2018243328 A1 30-08-2018
			WO 2017032840 A1 02-03-2017
WO 2016178870	A1	10-11-2016	AR 104326 A1 12-07-2017
			AU 2016258485 A1 12-10-2017
			CA 2981097 A1 10-11-2016
			CL 2017002637 A1 20-04-2018
			CN 107580602 A 12-01-2018
			CO 2017010727 A2 31-01-2018
			CR 20170443 A 07-11-2017
			DO P2017000255 A 15-01-2018
			EA 201792169 A1 30-03-2018
			EP 3292128 A1 14-03-2018
			JP 6181889 B1 16-08-2017
			JP 2017125029 A 20-07-2017
			JP 2017525667 A 07-09-2017
			KR 20170132871 A 04-12-2017
			PE 02312018 A1 31-01-2018
			PH 12017502002 A1 26-03-2018
			SG 11201708345X A 29-11-2017
			TW 201712022 A 01-04-2017
US 2016326208 A1 10-11-2016			
WO 2016178870 A1 10-11-2016			
WO 2015200680	A2	30-12-2015	EP 3160477 A2 03-05-2017
			US 2017198006 A1 13-07-2017
			WO 2015200680 A2 30-12-2015
US 2016244475	A1	25-08-2016	AU 2016225133 A1 10-08-2017
			BR 112017017396 A2 03-04-2018
			CA 2921314 A1 24-08-2016
			CL 2017002155 A1 11-05-2018
			CN 107278205 A 20-10-2017
			CR 20170384 A 16-11-2017
			CU 20170105 A7 05-10-2017
			DO P2017000195 A 15-10-2017
			EA 201791563 A1 31-01-2018
			EP 3262057 A1 03-01-2018
			JP 2018510850 A 19-04-2018
			KR 20170119705 A 27-10-2017
			PE 14492017 A1 02-10-2017
			SG 11201706050W A 28-09-2017
			TW 201643176 A 16-12-2016
			US 2016244475 A1 25-08-2016
			UY 36564 A 30-09-2016
WO 2016135582 A1 01-09-2016			

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2018/046057

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
-----			