

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202092014 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.03.24

(22) Дата подачи заявки
2019.03.14

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(54) СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ БЕЛКА АРГИНИНМЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 5 (PRMT5)

(31) 62/642,727; 62/666,726; 62/742,048

(32) 2018.03.14; 2018.05.04; 2018.10.05

(33) US

(86) PCT/US2019/022288

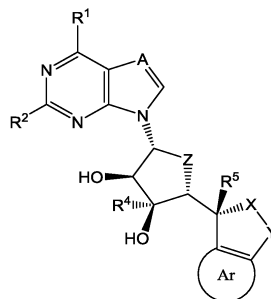
(87) WO 2019/178368 2019.09.19

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

(72) Изобретатель:
Луэнго Хуан, Линь Хун, Хокинз
Майкл, Шегти Рупа, Питис Филип
(US), Саборит Вилльарройа Хисела
(ES)

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

(57) Данное изобретение относится к соединениям формулы I, которые представляют собой ингибиторы белка метилтрансферазы 5 (PRMT5).



I

Также описаны фармацевтические композиции, содержащие соединения формулы I, а также способы их применения и получения.

A1

202092014

202092014

A1

СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ БЕЛКА АРГИНИНМЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 5 (PRMT5)

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

В данной заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/742048, поданной 5 октября 2018 г; предварительной заявке на патент США № 62/666726, поданной 4 мая 2018 г.; и предварительной заявке на патент США № 62/642727, поданной 14 марта 2018 г. Каждая из этих заявок полностью включена в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Настоящее описание относится к ингибиторам PRMT5 и способам их применения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Метилирование аргинина белка представляет собой обычную посттрансляционную модификацию, которая регулирует многочисленные клеточные процессы, включая транскрипцию генов, сплайсинг мРНК, репарацию ДНК, клеточную локализацию белка, определение судьбы клетки и передачу сигналов. Существуют три типа метиларгинина: ω NG монометиларгинин (MMA), ω NG, асимметричный диметиларгинин NG (ADMA) и ω NG, симметричный диметиларгинин N'G (SDMA). Образование метилированных аргининов катализируется белками аргининметилтрансферазами (PRMT) семейства белков метилтрансфераз. В настоящее время в геноме человека найдено девять PRMT. Большинство этих ферментов являются ферментами типа I (PRMT1, -2, -3, -4, -6, -8), которые способны к моно- и асимметричному диметилированию аргинина с S-аденозилметионином (SAM) в качестве донора метила. PRMT-5, -7 и -9 считаются ферментами типа II, которые катализируют симметричное диметилирование аргининов. Каждый вид PRMT несет в себе характерные мотивы семи бета-цепочечных метилтрансфераз (Katz et al., 2003), а также дополнительные мотивы последовательностей «двойной E» и «THW», характерные для подсемейства PRMT.

[0003] PRMT5 представляет собой общий репрессор транскрипции, который функционирует с многочисленными факторами транскрипции и репрессорными комплексами, включая BRG1 и hBRM, Blimp1 и Snail. Этот фермент, как только он рекрутируется к промотору, симметрично диметилирует H3R8 и H4R3. Важно отметить, что сайт H4R3 является основной мишенью для метилирования PRMT1 (ADMA) и обычно

рассматривается как метка активации транскрипции. Таким образом, обе метки H4R3me2s (репрессивная; me2s указывает на модификацию SDMA) и H4R3me2a (активная; me2a указывает на модификацию ADMA) образуются *in vivo*. Специфичность PRMT5 в отношении H3R8 и H4R3 может изменяться за счет его взаимодействия с COPR5, и это, возможно, может играть важную роль в определении статуса корепрессора PRMT5.

Роль PRMT в раке

[0004] Абберрантная экспрессия PRMT была идентифицирована при раке у человека, и PRMT считаются терапевтическими мишенями. Глобальный анализ модификаций гистонов при раке простаты показал, что диметилирование гистона H4R3 положительно коррелирует с увеличением тяжести рака, и эти изменения позволяют прогнозировать клинический исход.

[0005] Было показано, что уровни PRMT5 повышены в панели линий лимфоидных раковых клеток, а также в клинических образцах мантийноклеточной лимфомы. PRMT5 взаимодействует с рядом субстратов, которые участвуют во множестве клеточных процессов, включая процессинг РНК, передачу сигнала и регуляцию транскрипции. PRMT5 может напрямую модифицировать гистоны H3 и H4, что приводит к подавлению экспрессии генов. Сверхэкспрессия PRMT5 может стимулировать рост клеток и индуцировать трансформацию, напрямую репрессируя гены-супрессоры опухоли. 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. В дополнение к его хорошо задокументированным онкогенным функциям в транскрипции и трансляции, фактор транскрипции MYC также обеспечивает надлежащий сплайсинг пре-мессенджер-РНК как важного шага в лимфомагенезе. Koh et al. *Nature* 2015, 523 7558; Hsu et al. *Nature* 2015 525, 384.

[0006] Обнаружение раковых зависимостей может дать информацию о терапевтических стратегиях и выявить предполагаемые мишени для лекарств. Обобщая данные комплексного геномного профилирования линий раковых клеток и функциональной характеристики зависимостей раковых клеток, недавно было обнаружено, что потеря фермента метилтиоаденозинфосфориллазы (MTAP) приводит к селективной зависимости от белка аргининметилтрансферазы 5 (PRMT5) и его партнера по связыванию WDR77. MTAP часто теряется из-за его близости к обычно делетированному гену-супрессору опухоли, CDKN2A. Клетки, несущие делеции MTAP, обладают повышенными внутриклеточными концентрациями метилтиоаденозина (МТА,

метаболита, расщепляемого МТАР). Кроме того, МТА специфически ингибирует ферментативную активность PRMT5. Введение либо МТА, либо низкомолекулярного ингибитора PRMT5 показывает преимущественное уменьшение жизнеспособности МТАР-нулевых линий раковых клеток по сравнению с изогенными аналогами, экспрессирующими МТАР. В совокупности эти данные показывают, что PRMT5 является потенциальной уязвимой мишенью для множества видов рака, усиленной общим «пассажирским» геномным изменением.

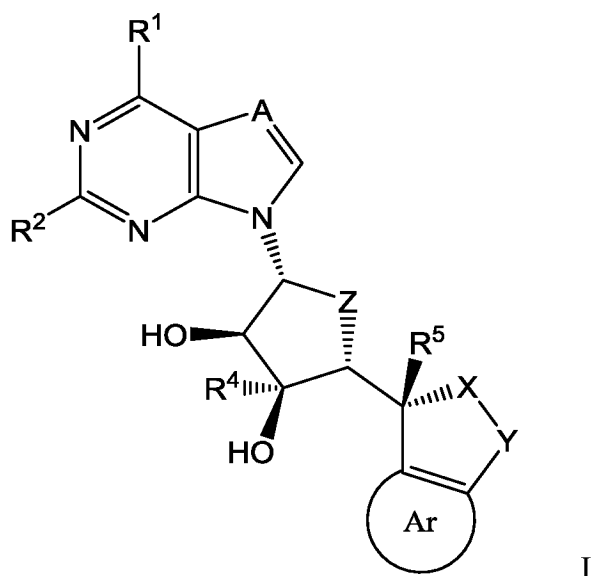
Роль PRMT5 в гемоглинопатиях

[0007] Переключение в развитии подтипа гена глобина человека с эмбрионального на взрослый, которое начинается при рождении, знаменует начало гемоглинопатий, β -талассемии и серповидно-клеточной анемии (SCD). Наблюдение за тем, что повышенная экспрессия гена глобина взрослого человека (в условиях наследственной персистенции мутаций фетального гемоглибина [HPFH]) значительно уменьшает клиническую тяжесть талассемии и SCD, побудило к поиску терапевтических стратегий для обращения сайленсинга гена гамма-глобина. Центральное место в подавлении гамма-генов занимает метилирование ДНК, которое маркирует критические динуклеотиды CpG, фланкирующие сайт начала транскрипции гена в эритроидных клетках костного мозга взрослого. Было показано, что эти метки устанавливаются в результате рекрутирования ДНК-метилтрансферазы, DNMT3A, на гамма-промотор с помощью белка аргининметилтрансферазы PRMT5. Zhao et al. Nat Struct Mol Biol. 2009 16, 304. PRMT5-опосредованное метилирование гистона H4R3 рекрутирует DNMT3A, связывая гистон и ДНК метилирование в сайленсинге гена.

[0008] PRMT5 индуцирует репрессивную гистоновую метку H4R3me2s, которая служит матрицей для прямого связывания DNMT3A и последующего метилирования ДНК. Потеря связывания PRMT5 или его ферментативной активности приводит к деметилированию динуклеотидов CpG и активации гена. Помимо метки H4R3me2s и метилирования ДНК, связывание PRMT5 с гамма-промотором и его ферментативная активность важны для сборки мультибелкового комплекса на гамма-промоторе, который индуцирует ряд скоординированных репрессивных эпигенетических меток. Нарушение этого комплекса приводит к реактивации экспрессии гамма-гена. Эти исследования служат основой для разработки ингибиторов PRMT5 в качестве целевых способов лечения талассемии и SCD.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0009] Настоящее описание относится к соединениям Формулы I:



или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвату;

где

A представляет собой N или C-R³;

R¹ представляет собой H, галоген, -C₁-C₆алкил, -C₁-C₆алкокси, -C₁-

C₄галогеналкил, -C₃-C₆циклоалкил, -C₃-C₆галогенциклоалкил, -C₁-C₆алк-О-
C₁-C₆алкил, -C₁-C₆алк-S(O)-C₁-C₆алкил, -C₁-C₆алк-S(O)₂-C₁-C₆алкил, -
CR⁶R^{6'}CN, -NR⁶R^{6'}, -NHCR⁶R^{6'}CN, -NHCONR⁶R^{6'}, -NHC(O)OR⁷, NHC(O)-C₁-
C₆алкил, NHC(O)-C₁-C₆галогеналкил, -NH-C₁-C₆алк-C(O)-C₁-C₆алкил, -
NHC(S)NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ или -NH-NR⁶R^{6'};

R² представляет собой H, галоген, -C₁-C₆алкил или NH₂;

R³ представляет собой H, галоген, -C₁-C₆алкил, -C₁-C₆алкокси, -C₂-C₆алкенил или -
C₂-C₆алкинил;

R⁴ представляет собой H, -C₁-C₆алкил, -C₁-C₆галогеналкил, -C₂-C₆алкенил или -C₂-
C₆алкинил;

R⁵ представляет собой H или -C₁-C₆алкил;

R⁶ и R^{6'} каждый независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил или -C₁-C₆алк-ОС₁-
C₆алкил;

или R⁶ и R^{6'} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C₂-
C₆гетероциклоалкильное кольцо или C₃-C₆циклоалкильное кольцо;

R⁷ представляет собой -C₁-C₆алкил или -C₀-C₆алк-C₃-C₆циклоалкил;

X представляет собой O, S, NH или N(C₁-C₆алкил), и Y представляет собой -
(CR⁹R^{9'})_n-, -CR⁹=CR^{9'}-, C(=O), -C(=O)-(CR⁹R^{9'})_n-, -C(=O)-O-(CR⁹R^{9'})_n-, -
CR⁹R^{9'}-O-, -(CR⁹R^{9'})_n-O-(CR⁹R^{9'})_m-, -(CR⁹R^{9'})_n-NR¹⁰, C(=O)NR¹⁰ или CH-C₁-
C₄алк-NH₂; или

X представляет собой -SO₂- и Y представляет собой -(CR⁹R^{9'})_n-, -CR⁹=CR^{9'}-, -
CR⁹R^{9'}-O-, -(CR⁹R^{9'})_n-O-(CR⁹R^{9'})_m-, -(CR⁹R^{9'})_n-NR¹⁰ или CH-C₁-C₄алк-NH₂;
где n = 1, 2 или 3; m = 1 или 2;

каждый из R⁹ или R^{9'} независимо представляет собой H, D, C₁-C₆алкил, C₁-
C₆галогеналкил, галоген, -C₁-C₆алкокси или гидроксид;

R¹⁰ представляет собой H или C₁-C₆алкил;

Z представляет собой O, CH₂ или CF₂; и

Ar представляет собой необязательно замещенное 6-членное арильное кольцо,
необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо или
необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо.

[0010] Стереизомеры соединений Формулы I и их фармацевтические соли, и сольваты также рассматриваются, описываются и охватываются в данном документе. Описаны способы использования соединений Формулы I, а также фармацевтических композиций, включающих соединения Формулы I.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ ВАРИАНТОВ РЕАЛИЗАЦИИ

[0011] Раскрытие может быть более полно оценено со ссылкой на следующее описание, включая следующие определения и примеры. Некоторые особенности раскрытых композиций и способов, которые описаны в данном документе в контексте отдельных аспектов, также могут быть предоставлены в комбинации в одном аспекте. Альтернативно, различные признаки раскрытых композиций и способов, которые для краткости описаны в контексте одного аспекта, также могут быть предоставлены отдельно или в любой субкомбинации.

[0012] Термин «алкил», когда он используется отдельно или как часть группы заместителя, относится к углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 12 атомов углерода («C₁-C₁₂»), предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода («C₁-C₆») в группе. Примеры алкильных групп включают метил (Me, C₁алкил), этил (Et, C₂алкил), н-пропил (C₃алкил), изопропил (C₃алкил), бутил (C₄алкил), изобутил

(C₄алкил), втор-бутил (C₄алкил), трет-бутил (C₄алкил), пентил (C₅алкил), изопентил (C₅алкил), трет-пентил (C₅алкил), гексил (C₆алкил), изогексил (C₆алкил) и т. п.

[0013] Термин «алкокси», когда он используется отдельно или как часть группы заместителя, относится к радикалу кислорода, к которому присоединена алкильная группа (т.е. -О-алкил). Примеры алкоксигрупп включают метокси (-ОМе, C₁алкокси), этокси (-ОEt, C₂алкокси), н-пропокси (C₃алкокси), изопропокси (C₃алкокси) и т.п.

[0014] Термин «галоген», когда он используется отдельно или как часть группы заместителя, относится к хлору, фтору, бромю или йоду.

[0015] Термин «галогеналкил», когда он используется отдельно или как часть группы заместителя, относится к алкильной группе, в которой один или более атомов водорода заменены одним или более атомами галогена. Атомы галогена включают хлор, фтор, бром и йод. Примеры галогеналкильных групп по настоящему описанию включают, например, трифторметил (-CF₃), хлорметил (-CH₂Cl) и т. п.

[0016] Термин «галогеналкокси», когда он используется отдельно или как часть группы заместителя, относится к радикалу кислорода, к которому присоединена галогеналкильная группа (т.е. -О-галогеналкил). Примеры галогеналкоксигрупп включают трифторметокси (-OCF₃, C₁ галогеналкокси), дифторметокси (-OCHF₂, C₁ галогеналкокси), фторметокси (-OCH₂F, C₁ галогеналкокси), трифторэтокси (-OCH₂CF₃, C₂ галогеналкокси), и т. п.

[0017] Термин «циклоалкил» при использовании отдельно или как часть группы заместителя относится к циклическим неароматическим углеводородным группам, имеющим от 3 до 10 атомов углерода («C₃-C₁₀»), предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода («C₃-C₆»). Примеры циклоалкильных групп включают, например, циклопропил (C₃), циклобутил (C₄), циклопропилметил (C₄), циклопентил (C₅), циклогексил (C₆), 1-метилциклопропил (C₄), 2-метилциклопентил (C₄), адамантанил (C₁₀) и т.п.

[0018] Термин «галогенциклоалкил», когда он используется отдельно или как часть группы заместителя, относится к циклическим неароматическим углеводородным группам, имеющим от 3 до 10 атомов углерода («C₃-C₁₀»), предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода («C₃-C₆»), где один или более атомов водорода заменены одним или более атомами галогена. Атомы галогена включают хлор, фтор, бром и йод. Примеры галогенциклоалкильных групп включают, например, галоциклопропил (C₃), галогенциклобутил (C₄), галогенциклопропилметил (C₄), галогенциклопентил (C₅), галоциклогексил (C₆) и т. п.

[0019] Термин «гетероциклоалкил», когда он используется отдельно или как часть группы заместителя, относится к любой трех-десятичленной 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 присоединенным к любому гетероатому или атому углерода кольца, так что в результате получается стабильная структура. Примеры подходящих гетероциклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, азепанил, азиридирил, азетидинил, пирролидинил, диоксоланил, имидазолидинил, пиразолидинил, пиперазинил, пиперидинил, диоксанил, морфолинил, дитианил, тиоморфолинил, оксазепанил, оксиранил, оксетанил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперазинил и т. п.

[0020] Термин «алкенил», когда он используется отдельно или как часть группы заместителя, относится к группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 2 до 12 атомов углерода («C₂-C₁₂»), предпочтительно от 2 до 4 атомов углерода («C₂-C₄») в группе, при этом группа включает по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод. Примеры алкенильных групп включают винил (-CH=CH₂; C₂ алкенил) аллил (-CH₂-CH=CH₂; C₃ алкенил), пропенил (-CH=CHCH₃; C₃ алкенил); изопропенил (-C(CH₃)=CH₂; C₃ алкенил), бутенил (-CH=CHCH₂CH₃; C₄ алкенил), втор-бутенил (-C(CH₃)=CHCH₃; C₄ алкенил), изобутенил (-CH=C(CH₃)₂; C₄ алкенил), 2-бутенил (-CH₂CH=CHCH₃; C₄ алкил), пентенил (CH=CHCH₂CH₂CH₃; C₅ алкенил) и т.п.

[0021] Термин «алкинил», когда он используется отдельно или как часть группы заместителя, относится к группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 12 атомов углерода («C₁-C₁₂»), предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода («C₂-C₄») в группе, и в которой группа включает по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод. Примеры алкинильных групп включают этинил (-C≡CH; C₂ алкинил); пропаргил (-CH₂-C≡CH; C₃ алкинил), пропирил (-C≡CCH₃; C₃ алкинил); бутирил (-C≡CCH₂CH₃; C₄ алкинил), пентинил (C≡CCH₂CH₂CH₃; C₅ алкинил) и т.п.

[0022] Термин «арил», когда он используется отдельно 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 необязательно заменены. Примеры заместителей включают атомы галогена, -C₁-C₃ алкильные группы и C₁-C₃ галогеналкильные группы. Атомы галогена включают хлор, фтор, бром и йод. C₁-C₃ галогеналкильные группы включают, например, -CF₃, -CH₂CF₃ и т. п.

[0023] Термин «гетероарил», когда он используется отдельно или как часть группы заместителя, относится к моно- или бициклической ароматической кольцевой структуре, включающей атомы углерода, а также до четырех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Гетероарильные кольца могут включать всего 5, 6, 9 или 10 кольцевых атомов. Гетероарильный фрагмент может быть необязательно замещенным. Примеры заместителей включают атомы галогена; $-C_1-C_3$ алкильные группы и C_1-C_3 галогеналкильные группы. Атомы галогена включают хлор, фтор, бром и йод.

[0024] Когда в данном документе используется диапазон атомов углерода, например, C_1-C_6 , охватываются все диапазоны, а также индивидуальное количество атомов углерода. Например, « C_1-C_3 » включает C_1-C_3 , C_1-C_2 , C_2-C_3 , C_1 , C_2 и C_3 .

[0025] Термин « C_1-C_6 алк», используемый отдельно или как часть группы заместителя, относится к алифатическому линкеру, имеющему 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, и включает, 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, $-F$, $-Cl$, $-Br$, предпочтительно $-F$).

[0026] «Фармацевтически приемлемый» означает одобренный или одобренный регулирующим органом федерального правительства или правительства штата, или соответствующего агентства в странах, отличных от США или который указан в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для использования на животных, например, на людях.

[0027] «Фармацевтически приемлемая соль» относится к соли соединения согласно настоящему описанию, которая является фармацевтически приемлемой, и которая обладает желаемой фармакологической активностью исходного соединения. В частности, такие нетоксичные соли могут быть солями присоединения неорганических или органических кислот и солями присоединения оснований. В частности, такие соли включают: (1) кислотно-аддитивные соли, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т. п.; или образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанепропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота,

метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, камфорсульфоновая кислота, 4-метилбицикло[2,2,2]-окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, триметилауксусная кислота, трет-бутилауксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтольная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и т. п.; или (2) соли, образованные, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, либо заменен ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; или координируется с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, N-метилглюкамин и т.п. Соли дополнительно включают, только в качестве примера, натрий, калий, кальций, магний, аммоний, тетраалкиламмоний и т. п.; и когда соединение содержит основную функциональную группу, соли нетоксичных органических или неорганических кислот, таких как гидрохлорид, гидробромид, тартрат, мезилат, ацетат, малеат, оксалат и т.п.

[0028] «Фармацевтически приемлемый наполнитель» относится к веществу, которое нетоксично, биологически переносимо и в других отношениях биологически пригодно для введения субъекту, такому как инертное вещество, добавляемое к фармакологической композиции или иным образом используемое в качестве носителя или разбавителя для облегчения введения агента, совместимого с ним. Примеры вспомогательных веществ включают карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и типы крахмала, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли.

[0029] «Сольват» относится к физической ассоциации соединения Формулы I с одной или более молекулами растворителя.

[0030] «Субъект» включает людей. Термины «человек», «пациент» и «субъект» используются в данном документе взаимозаменяемо.

[0031] «Лечение» любого заболевания или нарушения относится, в одном варианте реализации, к облегчению заболевания или нарушения (то есть к остановке или уменьшению развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте реализации «лечение» относится к улучшению по меньшей мере одного физического параметра, который может быть незаметен субъектом. В еще одном варианте реализации «лечение» относится к модуляции заболевания или

нарушения либо физически (например, стабилизация различного симптома), либо физиологически (например, стабилизация физического параметра), либо и тем, и другим. В еще одном варианте реализации «лечение» относится к отсрочке начала заболевания или нарушения. В некоторых вариантах реализации «лечение» относится к профилактическому лечению, *т.е.*, предотвращению начала заболевания или расстройства.

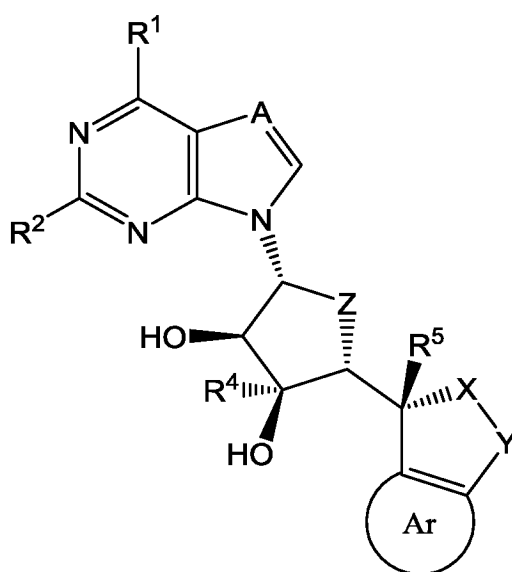
[0032] «Соединения настоящего раскрытия» и эквивалентные выражения предназначены для охвата соединений Формулы I, как описано в данном документе, а также их подродов, выражение которых включает стереоизомеры (например, энантиомеры, диастереомеры) и структурные изомеры (например, таутомеры) соединений Формулы I, а также фармацевтически приемлемые соли, если это позволяет контекст.

[0033] Используемый в данном документе термин «изотопный вариант» относится к соединению, которое содержит пропорции изотопов у одного или более атомов, составляющих такое соединение, которые превышают естественное содержание. Например, «изотопный вариант» соединения может быть помечен радиоактивным изотопом, то есть содержать один или более радиоактивных изотопов или может быть помечен нерадиоактивными изотопами, такими как, например, дейтерий (^2H или D), углерод-13 (^{13}C), азот-15 (^{15}N) или т. п. Следует понимать, что в соединении, в котором осуществляется такое изотопное замещение, следующие атомы, если они присутствуют, могут варьироваться, так что, например, любой водород может быть $^2\text{H}/\text{D}$, любой углерод может иметь ^{13}C или любой азот может составлять ^{15}N , и что наличие и расположение таких атомов может быть определено специалистами в данной области техники.

[0034] Также следует понимать, 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 различаются расположением атомов в пространстве, называются «стереоизомерами», например, диастереомеры, энантиомеры и атропоизомеры. Соединения этого раскрытия могут иметь один или более асимметричных центров; такие соединения, следовательно, могут быть получены в виде индивидуальных (*R*)- или (*S*)-стереоизомеров в каждом асимметричном центре или в виде их смесей. Если не указано иное, описание или название конкретного соединения в описании и формуле изобретения предназначено для включения всех стереоизомеров и их смесей, рацемических или иных. Если в структуре существует один хиральный центр, но для этого центра не показана специфическая стереохимия, оба энантиомера, индивидуально или в виде смеси

энантимеров, охватываются этой структурой. Если в структуре существует более одного хирального центра, но не показана специфическая стереохимия центров, все энантимеры и диастереомеры, индивидуально или в виде смеси, охватываются этой структурой. Способы определения стереохимии и разделения стереоизомеров хорошо известны в данной области техники.

[0035] В некоторых аспектах раскрытие относится к соединениям Формулы I:



[0036] Согласно раскрытию, R^1 представляет собой H, галоген, $-C_1$ - C_6 алкил, $-C_1$ - C_6 алкокси, $-C_1$ - C_4 галогеналкил, $-C_3$ - C_6 циклоалкил, $-C_3$ - C_6 галогенциклоалкил, $-C_1$ - C_6 алк- O - C_1 - C_6 алкил, $-C_1$ - C_6 алк- $S(O)$ - C_1 - C_6 алкил, $-C_1$ - C_6 алк- $S(O)_2$ - C_1 - C_6 алкил, $-CR^6R^{6'}CN$, $-NR^6R^{6'}$, $-NHCR^6R^{6'}CN$, $-NHCONR^6R^{6'}$, $-NHC(O)OR^7$, $NHC(O)-C_1-C_6$ алкил, $NHC(O)-C_1-C_6$ галогеналкил, $-NH-C_1-C_6$ алк- $C(O)-C_1-C_6$ алкил, $-NHC(S)NR^6R^{6'}$, $-NH-O-R^6$ или $-NH-NR^6R^{6'}$

[0037] В некоторых вариантах реализации R^1 в Формуле I представляет собой H.

[0038] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой галоген (например, $-F$, $-Cl$, $-Br$ или $-I$), предпочтительно $-F$.

[0039] В других вариантах реализации R^1 представляет собой $-C_1$ - C_6 алкил, например, $-C_1$ алкил, $-C_2$ алкил, $-C_3$ алкил, $-C_4$ алкил, $-C_5$ алкил, $-C_6$ алкил, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил и т. п. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой метил.

[0040] В некоторых вариантах реализации, когда R^1 представляет собой $-C_1$ алкил, R^1 представляет собой $-CD_3$.

[0041] В еще других вариантах реализации R^1 представляет собой $-C_1-C_6$ алкокси, например, $-C_1$ алкокси, $-C_2$ алкокси, $-C_3$ алкокси, $-C_4$ алкокси, $-C_5$ алкокси, $-C_6$ алкокси, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси и т.п.

[0042] В других вариантах реализации R^1 представляет собой $-C_1-C_4$ галогеналкил, например, $-CF_3$ или $-CHF_2$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CH_2F$ или $-CH_2CHF_2$. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $-CH_2CH_2Cl$. В других вариантах реализации R^1 представляет собой $-CH_2CH_2F$. В еще других вариантах реализации R^1 представляет собой $-CH_2CHF_2$.

[0043] В других вариантах реализации R^1 представляет собой $-C_3-C_6$ циклоалкил, например, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой циклопропил.

[0044] В других вариантах реализации R^1 представляет собой $-C_3-C_6$ галоциклоалкил, например, хлорциклопропил, фторциклобутил, бромциклопентил, йодциклогексил и т.п.

[0045] В других вариантах реализации R^1 представляет собой $-C_1-C_6$ алк-О- C_1-C_6 алкил, например, $-C_1$ алк-О- C_1 алкил, $-C_2$ алк-О- C_1 алкил, $-C_3$ алк-О- C_1 алкил, $-C_4$ алк-О- C_1 алкил, $-C_5$ алк-О- C_1 алкил, $-C_6$ алк-О- C_1 алкил, $-C_1$ алк-О- C_2 алкил, $-C_2$ алк-О- C_2 алкил, $-C_3$ алк-О- C_2 алкил, $-C_4$ алк-О- C_2 алкил, $-C_5$ алк-О- C_2 алкил, $-C_6$ алк-О- C_2 алкил, $-C_1$ алк-О- C_3 алкил, $-C_2$ алк-О- C_3 алкил, $-C_3$ алк-О- C_3 алкил, $-C_4$ алк-О- C_3 алкил, $-C_5$ алк-О- C_3 алкил, $-C_6$ алк-О- C_3 алкил, $-C_1$ алк-О- C_4 алкил, $-C_2$ алк-О- C_4 алкил, $-C_3$ алк-О- C_4 алкил, $-C_4$ алк-О- C_4 алкил, $-C_5$ алк-О- C_4 алкил, $-C_6$ алк-О- C_4 алкил, $-C_1$ алк-О- C_5 алкил, $-C_2$ алк-О- C_5 алкил, $-C_3$ алк-О- C_5 алкил, $-C_4$ алк-О- C_5 алкил, $-C_5$ алк-О- C_5 алкил, $-C_6$ алк-О- C_5 алкил, $-C_1$ алк-О- C_6 алкил, $-C_2$ алк-О- C_6 алкил, $-C_3$ алк-О- C_6 алкил, $-C_4$ алк-О- C_6 алкил, $-C_5$ алк-О- C_6 алкил, $-C_6$ алк-О- C_6 алкил, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH_2OMe$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$ и т.п.

[0046] В других вариантах реализации R^1 представляет собой $-C_1-C_6$ алк-S(O)- C_1-C_6 алкил, например, $-C_1$ алк-S(O)- C_1 алкил, $-C_2$ алк-S(O)- C_1 алкил, $-C_3$ алк-S(O)- C_1 алкил, $-C_4$ алк-S(O)- C_1 алкил, $-C_5$ алк-S(O)- C_1 алкил, $-C_6$ алк-S(O)- C_1 алкил, $-C_1$ алк-S(O)- C_2 алкил, $-C_2$ алк-S(O)- C_2 алкил, $-C_3$ алк-S(O)- C_2 алкил, $-C_4$ алк-S(O)- C_2 алкил, $-C_5$ алк-S(O)- C_2 алкил, $-C_6$ алк-S(O)- C_2 алкил, $-C_1$ алк-S(O)- C_3 алкил, $-C_2$ алк-S(O)- C_3 алкил, $-C_3$ алк-S(O)- C_3 алкил, $-C_4$ алк-S(O)- C_3 алкил, $-C_5$ алк-S(O)- C_3 алкил, $-C_6$ алк-S(O)- C_3 алкил, $-C_1$ алк-S(O)- C_4 алкил, $-C_2$ алк-S(O)- C_4 алкил, $-C_3$ алк-S(O)- C_4 алкил, $-C_4$ алк-S(O)- C_4 алкил, $-C_5$ алк-S(O)- C_4 алкил, $-C_6$ алк-S(O)- C_4 алкил, $-C_1$ алк-S(O)- C_5 алкил, $-C_2$ алк-S(O)- C_5 алкил, $-C_3$ алк-S(O)- C_5 алкил, $-C_4$ алк-S(O)- C_5 алкил, $-C_5$ алк-S(O)- C_5 алкил, $-C_6$ алк-S(O)- C_5 алкил, $-C_1$ алк-S(O)- C_6 алкил, $-C_2$ алк-S(O)- C_6 алкил, $-C_3$ алк-S(O)- C_6 алкил, $-C_4$ алк-S(O)- C_6 алкил, $-C_5$ алк-S(O)- C_6 алкил, $-C_6$ алк-S(O)- C_6 алкил, и т.п.

C₄алк-S(O)-C₅алкил, -C₅алк-S(O)-C₅алкил, -C₆алк-S(O)-C₅алкил, -C₁алк-S(O)-C₆алкил, -C₂алк-S(O)-C₆алкил, -C₃алк-S(O)-C₆алкил, -C₄алк-S(O)-C₆алкил, -C₅алк-S(O)-C₆алкил, -C₆алк-S(O)-C₆алкил, -CH₂CH₂S(O)Me и т.п.

[0047] В других вариантах реализации R¹ представляет собой -C₁-C₆алк-S(O)₂-C₁-C₆алкил, например, -C₁алк-S(O)₂-C₁алкил, -C₂алк-S(O)₂-C₁алкил, -C₃алк-S(O)₂-C₁алкил, -C₄алк-S(O)₂-C₁алкил, -C₅алк-S(O)₂-C₁алкил, -C₆алк-S(O)₂-C₁алкил, -C₁алк-S(O)₂-C₂алкил, -C₂алк-S(O)₂-C₂алкил, -C₃алк-S(O)₂-C₂алкил, -C₄алк-S(O)₂-C₂алкил, -C₅алк-S(O)₂-C₂алкил, -C₆алк-S(O)₂-C₂алкил, -C₁алк-S(O)₂-C₃алкил, -C₂алк-S(O)₂-C₃алкил, -C₃алк-S(O)₂-C₃алкил, -C₄алк-S(O)₂-C₃алкил, -C₅алк-S(O)₂-C₃алкил, -C₆алк-S(O)₂-C₃алкил, -C₁алк-S(O)₂-C₄алкил, -C₂алк-S(O)₂-C₄алкил, -C₃алк-S(O)₂-C₄алкил, -C₄алк-S(O)₂-C₄алкил, -C₅алк-S(O)₂-C₄алкил, -C₆алк-S(O)₂-C₄алкил, -C₁алк-S(O)₂-C₅алкил, -C₂алк-S(O)₂-C₅алкил, -C₃алк-S(O)₂-C₅алкил, -C₄алк-S(O)₂-C₅алкил, -C₅алк-S(O)₂-C₅алкил, -C₆алк-S(O)₂-C₅алкил, -C₁алк-S(O)₂-C₆алкил, -C₂алк-S(O)₂-C₆алкил, -C₃алк-S(O)₂-C₆алкил, -C₄алк-S(O)₂-C₆алкил, -C₅алк-S(O)₂-C₆алкил, -C₆алк-S(O)₂-C₆алкил, -CH₂CH₂SO₂Me и т.п.

[0048] В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой -CR⁶R^{6'}CN. Таким образом, в некоторых вариантах реализации, где R⁶ и R^{6'} оба представляют собой H, R¹ представляет собой цианометил (*m.e.* -CH₂CN).

[0049] В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой -NR⁶R^{6'}. Таким образом, в некоторых вариантах реализации, где R⁶ и R^{6'} оба представляют собой H, R¹ представляет собой -NH₂. В некоторых вариантах реализации, где R⁶ и R^{6'} оба представляют собой метил, R¹ представляет собой -N(CH₃)₂. В вариантах реализации, в которых R⁶ представляет собой H и R^{6'} представляет собой метил, R¹ представляет собой -NH(CH₃).

[0050] В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой -NHCR⁶R^{6'}CN. Таким образом, в некоторых вариантах реализации, где R⁶ и R^{6'} оба представляют собой H, R¹ представляет собой -NHCH₂CN.

[0051] В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой -NHCONR⁶R^{6'}. Таким образом, в некоторых вариантах реализации, где R⁶ и R^{6'} оба представляют собой H, R¹ представляет собой -NHCONH₂. В вариантах реализации, где R⁶ и R^{6'} оба представляют собой метил, R¹ представляет собой -NHCON(CH₃)₂. В вариантах реализации, в которых R⁶ представляет собой H и R^{6'} представляет собой метил, R¹ представляет собой -NHCONHCH₃.

[0052] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой или NHC(O)OR^7 . Таким образом, в некоторых вариантах реализации, где R^7 представляет собой метил, R^1 представляет собой или -NHC(O)OCH_3 .

[0053] В некоторых аспектах R^1 представляет собой $\text{-NHC(O)-C}_1\text{-C}_6$ алкил, например, -NHC(O)-C_1 алкил, NHC(O)-C_2 алкил, NHC(O)-C_3 алкил, NHC(O)-C_4 алкил, NHC(O)-C_5 алкил, NHC(O)-C_6 алкил, NHC(O)-метил , NHC(O)-этил и т.п.

[0054] В других аспектах R^1 представляет собой $\text{NHC(O)-C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, например, -NHC(O)-C_1 галогеналкил, NHC(O)-C_2 галогеналкил, NHC(O)-C_3 галогеналкил, NHC(O)-C_4 галогеналкил, NHC(O)-C_5 галогеналкил, -NHC(O)-C_6 галогеналкил, -NHC(O)-хлорметил , -NHC(O)-хлорэтил , -NHC(O)-фторметил , -NHC(O)-фторэтил и т.п.

[0055] В других аспектах R^1 представляет собой $\text{-NH-C}_1\text{-C}_6$ алк- $\text{C(O)-C}_1\text{-C}_6$ алкил, например, -NH-C_1 алк- $\text{C(O)-C}_1\text{-C}_6$ алкил, -NH-C_2 алк- $\text{C(O)-C}_1\text{-C}_6$ алкил, -NH-C_3 алк- $\text{C(O)-C}_1\text{-C}_6$ алкил, -NH-C_4 алк- $\text{C(O)-C}_1\text{-C}_6$ алкил, -NH-C_5 алк- $\text{C(O)-C}_1\text{-C}_6$ алкил, -NH-C_6 алк- $\text{C(O)-C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{-NH-C}_1\text{-C}_6$ алк- C(O)-C_1 алкил, $\text{-NH-C}_1\text{-C}_6$ алк- C(O)-C_2 алкил, $\text{-NH-C}_1\text{-C}_6$ алк- C(O)-C_3 алкил, $\text{-NH-C}_1\text{-C}_6$ алк- C(O)-C_4 алкил, $\text{-NH-C}_1\text{-C}_6$ алк- C(O)-C_5 алкил, $\text{-NH-C}_1\text{-C}_6$ алк- C(O)-C_6 алкил и т.п. В некоторых аспектах R^1 представляет собой $\text{-NH-CH}_2\text{-C(O)-CH}_3$.

[0056] В некоторых аспектах R^1 представляет собой $\text{NHC(S)NR}^6\text{R}^{6'}$. Таким образом, в некоторых вариантах реализации, где R^6 и $R^{6'}$ оба представляют собой H, R^1 представляет собой -NHC(S)NH_2 . В вариантах реализации, где R^6 и $R^{6'}$ оба представляют собой метил, R^1 представляет собой $\text{-NHC(S)N(CH}_3)_2$. В вариантах реализации, в которых R^6 представляет собой H и $R^{6'}$ представляет собой метил, R^1 представляет собой -NHC(S)NHCH_3 .

[0057] В некоторых аспектах R^1 представляет собой -NH-O-R^6 . В некоторых вариантах реализации, где R^6 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, например, метил, R^1 представляет собой -NH-OCH_3 . В некоторых вариантах реализации, где R^6 представляет собой H, R^1 представляет собой -NH-OH .

[0058] В некоторых аспектах R^1 представляет собой $\text{-NH-NR}^6\text{R}^{6'}$. В некоторых вариантах реализации, где R^6 и $R^{6'}$ оба представляют собой H, R^1 представляет собой -NH-NH_2 . В вариантах реализации, в которых R^6 и $R^{6'}$ оба представляют собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, например, метил, R^1 представляет собой $\text{-NH-N(CH}_3)_2$. В вариантах реализации, в которых R^6 представляет собой H и $R^{6'}$ представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, например, метил, R^1 представляет собой -NH-NHCH_3 .

[0059] Будет очевидно, что, когда R^1 представляет собой -NH-OR^6 или $\text{-NH-NR}^6\text{R}^{6'}$, соединения Формулы I могут существовать в виде таутомеров, имеющих (E)- или

(Z)-геометрию в экзоциклической углерод-азот двойной связи. Подразумевается, что соединения Формулы I, описанные и заявленные в данном документе, включают все такие таутомеры и геометрические изомеры. Описание конкретного таутомера или геометрического изомера не предназначено для ограничения изобретения.

[0060] В вариантах реализации настоящего изобретения каждый из R^6 и $R^{6'}$ в Формуле I 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 $-C_0$ - C_6 алк-ОС $_1$ - C_6 алкил (например, $-C_0$ алк-ОС $_1$ - C_6 алкил, $-C_1$ - 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, $-C_0$ - C_6 алк-ОС $_1$ - C_5 алкил, $-C_0$ - C_6 алк-ОС $_1$ - C_4 алкил, $-C_0$ - C_6 алк-ОС $_1$ - C_3 алкил, $-C_0$ - C_6 алк-ОС $_1$ - C_2 алкил или $-C_0$ - C_6 алк-ОС $_1$ алкил).

[0061] В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой H или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации $R^{6'}$ представляет собой H или C_1 - C_6 алкил.

[0062] В некоторых вариантах реализации каждый из R^6 и $R^{6'}$ представляет собой H.

[0063] В других вариантах реализации каждый из R^6 и $R^{6'}$ независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил. Таким образом, в некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой метил, и $R^{6'}$ представляет собой метил.

[0064] В некоторых аспектах R^6 представляет собой C_1 - C_6 алкил и $R^{6'}$ представляет собой H. Таким образом, в некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой метил, и $R^{6'}$ представляет собой H.

[0065] В других аспектах каждый из R^6 и $R^{6'}$ независимо представляет собой $-C_0$ - C_6 алк-ОС $_1$ - C_6 алкил.

[0066] В других аспектах R^6 представляет собой $-C_0$ - C_6 алк-ОС $_1$ - C_6 алкил и $R^{6'}$ представляет собой H.

[0067] В вариантах реализации настоящего изобретения R^6 и $R^{6'}$ вместе с атомом, к которому они присоединены, могут образовывать C_3 - C_6 циклоалкильное кольцо, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В других вариантах реализации настоящего изобретения R^6 и $R^{6'}$ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_2 - C_6 гетероциклоалкил, например, азепанил, азиридирил, азетидинил, пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, оксазепанил, пиперазинил и т. п.

[0068] В вариантах реализации настоящего описания R^7 представляет собой $-C_1$ - C_6 алкил или $-C_0$ - C_6 алк- C_3 - C_6 циклоалкил. В некоторых вариантах реализации R^7

представляет собой C₁-C₆ алкил, например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил и т.п. Таким образом, в некоторых вариантах реализации R⁷ представляет собой метил.

[0069] В других аспектах R⁷ представляет собой -C₀-C₆алк-C₃-C₆циклоалкил, например, -C₀алк-C₃циклоалкил, -C₁алк-C₃циклоалкил, -C₂алк-C₃циклоалкил, -C₃алк-C₃циклоалкил, -C₄алк-C₃циклоалкил, -C₅алк-C₃циклоалкил, -C₆алк-C₃циклоалкил, -C₀алк-C₄циклоалкил, -C₁алк-C₄циклоалкил, -C₂алк-C₄циклоалкил, -C₃алк-C₄циклоалкил, -C₄алк-C₄циклоалкил, -C₅алк-C₄циклоалкил, -C₆алк-C₄циклоалкил, -C₀алк-C₅циклоалкил, -C₁алк-C₅циклоалкил, -C₂алк-C₅циклоалкил, -C₃алк-C₅циклоалкил, -C₄алк-C₅циклоалкил, -C₅алк-C₅циклоалкил, -C₆алк-C₅циклоалкил, -C₀алк-C₆циклоалкил, -C₁алк-C₆циклоалкил, -C₂алк-C₆циклоалкил, -C₃алк-C₆циклоалкил, -C₄алк-C₆циклоалкил, -C₅алк-C₆циклоалкил, -C₆алк-C₆циклоалкил.

[0070] Согласно раскрытию, R² в Формуле I представляет собой H, галоген, -C₁-C₆алкил или NH₂. Таким образом, в некоторых вариантах реализации R² представляет собой H. В других вариантах реализации R² представляет собой галоген, например, F, Cl, Br или I. В других вариантах реализации R² представляет собой -C₁-C₆ алкил, например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил и т. п. Таким образом, в некоторых вариантах реализации R² представляет собой метил (Me). Еще в других вариантах реализации R² представляет собой NH₂. В наиболее предпочтительных вариантах реализации R² представляет собой H.

[0071] Согласно раскрытию, R⁴ в Формуле I представляет собой H, -C₁-C₆алкил, -C₁-C₆галогеналкил, -C₂-C₆алкенил или -C₂-C₆алкинил. Таким образом, в некоторых вариантах реализации R⁴ представляет собой H.

[0072] В других вариантах реализации R⁴ представляет собой -C₁-C₆ алкил, например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил и т. п. Таким образом, в некоторых вариантах реализации R⁴ представляет собой метил (Me).

[0073] В других аспектах R⁴ представляет собой -C₁-C₆ галогеналкил, например, -CF₃ или -CHF₂. В некоторых вариантах реализации R⁴ представляет собой -CF₃.

[0074] В некоторых аспектах R⁴ представляет собой -C₂-C₆алкенил, предпочтительно -C₂-C₄алкенил, например, винил, аллил и т.п.

[0075] В других аспектах R⁴ представляет собой -C₂-C₆ алкинил, предпочтительно -C₂-C₄ алкинил, например, этинил, пропаргил и т.п.

[0076] Согласно раскрытию, R^5 в Формуле I представляет собой H или $-C_1-C_6$ алкил. Таким образом, в некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой H. В других вариантах реализации R^5 представляет собой $-C_1-C_6$ алкил, например, метил, этил, пропи́л, изопропи́л, бути́л, изобути́л, втор-бути́л, трет-бути́л, пенти́л и т. п. Таким образом, в некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой метил (Me).

[0077] В некоторых аспектах раскрытия, X в Формуле I представляет собой O, S, NH или N (C_1-C_6 алкил); и Y в Формуле I представляет собой $-(CR^9R^{9'})_n-$, $-CR^9=CR^{9'}$ -, $C(=O)$ -, $-C(=O)-(CR^9R^{9'})_n-$, $-C(=O)-O-(CR^9R^{9'})_n-$, $-CR^9R^{9'}-O-$, $-(CR^9R^{9'})_n-O-(CR^9R^{9'})_m-$, $-(CR^9R^{9'})_n-NR^{10}$, $C(=O)NR^{10}$, или $CH-C_1-C_4$ алк- NH_2 , где $n = 1$ или 2 , $m = 1$ или 2 , и где каждый R^9 или $R^{9'}$ независимо представляет собой H, D (*m.e.* дейтерий), C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, галоген, $-C_1-C_6$ алкокси или гидроксид, и где R^{10} представляет собой H или C_1-C_6 алкил.

[0078] В других аспектах раскрытия, X в Формуле I представляет собой $-SO_2-$ и Y в Формуле I представляет собой $-(CR^9R^{9'})_n-$, $-CR^9=CR^{9'}$ -, $-CR^9R^{9'}-O-$, $-(CR^9R^{9'})_n-O-(CR^9R^{9'})_m-$, $-(CR^9R^{9'})_n-NR^{10}$, или $CH-C_1-C_4$ алк- NH_2 , где $n = 1$ или 2 , $m = 1$ или 2 , и где каждый R^9 или $R^{9'}$ независимо представляет собой H, D (*m.e.* дейтерий), C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, галоген, $-C_1-C_6$ алкокси или гидроксид, и где R^{10} представляет собой H или C_1-C_6 алкил.

[0079] В некоторых вариантах реализации X представляет собой O. В других вариантах реализации X представляет собой S. В других вариантах реализации X представляет собой SO_2 . Еще в других вариантах реализации X представляет собой NH. В некоторых вариантах реализации X представляет собой N(C_1-C_6 алкил), например, N(C_1 алкил), N(C_2 алкил), N(C_3 алкил), N(C_4 алкил), N(C_5 алкил), N(C_6 алкил), N(CH_3), N(CH_2CH_3) и т. п.

[0080] В некоторых аспектах Y представляет собой $-(CR^9R^{9'})_n-$. В некоторых вариантах реализации $n = 1$, и Y представляет собой $-CR^9R^{9'}$ -. В некоторых вариантах реализации $n = 1$, каждый из R^9 и $R^{9'}$ представляет собой H, а Y представляет собой $-CH_2-$.

[0081] В других вариантах реализации, в которых Y представляет собой $-(CR^9R^{9'})_n-$, $n = 1$, каждый из R^9 и $R^{9'}$ представляет собой F, и Y представляет собой $-CF_2-$.

[0082] В некоторых вариантах реализации, где Y представляет собой $-(CR^9R^{9'})_n-$, $n = 1$, каждый из R^9 и $R^{9'}$ представляет собой C_1-C_6 алкил, и Y представляет собой $-C(C_1-C_6алкил)_2-$. В некоторых вариантах реализации C_1-C_6 алкил представляет собой $-CH_3$, и Y представляет собой $-C(CH_3)_2-$.

[0083] В некоторых вариантах реализации, где Y представляет собой $-(CR^9R^{9'})_n-$, $n = 2$, и Y представляет собой $-CR^9R^{9'}-CR^9R^{9'}$. В некоторых вариантах реализации, в которых Y представляет собой $-(CR^9R^{9'})_n-$ и $n = 2$, каждый из R^9 и $R^{9'}$ представляет собой H, и Y представляет собой $-CH_2CH_2-$.

[0084] В некоторых вариантах реализации, где Y представляет собой $-(CR^9R^{9'})_n-$ и $n = 2$, один R^9 представляет собой $-C_1-C_6$ алкокси, другой R^9 представляет собой H, и каждый $R^{9'}$ представляет собой H, и Y представляет собой $-CH_2CH(C_1-C_6\text{алкокси})-$. В некоторых вариантах реализации C_1-C_6 алкокси представляет собой $-OCH_3$, и Y представляет собой $-CH_2CH(OCH_3)-$.

[0085] В некоторых вариантах реализации, где Y представляет собой $-(CR^9R^{9'})_n-$ и $n = 2$, один R^9 представляет собой гидроксид, другой R^9 представляет собой H, и каждый $R^{9'}$ представляет собой H, и Y представляет собой $-CH_2CH(OH)-$.

[0086] В некоторых вариантах реализации, где Y представляет собой $-(CR^9R^{9'})_n-$ и $n = 2$, один R^9 представляет собой $-C_1-C_6$ алкил, другой R^9 представляет собой H, и каждый $R^{9'}$ представляет собой H, и Y представляет собой $-CH_2CH(C_1-C_6\text{алкил})-$. В некоторых вариантах реализации C_1-C_6 алкил представляет собой $-CH_3$, и Y представляет собой $-CH_2CH(CH_3)-$.

[0087] В некоторых вариантах реализации, где Y представляет собой $-(CR^9R^{9'})_n-$ и $n = 2$, один R^9 представляет собой $-C_1-C_6$ алкил, один R^9 представляет собой H, один $R^{9'}$ представляет собой $-C_1-C_6$ алкил, один $R^{9'}$ представляет собой H, и Y представляет собой $-CH_2C(C_1-C_6\text{алкил})_2-$. В некоторых вариантах реализации C_1-C_6 алкил представляет собой $-CH_3$, и Y представляет собой $-CH_2C(CH_3)_2-$.

[0088] В некоторых вариантах реализации, где Y представляет собой $-(CR^9R^{9'})_n-$ и $n = 2$, один R^9 представляет собой $-C_1-C_6$ галогеналкил, другой R^9 представляет собой H, и каждый $R^{9'}$ представляет собой H, и Y представляет собой $-CH_2CH(C_1-C_6\text{галогеналкил})-$. В некоторых вариантах реализации C_1-C_6 галогеналкил представляет собой $-CF_3$, а Y представляет собой $-CH_2CH(CF_3)-$.

[0089] В некоторых вариантах реализации, где Y представляет собой $-(CR^9R^{9'})_n-$ и $n = 2$, один R^9 представляет собой $-F$, другой R^9 представляет собой H, и каждый $R^{9'}$ представляет собой H, и Y представляет собой $-CH_2CHF-$.

[0090] В некоторых вариантах реализации, в которых Y представляет собой $-(CR^9R^{9'})_n-$ и $n = 2$, один R^9 представляет собой F, другой R^9 представляет собой H, один $R^{9'}$ представляет собой F, и другой $R^{9'}$ представляет собой H, и Y представляет собой $-CH_2CF_2-$.

[0091] В некоторых вариантах реализации, в которых Y представляет собой $-(CR^9R^{9'})_n-$ и $n = 2$, один R^9 представляет собой D, другой R^9 представляет собой H, один $R^{9'}$ представляет собой D, и другой $R^{9'}$ представляет собой H, и Y представляет собой $-CH_2CD_2-$.

[0092] В некоторых вариантах реализации, где Y представляет собой $-(CR^9R^{9'})_n-$ и $n = 1$, каждый из R^9 и $R^{9'}$ каждый представляет собой C_1-C_6 алкил, и Y представляет собой $-C(C_1-C_6\text{алкил})_2-$. В некоторых вариантах реализации C_1-C_6 алкил представляет собой $-CH_3$, и Y представляет собой $-C(CH_3)_2-$.

[0093] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой $-(CR^9R^{9'})_n-$ и $n = 3$. В некоторых вариантах реализации $n = 3$, каждый из R^9 и $R^{9'}$ представляет собой H, а Y представляет собой $-CH_2CH_2CH_2-$.

[0094] В некоторых аспектах Y представляет собой $-CR^9=CR^{9'}$. В некоторых вариантах реализации, где Y представляет собой $-CR^9=CR^{9'}$, каждый из R^9 и $R^{9'}$ представляет собой H, и Y представляет собой $-CH=CH-$.

[0095] В других аспектах Y представляет собой $C(=O)$.

[0096] В некоторых аспектах Y представляет собой $-C(=O)-(CR^9R^{9'})_n-$. В некоторых вариантах реализации $n = 1$, R^9 и $R^{9'}$ оба представляют собой H, и Y представляет собой $-C(=O)-CH_2-$.

[0097] В некоторых аспектах Y представляет собой $-C(=O)-O-(CR^9R^{9'})_n-$. В некоторых вариантах реализации $n = 1$, R^9 и $R^{9'}$ оба представляют собой H, и Y представляет собой $-C(=O)-O-CH_2-$. В других вариантах реализации $n = 2$, R^9 и $R^{9'}$ оба представляют собой H, и Y представляет собой $-C(=O)-O-CH_2CH_2-$.

[0098] В некоторых аспектах Y представляет собой $-CR^9R^{9'}-O-$. В некоторых вариантах реализации R^9 и $R^{9'}$ оба представляют собой H, и Y представляет собой $-CH_2-O-$. В других вариантах реализации R^9 и $R^{9'}$ оба представляют собой F, и Y представляет собой $-CF_2-O-$.

[0099] В некоторых аспектах Y представляет собой $-(CR^9R^{9'})_n-O-(CR^9R^{9'})_m-$. В некоторых вариантах реализации $n = m = 1$, и каждый R^9 и каждый $R^{9'}$ представляет собой H, и Y представляет собой $-CH_2-O-CH_2-$. В других вариантах реализации $n = m = 1$, и один R^9 представляет собой H, и один R^9 представляет собой F, и один $R^{9'}$ представляет собой H, и один $R^{9'}$ представляет собой F, и Y представляет собой $-CF_2-O-CH_2-$. В других вариантах реализации $n = 1$, $m = 2$, каждый R^9 и каждый $R^{9'}$ представляет собой H, и Y представляет собой $-CH_2-O-CH_2CH_2-$. В других вариантах реализации $n = 1$, $m = 2$, один R^9 представляет

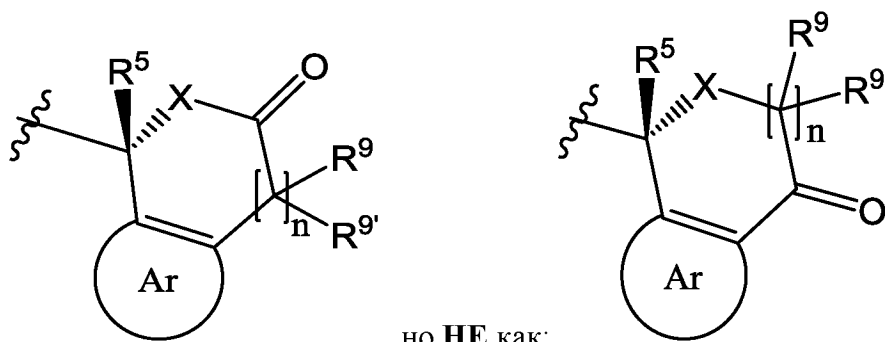
собой F, и другой R⁹ представляет собой H, и один R^{9'} представляет собой F, и другой R^{9'} представляет собой H, и Y представляет собой -CF₂-O-CH₂CH₂-.

[00100] В некоторых аспектах Y-(CR⁹R^{9'})_n-NR¹⁰. В некоторых вариантах реализации n = 1, R⁹, R^{9'} и R¹⁰ представляет собой H, и Y представляет собой -CH₂-NH-. В других вариантах реализации n = 1, R⁹ и R^{9'} оба представляют собой H, R¹⁰ представляет собой C₁-C₆алкил, и Y представляет собой --CH₂-N(C₁-C₆алкил)-.

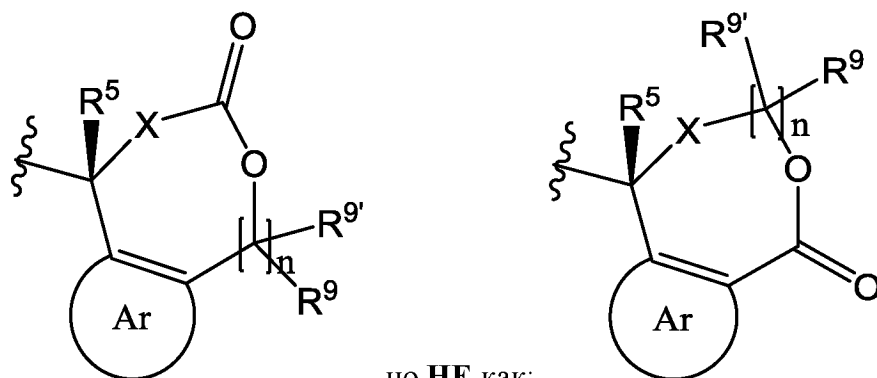
[00101] В некоторых аспектах Y представляет собой -C(=O)NR¹⁰. В некоторых вариантах реализации R¹⁰ представляет собой H, и Y представляет собой -C(=O)NH-. В других вариантах реализации R¹⁰ представляет собой C₁-C₆алкил, и Y представляет собой -C(=O)N(C₁-C₆алкил)-.

[00102] Специалистам в данной области техники будет очевидно, что в некоторых вариантах реализации элемент Y присоединяется к элементу X Формулы I через один атом и к группе Ar Формулы I через другой атом (*m.e.* когда Y представляет собой -(CR⁹R^{9'})_n- с n = 2, -CR⁹=CR^{9'}-, -C(=O)-(CR⁹R^{9'})_n-, -C(=O)-O-(CR⁹R^{9'})_n-, -CR⁹R^{9'}-O-, -(CR⁹R^{9'})_n-O-(CR⁹R^{9'})_m-, -(CR⁹R^{9'})_n-NR¹⁰ и -C(=O)NR¹⁰). В таких вариантах реализации, когда Y присоединяется к X и Ar только через некарбонильные атомы углерода (*m.e.* когда Y представляет собой -(CR⁹R^{9'})_n- с n = 2, -CR⁹=CR^{9'}- или -(CR⁹R^{9'})_n-O-(CR⁹R^{9'})_m-, тогда Y может присоединяться к X или к Ar через любой атом углерода. Например, когда Y представляет собой -CR⁹=CR^{9'}-, Y может присоединяться как к Ar-CR⁹=CR^{9'}-X или к X-CR⁹=CR^{9'}-Ar. Точно так же, когда Y представляет собой -(CR⁹R^{9'})_n-O-(CR⁹R^{9'})_m-, Y может присоединяться как к Ar-(CR⁹R^{9'})_n-O-(CR⁹R^{9'})_m-X или к X-(CR⁹R^{9'})_n-O-(CR⁹R^{9'})_m-Ar.

[00103] В таких вариантах реализации, когда Y присоединяется через некарбонильный атом углерода и карбонильный атом углерода (*m.e.* когда Y представляет собой -C(=O)-(CR⁹R^{9'})_n- или -C(=O)-O-(CR⁹R^{9'})_n-), тогда карбонильный атом углерода Y присоединяется к X, и некарбонильный атом углерода Y присоединяется к Ar. Следующие примеры иллюстрируют это. Когда Y представляет собой -C(=O)-(CR⁹R^{9'})_n-, тогда Y присоединяется как:

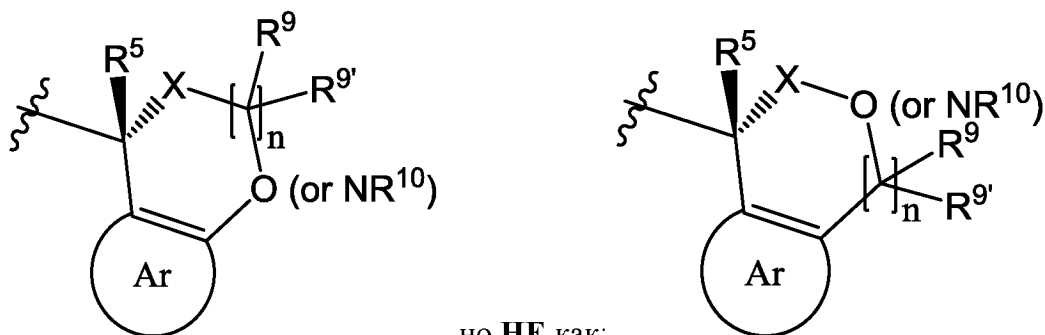


[00104] Аналогично, когда Y представляет собой $-C(=O)-O-(CR^9R^{9'})_n-$, тогда Y присоединяется как:



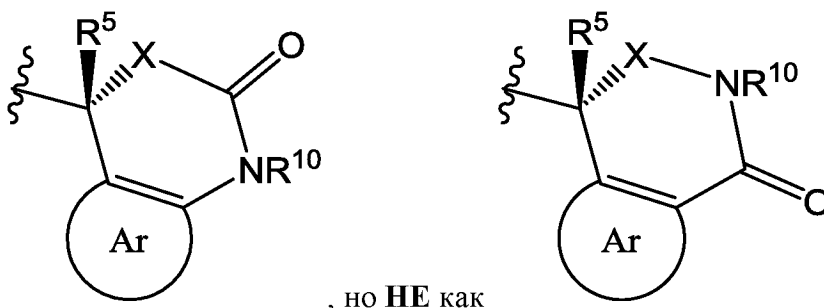
, но **HE** как:

[00105] Когда в вариантах реализации Y присоединяется к X и Ar через атом углерода Y и атом кислорода или азота Y (*m.e.* когда Y представляет собой $-CR^9R^{9'}-O-$, $-(CR^9R^{9'})_n-NR^{10}-$ или $-C(=O)NR^{10}-$), то Y присоединяется к Ar только через атом кислорода или азота, и Y присоединяется к X только через атом углерода. То есть Y присоединяется как $X-CR^9R^{9'}-O-Ar$, $X-(CR^9R^{9'})_n-NR^{10}-Ar$ или $X-C(=O)NR^{10}-Ar$. Следующие примеры иллюстрируют это. Когда Y представляет собой $-CR^9R^{9'}-O-$ или $-(CR^9R^{9'})_n-NR^{10}-$, тогда Y присоединяется как:



, но **HE** как:

[00106] Когда Y представляет собой $-C(=O)NR^{10}-$, тогда Y присоединяется как:



, но **HE** как

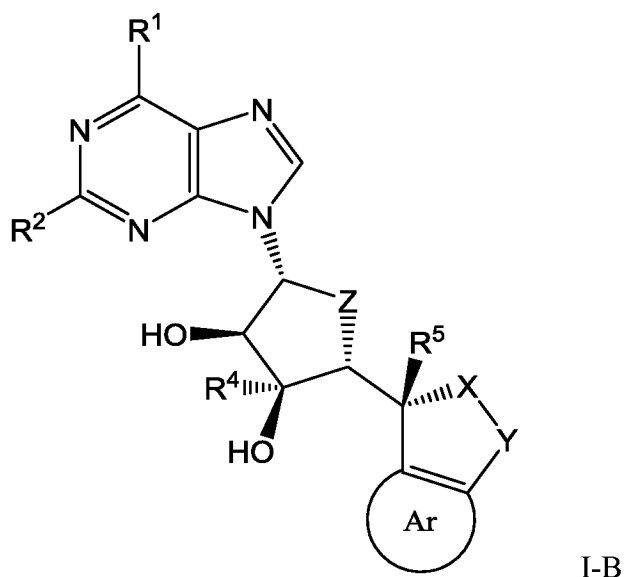
[00107] В других вариантах реализации Y представляет собой $\text{CH-C}_1\text{-C}_4\text{алк-NH}_2$, например, $\text{CH-C}_1\text{алк-NH}_2$, $\text{CH-C}_2\text{ алк-NH}_2$, $\text{CH-C}_3\text{алк-NH}_2$, $\text{CH-C}_4\text{алк-NH}_2$, $\text{CH-CH}_2\text{-NH}_2$, $\text{CH-CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}_2$ и т.п.

[00108] Согласно раскрытию, Ag в Формуле I представляет собой необязательно замещенное 6-членное арильное кольцо, необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо или необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо. В некоторых вариантах реализации Ag представляет собой необязательно замещенное 6-членное арильное кольцо. В некоторых вариантах реализации 6-членное арильное кольцо не замещено. В других вариантах реализации 6-членное арильное кольцо замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкокси}$ и $\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкокси}$. В некоторых предпочтительных вариантах реализации 6-членное арильное кольцо замещено одним или более заместителями -F, -Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ или $-\text{OCF}_3$.

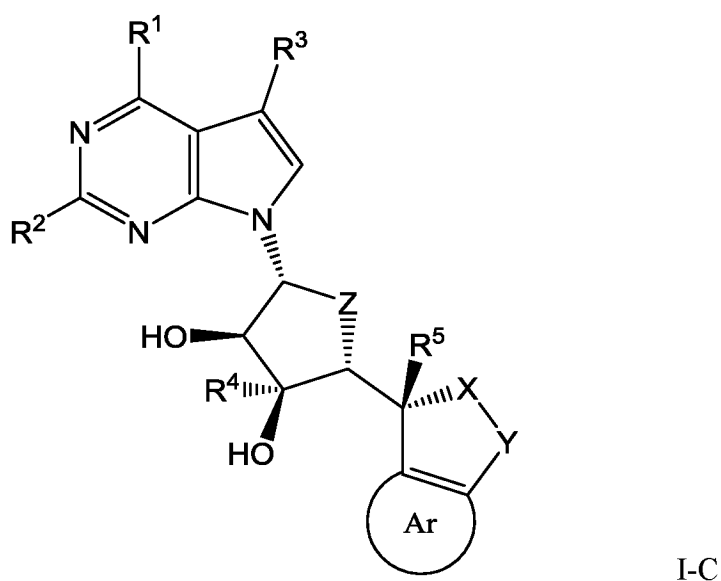
[00109] В некоторых вариантах реализации Ag представляет собой необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо. В некоторых вариантах реализации 6-членное гетероарильное кольцо незамещено. В других вариантах реализации 6-членное гетероарильное кольцо замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкокси}$ и $\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкокси}$. В некоторых предпочтительных вариантах реализации 6-членное гетероарильное кольцо замещено одним или более заместителями -F, -Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ или $-\text{OCF}_3$.

[00110] В некоторых вариантах реализации Ag представляет собой необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо. В некоторых вариантах реализации 5-членное гетероарильное кольцо не замещено. В других вариантах реализации 5-членное гетероарильное кольцо замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкила}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкокси}$ и $\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкокси}$. В некоторых предпочтительных вариантах реализации 5-членное гетероарильное кольцо замещено одним или более заместителями -F, -Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ или $-\text{OCF}_3$.

[00111] Согласно раскрытию A в Формуле I представляет собой N или C-R^3 . В некоторых вариантах реализации A представляет собой N, и соединения Формулы I имеют Формулу I-B:



[00112] В других вариантах реализации А представляет собой $C-R^3$ и соединения Формулы I имеют Формулу I-C:

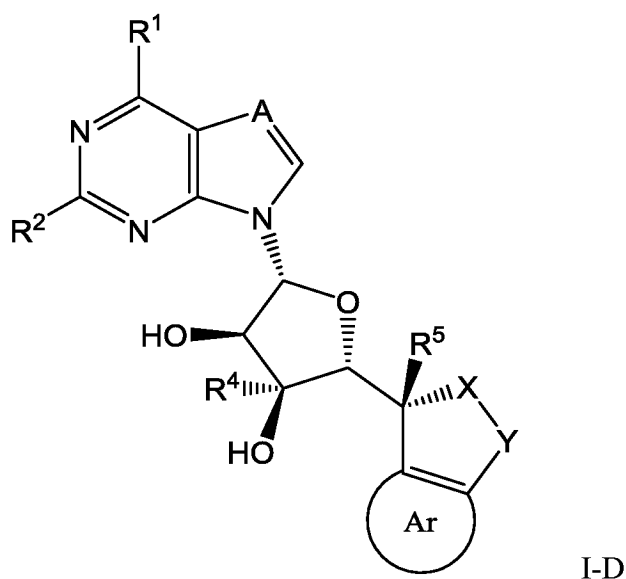


[00113] В некоторых вариантах реализации данного изобретения, представлены соединения, которые представляют собой соединения Формулы I-C, R^3 представляет собой H, галоген, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_1-C_6$ алкокси, $-C_2-C_6$ алкенил или $-C_2-C_6$ алкинил.

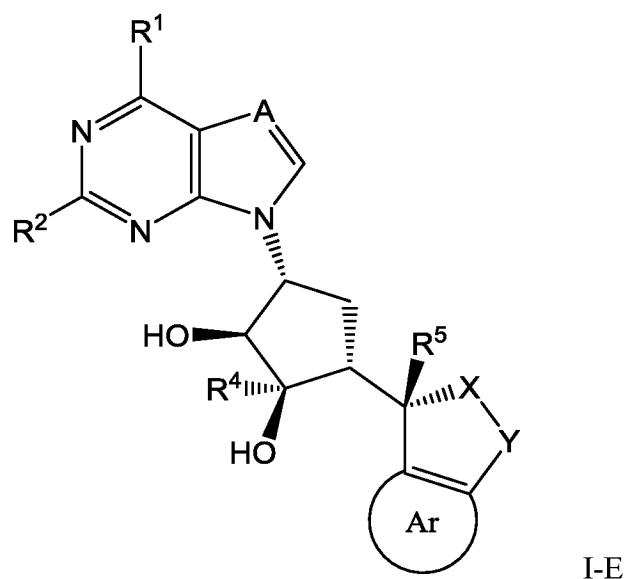
[00114] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I-C, R^3 представляет собой H. В других вариантах реализации соединений Формулы I-C, R^3 представляет собой галоген (*m.e.* -F, -Cl, -Br или -I), предпочтительно F. В других вариантах реализации соединений Формулы I-C, R^3 представляет собой $-C_1-C_6$ алкил, например, $-C_1$ алкил, $-C_2$ алкил, $-C_3$ алкил, $-C_4$ алкил, $-C_5$ алкил, $-C_6$ алкил, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил и т. п. В еще других вариантах реализации соединений Формулы I-C, R^3 представляет собой $-C_1-C_6$ алкокси, например, -

C₁алкокси, -C₂алкокси, -C₃алкокси, -C₄алкокси, -C₅алкокси, -C₆алкокси, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бutoкси, изобutoкси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси и т.п. В некоторых других вариантах реализации R³ представляет собой -C₂-C₆алкенил, предпочтительно -C₂-C₄алкенил, например, винил, аллил и т. п. В еще других вариантах R³ представляет собой -C₂-C₆алкинил, предпочтительно -C₂-C₄алкинил, например, этинил, пропаргил и т.п.

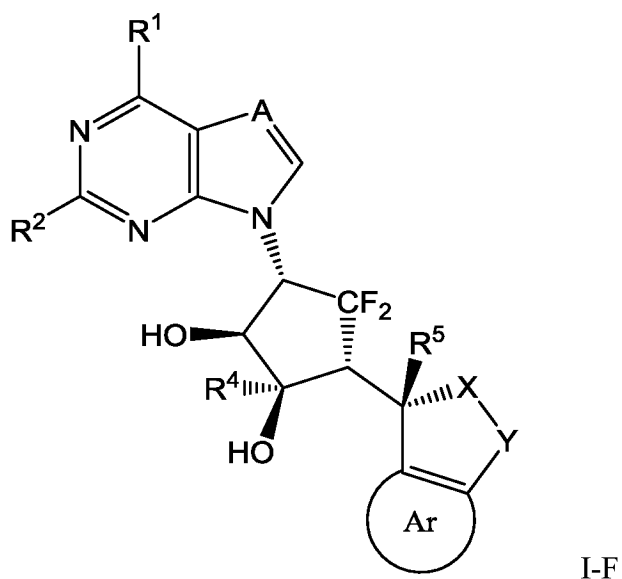
[00115] Согласно раскрытию, Z в Формуле I представляет собой O, CH₂ или CF₂. В некоторых вариантах реализации Z представляет собой O и соединения Формулы I имеют Формулу I-D:



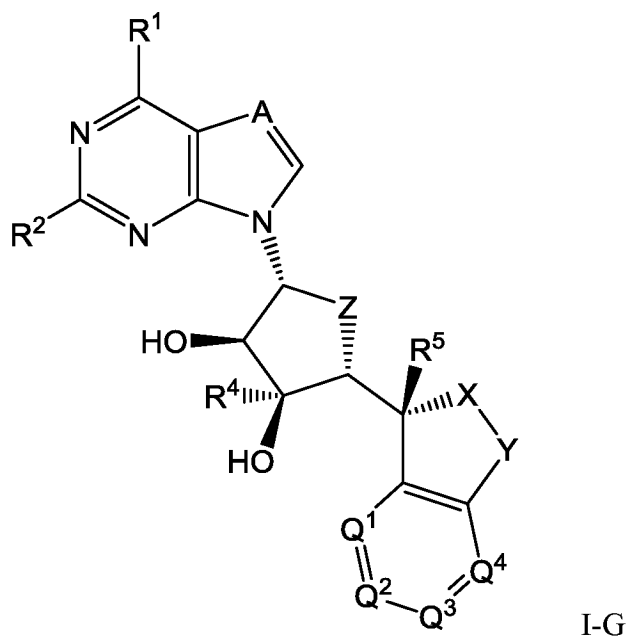
[00116] В других вариантах реализации Z представляет собой CH₂, и соединения Формулы I имеют Формулу I-E:



[00117] Еще в других вариантах реализации Z представляет собой CF_2 , и соединения Формулы I имеют Формулу I-F:



[00118] В некоторых вариантах реализации Ar в соединениях Формулы I представляет собой необязательно замещенное 6-членное арильное кольцо или необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо, и соединения Формулы I имеют Формулу I-G:



где каждый из Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 независимо выбран из CH, CR^8 или N; и R^8 представляет собой галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 галогеналкокси.

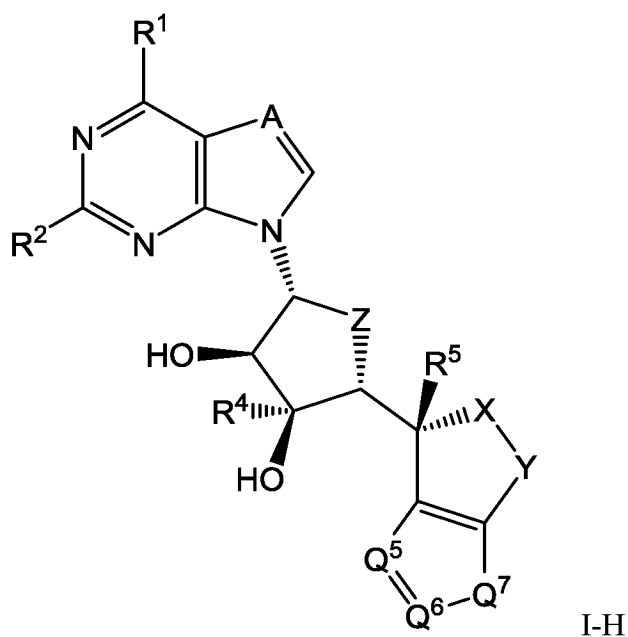
[00119] Таким образом, в некоторых вариантах соединений Формулы I-G, R⁸ представляет собой галоген (например, -F, -Cl, -Br, -I), предпочтительно -F или -Cl. В других вариантах реализации соединений Формулы I-G, R⁸ представляет собой C₁-C₆алкил, например, -C₁алкил, -C₂алкил, -C₃алкил, -C₄алкил, -C₅алкил, -C₆алкил, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил и т. п.

[00120] В других вариантах реализации соединений Формулы I-G, R⁸ представляет собой C₁-C₆ галогеналкил, например, -C₁галогеналкил, -C₂галогеналкил, -C₃галогеналкил, -C₄галогеналкил, -C₅галогеналкил, -C₆галогеналкил, фторметил, фторэтил, фторпропил, фторбутил, фторпентил, хлорметил, хлорэтил, хлорпропил, хлорбутил, хлорпентил, бромметил, бромэтил, бромпропил, бромбутил, бромпентил, йодметил, йодэтил, йодпропил, йодбутил, йодпентил и т.п.

[00121] В других вариантах реализации соединений Формулы I-G, R⁸ представляет собой -C₁-C₆алкокси, например, -C₁алкокси, -C₂алкокси, -C₃алкокси, -C₄алкокси, -C₅алкокси, -C₆алкокси, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси и т.п.

[00122] В других вариантах реализации соединений Формулы I-G, R⁸ представляет собой -C₁-C₆галогеналкокси, например, -C₁галогеналкокси, -C₂галогеналкокси, -C₃галогеналкокси, -C₄галогеналкокси, -C₅галогеналкокси, -C₆галогеналкокси, галогенметокси, галогенэтокси, галогенпропокси, галогенизопропокси, галогенбутокси, галогенизобутокси, галоген-втор-бутокси, галоген-трет-бутокси, галогенпентокси и т.п.

[00123] В других вариантах реализации Ag представляет собой 5-членную гетероарильную группу, и соединения Формулы I имеют Формулу I-H:



где Q^5 и Q^6 представляют собой CH , CR^8 или N , и Q^7 представляет собой NH , N (C_1 - C_6 алкил), S , O , или, когда по крайней мере один из Q^5 и Q^6 представляет собой N , Q^7 может представлять собой CH_2 или $CH-R^8$; и где R^8 представляет собой галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 галогеналкокси.

[00124] Будет очевидно, что когда Q^7 представляет собой NH , CH_2 или $CH-R^8$, тогда 5-членная гетероарильная группа в соединениях Формулы I-H может существовать в таутомерных формах. Все такие таутомерные формы охватываются настоящим описанием.

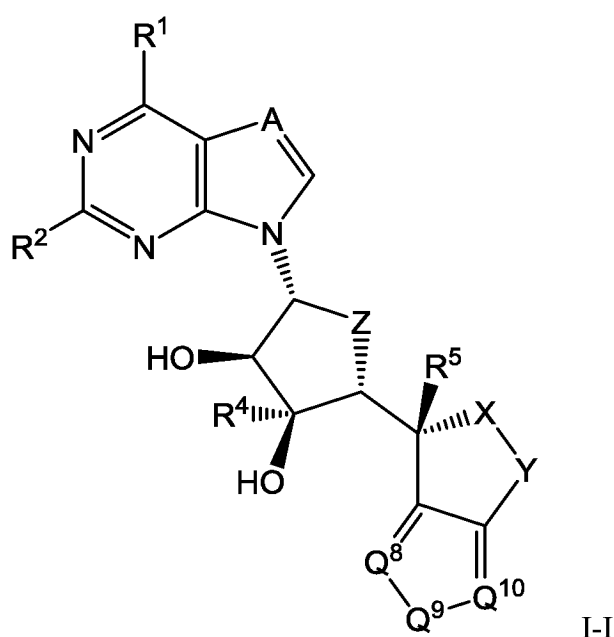
[00125] Таким образом, в некоторых вариантах соединений Формулы I-H, R^8 представляет собой галоген (например, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$), предпочтительно $-F$ или $-Cl$. В других вариантах реализации соединений Формулы I-H, R^8 представляет собой C_1 - C_6 алкил, например, $-C_1$ алкил, $-C_2$ алкил, $-C_3$ алкил, $-C_4$ алкил, $-C_5$ алкил, $-C_6$ алкил, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил и т. п.

[00126] В других вариантах реализации соединений Формулы I-H, R^8 представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил, например, $-C_1$ галогеналкил, $-C_2$ галогеналкил, $-C_3$ галогеналкил, $-C_4$ галогеналкил, $-C_5$ галогеналкил, $-C_6$ галогеналкил, фторметил, фторэтил, фторпропил, фторбутил, фторпентил, хлорметил, хлорэтил, хлорпропил, хлорбутил, хлорпентил, бромметил, бромэтил, бромпропил, бромбутил, бромпентил, йодметил, йодэтил, йодпропил, йодбутил, йодпентил и т.п.

[00127] В других вариантах реализации соединений Формулы I-H, R^8 представляет собой $-C_1$ - C_6 алкокси, например, $-C_1$ алкокси, $-C_2$ алкокси, $-C_3$ алкокси, $-C_4$ алкокси, $-C_5$ алкокси, $-C_6$ алкокси, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси и т.п.

[00128] В других вариантах реализации соединений Формулы I-I, R^8 представляет собой $-C_1-C_6$ галогеналкокси, например, $-C_1$ галогеналкокси, $-C_2$ галогеналкокси, $-C_3$ галогеналкокси, $-C_4$ галогеналкокси, $-C_5$ галогеналкокси, $-C_6$ галогеналкокси, галогенметокси, галогенэтокси, галогенпропокси, галогенизопропокси, галогенбутокси, галогенизобутокси, галоген-втор-бутокси, галоген-трет-бутокси, галогенпентокси и т.п.

[00129] В других вариантах реализации Ag представляет собой 5-членную гетероарильную группу, и соединения Формулы I имеют Формулу I-I:



где Q^8 и Q^{10} представляют собой CH , $C-R^8$ или N , и Q^9 представляет собой NH , N (C_1-C_6 алкил), S , O , или, когда по крайней мере один из Q^8 и Q^{10} представляет собой N , Q^9 может представлять собой CH_2 или $CH-R^8$; и где R^8 представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси.

[00130] Будет очевидно, что когда Q^9 представляет собой NH , CH_2 или $CH-R^8$, тогда 5-членная гетероарильная группа в соединениях Формулы I-I может существовать в таутомерных формах. Все такие таутомерные формы охватываются настоящим описанием.

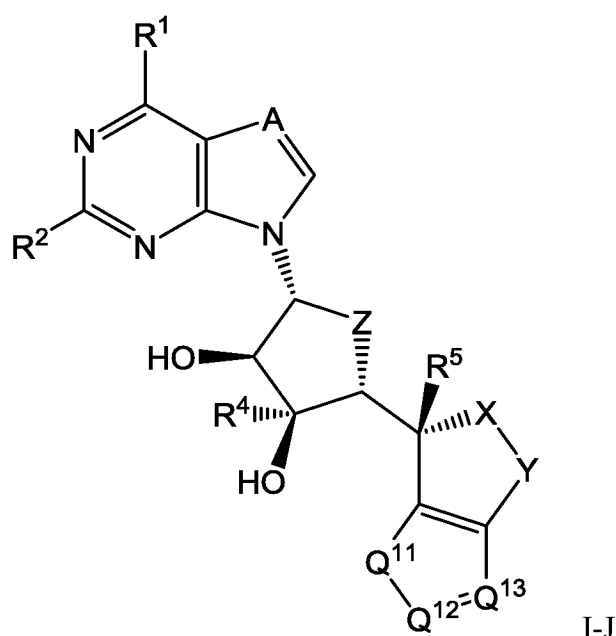
[00131] Таким образом, в некоторых вариантах соединений Формулы I-I, R^8 представляет собой галоген (например, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$), предпочтительно $-F$ или $-Cl$. В других вариантах реализации соединений Формулы I-I, R^8 представляет собой C_1-C_6 алкил, например, $-C_1$ алкил, $-C_2$ алкил, $-C_3$ алкил, $-C_4$ алкил, $-C_5$ алкил, $-C_6$ алкил, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил и т. п.

[00132] В других вариантах реализации соединений Формулы I-I, R^8 представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил, например, $-C_1$ галогеналкил, $-C_2$ галогеналкил, $-C_3$ галогеналкил, $-C_4$ галогеналкил, $-C_5$ галогеналкил, $-C_6$ галогеналкил, фторметил, фторэтил, фторпропил, фторбутил, фторпентил, хлорметил, хлорэтил, хлорпропил, хлорбутил, хлорпентил, бромметил, бромэтил, бромпропил, бромбутил, бромпентил, йодметил, йодэтил, йодпропил, йодбутил, йодпентил и т.п.

[00133] В других вариантах реализации соединений Формулы I-I, R^8 представляет собой $-C_1$ - C_6 алкокси, например, $-C_1$ алкокси, $-C_2$ алкокси, $-C_3$ алкокси, $-C_4$ алкокси, $-C_5$ алкокси, $-C_6$ алкокси, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси и т.п.

[00134] В других вариантах реализации соединений Формулы I-I, R^8 представляет собой $-C_1$ - C_6 галогеналкокси, например, $-C_1$ галогеналкокси, $-C_2$ галогеналкокси, $-C_3$ галогеналкокси, $-C_4$ галогеналкокси, $-C_5$ галогеналкокси, $-C_6$ галогеналкокси, галогенметокси, галогенэтокси, галогенпропокси, галогенизопропокси, галогенбутокси, галогенизобутокси, галоген-втор-бутокси, галоген-трет-бутокси, галогенпентокси и т.п.

[00135] В еще других вариантах реализации Ag представляет собой 5-членную гетероарильную группу, и соединения Формулы I имеют Формулу I-J:



где Q^{12} и Q^{13} представляют собой CH , $C-R^8$ или N , и Q^{11} представляет собой NH , $N(C_1-C_6$ алкил), S , O , или, когда по крайней мере один из Q^{12} и Q^{13} представляет собой N , Q^{11} может представлять собой CH_2 или $CH-R^8$; и где R^8 представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси.

[00136] Будет очевидно, что когда Q^{11} представляет собой NH, CH₂ или CH-R⁸, тогда 5-членная гетероарильная группа в соединениях Формулы I-J может существовать в таутомерных формах. Все такие таутомерные формы охватываются настоящим описанием.

[00137] Таким образом, в некоторых вариантах соединений Формулы I-J, R⁸ представляет собой галоген (например, -F, -Cl, -Br, -I), предпочтительно -F или -Cl. В других вариантах реализации соединений Формулы I-J, R⁸ представляет собой C₁-C₆алкил, например, -C₁алкил, -C₂алкил, -C₃алкил, -C₄алкил, -C₅алкил, -C₆алкил, метил, этил, пропилен, изопрופן, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил и т. п.

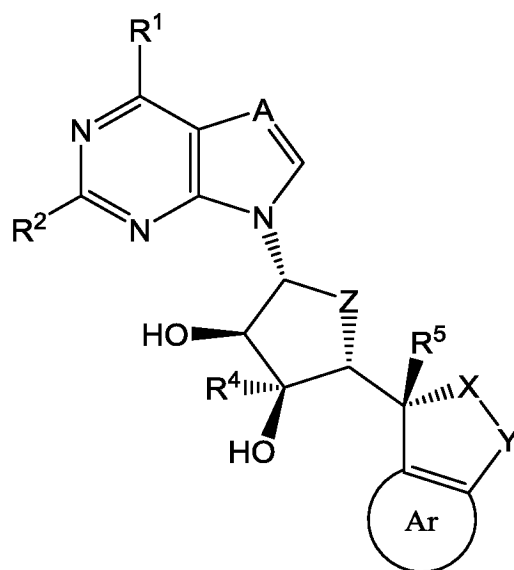
[00138] В других вариантах реализации соединений Формулы I-J, R⁸ представляет собой C₁-C₆ галогеналкил, например, -C₁галогеналкил, -C₂галогеналкил, -C₃галогеналкил, -C₄галогеналкил, -C₅галогеналкил, -C₆галогеналкил, фторметил, фторэтил, фторпропил, фторбутил, фторпентил, хлорметил, хлорэтил, хлорпропил, хлорбутил, хлорпентил, бромметил, бромэтил, бромпропил, бромбутил, бромпентил, йодметил, йодэтил, йодпропил, йодбутил, йодпентил и т. п.

[00139] В других вариантах реализации соединений Формулы I-J, R⁸ представляет собой -C₁-C₆алкокси, например, -C₁алкокси, -C₂алкокси, -C₃алкокси, -C₄алкокси, -C₅алкокси, -C₆алкокси, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси и т. п.

[00140] В других вариантах реализации соединений Формулы I-J, R⁸ представляет собой -C₁-C₆галогеналкокси, например, -C₁галогеналкокси, -C₂галогеналкокси, -C₃галогеналкокси, -C₄галогеналкокси, -C₅галогеналкокси, -C₆галогеналкокси, галогенметокси, галогенэтокси, галогенпропокси, галогенизопропокси, галогенбутокси, галогенизобутокси, галоген-втор-бутокси, галоген-трет-бутокси, галогенпентокси и т. п.

[00141] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы I-J представляют собой соединения, в которых A представляет собой CH; R² представляет собой H, R³ представляет собой -NH₂ или -CH₃; R⁴ = R⁵ = H; X = Z = O; Y = -CH₂CH₂-; Q¹¹ представляет собой S, Q¹³ представляет собой CH и Q¹² представляет собой C-R⁸, где R⁸ представляет собой галоген.

[00142] Некоторые предпочтительные варианты реализации соединений Формулы I представляют собой соединения Формулы I-A:



I-A

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват;

где

A представляет собой N или C-R³;

R¹ представляет собой галоген, NH₂, -C₁-C₆алкил, -C₁-C₆алкокси или -C₁-C₆алк-OC₁-C₆алкил;

R² представляет собой H, галоген, -C₁-C₆алкил или NH₂;

R³ представляет собой H, галоген, -C₁-C₆алкил или -C₁-C₆алкокси;

R⁴ представляет собой H или -C₁-C₆алкил;

R⁵ представляет собой H или -C₁-C₆алкил;

X представляет собой O, S, NH или N(C₁-C₆алкил); и Y представляет собой CH₂, -CH₂CH₂-, C(CH₃)₂, CF₂, C(=O) или CH-C₁-C₄алк-NH₂; или

X представляет собой SO₂; и Y представляет собой CH₂, -CH₂CH₂-, C(CH₃)₂, CF₂, или CH-C₁-C₄алк-NH₂;

Z представляет собой O, CH₂ или CF₂; и

Ar представляет собой необязательно замещенное 6-членное арильное кольцо, необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо или необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо.

[00143] Другими предпочтительными вариантами реализации соединений Формулы I являются соединения Формулы I-A или их фармацевтически приемлемая соль или сольват; где

A представляет собой N или C-R³;

R^1 представляет собой галоген, NH_2 , $-C_1-C_6$ алкил, $-C_1-C_6$ алкокси или $-C_1-C_6$ алк-
ОС₁-С₆алкил;

R^2 представляет собой H, галоген, $-C_1-C_6$ алкил или NH_2 ;

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

R^4 представляет собой H или $-C_1-C_6$ алкил;

R^5 представляет собой H или $-C_1-C_6$ алкил;

X представляет собой O, S, NH или N(C_1-C_6 алкил);

Y представляет собой $-C(=O)-(CR^9R^{9'})_n$, где n = 1 или 2, каждый R^9 и $R^{9'}$
представляет собой H;

Z представляет собой O, CH_2 или CF_2 ; и

Ag представляет собой необязательно замещенное 6-членное арильное кольцо,
необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо или
необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо.

[00144] Другими предпочтительными вариантами реализации соединений
Формулы I являются соединения Формулы I-A или их фармацевтически приемлемая соль
или сольват; где

A представляет собой N или $C-R^3$;

R^1 представляет собой галоген, NH_2 , $-C_1-C_6$ алкил, $-C_1-C_6$ алкокси или $-C_1-C_6$ алк-
ОС₁-С₆алкил;

R^2 представляет собой H, галоген, $-C_1-C_6$ алкил или NH_2 ;

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

R^4 представляет собой H или $-C_1-C_6$ алкил;

R^5 представляет собой H или $-C_1-C_6$ алкил;

X представляет собой O, S, SO_2 , NH или N(C_1-C_6 алкил);

Y представляет собой $-CR^9=CR^{9'}$, каждый R^9 и $R^{9'}$ представляет собой H;

Z представляет собой O, CH_2 или CF_2 ; и

Ag представляет собой необязательно замещенное 6-членное арильное кольцо,
необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо или
необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо.

[00145] Другими предпочтительными вариантами реализации соединений
Формулы I являются соединения Формулы I-A или их фармацевтически приемлемая соль
или сольват; где

A представляет собой N или C-R³;

R¹ представляет собой галоген, NH₂, -C₁-С₆алкил, -C₁-С₆алкокси или -C₁-C₆алк-ОС₁-C₆алкил;

R² представляет собой H, галоген, -C₁-C₆алкил или NH₂;

R³ представляет собой H, галоген, -C₁-C₆алкил или -C₁-C₆алкокси;

R⁴ представляет собой H или -C₁-C₆алкил;

R⁵ представляет собой H или -C₁-C₆алкил;

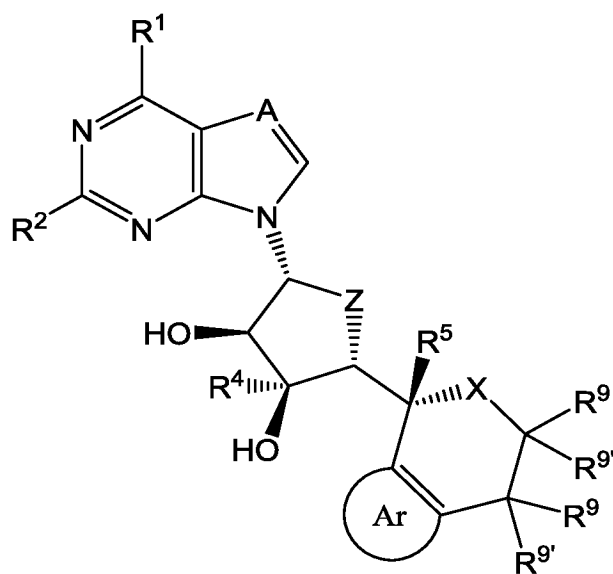
X представляет собой O, S, NH или N(C₁-C₆алкил);

Y представляет собой -C(=O)-O-(CR⁹R^{9'})_n, где n = 1 или 2 и каждый R⁹ и R^{9'} представляет собой H;

Z представляет собой O, CH₂ или CF₂; и

Ar представляет собой необязательно замещенное 6-членное арильное кольцо, необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо или необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо.

[00146] Другие предпочтительные варианты реализации соединений Формулы I представляют собой соединения Формулы I-A-1:



I-A-1

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват;

где

A представляет собой N или C-R³;

R¹ представляет собой галоген, NH₂, -C₁-С₆алкил, -C₁-С₆алкокси или -C₁-C₆алк-ОС₁-C₆алкил;

R^2 представляет собой H, галоген, $-C_1-C_6$ алкил или NH_2 ;

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

R^4 представляет собой H или $-C_1-C_6$ алкил;

R^5 представляет собой H или $-C_1-C_6$ алкил;

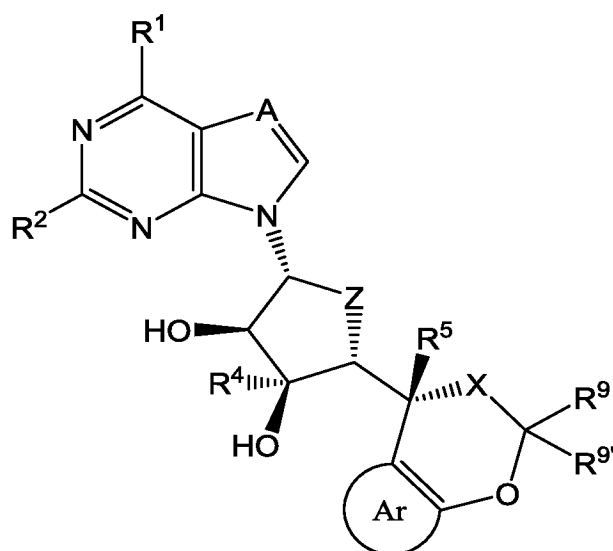
X представляет собой O, S, SO_2 , NH или $N(C_1-C_6$ алкил);

каждый R^9 независимо выбран из H, D, F, OH, OCH_3 , CH_3 или CF_3 ; каждый $R^{9'}$ независимо выбран из H, D, F, OH, OCH_3 , CH_3 или CF_3 ;

Z представляет собой O, CH_2 или CF_2 ; и

Ar представляет собой необязательно замещенное 6-членное арильное кольцо, необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо или необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо.

[00147] Другие предпочтительные варианты реализации соединений Формулы I представляют собой соединения Формулы I-A-2:



I-A-2

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват;

где

A представляет собой N или $C-R^3$;

R^1 представляет собой галоген, NH_2 , $-C_1-C_6$ алкил, $-C_1-C_6$ алкокси или $-C_1-C_6$ алк-
 OC_1-C_6 алкил;

R^2 представляет собой H, галоген, $-C_1-C_6$ алкил или NH_2 ;

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

R^4 представляет собой H или $-C_1-C_6$ алкил;

R^5 представляет собой H или $-C_1-C_6$ алкил;

X представляет собой O, S, SO₂, NH или N(C₁-C₆алкил);

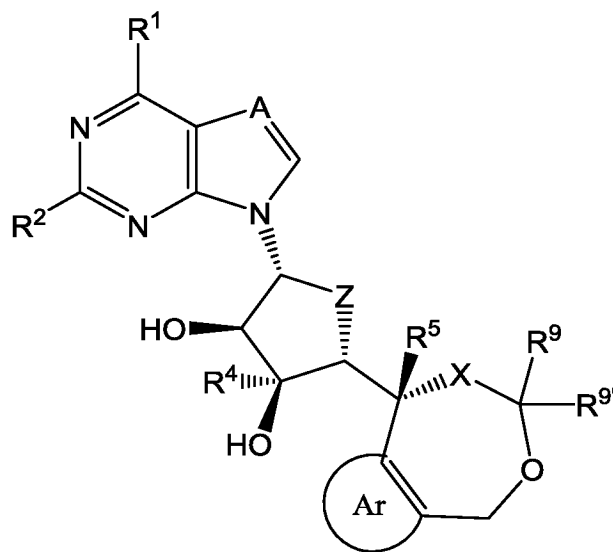
каждый R⁹ независимо выбран из H, D или F; каждый R^{9'} независимо выбран из H, D или F;

Z представляет собой O, CH₂ или CF₂; и

Ar представляет собой необязательно замещенное 6-членное арильное кольцо, необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо или необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо.

[00148] В некоторых предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-A-2 представляют собой соединения, в которых A представляет собой C-R³; R¹ представляет собой -NH₂ или -CH₃; R² = R³ = R⁴ = R⁵ = R⁹ = R^{9'} = H; Z представляет собой O; X представляет собой O; и Ar представляет собой фенильное кольцо, замещенное 1-2 атомами галогена.

[00149] Другими предпочтительными вариантами соединений Формулы I являются соединения Формулы I-A-3:



I-A-3

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват;

где

A представляет собой N или C-R³;

R¹ представляет собой галоген, NH₂, -C₁-C₆алкил, -C₁-C₆алкокси или -C₁-C₆алк-OS₁-C₆алкил;

R² представляет собой H, галоген, -C₁-C₆алкил или NH₂;

R³ представляет собой H, галоген, -C₁-C₆алкил или -C₁-C₆алкокси;

R⁴ представляет собой H или -C₁-C₆алкил;

R^5 представляет собой H или $-C_1-C_6$ алкил;

X представляет собой O, S, SO_2 , NH или $N(C_1-C_6$ алкил);

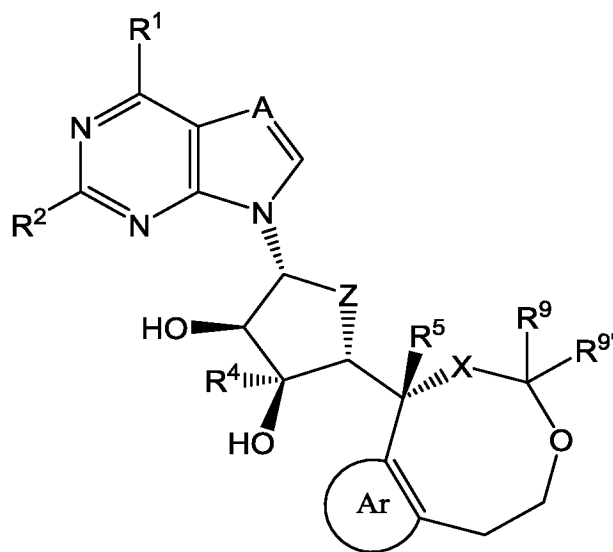
R^9 выбран из H, D или F; $R^{9'}$ выбран из H, D или F;

Z представляет собой O, CH_2 или CF_2 ; и

Ar представляет собой необязательно замещенное 6-членное арильное кольцо, необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо или необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо.

[00150] В некоторых предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-A-3 представляют собой соединения, в которых A представляет собой $C-R^3$; R^1 представляет собой $-NH_2$ или $-CH_3$; $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = R^9 = R^{9'} = H$; Z представляет собой O; X представляет собой O; и Ar представляет собой фенильное кольцо, замещенное 1-2 атомами галогена.

[00151] Другими предпочтительными вариантами соединений Формулы I являются соединения Формулы I-A-4:



I-A-4

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват;

где

A представляет собой N или $C-R^3$;

R^1 представляет собой галоген, NH_2 , $-C_1-C_6$ алкил, $-C_1-C_6$ алкокси или $-C_1-C_6$ алк-
 OC_1-C_6 алкил;

R^2 представляет собой H, галоген, $-C_1-C_6$ алкил или NH_2 ;

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

R^4 представляет собой H или $-C_1-C_6$ алкил;

R^5 представляет собой H или $-C_1-C_6$ алкил;

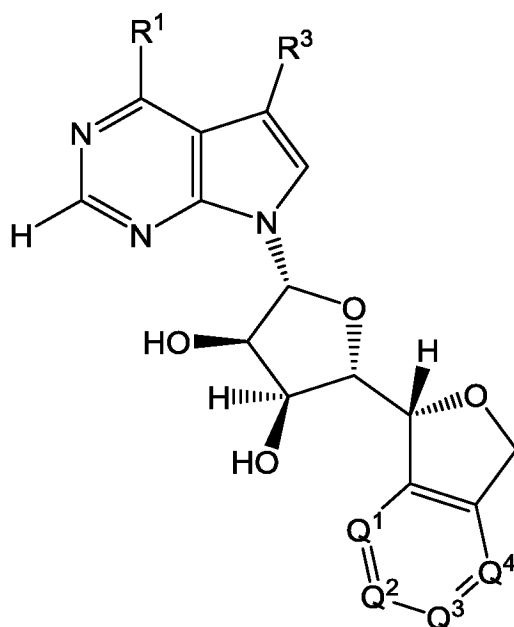
X представляет собой O, S, SO_2 , NH или $N(C_1-C_6$ алкил);

R^9 выбран из H, D или F; $R^{9'}$ выбран из H, D или F;

Z представляет собой O, CH_2 или CF_2 ; и

Ar представляет собой необязательно замещенное 6-членное арильное кольцо, необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо или необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо.

[00152] В других предпочтительных вариантах реализации изобретения соединения согласно данному описанию представляют собой соединения Формулы I-G-1.



I-G-1

где R^1 представляет собой NH_2 , $-C_1-C_6$ алкил или $-C_1-C_6$ алк- OC_1-C_6 алкил; R^3 представляет собой H или галоген; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой галоген, $-C_1$ галогеналкил или C_1 галогеналкокси.

[00153] В некоторых предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-1 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой NH_2 , $-CH_3$ или $-CH_2-O-CH_2CH_3$; R^3 представляет собой H или F; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой $-F$, $-Cl$, $-CF_3$ или $-OCF_3$.

[00154] В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-1 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой NH_2 ; R^3 представляет собой H; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой $-F$, $-Cl$, $-CF_3$ или $-OCF_3$. В некоторых предпочтительных вариантах

реализации соединения Формулы I-G-1 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой NH_2 ; R^3 представляет собой H; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, CH или $C-R^8$, где по крайней мере один из Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 представляет собой $C-R^8$, и где R^8 -это -F, -Cl, $-CF_3$ или $-OCF_3$.

[00155] В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-1 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой $-CH_3$; R^3 представляет собой H; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой -F, -Cl, $-CF_3$ или $-OCF_3$. В некоторых предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-1 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой $-CH_3$; R^3 представляет собой H; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, CH или $C-R^8$, где по крайней мере один из Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 представляет собой $C-R^8$, и где R^8 -это -F, -Cl, $-CF_3$ или $-OCF_3$.

[00156] В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-1 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой $-NH_2$; R^3 представляет собой H; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой -F, -Cl, $-CF_3$ или $-OCF_3$. В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-1 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой $-CH_3$; R^3 представляет собой H; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой -F, -Cl, $-CF_3$ или $-OCF_3$.

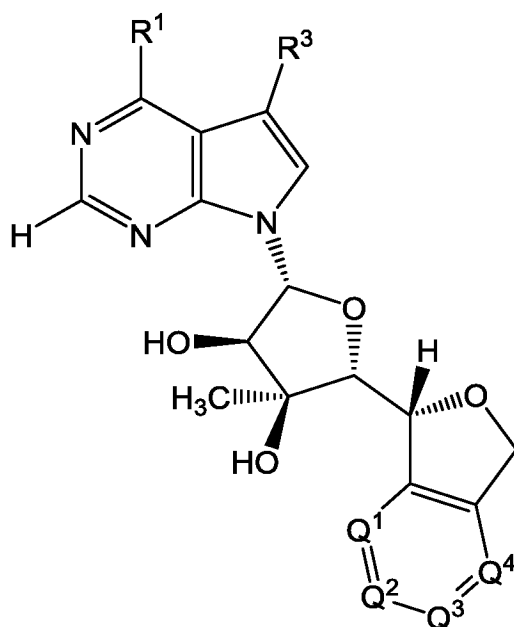
[00157] В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-1 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой $-NH_2$; R^3 представляет собой H; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой -F или -Cl. В некоторых предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-1 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой $-NH_2$; R^3 представляет собой H; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, CH или $C-R^8$, где по крайней мере один из Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 представляет собой $C-R^8$, и где R^8 -это -F или -Cl.

[00158] В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-1 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой $-CH_3$; R^3 представляет собой H; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой -F или -Cl. В некоторых предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-1 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой $-CH_3$; R^3 представляет собой H; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N,

СН или С- R^8 , где по крайней мере один из Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 представляет собой С- R^8 , и где R^8 -это -F или -Cl.

[00159] В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-1 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой $-NH_2$; R^3 представляет собой H; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из СН или С- R^8 , где R^8 представляет собой -F или -Cl. В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-1 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой $-CH_3$; R^3 представляет собой H; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из СН или С- R^8 , где R^8 представляет собой -F или -Cl.

[00160] В других предпочтительных вариантах реализации изобретения соединения согласно данному описанию представляют собой соединения Формулы I-G-2:



I-G-2

где R^1 представляет собой NH_2 или $-C_1-C_6$ алкил; R^3 представляет собой H или галоген; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из СН или С- R^8 , где R^8 представляет собой галоген, $-C_1$ галогеналкил или C_1 галогеналкокси.

[00161] В некоторых предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-2 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой NH_2 или $-CH_3$; R^3 представляет собой H или F; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, СН или С- R^8 , где R^8 представляет собой -F, -Cl, $-CF_3$ или $-OCF_3$.

[00162] В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-2 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой NH_2 ; R^3 представляет собой H; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, СН или С- R^8 , где R^8 представляет собой -F, -Cl, $-CF_3$ или $-OCF_3$. В некоторых предпочтительных вариантах

реализации соединения Формулы I-G-2 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой NH_2 ; R^3 представляет собой H; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, CH или C- R^8 , где по крайней мере один из Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 представляет собой CR^8 , и где R^8 -это -F, -Cl, $-CF_3$ или $-OCF_3$.

[00163] В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-2 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой $-CH_3$; R^3 представляет собой H; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, CH или C- R^8 , где R^8 представляет собой -F, -Cl, $-CF_3$ или $-OCF_3$. В некоторых предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-2 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой $-CH_3$; R^3 представляет собой H; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, CH или C- R^8 , где по крайней мере один из Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 представляет собой C- R^8 , и где R^8 -это -F, -Cl, $-CF_3$ или $-OCF_3$.

[00164] В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-2 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой $-NH_2$; R^3 представляет собой H; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из CH или C- R^8 , где R^8 представляет собой -F или -Cl. В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-2 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой $-CH_3$; R^3 представляет собой H; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из CH или C- R^8 , где R^8 представляет собой -F или -Cl.

[00165] В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-2 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой $-NH_2$; R^3 представляет собой H; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, CH или C- R^8 , где R^8 представляет собой -F или -Cl. В некоторых предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-2 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой $-NH_2$; R^3 представляет собой H; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, CH или C- R^8 , где по крайней мере один из Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 представляет собой CR^8 , и где R^8 -это -F или -Cl.

[00166] В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-2 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой $-CH_3$; R^3 представляет собой H; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, CH или C- R^8 , где R^8 представляет собой -F или -Cl. В некоторых предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-2 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой $-CH_3$; R^3 представляет собой H; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N,

СН или С- R^8 , где по крайней мере один из Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 представляет собой CR^8 , и где R^8 -это -F или -Cl.

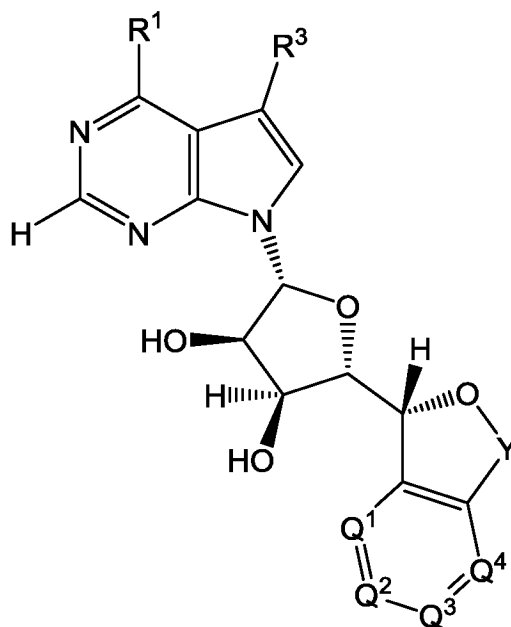
[00167] В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-2 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой $-NH_2$; R^3 представляет собой H; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из СН или С- R^8 , где R^8 представляет собой -F или -Cl. В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-2 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой $-CH_3$; R^3 представляет собой H; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из СН или С- R^8 , где R^8 представляет собой -F или -Cl.

[00168] В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-2 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой NH_2 , $-C_1-C_6$ алкил или $-C_1-C_6$ алк- OC_1-C_6 алкил; R^3 представляет собой H или галоген; Y $-(CR^9R^{9'})_n-$, $-CR^9=CR^{9'}$ -, $C(=O)$ -, $-C(=O)-(CR^9R^{9'})_n-$, $-C(=O)-O-(CR^9R^{9'})_n-$, $-CR^9R^{9'}-O$ -, $-(CR^9R^{9'})_n-O-$ $(CR^9R^{9'})_m-$, $-(CR^9R^{9'})_n-NR^{10}$ -, $-C(=O)NR^{10}$ -; n = 1 или 2; m = 1 или 2; каждый из R^9 и $R^{9'}$ независимо представляет собой H, D, CH_3 , CF_3 , OH, OCH_3 или F; R^{10} представляет собой H или C_1-C_6 алкил; каждый и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, СН или С- R^8 , где R^8 представляет собой галоген, $-C_1$ галогеналкил или C_1 галогеналкокси.

[00169] В некоторых предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-2 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой NH_2 или $-CH_3$; R^3 представляет собой H или F; Y представляет собой $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(C_1-C_6$ алкокси)-, $-CH_2CH(OCH_3)-$, $-CH(OH)CH_2-$, $-CH(C_1-C_6$ алкил) CH_2- , $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2C(C_1-C_6$ алкил) $_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2-$, $-CH(C_1-C_6$ галогеналкил) CH_2- , $-CH_2CH(CF_3)-$, $-CH_2CHF-$, $-CH_2CF_2-$, $-CH_2CD_2-$, $-CH=CH-$, $-C(=O)-CH_2-$, $-C(=O)-O-CH_2-$, $-C(=O)-O-CH_2CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-CF_2-O-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-CF_2-O-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2CH_2-$, $-CF_2-O-CH_2CH_2-$; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, СН или С- R^8 , где R^8 представляет собой -F, -Cl, $-CF_3$ или $-OCF_3$.

[00170] В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-2 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой NH_2 или $-CH_3$; R^3 представляет собой H; Y представляет собой $-CH_2CH_2-$, $-CH(OCH_3)CH_2-$, $-CH(OH)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2C(C_1-C_6$ алкил) $_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH(CF_3)-$, $-CH_2CHF-$, $-CH_2CF_2-$, $-CH_2CD_2-$, $-CH=CH-$, $-C(=O)CH_2-$, $-C(=O)-O-CH_2-$, $-C(=O)-O-CH_2CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-CF_2-O-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-CF_2-O-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2CH_2-$, $-CF_2-O-CH_2CH_2-$; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 , каждый независимо, выбран из N, СН или С- R^8 , где R^8 представляет собой -F или -Cl.

[00171] В некоторых предпочтительных вариантах реализации изобретения соединения согласно настоящему описанию представляют собой соединения Формулы I-G-3.



где R^1 представляет собой NH_2 , $-C_1-C_6$ алкил или $-C_1-C_6$ алк- OC_1-C_6 алкил; R^3 представляет собой H или галоген; Y представляет собой $-CH_2CH_2-$, $C(CH_3)_2$, CF_2 или $C(=O)$; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой галоген, $-C_1$ галогеналкил или C_1 галогеналкокси.

[00172] В некоторых предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-3 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой NH_2 , $-CH_3$ или $-CH_2-O-CH_2CH_3$; R^3 представляет собой H или F; Y представляет собой $-CH_2CH_2-$, $C(CH_3)_2$, CF_2 или $C(=O)$; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой $-F$, $-Cl$, $-CF_3$ или $-OCF_3$.

[00173] В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-3 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой NH_2 ; R^3 представляет собой H; Y представляет собой $-CH_2CH_2-$, $C(CH_3)_2$, CF_2 или $C(=O)$; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой $-F$, $-Cl$, $-CF_3$ или $-OCF_3$. В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-3 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой $-CH_3$; R^3 представляет собой H; Y представляет собой $-CH_2CH_2-$, $C(CH_3)_2$, CF_2 или $C(=O)$; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой $-F$, $-Cl$, $-CF_3$ или $-OCF_3$.

[00174] В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-3 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой $-NH_2$; R^3 представляет собой H; Y представляет собой $-CH_2CH_2-$, $C(CH_3)_2$, CF_2 или $C(=O)$; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой $-F$, $-Cl$, $-CF_3$ или $-OCF_3$. В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-3 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой $-CH_3$; R^3 представляет собой H; Y представляет собой $-CH_2CH_2-$, $C(CH_3)_2$, CF_2 или $C(=O)$; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой $-F$, $-Cl$, $-CF_3$ или $-OCF_3$.

[00175] В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-3 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой $-NH_2$; R^3 представляет собой H; Y представляет собой $-CH_2CH_2-$, $C(CH_3)_2$, CF_2 или $C(=O)$; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой $-F$ или $-Cl$. В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-3 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой $-CH_3$; R^3 представляет собой H; Y представляет собой $-CH_2CH_2-$, $C(CH_3)_2$, CF_2 или $C(=O)$; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой $-F$ или $-Cl$.

[00176] В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-3 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой $-NH_2$; R^3 представляет собой H; Y представляет собой $-CH_2CH_2-$, $C(CH_3)_2$, CF_2 или $C(=O)$; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой $-F$ или $-Cl$. В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-3 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой $-CH_3$; R^3 представляет собой H; Y представляет собой $-CH_2CH_2-$, $C(CH_3)_2$, CF_2 или $C(=O)$; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой $-F$ или $-Cl$.

[00177] В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-3 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой NH_2 , $-C_1-C_6$ алкил или $-C_1-C_6$ алк- OC_1-C_6 алкил; R^3 представляет собой H или галоген; Y представляет собой $-(CR^9R^{9'})_n-$, $-CR^9=CR^{9'}$, $-C(=O)-(CR^9R^{9'})_n-$, $-C(=O)-O-(CR^9R^{9'})_n-$, $-CR^9R^{9'}-O$, $-(CR^9R^{9'})_n-O$, $-(CR^9R^{9'})_m-$, $n = 1$ или 2 , R^9 и $R^{9'}$ каждый независимо представляет собой H, D, CH_3 , CF_3 , OH, OCH_3 , из F; каждый и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой галоген, $-C_1$ галогеналкил или C_1 галогеналкокси.

[00178] В некоторых предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-3 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой NH_2 или

$-\text{CH}_3$; R^3 представляет собой Н или F; Y представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкокси})-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкил})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкил})_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{галогеналкил})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CF}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CHF}-$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CD}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CF}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, CH или $\text{C}-\text{R}^8$, где R^8 представляет собой $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$ или $-\text{OCF}_3$.

[00179] В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-3 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой NH_2 или $-\text{CH}_3$; R^3 представляет собой Н; Y представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкил})_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CF}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CHF}-$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CD}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CF}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 , каждый независимо, выбран из N, CH или $\text{C}-\text{R}^8$, где R^8 представляет собой $-\text{F}$ или $-\text{Cl}$.

[00180] В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-3 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой NH_2 , $-\text{CH}_3$ или $-\text{CD}_3$; R^3 представляет собой Н или F; Y представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CHF}-$; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 , каждый независимо, выбран из N, CH или $\text{C}-\text{R}^8$, где R^8 представляет собой $-\text{F}$, $-\text{Cl}$ или $-\text{CH}_3$.

[00181] В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-3 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой NH_2 , $-\text{CH}_3$ или $-\text{CD}_3$; R^3 представляет собой Н или F; Y представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CHF}-$; и Q^1 , Q^2 и Q^4 каждый независимо выбран из CH или $\text{C}-\text{R}^8$, где R^8 представляет собой $-\text{F}$, $-\text{Cl}$ или $-\text{CH}_3$; и Q^3 представляет собой CR^8 , где R^8 представляет собой $-\text{Cl}$.

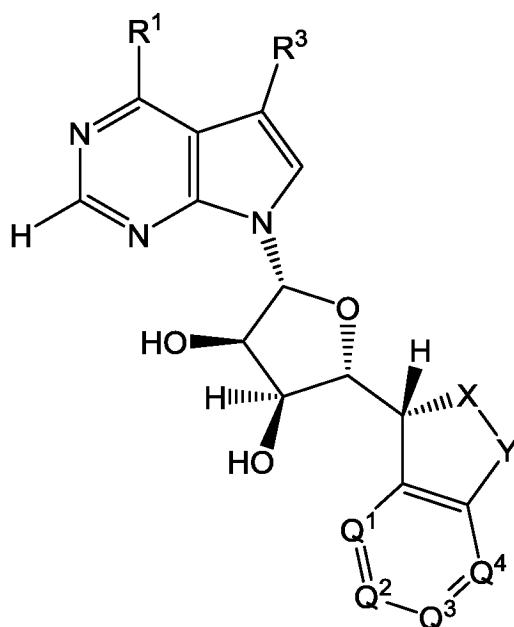
[00182] В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-3 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой NH_2 или $-\text{CH}_3$; R^3 представляет собой Н; Y представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CHF}-$; и Q^1 , Q^2 и Q^4 каждый независимо выбран из CH или $\text{C}-\text{R}^8$, где R^8 представляет собой $-\text{F}$, $-\text{Cl}$ или $-\text{CH}_3$; и Q^3 представляет собой $\text{C}-\text{R}^8$, где R^8 представляет собой $-\text{Cl}$.

[00183] В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-3 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой NH_2 , $-\text{CH}_3$ или $-\text{CD}_3$; R^3 представляет собой Н или F; Y представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CHF}-$; и Q^1 представляет собой CH; Q^2 и Q^4 каждый независимо

выбран из CH или C-R⁸, где R⁸ представляет собой -F, -Cl или -CH₃; и Q³ представляет собой C-R⁸, где R⁸ представляет собой -Cl.

[00184] В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-3 представляют собой соединения, в которых R¹ представляет собой NH₂ или -CH₃; R³ представляет собой H; Y представляет собой -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -C(=O)CH₂- или -CH₂CHF-; и Q¹ представляет собой CH; Q² и Q⁴ каждый независимо выбран из CH или C-R⁸, где R⁸ представляет собой -F, -Cl или -CH₃; и Q³ представляет собой CR⁸, где R⁸ представляет собой -Cl.

[00185] В некоторых предпочтительных вариантах реализации изобретения соединения согласно настоящему описанию представляют собой соединения Формулы I-G-4.



I-G-4

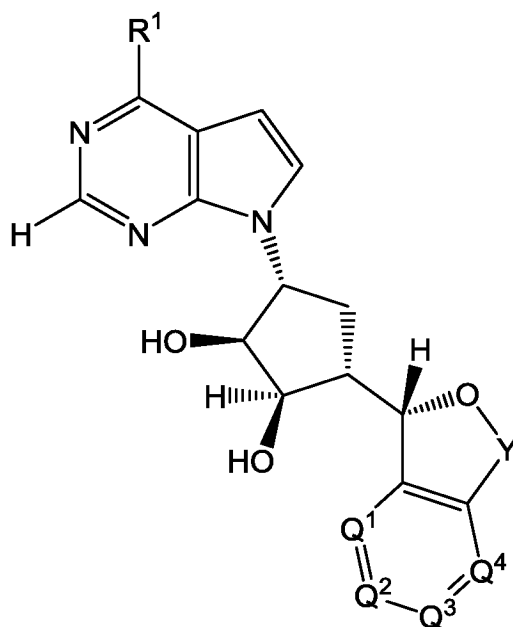
где R¹ представляет собой NH₂, -C₁-C₆алкил или -C₁-C₆алк-OC₁-C₆алкил; R³ представляет собой H или галоген; X представляет собой S, NH или N(C₁-C₆алкил); Y представляет собой CH₂ или C(=O); и Q¹, Q², Q³ и Q⁴ каждый независимо выбран из N, CH или C-R⁸, где R⁸ представляет собой галоген, -C₁галогеналкил или C₁галогеналкокси.

[00186] В некоторых предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-4 представляют собой соединения, в которых R¹ представляет собой NH₂, -CH₃ или -CH₂-O-CH₂CH₃; R³ представляет собой H или F; X представляет собой S, NH или N(C₁-C₆алкил); Y представляет собой CH₂ или C(=O); и Q¹, Q², Q³ и Q⁴ каждый независимо выбран из N, CH или C-R⁸, где R⁸ представляет собой -F, -Cl, -CF₃ или -OCF₃.

представляет собой CH_2 или $\text{C}(=\text{O})$; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из CH или C-R^8 , где R^8 представляет собой $-\text{F}$ или $-\text{Cl}$.

[00191] В некоторых предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-4 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой NH_2 или CH_3 ; R^3 представляет собой H ; X представляет собой NH ; Y представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; и каждый из Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 независимо выбран из CH или C-R^8 , где R^8 представляет собой $-\text{F}$ или $-\text{Cl}$.

[00192] В некоторых предпочтительных вариантах реализации изобретения соединения согласно настоящему описанию представляют собой соединения Формулы I-G-5.



I-G-5

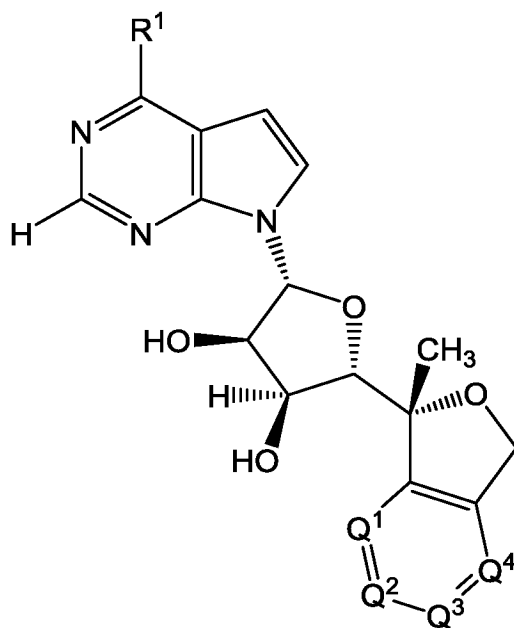
где R^1 представляет собой NH_2 или $-\text{C}_1-\text{C}_6$ алкил, Y представляет собой $-\text{CH}_2-$ или $\text{C}(=\text{O})$; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 , каждый независимо, представляют собой N , CH или C-R^8 , где R^8 представляет собой галоген.

[00193] В некоторых предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-5 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой NH_2 , Y представляет собой $-\text{CH}_2-$; и каждый из Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 независимо представляет собой CH или C-R^8 , где R^8 представляет собой $-\text{F}$ или $-\text{Cl}$. В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-5 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой $-\text{CH}_3$, Y представляет собой $-\text{CH}_2-$; и Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 , каждый независимо, представляют собой CH или C-R^8 , где R^8 представляет собой $-\text{F}$ или $-\text{Cl}$.

[00194] В некоторых предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-5 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой NH_2 , Y

представляет собой C(=O); и каждый из Q¹, Q², Q³ и Q⁴ независимо представляет собой СН или C-R⁸, где R⁸ представляет собой -F или -Cl. В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-5 представляют собой соединения, в которых R¹ представляет собой -CH₃, Y представляет собой C(=O); и каждый из Q¹, Q², Q³ и Q⁴ независимо представляет собой СН или C-R⁸, где R⁸ представляет собой -F или -Cl.

[00195] В некоторых предпочтительных вариантах реализации изобретения соединения согласно настоящему описанию представляют собой соединения Формулы I-G-6.



I-G-6

где R¹ представляет собой NH₂ или -C₁-C₆алкил; и Q¹, Q², Q³ и Q⁴ каждый независимо выбран из N, СН или C-R⁸, где R⁸ представляет собой галоген, -C₁галогеналкил или C₁галогеналкокси.

[00196] В некоторых предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-6 представляют собой соединения, в которых R¹ представляет собой NH₂ или -CH₃ и Q¹, Q², Q³ и Q⁴ каждый независимо выбран из N, СН или C-R⁸, где R⁸ представляет собой -F, -Cl, -CF₃ или -OCF₃.

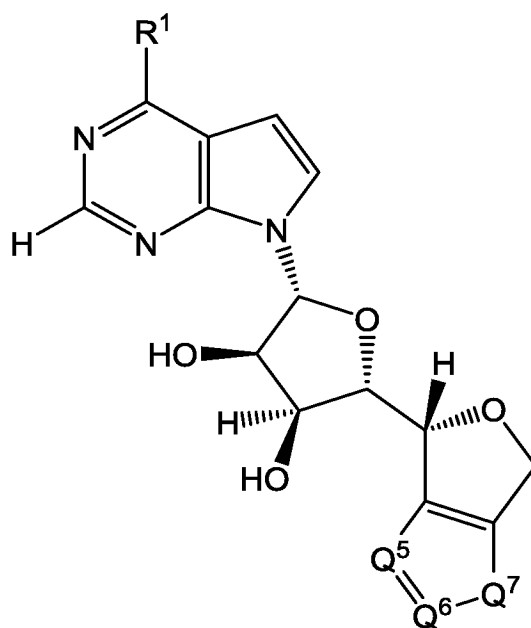
[00197] В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-6 представляют собой соединения, в которых R¹ представляет собой NH₂; и Q¹, Q², Q³ и Q⁴ каждый независимо выбран из N, СН или C-R⁸, где R⁸ представляет собой -F, -Cl, -CF₃ или -OCF₃. В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-6 представляют собой соединения, в которых R¹ представляет собой -CH₃; и Q¹, Q², Q³ и Q⁴ каждый независимо выбран из N, СН или C-R⁸, где R⁸ представляет собой -F, -Cl, -CF₃ или -OCF₃.

[00198] В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-6 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой $-NH_2$; и Q^1, Q^2, Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой $-F, -Cl, -CF_3$ или $-OCF_3$. В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-6 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой $-CH_3$; и Q^1, Q^2, Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой $-F, -Cl, -CF_3$ или $-OCF_3$.

[00199] В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-6 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой NH_2 ; и Q^1, Q^2, Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой $-F$ или $-Cl$. В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-6 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой $-CH_3$; и Q^1, Q^2, Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой $-F$ или $-Cl$.

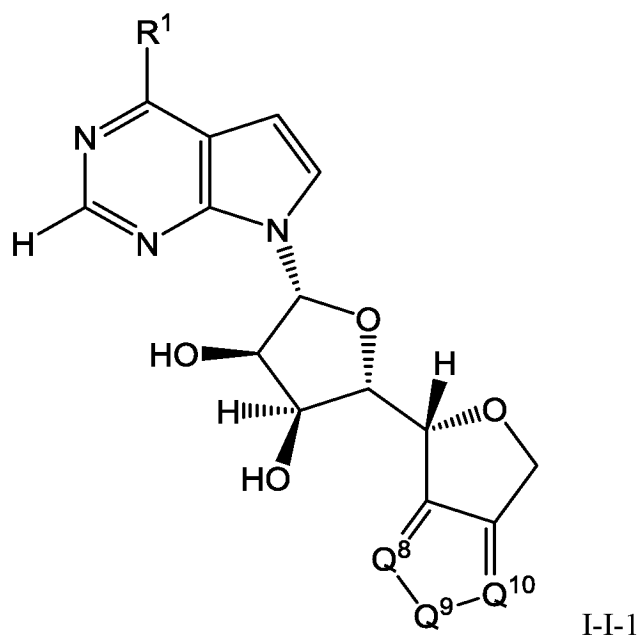
[00200] В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-6 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой $-NH_2$; и Q^1, Q^2, Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой $-F$ или $-Cl$. В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-G-6 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой $-CH_3$; R^3 представляет собой H; и Q^1, Q^2, Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой $-F$ или $-Cl$.

[00201] В других аспектах изобретение направлено на соединения Формулы I-H-1:



где R^1 представляет собой NH_2 или C_1 - C_6 алкил; Q^5 и Q^6 независимо представляют собой CH , CR^8 или N , и Q^7 представляет собой NH или S , и R^8 представляет собой галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 галогеналкокси. В предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-H-1 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой NH_2 ; Q^5 и Q^6 независимо представляют собой CH , CR^8 или N , Q^7 представляет собой NH или S ; и R^8 представляет собой $-F$ или $-Cl$. В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-H-1 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой $-CH_3$; Q^5 и Q^6 независимо представляют собой CH , $C-R^8$ или N , Q^7 представляет собой NH или S ; и R^8 представляет собой $-F$ или $-Cl$.

[00202] В других аспектах изобретение направлено на соединения Формулы I-I-1:



где R^1 представляет собой NH_2 или C_1 - C_6 алкил; Q^8 и Q^{10} независимо представляют собой CH , CR^8 или N , и Q^9 представляет собой $N(C_1$ - C_6 алкил), и R^8 представляет собой галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 галогеналкокси. В предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-I-1 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой NH_2 ; Q^8 и Q^{10} независимо представляют собой CH , $C-R^8$ или N , и Q^9 представляет собой $N(CH_3)$, и R^8 представляет собой $-F$ или $-Cl$. В других предпочтительных вариантах реализации соединения Формулы I-I-1 представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой $-CH_3$; Q^8 и Q^{10} независимо представляют собой CH , $C-R^8$ или N ; Q^9 представляет собой $N(CH_3)$, и R^8 представляет собой $-F$ или $-Cl$.

[00203] Ссылки на соединения Формулы I в данном документе также относятся ко всем под родам, описанным в данном документе, включая, например, соединения Формулы I-A, I-A-1, I-A-2, I-A-3, I-A-4, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, I-G-1, I-G-2, I-G-3, I-G-4, I-G-5, I-G-6, I-H, I-H-1, I-I, I-I-1 и I-J.

[00204] Будет очевидно, что соединения Формулы I, включая все под роды, описанные в данном документе, имеют несколько стереоцентрических центров. В результате существует множество стереоизомеров (энантиомеров и диастереомеров) соединений Формулы I (под роды, описанные в данном документе). Настоящее раскрытие рассматривает и охватывает каждый стереоизомер любого соединения Формулы I (и под родов, описанных в данном документе), а также смеси указанных стереоизомеров.

[00205] Фармацевтически приемлемые соли и сольваты соединений Формулы I (включая все под роды, описанные в данном документе) также входят в объем настоящего раскрытия.

[00206] Изотопные варианты соединений Формулы I (включая все под роды, описанные в данном документе) также рассматриваются в настоящем раскрытии.

Фармацевтические композиции и способы введения

[00207] Рассматриваемые фармацевтические композиции обычно состоят для обеспечения терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению в качестве активного ингредиента или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарства, сольвата, гидрата или производного. Если желательно, фармацевтические композиции содержат его фармацевтически приемлемую соль и/или координационный комплекс, а также один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, носителей, включая инертные твердые разбавители и наполнители, разбавители, включая стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилители проницаемости, солубилизаторы и адъюванты.

[00208] Рассматриваемые фармацевтические композиции можно вводить отдельно 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 агент(-ы) могут быть смешаны в составе или оба компонента могут быть составлены в отдельные составы для использования их в комбинации по отдельности или в одно и то же время.

[00209] В некоторых вариантах реализации концентрация одного или более соединений, представленных в фармацевтических композициях по данному изобретению, составляет менее чем 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 вышеуказанными числами включительно) масс./масс., масс./об. или об./об.

[00210] В некоторых вариантах реализации концентрация одного или более соединений по изобретению превышает 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 вышеупомянутыми числами и включая их) масс./масс., масс./об. или об./об.

[00211] В некоторых вариантах реализации концентрация одного или более соединений по изобретению находится в диапазоне от около 0,0001% до около 50%, от около 0,001% до около 40%, от около 0,01% до около 30%, от около 0,02% до около 29%, от около 0,03% до около 28%, от около 0,04% до около 27%, от около 0,05% до около 26%, от около 0,06% до около 25%, от около 0,07% до около 24%, от около 0,08% до около 23%, от около 0,09% до около 22%, от около 0,1% до около 21%, от около 0,2% до около 20%, от около 0,3% до около 19%, от около 0,4% до около 18%, от около 0,5% до около 17%, от около 0,6% до около 16%, от около 0,7% до около 15%, от около 0,8% до около 14%, от около 0,9% до около 12%, от около 1% до около 10% масс./масс., масс./об. или об./об.

[00212] В некоторых вариантах реализации концентрация одного или более соединений по изобретению находится в диапазоне от около 0,001% до около 10%, от

около 0,01% до около 5%, от около 0,02% до около 4,5%, от около 0,03% до около 4%, от около 0,04% до около 3,5%, от около 0,05% до около 3%, от около 0,06% до около 2,5%, от около 0,07% до около 2%, от около 0,08% до около 1,5%, от около 0,09% до около 1%, от около 0,1% до около 0,9% масс./масс., масс./об. или об./об.

[00213] В некоторых вариантах реализации количество одного или более соединений по изобретению равно или менее чем 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 вышеуказанными числами включительно).

[00214] В некоторых вариантах реализации количество одного или более соединений по данному 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 вышеуказанными числами включительно).

[00215] В некоторых вариантах реализации 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.

[00216] Соединения согласно изобретению эффективны в широком диапазоне доз. Например, при лечении взрослых людей дозировки от 0,01 до 1000 мг, от 0,5 до 100 мг, от 1 до 50 мг в день и от 5 до 40 мг в день являются примерами дозировок, которые можно использовать. Примерная дозировка составляет от 10 до 30 мг в день. Точная дозировка будет зависеть от пути введения, формы, в которой вводят соединение, субъекта, подлежащего лечению, массы тела субъекта, подлежащего лечению, а также предпочтений и опыта лечащего врача.

[00217] Фармацевтическая композиция по изобретению обычно содержит активный ингредиент (т.е. соединение по раскрытию) по данному изобретению или его

фармацевтически приемлемую соль и/или координационный комплекс, а также один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, носителей, включая, но не ограничиваясь инертными твердыми разбавителями и наполнителями, разбавителями, стерильным водным раствором и различными органическими растворителями, усилителями проницаемости, солюбилизаторами и адьювантами.

[00218] Ниже описаны неограничивающие примеры фармацевтических композиций и способов их получения.

Фармацевтические композиции для перорального применения.

[00219] В некоторых вариантах реализации изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию для перорального введения, содержащую соединение по данному изобретению и фармацевтическое вспомогательное вещество, подходящее для перорального введения.

[00220] В некоторых вариантах реализации изобретение обеспечивает твердую фармацевтическую композицию для перорального введения, содержащую: (i) эффективное количество соединения по изобретению; необязательно (ii) эффективное количество второго агента; и (iii) фармацевтическое вспомогательное вещество, подходящее для перорального введения. В некоторых вариантах реализации композиция дополнительно содержит: (iv) эффективное количество третьего агента.

[00221] В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция может представлять собой жидкую фармацевтическую композицию, подходящую для перорального употребления. 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 из которых содержит заранее определенное количество активного ингредиента в виде порошка или гранул, раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, эмульсии масло-в-воде или эмульсии вода-в-масле. Такие лекарственные формы могут быть приготовлены любым из фармацевтических способом, но все способы включают стадию объединения активного ингредиента с носителем, который состоит из одного или более необходимых ингредиентов. Как правило, композиции получают путем равномерного и тщательного смешивания активного ингредиента с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями или с обоими, а затем, если необходимо, путем придания продукту формы желаемого вида. Например, таблетку можно приготовить прессованием или формованием, необязательно с одним или более

вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть приготовлены путем прессования в подходящем устройстве активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно в смеси с наполнителем, таким как, без ограничения, связующий агент, лубрикант, инертный разбавитель и/или поверхностно-активный или диспергирующий агент. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем.

[00222] Это изобретение также включает безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы, содержащие активный ингредиент, поскольку вода может способствовать разложению некоторых соединений. Например, вода может быть добавлена (например, 5%) в фармацевтике как средство моделирования длительного хранения, чтобы определить такие характеристики, как срок годности или стабильность составов во времени. Безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы по изобретению могут быть приготовлены с использованием безводных ингредиентов или ингредиентов с низким содержанием влаги и в условиях с низкой влажностью.

Фармацевтические композиции и лекарственные формы по изобретению, которые содержат лактозу, можно сделать безводными, если ожидается существенный контакт с влагой и/или влажностью во время производства, упаковки и/или хранения. Безводную фармацевтическую композицию можно приготовить и хранить так, чтобы сохранялась ее безводная природа. Соответственно, безводные композиции могут быть упакованы с использованием материалов, которые, как известно, предотвращают воздействие воды, так что они могут быть включены в подходящие формулярные наборы. Примеры подходящей упаковки включают, но не ограничиваются ими, герметично запечатанную фольгу, пластик или т. п., контейнеры для стандартных доз, блистерные упаковки и стрип-упаковки.

[00223] Активный ингредиент может быть объединен в однородной смеси с фармацевтическим носителем в соответствии с общепринятыми способами фармацевтического смешивания. Носитель может принимать самые разные формы в зависимости от формы состава, желаемой для введения. При приготовлении композиций для пероральной лекарственной формы в качестве носителей можно использовать любую из обычных фармацевтических сред, таких как, например, вода, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, красители и т. п. в случае пероральных жидких составов (таких как суспензии, растворы и эликсиры) или аэрозолей; или носители, такие как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие

агенты, смазывающие вещества, связующие и дезинтегрирующие агенты, могут быть использованы в случае пероральных твердых составов, в некоторых вариантах реализации без использования лактозы. Например, подходящие носители включают порошки, капсулы и таблетки с твердыми пероральными составами. При желании на таблетки можно наносить покрытие стандартными водными или неводными способами.

[00224] Связующие вещества, подходящие для использования в фармацевтических композициях и лекарственных формах, включают, но не ограничиваются ими, кукурузный крахмал, картофельный крахмал или другие крахмалы, желатин, натуральные и синтетические камеди, такие как гуммиарабик, альгинат натрия, альгиновая кислота, другие альгинаты, порошкообразный трагакант, гуаровая камедь, целлюлоза и ее производные (например, этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, кальций-карбоксиметилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза), поливинилпирролидон, метилцеллюлоза, предварительно желатинизированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза и их смеси.

[00225] Примеры подходящих наполнителей для использования в фармацевтических композициях и лекарственных формах, описанных в данном документе, включают, но не ограничиваются ими, тальк, карбонат кальция (например, гранулы или порошок), микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, декстраты, каолин, маннит, кремниевую кислоту, сорбит, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал и их смеси.

[00226] Разрыхлители можно использовать в композициях по изобретению для получения таблеток, которые распадаются при воздействии водной среды. Слишком большое количество разрыхлителя может привести к образованию таблеток, которые могут распасться во флаконе. Слишком малое количество может быть недостаточным для того, чтобы произошла дезинтеграция, и, таким образом, может измениться скорость и степень высвобождения активного ингредиента(ов) из лекарственной формы. Таким образом, достаточное количество разрыхлителя, которое не является ни слишком малым, ни слишком большим, чтобы пагубно изменить высвобождение активного ингредиента(ов), можно использовать для образования лекарственных форм соединений, раскрытых в данном документе. Количество используемого разрыхлителя может варьироваться в зависимости от типа состава и способа введения и может быть легко различимо для специалистов в данной области техники. В фармацевтической композиции можно использовать от около 0,5 до около 15 массовых процентов разрыхлителя или от около 1 до около 5 массовых процентов разрыхлителя. Разрыхлители, которые можно

использовать для образования фармацевтических композиций и лекарственных форм по изобретению, включают, но не ограничиваются ими, агар-агар, альгиновую кислоту, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, натрийкроскармеллозу, кросповидон, полакрилин калия, натрийгликолят крахмал, картофельный или тапиочный крахмал, другие крахмалы, предварительно желатинизированный крахмал, другие крахмалы, глины, другие альгины, другие целлюлозы, камеди или их смеси.

[00227] Смазывающие вещества, которые можно использовать для образования фармацевтических композиций и лекарственных форм по изобретению, включают, но не ограничиваются ими, 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, этиллауреат, агар или их смеси. Дополнительные лубриканты включают, например, силоидный силикагель, коагулированный аэрозоль синтетического диоксида кремния или их смеси. Необязательно может быть добавлен лубрикант в количестве менее чем около 1% масс. фармацевтической композиции.

[00228] Когда для перорального введения желательны водные суспензии и/или эликсиры, активный ингредиент в них может быть объединен с различными подслащивающими или ароматизирующими веществами, красящими веществами или красителями и, при желании, эмульгирующими и/или суспендирующими агентами вместе с такими разбавителями, как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин и их различные комбинации.

[00229] Таблетки могут быть без покрытия или покрыты известными способами для замедления распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте и, таким образом, обеспечения устойчивого действия в течение более длительного периода. Например, можно использовать материал для замедления времени высвобождения, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Составы для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

[00230] Поверхностно-активные вещества, которые можно использовать для образования фармацевтических композиций и дозированных форм по изобретению, включают, но не ограничиваются ими, 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 крайней мере одного гидрофильного поверхностно-активного вещества и по крайней мере одного липофильного поверхностно-активного вещества.

[00231] Подходящее гидрофильное поверхностно-активное вещество обычно может иметь значение HLB не менее 10, в то время как подходящие липофильные поверхностно-активные вещества могут обычно иметь значение HLB около 10 или менее. Эмпирическим параметром, используемым для характеристики относительной гидрофильности и гидрофобности неионных амфифильных соединений, является гидрофильно-липофильный баланс (значение «HLB»). Поверхностно-активные вещества с более низкими значениями HLB более липофильны или гидрофобны и обладают большей растворимостью в маслах, в то время как поверхностно-активные вещества с более высокими значениями HLB более гидрофильны и имеют большую растворимость в водных растворах.

[00232] Под гидрофильными поверхностно-активными веществами обычно понимаются соединения, имеющие значение HLB больше чем около 10, а также анионные, катионные или цвиттерионные соединения, для которых шкала HLB обычно не применима. Аналогичным образом липофильные (т.е. гидрофобные) поверхностно-активные вещества представляют собой соединения, имеющие значение HLB, равное или менее около 10. Однако значение HLB поверхностно-активного вещества является лишь приблизительным ориентиром, обычно используемым для создания промышленных, фармацевтических и косметических эмульсий.

[00233] Гидрофильные поверхностно-активные вещества могут быть ионными или неионными. Подходящие ионные поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваются ими, соли алкиламмония; соли фузидовой кислоты; производные жирных кислот аминокислот, олигопептидов и полипептидов; глицеридные производные аминокислот, олигопептидов и полипептидов; 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; докוזат натрия;

ациллактилаты; моно- и диацетилированные эфиры моно- и диглицеридов винной кислоты; сукцинированные моно- и диглицериды; сложные эфиры моно- и диглицеридов лимонной кислоты; и их смеси.

[00234] В вышеупомянутой группе ионные поверхностно-активные вещества включают, например: лецитины, лизолецитин, фосфолипиды, лизофосфолипиды и их производные; соли сложных эфиров карнитина и жирных кислот; соли алкилсульфатов; соли жирных кислот; докузат натрия; ациллактилаты; моно- и диацетилированные эфиры моно- и диглицеридов винной кислоты; сукцинированные моно- и диглицериды; сложные эфиры моно- и диглицеридов лимонной кислоты; и их смеси.

[00235] Ионные поверхностно-активные вещества могут быть ионизированными формами лецитина, лизолецитина, фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилглицерина, фосфатидной кислотой, фосфатидилсерина, лизофосфатидилхолина, лизофосфатидилэтаноламина, лизофосфатидилглицерола, лизофосфатидиновой кислоты, лизофосфатидилсерина, ПЭГ-фосфатидилэтаноламина, ПВП-фосфатидилэтаноламина, эфиров молочной кислоты с жирными кислотами, стеароил-2-лактата, стеароиллактата, сукцинированных моноглицеридов, моно/диацетилированных эфиров моно/диглицеридов винной кислоты, сложных эфиров моно/диглицеридов лимонной кислоты, холилсаркозина, капроата, каприлата, капрата, лаурата, мирилата, пальмитата, олеата, рицинолеата, линолеата, линолеината, стеарата, лаурилсульфата, терецилсульфата, докузата, лауроилкарнитинов, пальмитоилкарнитинов, миристоилкарнитинов, а также их солей и смесей.

[00236] Гидрофильные неионные поверхностно-активные вещества могут включать, но не ограничиваются ими, алкилглюкозиды; алкилмальтозиды; алкилтиоглюкозиды; лаурилмакроголглицериды; простые полиоксиалкиленалкиловые эфиры, такие как алкиловые эфиры полиэтиленгликоля; полиоксиалкиленалкилфенолы, такие как алкилфенольные эфиры полиэтиленгликоля; сложные эфиры полиоксиалкиленалкилфенола и жирных кислот, 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 переэтерификации полиола по меньшей мере с одним членом группы, состоящей из глицеридов, растительных масел, гидрогенизированных растительных масел, жирных кислот и стеролов; полиоксиэтиленстеролы, их производные

и аналоги; полиоксиэтилированные витамины и их производные; блок-сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена; и их смеси; сложные эфиры полиэтиленгликольсорбитана и жирных кислот и гидрофильные продукты переэтерификации полиола 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.

[00237] Другие гидрофильные-неионные поверхностно-активные вещества включают, без ограничения, лаурат ПЭГ-10, лаурат ПЭГ-12, лаурат ПЭГ-20, лаурат ПЭГ-32, дилаурат ПЭГ-32, олеат ПЭГ-12, олеат ПЭГ-15, олеат ПЭГ-20, диолеат ПЭГ-20, олеат ПЭГ-32, олеат ПЭГ-200, олеат ПЭГ-400, стеарат ПЭГ-15, дистеарат ПЭГ-32, стеарат ПЭГ-40, стеарат ПЭГ-100, дилаурат ПЭГ-20, глицерилтриолеат ПЭГ-25, диолеат ПЭГ-32, глицериллаурат ПЭГ-20, глицериллаурат ПЭГ-30, глицерилстеарат ПЭГ-20, глицерилолеат ПЭГ-20, глицерилолеат ПЭГ-30, глицериллаурат ПЭГ-30, глицериллаурат ПЭГ-40, пальмоядровое масло ПЭГ-40, гидрогенизированное касторовое масло ПЭГ-50, касторовое масло ПЭГ-40, касторовое масло ПЭГ-35, касторовое масло ПЭГ-60, гидрогенизированное касторовое масло ПЭГ-40, гидрогенизированное касторовое масло ПЭГ-60, кукурузное масло ПЭГ-60, капрат/каприлат глицериды ПЭГ-6, капрат/каприлат глицериды ПЭГ-8, лаурат полиглицерил-10, холестерин ПЭГ-30, фитостерол ПЭГ-25, соевый стерол ПЭГ-30, триолеат ПЭГ-20, сорбитанолеат ПЭГ-40, сорбитан лаурат ПЭГ-80, полисорбат 20, полисорбат 80, лауриловый эфир РОЕ-9, лауриловый эфир РОЕ-23, олеиловый эфир РОЕ-10, олеиловый эфир РОЕ-20, стеариловый эфир РОЕ-20, токоферил сукцинат ПЭГ-100, холестерин ПЭГ-24, полиглицерилолеат 10, Твин 40, Твин 60, моностеарат сахарозы, монолаурат сахарозы, монопальмитат сахарозы, ряд нонилфенолов ПЭГ 10-100, ряд октилфенолов ПЭГ 15-100 и полксамеры.

[00238] 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; стеролы и производные стеролов; полиоксиэтилированные стеролы и производные стеролов; алкиловые эфиры полиэтиленгликоля; сложные эфиры сахаров; простые эфиры сахаров; производные моно- и диглицеридов молочной кислоты; продукты гидрофобной переэтерификации полиола по меньшей мере с одним членом группы,

состоящей из глицеридов, растительных масел, гидрогенизированных растительных масел, жирных кислот и стеролов; жирорастворимые витамины/производные витаминов; и их смеси. В этой группе предпочтительные липофильные поверхностно-активные вещества включают сложные эфиры глицерина и жирных кислот, сложные эфиры пропиленгликоля и жирных кислот и их смеси или являются продуктами гидрофобной переэтерификации полиола по меньшей мере с одним членом группы, состоящей из растительных масел, гидрогенизированных растительных масел и триглицеридов.

[00239] В одном варианте реализации композиция может включать солюбилизатор для обеспечения хорошей солюбилизации и/или растворения соединения по данному изобретению и для минимизации осаждения соединения по данному изобретению. Это может быть особенно важно для композиций не для перорального применения, например, композиций для инъекций. Солюбилизатор также может быть добавлен 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.

[00240] Примеры подходящих солюбилизаторов включают, но не ограничиваются ими, 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 циклодекстрина; простые эфиры полиэтиленгликолей со средней молекулярной массой от около 200 до около 6000, такие как ПЭГ-эфир тетрагидрофурфурилового спирта (гликофурол) или метокси-ПЭГ; амиды и другие азотсодержащие соединения, такие как 2-пирролидон, 2-пиперидон, ϵ -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, моноацетат пропиленгликоля, диацетат пропиленгликоля, ϵ -капролактон и его изомеры, δ -валеролактон и его изомеры, β -бутиролактон и его изомеры, и другие солюбилизаторы, известные в данной области техники, такие как диметилацетамид, диметилизосорбид, N-метилпирролидоны, монооктаноин, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля и воду.

[00241] Также можно использовать смеси солюбилизаторов. Примеры включают, но не ограничиваются ими, триацетин, триэтилцитрат, этилолеат, этилкаприлат, диметилацетамид, N-метилпирролидон, N-гидроксиэтилпирролидон, поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилциклодекстрины, гликоль-пропиленгликоль 200-100, глюкофузол, транскутол, пропиленгликоль и диметилизосорбид. Особенно предпочтительные солюбилизаторы включают сорбит, глицерин, триацетин, этиловый спирт, ПЭГ-400, глюкофузол и пропиленгликоль.

[00242] Количество солюбилизатора, которое может быть включено, особо не ограничивается. Количество данного солюбилизатора может быть ограничено до биологически приемлемого количества, которое может легко определить специалист в данной области техники. В некоторых случаях может быть выгодным включение количеств солюбилизаторов, намного превышающих био-приемлемые количества, например, для максимизации концентрации лекарственного средства, с удалением избытка солюбилизатора перед предоставлением композиции субъекту с использованием обычных методов, таких как дистилляция или испарение. Таким образом, если он присутствует, солюбилизатор может находиться в массовом соотношении от 10%, 25%, 50%, 100% или до около более 200% по массе в расчете на общую массу лекарственного средства и другие вспомогательные вещества. Если желательно, можно также использовать очень небольшие количества солюбилизатора, например, менее чем 5%, менее чем 2%, менее чем 1% или даже меньше. Обычно солюбилизатор может присутствовать в количестве от менее чем около 1% до около 100%, более типично от менее чем около 5% до менее чем около 25% по массе.

[00243] Композиция может дополнительно включать одну или более фармацевтически приемлемых добавок и вспомогательных веществ. Такие добавки и вспомогательные вещества включают, без ограничения, вещества, снижающие липкость, противовспенивающие агенты, буферные агенты, полимеры, антиоксиданты, консерванты, хелатирующие агенты, вискомодуляторы, тонизаторы, ароматизаторы, красители, одоранты, замутнители, суспендирующие агенты, связующие агенты, наполнители, пластификаторы, смазывающие агенты и их смеси.

[00244] Кроме того, в композицию можно включить кислоту или основание 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, триэтаноламин, 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, пара-бромфенилсульфоновая кислота, пропионовая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, дубильная кислота, винная кислота, тиогликолевая кислота, толуолсульфоновая кислота, мочева кислота и т. п. Также можно использовать соли полипротонных кислот, таких как фосфат натрия, гидрофосфат динатрия и дигидрофосфат натрия. Когда основание представляет собой соль, катион может быть любым подходящим и фармацевтически приемлемым катионом, таким как аммоний, катионом щелочных металлов, катионом щелочноземельных металлов и т. п. Примеры могут включать, но не ограничиваются ими, натрий, калий, литий, магний, кальций и аммоний.

[00245] Подходящими кислотами являются фармацевтически приемлемые органические или неорганические кислоты. Примеры подходящих неорганических кислот включают хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, йодоводородную кислоту, серную 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, пара-бромфенилсульфоновую кислоту, пропионовую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту, стеариновую кислоту, янтарную кислоту, дубильную кислоту, винную кислоту, тиогликолевую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, мочева кислоту и т. п.

Фармацевтические композиции для инъекций.

[00246] В некоторых вариантах реализации изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию для инъекций, содержащую соединение по данному изобретению и фармацевтическое вспомогательное вещество, подходящее для инъекции. Компоненты и количества агентов в композициях такие, как описано в данном документе.

[00247] Формы, в которые новые композиции по данному изобретению могут быть включены для введения путем инъекции, включают водные или масляные суспензии или эмульсии с кунжутным маслом, кукурузным маслом, хлопковым маслом или арахисовым маслом, а также эликсиры, маннит, декстрозу или стерильный водный раствор и аналогичные фармацевтические носители.

[00248] Водные растворы в физиологическом растворе также обычно используются для инъекций. Также можно использовать этанол, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и т.п. (и их подходящие смеси), производные циклодекстрина и растительные масла. Подходящую текучесть можно поддерживать, например, с помощью покрытия, такого как лецитин, для поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и с помощью поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов может быть обеспечено различными антибактериальными и противогрибковыми средствами, например, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбиновой кислотой, тимеросалом и т.п.

[00249] Стерильные растворы для инъекций готовят путем включения соединения по данному изобретению в необходимом количестве в соответствующий растворитель с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, при необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. Обычно дисперсии готовят путем включения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и другие необходимые ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций, некоторые желательные методы приготовления представляют собой методы вакуумной сушки и сублимационной сушки, которые дают порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желаемый ингредиент из его предварительно стерильно отфильтрованного раствора.

Фармацевтические композиции для местной (например, трансдермальной) доставки.

[00250] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к фармацевтической композиции для трансдермальной доставки, содержащей соединение

по данному изобретению и фармацевтическое вспомогательное вещество, подходящее для трансдермальной доставки.

[00251] Композиции по данному изобретению могут быть составлены в виде составов в твердых, полутвердых или жидких формах, подходящих для локального или местного применения, таких как гели, водорастворимые желе, кремы, лосьоны, суспензии, пены, порошки, суспензии, мази, растворы, масла, пасты, суппозитории, спреи, эмульсии, физиологические растворы, растворы на основе диметилсульфоксида (ДМСО). В общем, носители с более высокой плотностью способны обеспечить зону с длительным воздействием активных ингредиентов. Напротив, состав раствора может обеспечить более быстрое воздействие активного ингредиента на выбранную область.

[00252] Фармацевтические композиции также могут содержать подходящие твердые или гелевые носители или наполнители, которые представляют собой соединения, которые обеспечивают повышенное проникновение или способствуют доставке терапевтических молекул через барьер проницаемости рогового слоя кожи. Многие из этих усиливающих проникновение молекул известны специалистам в области техники составления составов для местного применения.

[00253] Примеры таких носителей и вспомогательных веществ включают, но не ограничиваются ими, увлажнители (например, мочевины), гликоли (например, пропиленгликоль), спирты (например, этанол), жирные кислоты (например, олеиновая кислота), поверхностно-активные вещества (например, изопропилмирилат и лаурилсульфат натрия), пирролидоны, монолаурат глицерина, сульфоксиды, терпены (например, ментол), амины, амиды, алканы, алканола, воду, карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара, крахмалы, производные целлюлозы, желатин и полимеры, такие как полиэтиленгликоли.

[00254] В другом иллюстративном составе для использования в способах по данному изобретению используются устройства для трансдермальной доставки («пластыри»). Такие трансдермальные пластыри можно использовать для обеспечения непрерывной или прерывистой инфузии соединения по данному изобретению в контролируемых количествах либо с другим агентом, либо без него.

[00255] Конструирование и использование трансдермальных пластырей для доставки фармацевтических агентов хорошо известно в данной области техники. См., например, патент США № 5023252, 4992445 и 5001139. Такие пластыри могут быть сконструированы для непрерывной, пульсирующей или по запросу доставки фармацевтических агентов.

Фармацевтические композиции для ингаляций.

[00256] Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, как описано выше. Предпочтительно композиции вводятся пероральным или назальным респираторным путем для местного или системного действия. Композиции в предпочтительно фармацевтически приемлемых растворителях можно распылять с использованием инертных газов. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из распылительного устройства или распыляющее устройство может быть прикреплено к палатке с маской для лица или к дыхательному аппарату с периодическим положительным давлением. Композиции в виде раствора, суспензии или порошка можно вводить, предпочтительно перорально или назально, из устройств, которые доставляют композицию соответствующим образом.

Другие фармацевтические композиции.

[00257] Фармацевтические композиции также могут быть приготовлены из описанных в данном документе композиций и одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, подходящих для сублингвального, буккального, ректального, внутрикостного, внутриглазного, интраназального, эпидурального или интраспинального введения. Приготовления таких фармацевтических композиций хорошо известны в данной области техники. См., например, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingston, New York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Ninth Edition, McGraw Hill, 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); все они полностью включены в данный документ посредством ссылки.

[00258] Введение соединений или фармацевтической композиции по данному изобретению можно осуществлять любым способом, который обеспечивает доставку соединений к месту действия. Эти способы включают пероральные пути,

интрадуоденальные пути, парентеральную инъекцию (включая внутривенную, внутриартериальную, подкожную, внутримышечную, внутрисосудистую, внутрибрюшинную или инфузию), местное (например, трансдермальное применение), ректальное введение, посредством местной доставки катетером или стентом или посредством ингаляции. Соединения также можно вводить интраадипозально или интратекально.

[00259] Количество вводимого соединения будет зависеть от субъекта, которого лечат, серьезности нарушения или состояния, скорости введения, распределения соединения и усмотрения лечащего врача. Однако эффективная доза находится в диапазоне от около 0,001 до около 100 мг на кг массы тела в день, предпочтительно от около 1 до около 35 мг/кг/день, в виде однократной или разделенной дозы. Для человека массой 70 кг это будет составлять от около 0,05 до 7 г/день, предпочтительно от около 0,05 до около 2,5 г/день. В некоторых случаях уровни доз ниже нижнего предела вышеупомянутого диапазона могут быть более чем адекватными, в то время как в других случаях могут использоваться еще большие дозы, не вызывая каких-либо вредных побочных эффектов, например, путем разделения таких больших доз на несколько малых доз для введения в течение всего дня.

[00260] В некоторых вариантах реализации соединение по изобретению вводят в виде разовой дозы.

[00261] Обычно такое введение будет путем инъекции, например, внутривенной инъекции, чтобы быстро ввести агент. Однако при необходимости могут использоваться и другие пути. Однократная доза соединения по данному изобретению также может использоваться для лечения острого состояния.

[00262] В некоторых вариантах реализации соединение по изобретению вводят в нескольких дозах. Дозировка может быть около один, два, три, четыре, пять, шесть или более шести раз в день. Дозировка может быть около один раз в месяц, один раз в две недели, один раз в неделю или один раз через день. В другом варианте реализации соединение по изобретению и другой агент вводят вместе от около одного раза в день до около 6 раз в день. В другом варианте реализации введение соединения по изобретению и агента продолжается менее чем около 7 дней. В еще одном варианте реализации введение продолжается более чем около 6, 10, 14, 28 дней, двух месяцев, шести месяцев или одного года. В некоторых случаях достигается непрерывное дозирование, и оно поддерживается столько, сколько необходимо.

[00263] Введение соединений по изобретению может продолжаться столько, сколько необходимо. В некоторых вариантах реализации соединения по данному изобретению вводят более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 или 28 дней. В некоторых вариантах реализации соединения по данному изобретению вводят менее чем 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 дня. В некоторых вариантах реализации соединения по изобретению вводят хронически на постоянной основе, например, для лечения хронических эффектов.

[00264] Эффективное количество соединения по данному изобретению можно вводить в виде однократной или многократной дозы любым из принятых способов введения агентов, имеющих сходное применение, включая ректальный, буккальный, интраназальный и трансдермальный пути, путем внутриартериальной инъекции, внутривенно, внутривентриально, парентерально, внутримышечно, подкожно, перорально, местно или в виде ингаляционного средства.

[00265] Композиции по данному изобретению также можно доставлять через импрегнированное или покрытое устройство, такое как, например, стент или цилиндрический полимер, введенный в артерию. Такой способ введения может, например, способствовать профилактике или уменьшению рестеноза после таких процедур, как баллонная ангиопластика. Не ограничиваясь теорией, соединения по данному изобретению могут замедлять или ингибировать миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток в стенке артерии, которые способствуют рестенозу. Соединение по данному изобретению можно вводить, например, путем местной доставки из стоек стента, из трансплантата стента, из трансплантатов или из оболочки, или оболочки стента. В некоторых вариантах реализации соединения по данному изобретению смешано с матрицей. Такая матрица может быть полимерной матрицей и может служить для связывания соединения со стентом. Полимерные матрицы, подходящие для такого использования, включают, например, сложные полиэфиры или сополиэфиры на основе лактона, такие как полилактид, поликапролактонгликолид, полиортоэфиры, полиангидриды, полиаминокислоты, полисахариды, полифосфазены, сополимеры сложного эфира и полиэфира (например, PEO-PLLA); полидиметилсилоксан, поли(этилен-винилацетат), полимеры или сополимеры на основе акрилата (например, полигидроксиэтилметилметакрилат, поливинилпирролидинон), фторированные полимеры, такие как политетрафторэтилен и сложные эфиры целлюлозы. Подходящие матрицы могут не разрушаться или со временем разрушаться, высвобождая соединение или соединения. Соединения по изобретению можно наносить на поверхность стента различными способами, такими как покрытие погружением/центрифугированием,

покрытие распылением, покрытие погружением и/или покрытие кистью. Соединения можно наносить в растворителе, и растворителю можно дать возможность испариться, образуя таким образом слой соединения на стенке. Альтернативно, соединение может находиться 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 изготовлены путем погружения стента, который содержит такие микропоры или микроканалы, в раствор соединения изобретения в подходящем растворителе с последующим испарением растворителя. Избыток лекарственного средства на поверхности стента может быть удален путем дополнительной кратковременной промывки растворителем. В еще других вариантах реализации соединения по изобретению могут быть ковалентно связаны со стентом или трансплантатом. Можно использовать ковалентный линкер, который разлагается *in vivo*, что приводит к высвобождению соединения по изобретению. Для этой цели можно использовать любую биологически совместимую связь, такую как сложноэфирные, амидные или ангидридные связи. Соединения по изобретению можно дополнительно вводить внутрисосудисто из баллона, используемого во время ангиопластики. Внесосудистое введение соединений через перикард или дополнительное применение композиций по изобретению также может быть выполнено для уменьшения рестеноза.

[00266] Разнообразные стент-устройства, которые можно использовать, как описано, раскрыты, например, в следующих ссылках, все из которых включены сюда посредством ссылки: № патента США 5451233; № патента США 5040548; № патента США 5061273; № патента США 5496346; № патента США 5292331; № патента США 5674278; № патента США 3657744; № патента США 4739762; № патента США 5195984; № патента США 5292331; № патента США 5674278; № патента США 5879382; № патента США 6344053.

[00267] Соединения по данному изобретению можно вводить в дозах. В данной области известно, что из-за межсубъектной вариабельности фармакокинетики соединения для оптимальной терапии необходима индивидуальная настройка режима дозирования. Дозировка соединения по изобретению может быть найдена с помощью обычных экспериментов в свете настоящего раскрытия.

[00268] Когда соединение по изобретению вводят в композиции, которая содержит один или более агентов, и агент имеет более короткий период полужизни, чем соединение по изобретению, стандартные дозированные формы агента и соединения по изобретению могут быть соответственно скорректированы.

[00269] Рассматриваемая фармацевтическая композиция может, например, находиться в форме, подходящей для перорального введения в виде таблетки, капсулы, пилюли, порошка, составов с замедленным высвобождением, раствора, суспензии, для парентеральной инъекции в виде стерильного раствора, суспензии или эмульсии для местного применения, в виде мази или крема или для ректального введения в виде суппозитория. Фармацевтическая композиция может быть в виде единичных дозированных форм, подходящих для однократного введения точных доз.

Фармацевтическая композиция будет включать обычный фармацевтический носитель или вспомогательное вещество и соединение согласно изобретению в качестве активного ингредиента. Кроме того, он может включать другие лекарственные или фармацевтические агенты, носители, адъюванты и т. д.

[00270] Примеры форм для парентерального введения включают растворы или суспензии активного соединения в стерильных водных растворах, например, водных растворах пропиленгликоля или декстрозы. При желании такие лекарственные формы могут быть соответствующим образом забуферены.

Способы использования

[00271] Способ обычно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению. Терапевтически эффективное количество рассматриваемой комбинации соединений может варьироваться в зависимости от предполагаемого применения (*in vitro* или *in vivo*) или субъекта и болезненного состояния, которое лечат, например, массы тела и возраста субъекта, тяжести болезненного состояния, способа введения и т.п., которые может легко определить специалист в данной области техники. Этот термин также применяется к дозе, которая будет вызывать конкретный ответ в клетках-мишенях, например, снижение пролиферации или подавление активности целевого белка. Конкретная доза будет варьироваться в зависимости от конкретных выбранных соединений, режима дозирования, который необходимо соблюдать, вводится ли оно в комбинации с другими соединениями, времени введения, ткани, в которую его вводят, и физической системы доставки, в которой он вводится.

[00272] Используемый в данном документе термин « IC_{50} » относится к половине максимальной ингибирующей концентрации ингибитора при ингибировании биологической или биохимической функции. Эта количественная мера показывает, сколько конкретного ингибитора необходимо для подавления данного биологического

процесса наполовину (или компонента процесса, то есть фермента, клетки, клеточного рецептора или микроорганизма). Другими словами, это половина максимальной (50%) ингибирующей концентрации (IC50) вещества (50% IC или IC50). EC50 относится к концентрации в плазме, необходимой для получения 50% максимального эффекта *in vivo*.

[00273] В некоторых вариантах реализации в рассматриваемых способах используется ингибитор PRMT5 со значением IC50 около или менее чем предварительно определенного значения, установленного в анализе *in vitro*. В некоторых вариантах реализации ингибитор PRMT5 ингибирует PRMT5a со значением IC50 около 1 нМ или менее, 2 нМ или менее, 5 нМ или менее, 7 нМ или менее, 10 нМ или менее, 20 нМ или менее, 30 нМ или менее, 40 нМ или менее, 50 нМ или менее, 60 нМ или менее, 70 нМ или менее, 80 нМ или менее, 90 нМ или менее, 100 нМ или менее, 120 нМ или менее, 140 нМ или менее, 150 нМ или менее, 160 нМ или менее, 170 нМ или менее, 180 нМ или менее, 190 нМ или менее, 200 нМ или менее, 225 нМ или менее, 250 нМ или менее, 275 нМ или менее, 300 нМ или менее, 325 нМ или менее, 350 нМ или менее, 375 нМ или менее, 400 нМ или менее, 425 нМ или менее, 450 нМ или менее, 475 нМ или менее, 500 нМ или менее, 550 нМ или менее, 600 нМ или менее, 650 нМ или менее, 700 нМ или менее, 750 нМ или менее, 800 нМ или менее, 850 нМ или менее, 900 нМ или менее, 950 нМ или менее, 1 мкМ или менее, 1,1 мкМ или менее, 1,2 мкМ или менее, 1,3 мкМ или менее, 1,4 мкМ или менее, 1,5 мкМ или менее, 1,6 мкМ или менее, 1,7 мкМ или менее, 1,8 мкМ или менее, 1,9 мкМ или менее, 2 мкМ или менее, 5 мкМ или менее, 10 мкМ или менее, 15 мкМ или менее, 20 мкМ или менее, 25 мкМ или менее, 30 мкМ или менее, 40 мкМ или менее, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ или 500 мкМ или менее (или число в диапазоне, определенном любыми двумя числами, указанными выше, включительно).

[00274] В некоторых вариантах реализации ингибитор PRMT5 селективно ингибирует PRMT5a со значением IC50, которое составляет по меньшей мере 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 вышеуказанными числами включительно), чем его значение IC50 по сравнению с одним, двумя или тремя другими PRMT.

[00275] В некоторых вариантах реализации ингибитор PRMT5 селективно ингибирует PRMT5a со значением IC50 менее чем около 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 в диапазоне, определенном любыми двумя вышеуказанными числами включительно), и указанное значение IC50 как минимум 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 диапазон, определяемый любыми двумя вышеуказанными числами включительно), чем его значение IC50 по сравнению с одним, двумя или тремя другими PRMT.

[00276] Рассматриваемые способы применимы для лечения болезненного состояния, связанного с PRMT5. Любое болезненное состояние, которое прямо или косвенно является результатом аномальной активности или уровня экспрессии PRMT5, может быть предполагаемым болезненным состоянием.

[00277] Сообщалось о различных болезненных состояниях, связанных с PRMT5. PRMT5 участвует, например, в различных раковых заболеваниях человека, а также в ряде гемоглобинопатий.

[00278] Неограничивающие примеры таких состояний включают, но не ограничиваются ими, акантому, карциному ацинических клеток, акустическую невриому, акральную лентигиозную меланому, акроспирому, острый эозинофильный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, острый миелобластный лейкоз с созреванием, острый миелоидный лейкоз дендритных клеток, острый миелоидный лейкоз, острый миелогенный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, адамантиному, аденокарциному, аденоидно-кистозную карциному, аденому, аденоматоидную одонтогенную опухоль, адренокортикальную карциному, Т-клеточный лейкоз взрослых, агрессивный НК-клеточный лейкоз, СПИД-связанные виды рака, СПИД-связанную лимфому, альвеолярную саркому мягкой части, амелобластную фиброму, рак анального прохода, анапластическую крупноклеточную лимфому, анапластический рак щитовидной железы, ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому, ангиомиолипому, ангиосаркому, рак аппендикса, астроцитому, атипическую тератоидную рабдоидную опухоль, базальноклеточную карциному, базальноподобную карциному, В-клеточный лейкоз, В-клеточную лимфому, карцинома протока Беллини, рак желчных путей, рак мочевого пузыря, бластому, рак кости, опухоль костей, глиому ствола головного мозга, опухоль головного мозга, рак молочной железы, опухоль Бреннера, бронхиальную опухоль, бронхиолоальвеолярную карциному, опухоль Брауна, лимфому Беркитта, рак

неизвестного первичного очага, карциноидную опухоль, карциному, карциному *in situ*, карциному полового члена, карциному неизвестного первичного очага, карциносаркому, болезнь Кастаньяно, эмбриональную опухоль центральной нервной системы, астроцитому мозжечка, церебральную астроцитому, цервикальный рак, холангиосаркому, хондрому, хондросаркому, хордому, хориокарциному, папиллому сосудистого сплетения, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический моноцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, хроническое миелопролиферативное заболевание, хронический нейтрофильный лейкоз, прозрачно-клеточная опухоль, рак толстой кишки, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, болезнь Дегоса, протуберанскую дерматофибросаркому, дермоидную кисту, десмопластическую мелкоклеточную круглую опухоль, диффузную больше В-клеточную лимфому, дизембриопластическую нейроэпителиальную опухоль, эмбриональную карциному, опухоль энтодермального синуса, рак эндометрия, эндометриальный рак матки, эндометриоидную опухоль, энтеропатия-ассоциированную Т-клеточную лимфому, эпендимобластому, эпендимому, эпидермоидный рак, эпителиоидную саркому, эритролейкоз, рак пищевода, эстеziонейробластому, опухоль семейства Юинга, саркому семейства Юинга, саркому Юинга, опухоль экстракраниальных зародышевых клеток, экстрагонадную опухоль зародышевых клеток, рак внепеченочных желчных протоков, экстрамаммарную болезнь Педжета, рак фаллопиевых труб, эмбрион в эмбрионе, фиброму, фибросаркому, фолликулярную лимфому, фолликулярный рак щитовидной железы, рак желчного пузыря, рак желчного пузыря, ганглиоглиому, ганглионеврому, рак желудка, лимфому желудка, рак желудочно-кишечного тракта, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта, герминоцитарную опухоль, герминому, гестационную хориокарциному, гестационную трофобластную опухоль, гигантоклеточную опухоль кости, мультиформную глиобластому, глиому, церебральный глиоматоз, гломангиому, глюкагоному, гонадобластому, гранулезно-клеточную опухоль, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, рак головы и шеи, рак сердца, гемоглобинопатии, такие как β -талассемия и серповидноклеточная анемия (SCD), гемангиобластому, гемангиоперицитому, гемангиосаркому, гематологические злокачественные новообразования, гепатоцеллюлярную карциному, гепатоспленическую Т-клеточную лимфому, синдром наследственного рака груди и яичников, лимфому Ходжкина, лимфому Ходжкина, гипофарингеальную лимфому, воспалительный рак молочной железы, интраокулярную меланому, карциному островковых клеток, опухоль островковых клеток,

ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, саркому Капоши, саркому Капоши, рак почки, опухоль Клацкина, опухоль Крукенберга, рак гортани, рак гортани, злокачественную меланому лентиго, лейкоз, рак губы и полости рта, липосаркому, рак легкого, лютеому, лимфангиому, лимфангиосаркому, лимфоэпителиому, лимфолейкоз, макроглобулинемию, злокачественную фиброзную гистиоцитому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, злокачественную фиброзную гистиоцитому кости, злокачественную глиому, злокачественную мезотелиому, злокачественную опухоль оболочки периферических нервов, злокачественную рабдоидную опухоль, злокачественную тритон-опухоль, MALT-лимфому, мантийно-клеточную лимфому, мастоцитозноклеточный лейкоз, мастоцитоз, герминогенную опухоль средостения, опухоль средостения, медуллярный рак щитовидной железы, медуллобластому, медуллобластому, медуллоэпителиому, меланому, меланому, менингиому, карциному клеток Меркеля, мезотелиому, мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи неизвестного происхождения, метастатическую уротелиальную карциному, смешанную мулерову опухоль, моноцитарный лейкоз, рак полости рта, слизеобразующий рак, синдром множественной эндокринной неоплазии, множественную миелому, грибковый микоз, грибковый микоз, миелодисплазивное заболевание, синдромы миелодисплазии, миелоидный лейкоз, миелоидную саркому, миелопролиферативное заболевание, миксому, рак назальной полости, назофарингеальный рак, назофарингеальную карциному, неоплазму, нейриному, нейробластому, нейробластому, нейрофиброму, неврому, узловую меланому, неходжкинскую лимфому, неходжкинскую лимфому, немеланомный рак кожи, немелкоклеточный рак легкого, глазную онкологию, олигоастроцитому, олигодендроглиому, онкоцитому, менингиому оболочки зрительного нерва, рак ротовой полости, рак ротовой полости, орофарингеальный рак, остеосаркому, остеосаркому, рак яичников, рак яичников, эпителиальный рак яичников, опухоль зародышевых клеток яичников, злокачественную опухоль яичников с низким потенциалом, болезнь Педжета груди, опухоль Панкоста, рак поджелудочной железы, рак поджелудочной железы, папиллярный рак щитовидной железы, папилломатоз, параганглиому, рак носовых пазух, рак паращитовидных желез, рак полового члена, периваскулярную эпителиоидно-клеточную опухоль, фарингеальный рак глотки, феохромоцитому, паренхиматозную опухоль шишковидной железы промежуточной дифференцировки, пинеобластому, питиуцитому, питиарную аденому, питиарную опухоль, плазмноклеточную неоплазматическую опухоль, плеуропульмонарную бластому, полиэмбриому, лимфоцитарную лимфому предшественников Т-клеток, лимфому первичной центральной

нервной системы, первичную выпотную лимфому, первичный гепатоцеллюлярный рак, первичный рак печени, первичный рак брюшины, примитивную нейроэктодермальную опухоль, рак простаты, псевдомиксому брюшины, рак прямой кишки, почечно-клеточную карциному, карциному дыхательных путей с участием гена NUT на хромосоме 15, ретинобластому, рабдомиому, рабдомиосаркому, трансформацию Рихтера, крестцово-копчиковую тератому, рак слюнных желез, саркому, шванноматоз, карциному сальных желез, вторичное новообразование, семиному, серозную опухоль, опухоль из клеток Сертоли-Лейдига, опухоль стромы полового шнура, синдром Сезари, карциному из перстневых клеток, рак кожи, мелко сине круглоклеточную опухоль, мелкоклеточную карциному, мелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточную лимфому, рак тонкого кишечника, саркому мягких тканей, соматостатиному, сажистую бородавку, опухоль спинного мозга, опухоль позвоночника, лимфому маргинальной зоны селезенки, плоскоклеточную карциному, рак желудка, поверхностную распространяющуюся меланому, супратентную примитивную нейроэктодермальную опухоль, поверхностную эпителиально-стромальную опухоль, синовиальную саркому, Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз, Т-клеточный лейкоз крупных гранулярных лимфоцитов, Т-клеточный лейкоз, Т-клеточную лимфому, Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, тератому, терминальный лимфатический рак, рак яичек, текому, рак горла, тимическую карциному, тимому, рак щитовидной железы, переходный клеточный рак почечной лоханки и мочеочника, переходно-клеточную карциному, урачальный рак, рак уретры, урогенитальное новообразование, саркому матки, увеальную меланому, рак влагалища, синдром Вернера Моррисона, веррукозную карциному, глиому зрительного пути, рак вульвы, болезнь Вальденстрема, опухоль Варсина, опухоль Вильмса или любую их комбинацию.

[00279] В некоторых вариантах реализации указанный способ предназначен для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из опухолевого ангиогенеза, хронического воспалительного заболевания, такого как ревматоидный артрит, атеросклероз, воспалительного заболевания 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 яичников, груди, легких, поджелудочной железы, предстательной железы, толстой кишки и эпидермоидного рака.

[00280] В других вариантах реализации указанный способ предназначен для лечения заболевания, выбранного из рака груди, рака легких, рака поджелудочной

железы, рака простаты, рака толстой кишки, рака яичников, рака матки или рака шейки матки.

[00281] В других вариантах реализации указанный способ предназначен для лечения заболевания, выбранного из лейкоза, такого как острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, миелодисплазии, миелопролиферативных заболеваний, острого миелогенного лейкоза (AML), хронического миелолейкоза (ХМЛ), мастоцитоза, хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), множественной миеломы (ММ), миелодиспластического синдрома (МДС), эпидермоидного рака или гемоглобинопатий, таких как β -талассемия и серповидно-клеточная анемия (СКА).

[00282] В еще других вариантах реализации указанный способ предназначен для лечения заболевания, выбранного из злокачественных опухолей с делетированным CDKN2A; 9P делетированных видов рака; MTPAR делетированных видов рака; глиобластомы, НМРЛ, раки головы и шеи, рака мочевого пузыря или гепатоцеллюлярной карциномы.

[00283] Соединения по раскрытию, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить для лечения любого из описанных заболеваний, отдельно или в сочетании с лекарственной терапией. Медицинские способы лечения включают, например, хирургическое вмешательство и лучевую терапию (*например*, гамма-излучение, нейтронно-лучевая терапия, электронно-лучевая лучевая терапия, протонная терапия, брахитерапия, системные радиоактивные изотопы).

[00284] В других аспектах соединения по раскрытию, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить для лечения любого из описанных заболеваний, отдельно или в комбинации с одним или более другими агентами.

[00285] В других способах соединения по раскрытию, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить в комбинации с агонистами ядерных рецепторов.

[00286] В других способах соединения по настоящему описанию, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить в сочетании с антагонистами ядерных рецепторов.

[00287] В других способах соединения по раскрытию, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить в комбинации с антипролиферативным агентом.

[00288] В других аспектах соединения по раскрытию, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить для лечения любого из описанных заболеваний, отдельно 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, альтретамин, анастрозол, триоксид мышьяка, аспарагиназу, азацитидин, бендамустин, бевацизумаб, бексаротен, блеомицин, бортезомби, бортезомиб, внутривенный бусульфан, пероральный бусульфан, калустерон, капецитабин, карбоплатин, кармустин, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клофарабин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, дальтепарин натрия, дазатиниб, даунорубицин, децитабин, денилейкин, денилейкин дифтитокс, дексрахоксан, доцетаксель, доксорубицин, дромостанолон пропионат, экулизумаб, эпирубицин, эрлотиниб, эстрамустин, этопозид фосфат, этопозид, экземестан, фентанилцитрат, филграстим, флоксуридин, флударабин, фторурацил, фулвестрант, гефитиниб, гемцитабинат, гемтузумаб озогамин, гозерелин ацетат, гистрелин ацетат, ибритумомаб тиуксетан, идарубицин, ифосфамид, иматиниб мезилат, интерферон альфа 2а, иринотекан, лапатиниб дитозилат, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролид ацетат, левамизол, ломустин, меклорэтамин, мегестрол ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, митомицин С, митотин, митоксантрон, нандролон фенпропионат, неларабин, нофетумомаб, оксаплатин, паклитаксель, памидронат, панобиностат, панитумомаб, пегаспаргаза, пегфилграстим, пеметрексед динатрий, пентостатин, пипоброман, пликамицин, прокарбазин, хинакрин, расбуриказа, ритуксимаб, руксолитиниб, софатиниб, стрептозоцин, сунитиниб, сунитиниб малеат, такмоксифен, темозоломид, тенипозид, тестолактон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трастузумаб, третиноин, урацил иприт, валрубицин, винбластин, винкристин, винорелбин, воринстат и золедронат, а также любые их комбинации.

[00289] В других аспектах другой агент представляет собой терапевтический агент, нацеленный на эпигенетический регулятор. Примеры эпигенетических регуляторов включают, например, ингибиторы бромодомена, гистоновых лизинметилтрансфераз, гистоновых аргининметилтрансфераз, гистоновых деметилаз, гистоновых деацетилаз, гистонацетилаз и ДНК-метилтрансферазы, а также любую их комбинацию. Ингибиторы гистондеацетилазы предпочтительны в некоторых аспектах и включают, например, вориностат.

[00290] В других способах, при которых заболевание, подлежащее лечению, представляет собой рак или другое пролиферативное заболевание, соединения по раскрытию, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить в сочетании с агентами нацеленной терапии. Нацеленная терапия включает, например, ингибиторы киназы JAK (*например*, Руксолитиниб), ингибиторы киназы PI3 (включая селективные ингибиторы PI3K-дельта и ингибиторы PI3K широкого спектра действия), ингибиторы MEK, ингибиторы циклинзависимой киназы (*например*, ингибиторы CDK4/6), ингибиторы BRAF, ингибиторы mTOR, ингибиторы протеасом (*например*, бортезомиб, карфилзомиб), ингибиторы HDAC (*например*, панобиностат, вориностат), ингибиторы ДНК-метилтрансферазы, дексаметазон, ингибиторы бромо и экстратерминальных членов семейства, ингибиторы ВТК (*например*, ибрутиниб, акалабрутиниб), ингибиторы BCL2 (*например*, венетоклакс), ингибиторы MCL1, ингибиторы PARP, ингибиторы FLT3 и ингибиторы LSD1, а также любые их комбинации.

[00291] В других способах, при которых заболевание, подлежащее лечению, представляет собой рак или другое пролиферативное заболевание, соединения по раскрытию, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить в сочетании с агентами, ингибирующими иммунные контрольные точки. Ингибиторы иммунных контрольных точек включают, например, ингибиторы PD-1, например, моноклональное антитело к PD-1. Примеры моноклональных антител к PD-1 включают, например, ниволумаб, пембролизумаб (также известный как МК-3475), пидилизумаб, SHR-1210, PDR001 и AMP-224, а также их комбинации. В некоторых аспектах антитело к PD1 представляет собой ниволумаб. В некоторых аспектах антитело к PD1 представляет собой пембролизумаб. В некоторых аспектах ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1, например, моноклональное антитело к PD-L1. В некоторых аспектах моноклональное антитело к PD-L1 представляет собой BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (также известный как RG7446) или MSB0010718C или любую их комбинацию. В некоторых аспектах моноклональное антитело к PD-L1 представляет собой MPDL3280A или MEDI4736. В других аспектах ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4, например, и антитело к CTLA-4. В некоторых аспектах антитело к CTLA-4 представляет собой ипилиумаб.

[00292] В других способах, при которых заболевание, подлежащее лечению, представляет собой рак или другое пролиферативное заболевание, соединения по раскрытию, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить в комбинации с алкилирующим агентом (*например*, циклофосфамидом (CY), мелфаланом

(MEL) и бендамустином), агентом ингибитором протеасом (*например*, карфилзомиб), кортикостероидным агентом (*например*, дексаметазон (DEX)) или иммуномодулирующим агентом (*например*, леналидомид (LEN) или помалидомид (POM)) или любой их комбинации.

[00293] В некоторых вариантах реализации заболевание, которое необходимо лечить, представляет собой аутоиммунное состояние или воспалительное состояние. В этих аспектах соединения по раскрытию, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить в сочетании с кортикостероидным агентом, таким как, например, триамцинолон, дексаметазон, флуоцинолон, кортизон, преднизолон или флуметолон или любой их комбинацией.

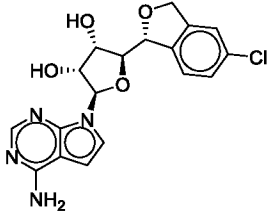
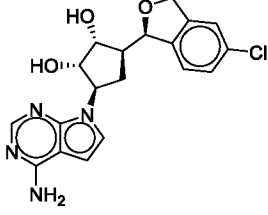
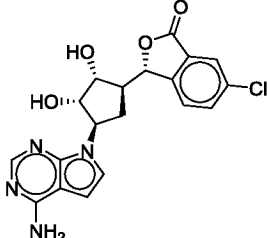
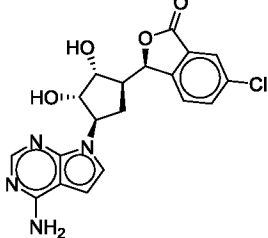
[00294] В других способах, в которых заболевание, подлежащее лечению, представляет собой аутоиммунное состояние или воспалительное состояние, соединения по раскрытию, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить в сочетании с иммуносупрессорным агентом, таким как, например, флуоцинолон ацетонид (RETISERT™), римексолон (AL-2178, VEXOL™, ALCO™) или циклоспорин (RESTASIS™) или любой их комбинацией.

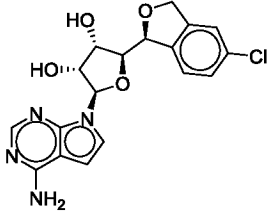
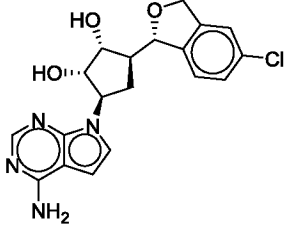
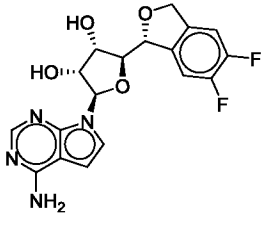
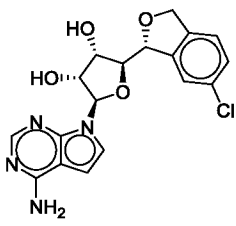
[00295] В некоторых вариантах реализации заболевание, которое необходимо лечить, представляет собой бета-талассемию или серповидно-клеточную анемию. В этих аспектах соединения по раскрытию, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить в комбинации с одним или более агентами, такими как, например, HYDREA™ (гидроксимочевина).

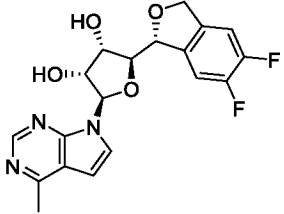
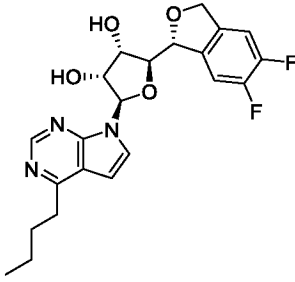
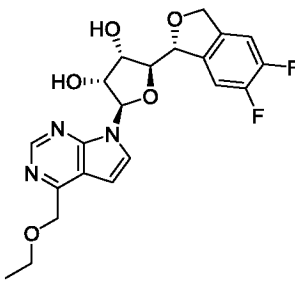
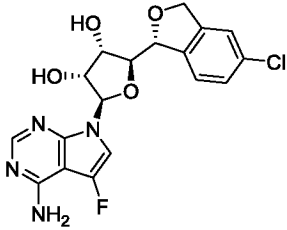
[00296] Примеры и препараты, представленные ниже, дополнительно иллюстрируют соединения по данному изобретению и способы получения таких соединений. Следует понимать, что объем настоящего изобретения никоим образом не ограничивается объемом следующих примеров и составов. В следующих примерах молекулы с одним хиральным центром, если не указано иное, существуют в виде рацемической смеси. Эти молекулы с двумя или более хиральными центрами, если не указано иное, существуют в виде рацемической смеси диастереомеров. Отдельные энантиомеры/диастереомеры могут быть получены способами, известными специалистам в данной области техники.

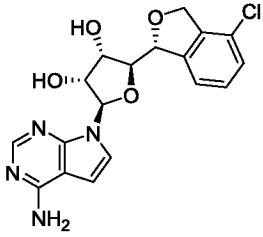
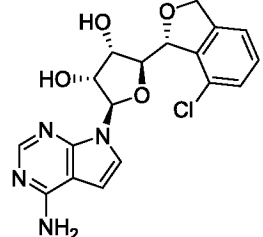
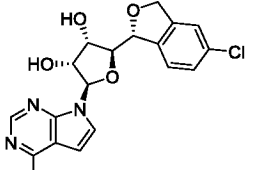
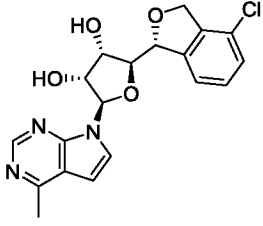
[00297] Соединения по раскрытию включают, например, соединения, указанные в Таблице А.

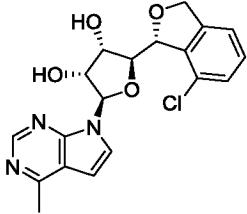
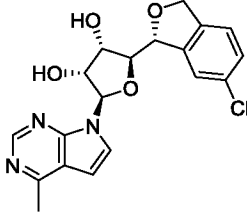
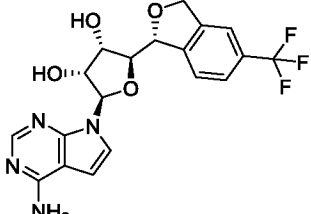
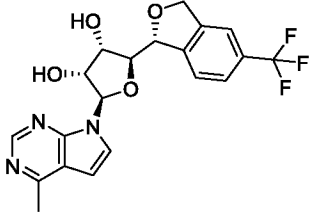
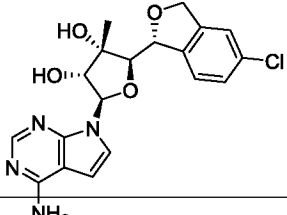
ТАБЛИЦА А

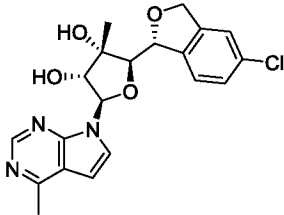
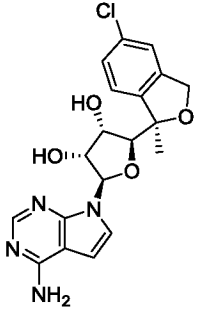
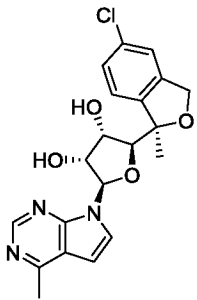
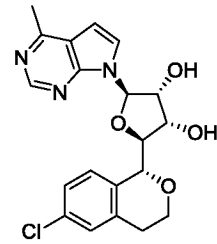
Пример	Структуры	Молекулярная масса	Химические названия
1А		388,81	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
2А		386,83	(1R,2S,3R,5S)-3-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)циклопентан-1,2-диол
3А		400,82	(S)-3-((1S,2R,3S,4R)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,3-дигидроксициклопентил)-6-хлоризобензофуран-1(3H)-он
3В		400,82	(R)-3-((1S,2R,3S,4R)-4-(4-амино-6Н-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,3-дигидроксициклопентил)-6-хлоризобензофуран-1(3H)-он

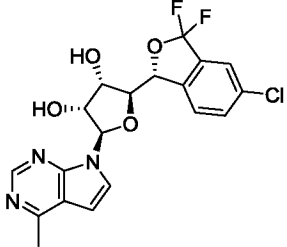
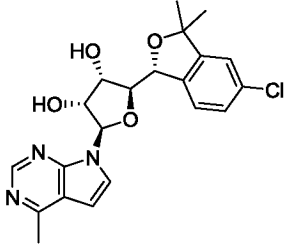
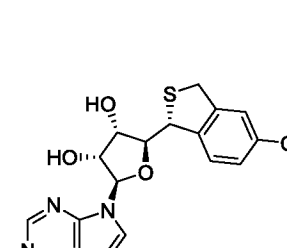
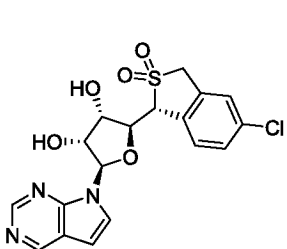
Пример	Структуры	Молекулярная масса	Химические названия
1В		388,81	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((S)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
2В		386,83	(1R,2S,3R,5S)-3-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((S)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)циклопентан-1,2-диол
4		390, 34	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-5,6-дифтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
5		388,8	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-6-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол

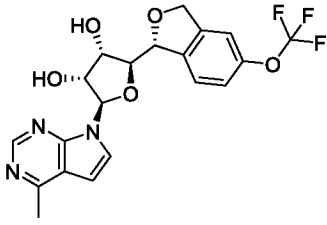
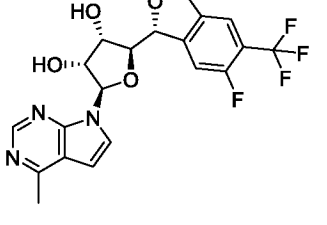
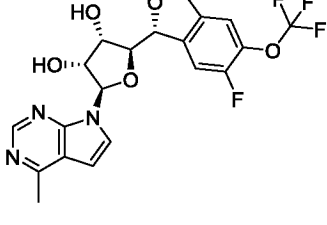
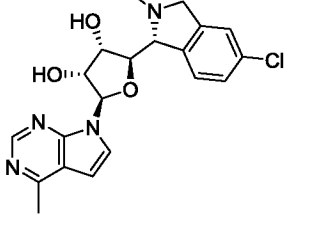
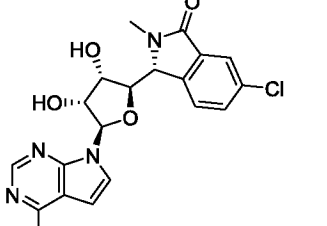
Пример	Структуры	Молекулярная масса	Химические названия
6		389,3588	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-5,6-дифтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
7		431,4398	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-бутил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-5,6-дифтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
8		433,4118	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-5,6-дифтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)-5-(4-(этоксиметил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
9		406,7984	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-5-фтор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол

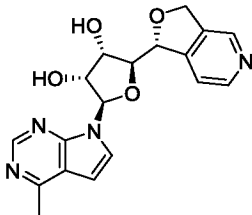
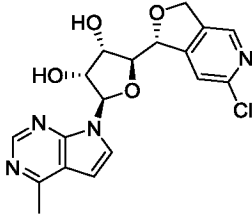
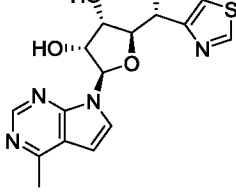
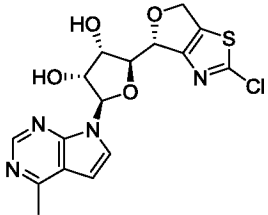
Пример	Структуры	Молекулярная масса	Химические названия
10		388,808	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-4-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
11		388,808	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-7-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
12		387,82	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
13		387,82	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-4-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол

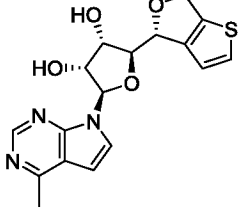
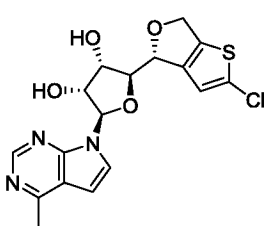
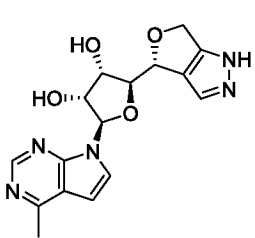
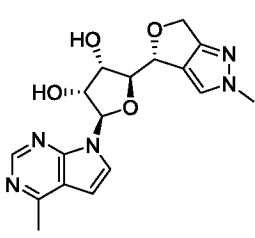
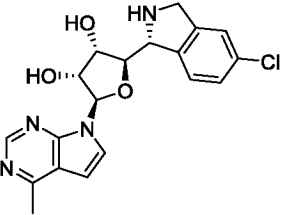
Пример	Структуры	Молекулярная масса	Химические названия
14		387,82	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-7-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
15		387,82	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
16		422,3642	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-5-(трифторметил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
17		421,3762	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-5-(трифторметил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
18		402,835	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((R)-5-хлор-1,3-

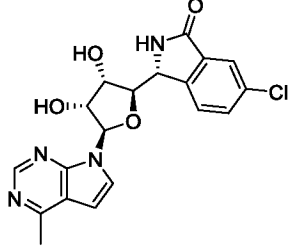
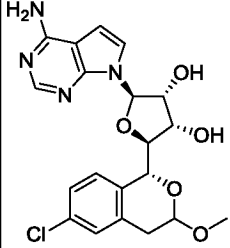
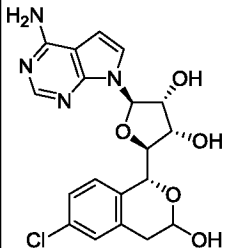
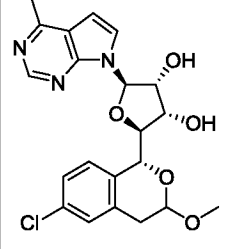
Пример	Структуры	Молекулярная масса	Химические названия
			дигидроизобензофуран-1-ил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол
19		401,847	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)-3-метил-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
20		402,835	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-5-хлор-1-метил-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
21		401,847	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-5-хлор-1-метил-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
22		401,847	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлоризохроман-1-ил)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол

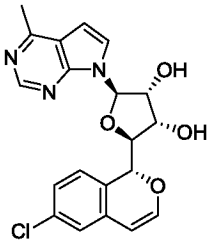
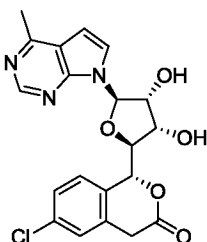
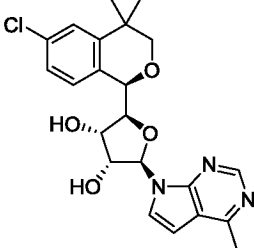
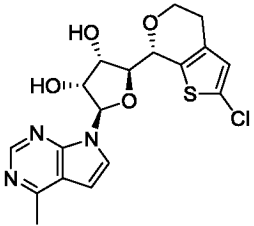
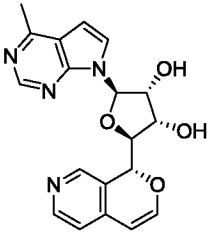
Пример	Структуры	Молекулярная масса	Химические названия
23		423,8008	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-5-хлор-3,3-дифтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
24		415,874	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-5-хлор-3,3-диметил-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
25		403,881	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-5-хлор-1,3-дигидробензо[с]тиофен-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
26		435,879	(R)-5-хлор-1-((2S,3S,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-2-ил)-1,3-дигидробензо[с]тиофен-2,2-диоксид

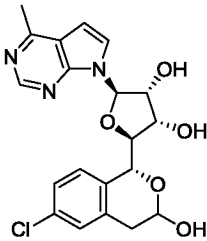
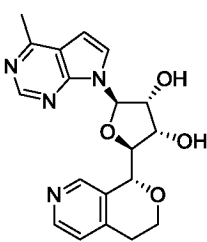
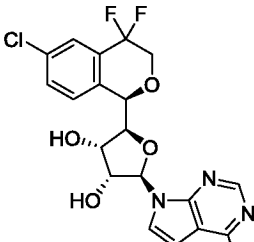
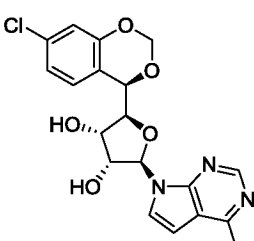
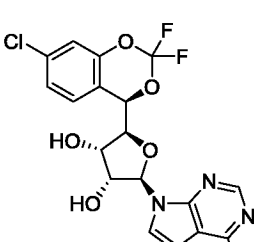
Пример	Структуры	Молекулярная масса	Химические названия
27		437,3752	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-5-(трифторметокси)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
28		439,3666	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-фтор-5-(трифторметил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
29		455,3656	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-фтор-5-(трифторметокси)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
30		400,863	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-5-хлор-2-метилизоиндолин-1-ил)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
31		414,846	(R)-6-хлор-3-((2R,3S,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-2-

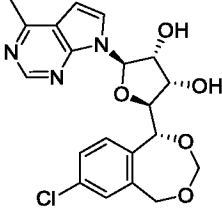
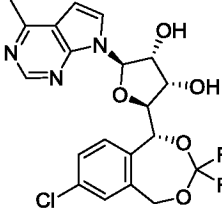
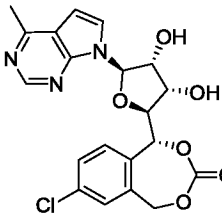
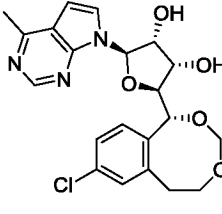
Пример	Структуры	Молекулярная масса	Химические названия
			ил)-2-метилизондолин-1-он
32		354,366	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]пиридин-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
33		388,808	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлор-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]пиридин-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
34		360,388	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-4,6-дигидрофуоро[3,4-д]тиазол-4-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
35		394,83	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-2-хлор-4,6-дигидрофуоро[3,4-д]тиазол-4-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол

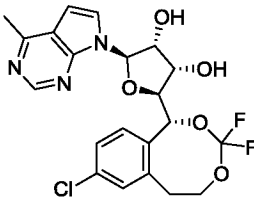
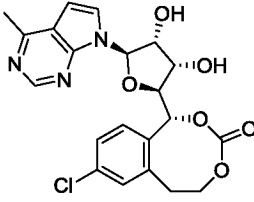
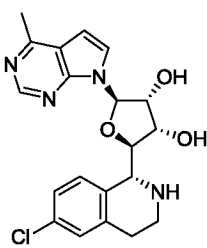
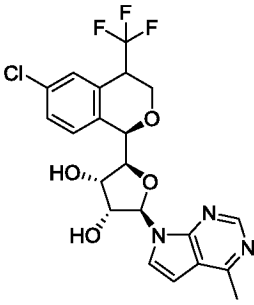
Пример	Структуры	Молекулярная масса	Химические названия
36		359,4	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-4,6-дигидротиено[2,3-с]фуран-4-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
37		393,842	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-2-хлор-4,6-дигидротиено[2,3-с]фуран-4-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
38		343,343	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-4,6-дигидро-1Н-фуоро[3,4-с]пиразол-4-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
39		357,37	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-2-метил-2,6-дигидро-4Н-фуоро[3,4-с]пиразол-4-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
40		386,84	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-5-хлоризоиндолин-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол

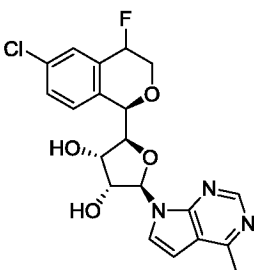
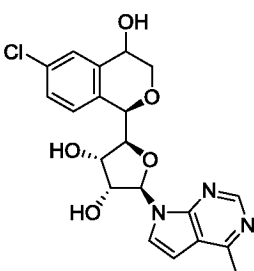
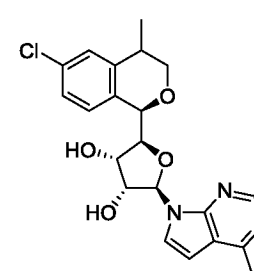
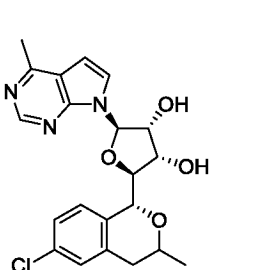
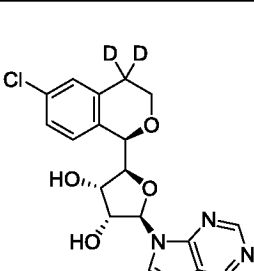
Пример	Структуры	Молекулярная масса	Химические названия
			ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
41		400,82	(R)-6-хлор-3-((2R,3S,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-2-ил)изоиндолин-1-он
42		432,86	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((1R)-6-хлор-3-метоксиизохроман-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
43		418,83	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((1R)-6-хлор-3-гидроксиизохроман-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
44		431,87	(2S,3S,4R,5R)-2-((1R)-6-хлор-3-метоксиизохроман-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол

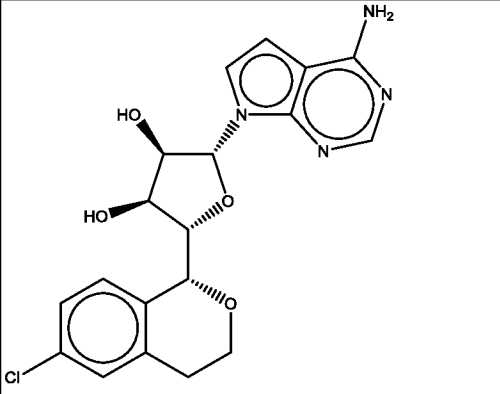
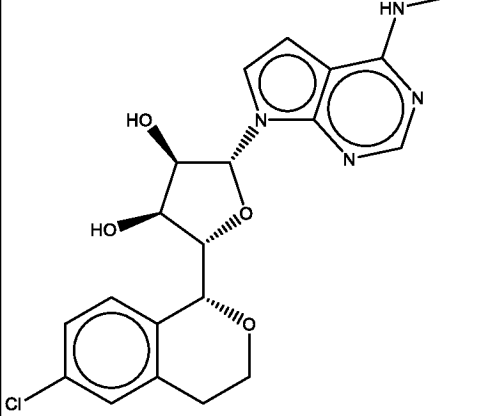
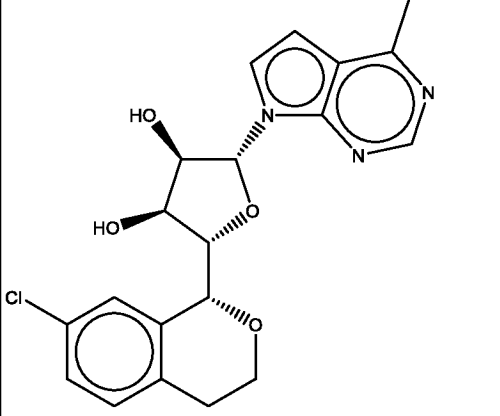
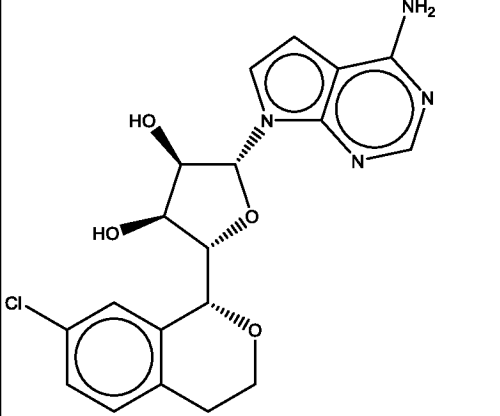
Пример	Структуры	Молекулярная масса	Химические названия
45		399,83	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлор-1H-изохромен-1-ил)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
46		415,83	(R)-6-хлор-1-((2S,3S,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-2-ил)изохроман-3-он
47		429,90	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлор-4,4-диметилизохроман-1-ил)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
48		407,87	(2S,3S,4R,5R)-2-((S)-2-хлор-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-c]пиран-7-ил)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
49		366,38	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-1H-пирано[3,4-c]пиридин-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол

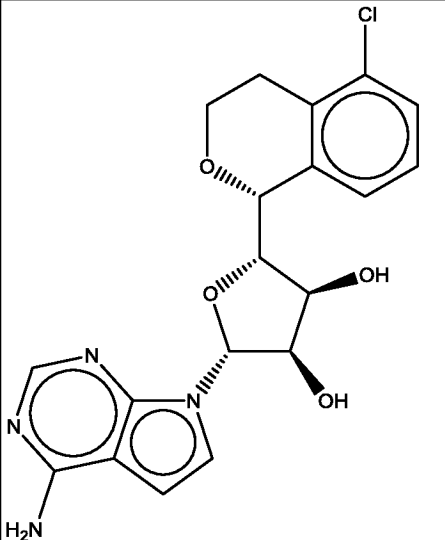
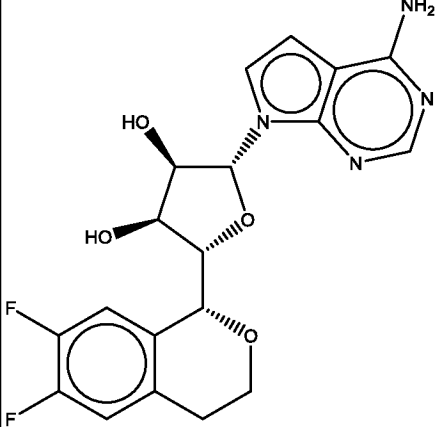
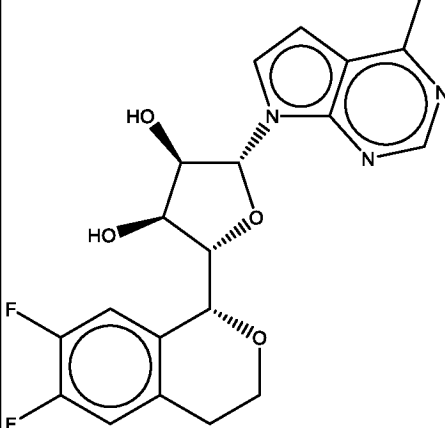
Пример	Структуры	Молекулярная масса	Химические названия
50		417,85	(2S,3S,4R,5R)-2-((1R)-6-хлор-3-гидроксиизохроман-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
51		368,39	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-3,4-дигидро-1Н-пирано[3,4-с]пиридин-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
52		437,83	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлор-4,4-дифторизохроман-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
53		403,82	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-7-хлор-4Н-бензо[d][1,3]диоксин-4-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
54		439,80	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-7-хлор-2,2-дифтор-4Н-бензо[d][1,3]диоксин-4-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол

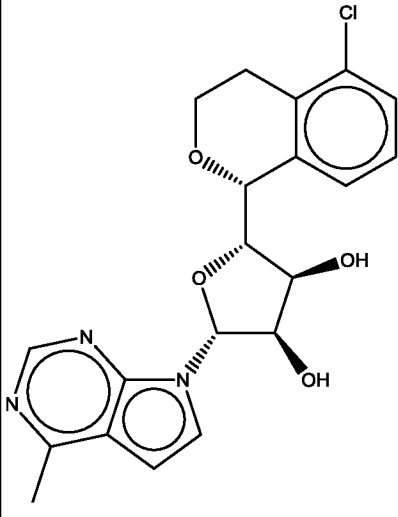
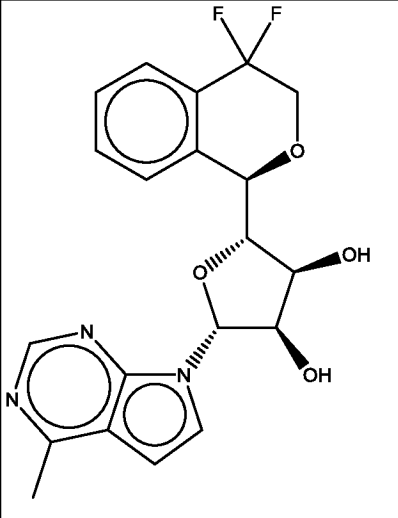
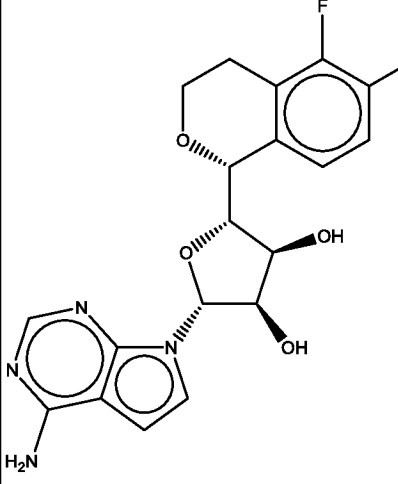
Пример	Структуры	Молекулярная масса	Химические названия
55		417,85	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-7-хлор-1,5-дигидробензо[е][1,3]диоксепин-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
56		453,83	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-7-хлор-3,3-дифтор-1,5-дигидробензо[е][1,3]диоксепин-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
57		431,83	(R)-7-хлор-1-((2S,3S,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-2-ил)-1,5-дигидробензо[е][1,3]диоксепин-3-он
58		431,87	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-8-хлор-5,6-дигидро-1Н-бензо[е][1,3]диоксоцин-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол

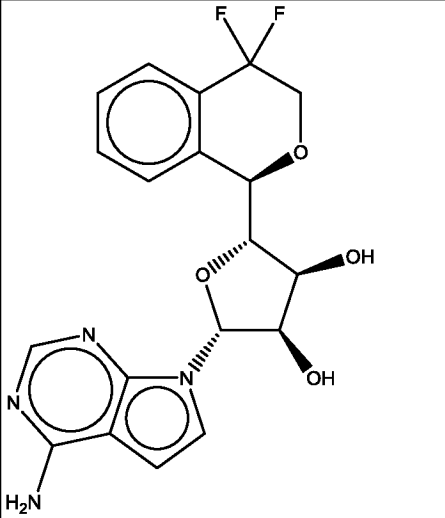
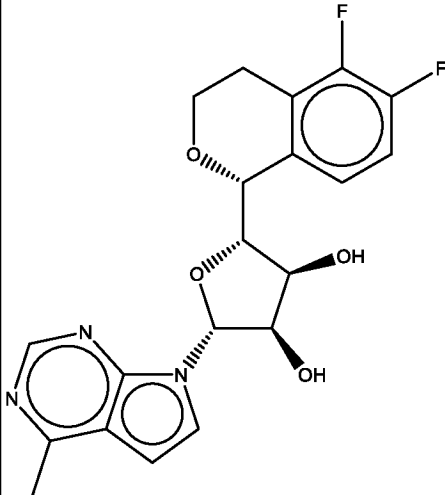
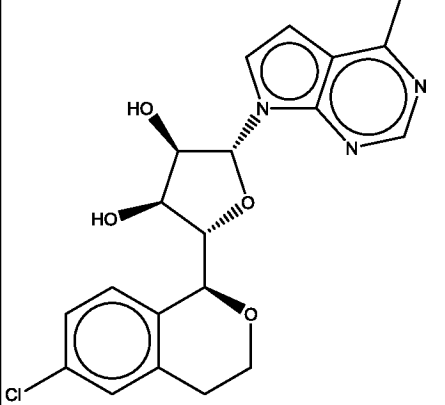
Пример	Структуры	Молекулярная масса	Химические названия
59		467,85	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-8-хлор-3,3-дифтор-5,6-дигидро-1H-бензо[e][1,3]диоксоцин-1-ил)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
60		445,86	(R)-8-хлор-1-((2S,3S,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-2-ил)-5,6-дигидро-1H-бензо[e][1,3]диоксоцин-3-он
61		400,86	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
62		469,85	(2S,3S,4R,5R)-2-((1R)-6-хлор-4-(трифторметил)изохроман-1-ил)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол

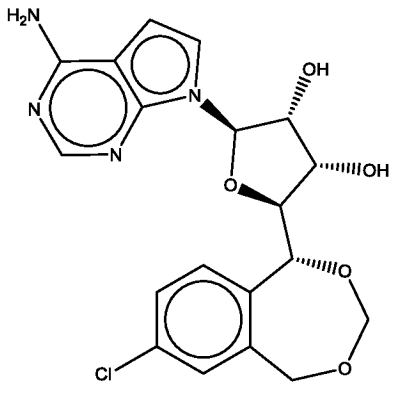
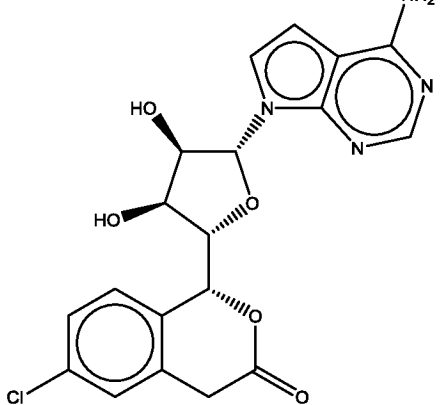
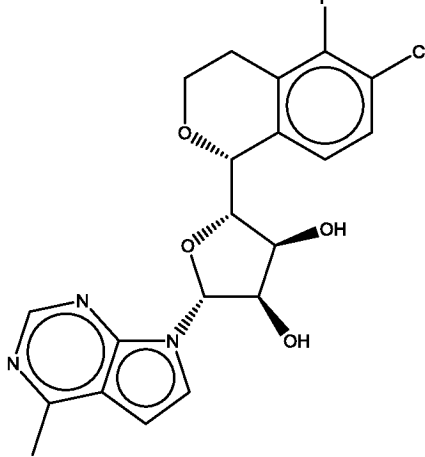
Пример	Структуры	Молекулярная масса	Химические названия
63		419,84	(2S,3S,4R,5R)-2-((1R)-6-хлор-4-фторизохроман-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
64		417,85	(2S,3S,4R,5R)-2-((1R)-6-хлор-4-гидроксиизохроман-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
65		415,87	(2S,3S,4R,5R)-2-((1R)-6-хлор-4-метилизохроман-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
66		415,87	(2S,3S,4R,5R)-2-((1R)-6-хлор-3-метилизохроман-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
67		403,86	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлоризохроман-1-ил-4,4-d2)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол

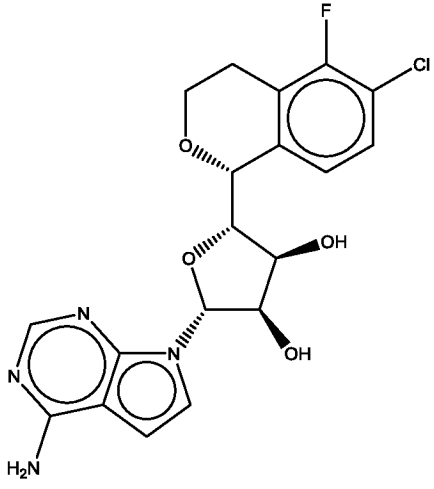
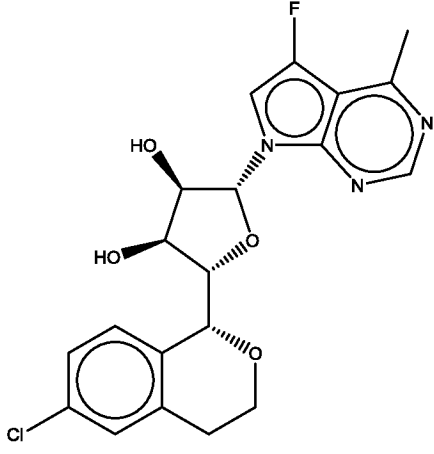
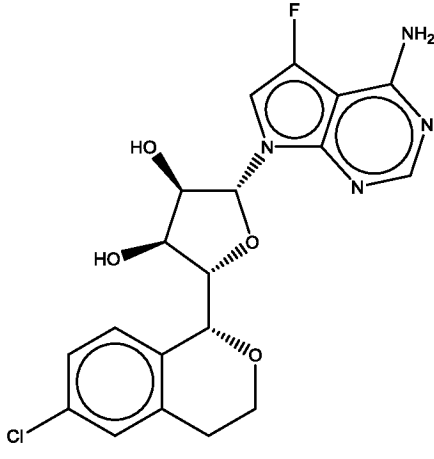
Пример	Структуры	Молекулярная масса	Химические названия
68		402,84	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-6-хлоризохроман-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
69		416,86	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлоризохроман-1-ил)-5-(4-(метиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
70		401,85	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-7-хлоризохроман-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
71		402,84	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-7-хлоризохроман-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол

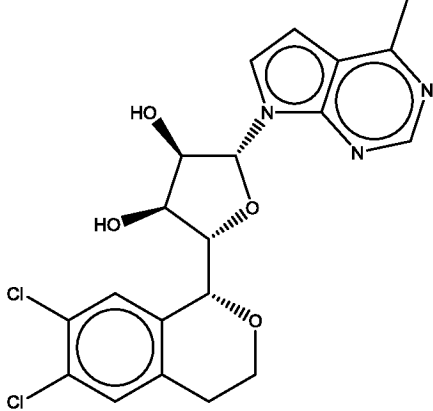
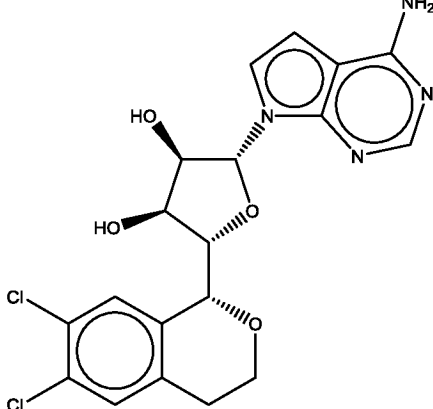
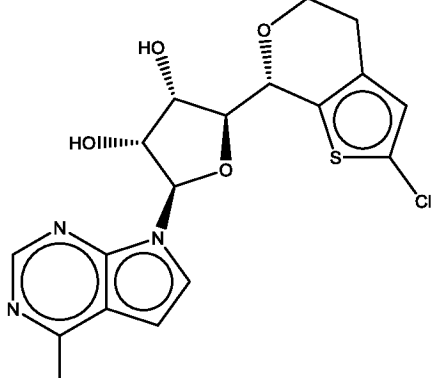
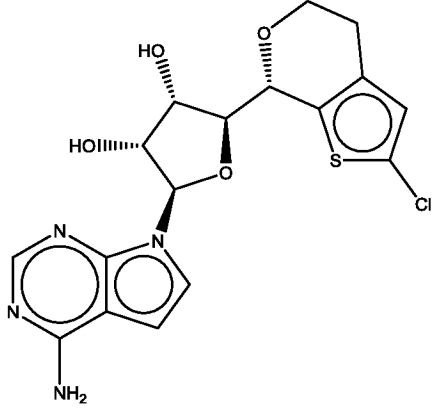
Пример	Структуры	Молекулярная масса	Химические названия
72		402,84	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-5-хлоризохроман-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
73		404,37	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-6,7-дифторизохроман-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
74		403,39	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6,7-дифторизохроман-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол

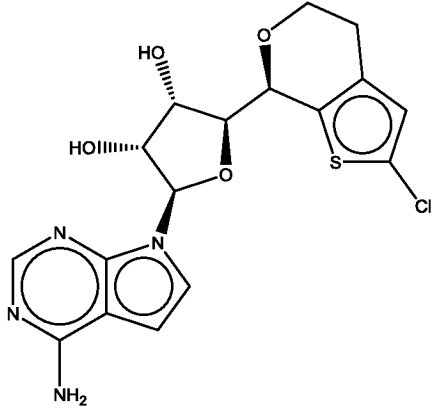
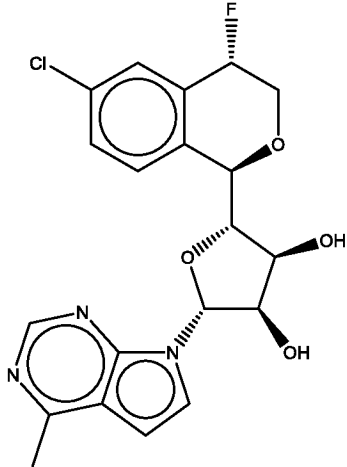
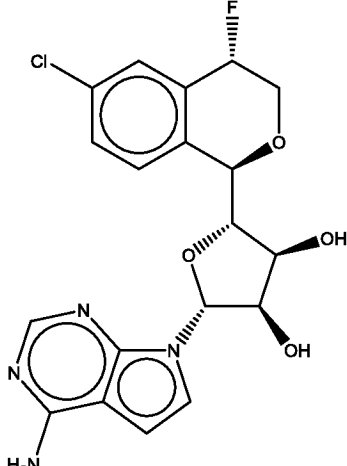
Пример	Структуры	Молекулярная масса	Химические названия
75		401,85	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-5-хлоризохроман-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
76		403,39	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-4,4-дифторизохроман-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
77		404,37	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-5,6-дифторизохроман-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол

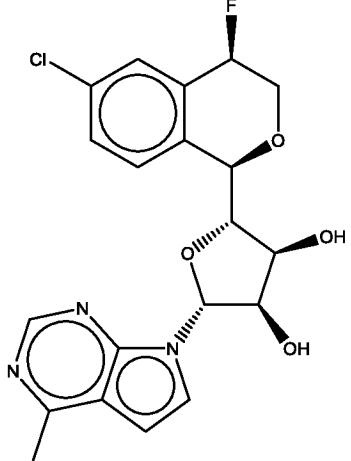
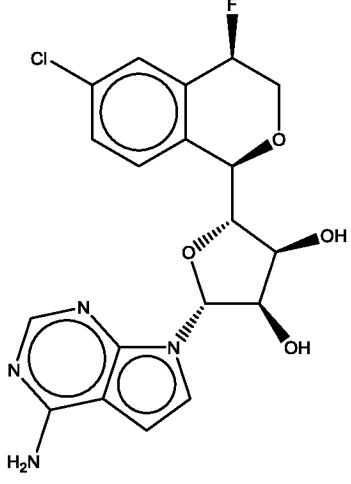
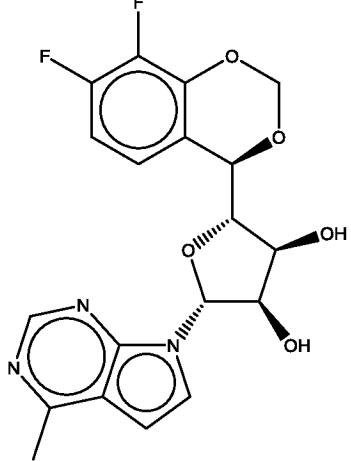
Пример	Структуры	Молекулярная масса	Химические названия
78	 <p>The structure shows a central tetrahydrofuran ring with hydroxyl groups at positions 3 and 4. At position 5, it is linked to a 4,4-difluoro-2,3-dihydrochroman ring. At position 2, it is linked to a 4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl group.</p>	404,37	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-4,4-дифторизохроман-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
79	 <p>The structure shows a central tetrahydrofuran ring with hydroxyl groups at positions 3 and 4. At position 5, it is linked to a 5,6-difluoro-2,3-dihydrochroman ring. At position 2, it is linked to a 4-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl group.</p>	403,39	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-5,6-дифторизохроман-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
80	 <p>The structure shows a central tetrahydrofuran ring with hydroxyl groups at positions 3 and 4. At position 5, it is linked to a 6-chloro-2,3-dihydrochroman ring. At position 2, it is linked to a 4-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl group.</p>	401,85	(2S,3S,4R,5R)-2-((S)-6-хлоризохроман-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол

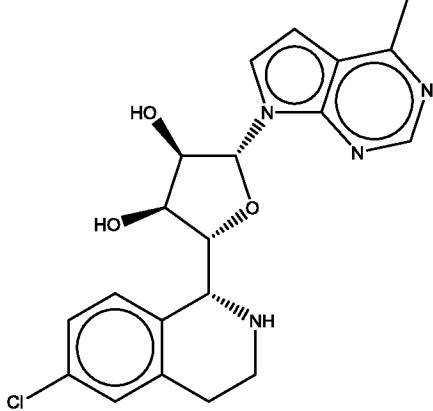
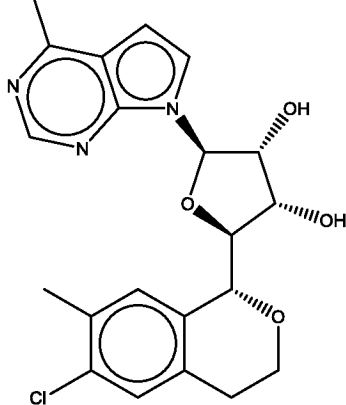
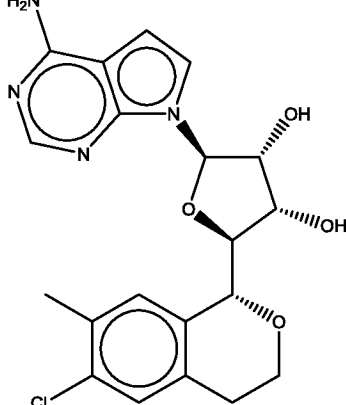
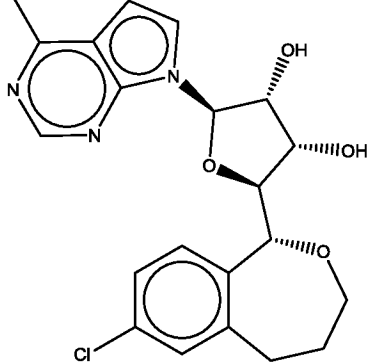
Пример	Структуры	Молекулярная масса	Химические названия
81		418,83	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-7-хлор-1,5-дигидробензо[е][1,3]диоксепин-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
82		416,82	(R)-1-((2S,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)-6-хлоризохроман-3-он
83		419,84	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлор-5-фторизохроман-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол

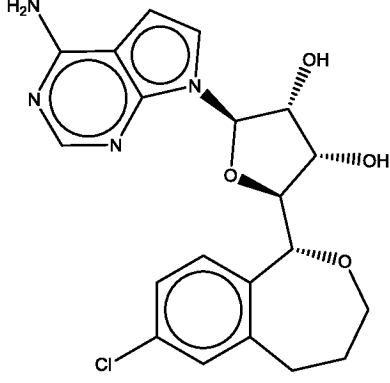
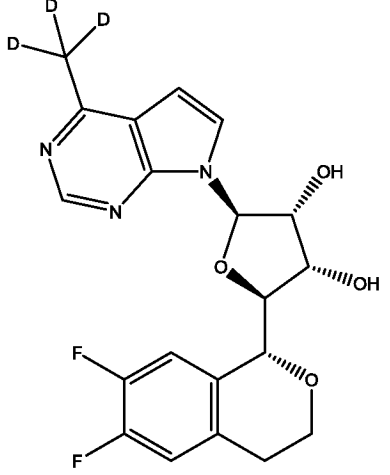
Пример	Структуры	Молекулярная масса	Химические названия
84		420,83	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-6-хлор-5-фторизохроман-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
85		419,84	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлоризохроман-1-ил)-5-(5-фтор-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
86		420,83	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-6-хлоризохроман-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол

Пример	Структуры	Молекулярная масса	Химические названия
87		436,29	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6,7-дихлоризохроман-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
88		437,28	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-6,7-дихлоризохроман-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
89		408,88	(2S,3S,4R,5R)-2-((S)-2-хлор-4,7-дигидро-5Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
90		409,87	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((S)-2-хлор-4,7-дигидро-5Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол

Пример	Структуры	Молекулярная масса	Химические названия
91		409,87	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-2-хлор-4,7-дигидро-5Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
92		419,84	(2S,3S,4R,5R)-2-((1R,4S)-6-хлор-4-фторизохроман-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
93		420,83	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R,4S)-6-хлор-4-фторизохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол

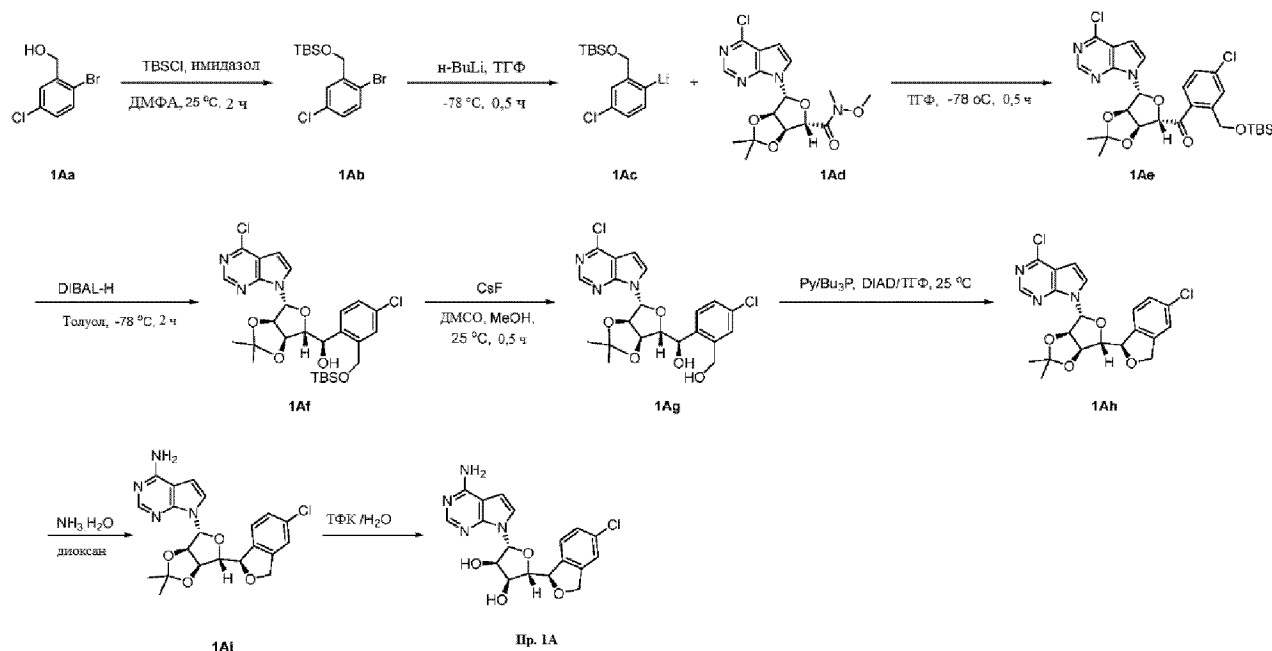
Пример	Структуры	Молекулярная масса	Химические названия
94		419,84	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R,4R)-6-хлор-4-фторизохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол
95		420,83	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((1R,4R)-6-хлор-4-фторизохроман-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
97		405,36	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-7,8-дифтор-4H-бензо[d][1,3]диоксин-4-ил)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол

Пример	Структуры	Молекулярная масса	Химические названия
98		400,86	(2R,3S,4R,5R)-2-[(1R)-6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
99		415,87	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлор-7-метилизохроман-1-ил)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
100		416,86	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-6-хлор-7-метилизохроман-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
101		415,87	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-7-хлор-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол

Пример	Структуры	Молекулярная масса	Химические названия
102		416,86	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-6H-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-7-хлор-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
103		406,4	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6,7-дифторизохроман-1-ил)-5-(4-(метил-d3)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол

Экспериментальные процедуры

Пример 1А. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (Пример 1А)



Стадия 1. Синтез (2-бром-5-хлорфенил)метокси-*трет*-бутил-диметил-силана (1АВ)

[00298] К раствору (2-бром-5-хлорфенил)метанола (1Аа, 5,0 г, 22,58 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли TBSCl (10,21 г, 67,73 ммоль) и имидазол (3073,9 мг, 45,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часов. ТСХ (ПЭ:ЭА = 10: 1, $R_f = 0,8$) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и смесь экстрагировали ЭА (50 мл \times 3), затем органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл \times 3), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (размер 100-200 меш, ПЭ:ЭА = от 200:1 до 100:1) с получением (2-бром-5-хлорфенил)метокси-*трет*-бутил-диметилсилана (5,0 г, 14,9 ммоль, выход 66%) в виде бесцветного масла.

Стадия 2. Синтез [(3aR,4R,6S, 6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a, 4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]-[2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-4-хлорфенил]метанон (1Ае)

[00299] К раствору (2-бром-5-хлорфенил)метокси-трет-бутилдиметилсилана (**1Ab**, 4,3 г, 12,80 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли бутиллитий (0,6 г, 9,10 ммоль) при температуре -78 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при -78 °С в течение 10 минут с получением **1Ac**. Добавляли раствор (3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-N-метокси-N,2,2-триметил-3а, 4, добавляли 6, 6а-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-карбоксамид (**1Ad**, 1,4 г, 3,70 ммоль) в ТГФ (50 мл). Смесь перемешивали при -78 °С в течение 30 минут. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl (50 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл x 3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, получая сырой продукт, который очищали хроматографией на колонке с силикагелем (размер 100-200 меш, ПЭ:ЭА = от 20:1 до 10:1) с получением [(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]-[2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-4-хлорфенил]метанола (**1Ae**, 1,3 г, 2, 20 ммоль, выход 61,4%) в виде бледно-желтого масла. ЖХМС [M+N]: 578,2.

Стадия 3. Синтез (R)-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]-[2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-4-хлорфенил]метанол (**1Af**)

[00300] К раствору [(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]-[2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-4-хлорфенил]метанола (**1Ae**, 50 мг, 0,11 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли гидрид диизобутилалюминия (24,6 мг, 0,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 0,5 ч в атмосфере N₂. ТСХ (ПЭ:ЭА = 3:1, R_f = 0,3) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь промывали водой (10 мл x 3) насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали хроматографией на колонке с силикагелем (размер 100-200 меш, ПЭ:ЭА = от 10:1 до 5:1) с получением (R)-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]-[2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-4-хлорфенил]метанола (**1Af**, 50 мг, 0,10 ммоль, выход 99,7%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

Стадия 4. Синтез (R)-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]-[4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил]метанола (**1Ag**)

[00301] К раствору (R)-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]-[2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-4-хлорфенил]метанола (**1Af**, 50 мг, 0,10 ммоль) в ДМСО (12 мл) и метаноле (0,2 мл), добавляли CsF (39,3 мг, 0,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 часа. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь фильтровали и очищали обращенно-фазовой комбифлэш-хроматографией, элюируя CH₃CN в H₂O (нейтральные условия) от 10% до 55% с получением (R)-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]-[4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил]метанола (**1Ag**, 30 мг, 0,1 ммоль, выход 71,7%) в виде бледно-желтого масла. ЖХМС [M+H]: 466,1.

Стадия 5. Синтез 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[(1R)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]-4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидина (**1Ah**)

[00302] К раствору (R)-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]-[4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил]метанола (100,0 мг, 0,21 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли пиридин (0,02 мл, 0,21 ммоль) при 25 °С, добавляли трибутилфосфин (0,1 мл, 0,42 ммоль), и затем DIAD (0,1 мл, 0,52 ммоль) при 25 °С. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в атмосфере N₂ в течение 4 часов. ТСХ (ПЭ: ЭА = 1:1, R_f = 0,4) показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали хроматографией на колонке с силикагелем (размер 100-200 меш, ПЭ:ЭА = от 10:1 до 1:1) с получением 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[(1R)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]-4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидина (**1Ah**, 80,0 мг, 0,2 ммоль, выход 83,2%) в виде бледно-желтого масла.

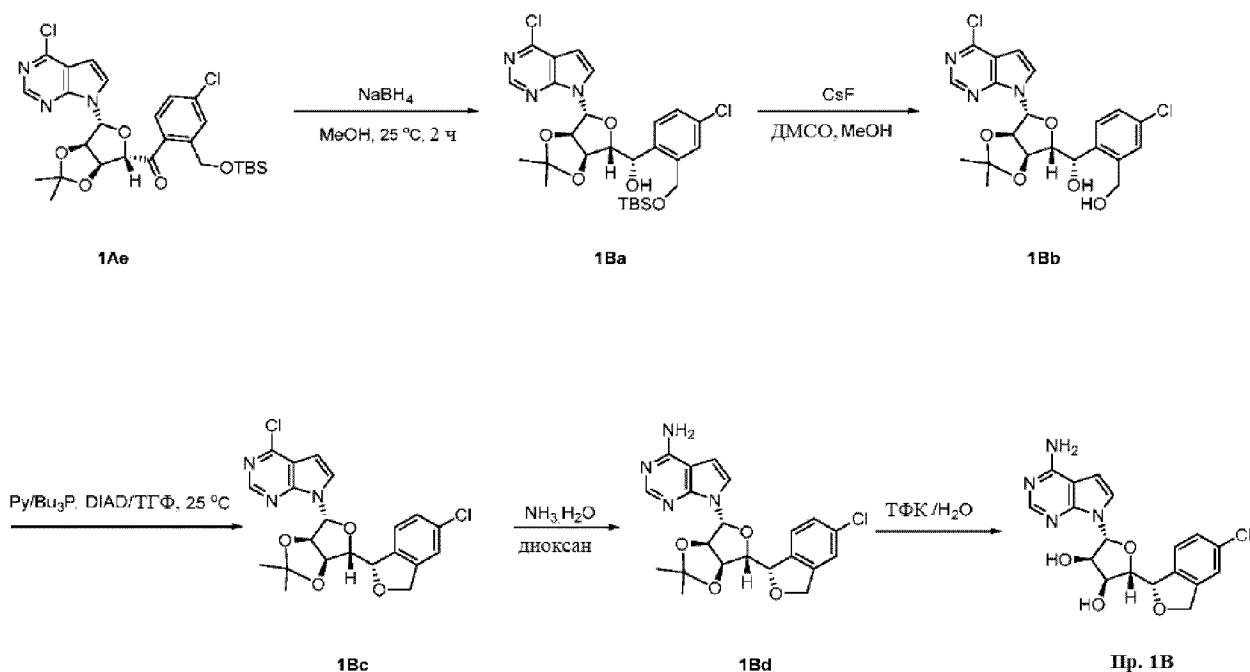
Стадия 6. Синтез 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[(1R)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**1Ai**)

[00303] Раствор 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[(1R)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]-4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидина (**1Ah**, 80,0 мг, 0,2 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3 мл, 77,9 ммоль) перемешивали при 120 °С в течение 16 часов в автоклаве. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали в вакууме, получая сырой продукт, который очищали обращенно-фазовой комбифлэш-хроматографией, элюируя CH_3CN в H_2O (нейтральные условия) от 10% до 95% с получением 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[(1R)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (**1Ai**, 45,0 мг, 0,11 ммоль, выход 58,8%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H]: 429,1.

Стадия 7. Синтез (Пример 1A)

[00304] Раствор 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[(1R)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (**1Ai**, 45,0 мг, 0,10 ммоль) в воде (3 мл) и ТФК (3 мл, 33,30 ммоль) перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, (0,1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), элюируя CH_3CN в H_2O от 10% до 95% с получением (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**Пример 1A**, 6,0 мг, 0,02 ммоль, выход 14,5%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]: 389,1. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,06 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,34-7,35 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,29-7,32 (м, 1H), 7,22-7,24 (м, 1H), 7,03 (с, 2H), 6,64 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6,14-6,16 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,34-5,36 (м, 1H), 5,27-5,28 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 5,19-5,20 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 5,04-5,12 (м, 2H), 4,51-4,56 (м, 1H), 4,05-4,06 (м, 1H), 3,93-3,95 (м, 1H). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$): δ 8,07 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,34-7,35 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,30-7,33 (м, 1H), 7,23-7,25 (м, 1H), 6,65-6,66 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6,14-6,16 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,35-5,36 (м, 1H), 5,08-5,10 (м, 2H), 4,51-4,54 (м, 1H), 4,07-4,09 (м, 1H), 3,93-3,94 (м, 1H).

Пример 1В. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((S)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (Пример 1В)



Стадия 1. Синтез (1Ва)

[00305] К раствору [(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]-[2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-4-хлорфенил]метанона (**1Ae**, 630 мг, 1, 10 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли NaBH₄ (82,4 мг, 2,20 ммоль), и смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. ТСХ (ПЭ:ЭА = 1: 1, R_f = 0,4) показала, что исходный материал израсходован. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl (50 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл x 3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, получая сырой продукт, который очищали хроматографией на колонке с силикагелем (размер 100-200 меш, ПЭ:ЭА = от 10:1 до 5: 1) с получением (R)-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]-[2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-4-хлорфенил]метанола (**1Af**, 10,0 мг, 0,02 ммоль, выход 1,6%) и (S)-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]-[2-[[трет-

бутил(диметил)силил]оксиметил]-4-хлорфенил]метанола (**1Ba**), 520 мг, 0,9 ммоль, выход 82,3%) в виде бледно-желтого масла.

Стадия 2. Синтез (S)-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]-[4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил]метанола (**1Bb**)

[00306] К раствору (S)-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]-[2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-4-хлорфенил]метанола (**1Ba**, 520 мг, 0,90 ммоль) в ДМСО (5 мл) и метаноле (0,1 мл), добавляли CsF (408,2 мг, 2,70 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь фильтровали и очищали обращенно-фазовой комбифлэш-хроматографией, элюируя CH₃CN в H₂O (нейтральные условия) от 10% до 95% с получением (S)-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]-[4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил]метанола (**1Bb**, 300 мг, 0,64 ммоль, выход 71,8%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]: 466,1.

Стадия 3. Синтез 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[(1S)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]-4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидина (**1Bc**)

[00307] К раствору (S)-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]-[4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил]метанола (**1Bb**, 250 мг, 0,5 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли пиридин (0,04 мл, 0,50 ммоль), трибутилфосфин (0,3 мл, 1,10 ммоль) и DIAD (0,2 мл, 1,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часов. ТСХ (ПЭ: ЭА = 3:1, R_f = 0,4) показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на колонке с силикагелем (размер 100-200 меш, ПЭ:ЭА = от 50: 1 до 20: 1) с получением 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[(1S)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3] диоксол-4-ил]-4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидина (**1Bc**, 180,0 мг, 0,4 ммоль, выход 74,9%) в виде белого твердого вещества.

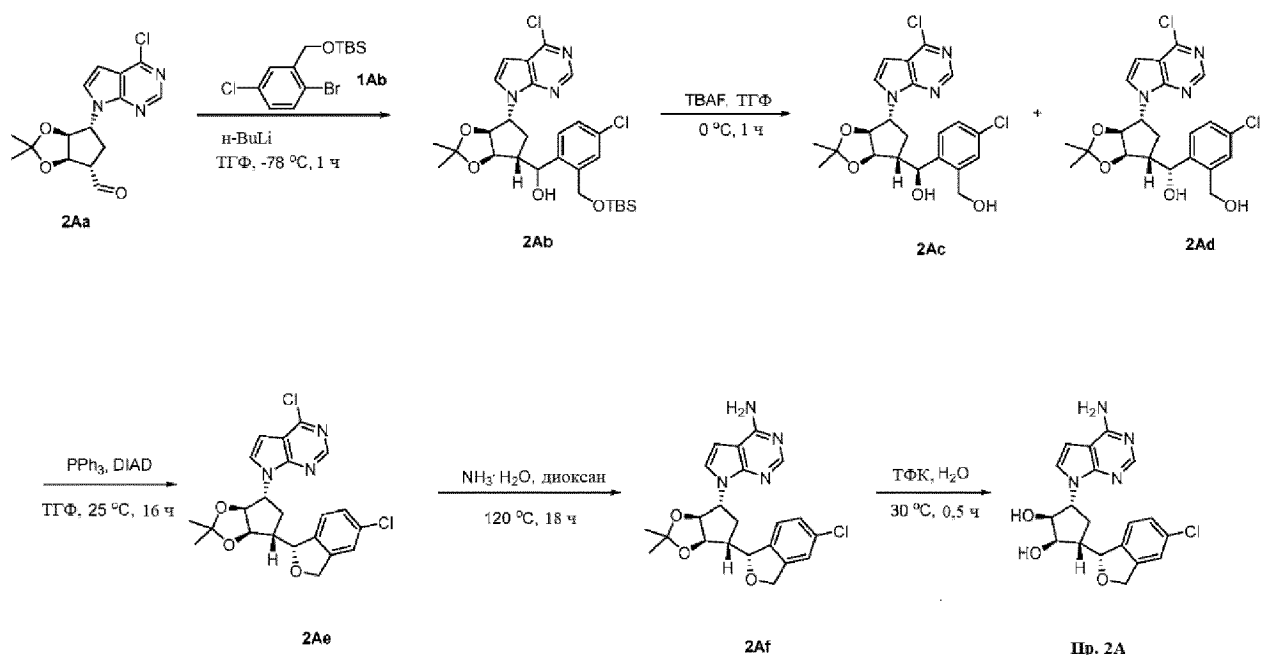
Стадия 4. Синтез 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[(1S)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**1Bd**)

[00308] К раствору 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[(1S)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]-4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидина (**1Bc**, 180 мг, 0,40 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли NH₃·H₂O (5 мл, 129,81 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часов в автоклаве. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали в вакууме, получая сырой продукт, который очищали обращенно-фазовой комбифлэш-хроматографией, элюируя CH₃CN в H₂O (нейтральные условия) от 10% до 90% с получением 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[(1S)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**1Bd**, 140 мг, 0,32 ммоль, выход 81,3%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]: 429,1.

Стадия 5. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1S)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол гидрохлорида (**Пр. 1B**)

[00309] Раствор 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[(1S)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**1Bd**, 180 мг, 0,40 ммоль) в воде (5 мл) и ТФК (5 мл, 67,31 ммоль) перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, (0,1% NH₃·H₂O), элюируя CH₃CN в H₂O от 10% до 95% и добавляли 1 мл HCl (1 M), и лиофилизировали с получением (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1S)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол гидрохлорида (**Пр. 1B**, 45,1 мг, 0,10 ммоль, 25,1% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС [M+H]: 389,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13,89 (с, 1H), 9,45 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,54-7,55 (д, *J* = 3,6 Гц, 1H), 7,30-7,39 (м, 3 H), 7,01-7,02 (д, *J* = 3,6 Гц, 1H), 6,08-6,09 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 5,39 (с, 1H), 4,97-5,05 (м, 2 H), 4,32-4,38 (м, 3 H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆+D₂O): δ 8,37 (с, 1H), 7,55-7,56 (д, *J* = 3,6 Гц, 1H), 7,37-7,39 (м, 1H), 7,30-7,33 (м, 2 H), 7,01-7,02 (д, *J* = 3,6 Гц, 1H), 6,08-6,10 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,39 (с, 1H), 5,00-5,05 (м, 2 H), 4,32-4,39 (м, 3 H).

Пример 2А. Синтез (1R,2S,3R,5S)-3-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)циклопентан-1,2-диола (Пр. 2А)



Стадия 1. Синтез [(3aS,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-4,5,6,6a-тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил]-[2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-4-хлорфенил]метанола (**2Ab**)

[00310] К раствору (2-бром-5-хлорфенил)метокси-трет-бутилдиметилсилана (**1Ab**, 1826,0 мг, 5,44 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли бутиллитий (2,8 мл, 5,44 ммоль) при -78 °С. Реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 0,5 часов. Затем, к смеси добавляли (3aS,4R,6S,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-4,5,6,6a-тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-6-карбальдегид (**2Aa**, 1750 мг, 5,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 1 часа. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили H₂O (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (60 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (ПЭ:ЭА = 3 : 1) с получением [(3aS,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-4,5,6,6a-тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил]-[2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-4-хлорфенил]метанола (**2Ab**, 360,0 мг, 0,62 ммоль, 11,4 % выход). ЖХМС [M+H]: 578,2.

Стадия 2. Синтез (**2Ac**) и (**2Ad**)

[00311] К раствору [(3aS,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-4,5,6,6a-тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил]-[2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-4-хлорфенил]метанола (**2Ab**, 360 мг, 0,62 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли ТВАФ (0,62 мл, 1 н в ТГФ, 0,62 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. ЖХМС показала, что реакция завершилась. К смеси добавляли этилацетат (50 мл), который промывали H₂O (20 мл X 3) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью преп-ТСХ (ПЭ:ЭА = 3: 1) с получением (S)-[(3aS,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-4,5,6,6a-тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил]-[4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил]метанола (**2Ac**, 42,0 мг, 0,09 ммоль, 14,5 % выход) и (R)-[(3aS,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-4,5,6,6a-тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил]-[4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил]метанола (**2Ad**, 55,0 мг, 0,12 ммоль, 19,0 % выход). ЖХМС [M+H]: 464,1.

Стадия 3. Синтез 7-[(3aS,4R,6R,6aR)-6-[(1R)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-4,5,6,6a-тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]-4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидина (**2Ae**)

[00312] К раствору (R)-[(3aS,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-4,5,6,6a-тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил]-[4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил]метанола (**2Ad**, 100 мг, 0,22 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли PPh₃ (56,5 мг, 0,22 ммоль), затем добавляли DIAD (0,04 мл, 0,22 ммоль), смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью преп-ТСХ (ПЭ:ЭА = 3 : 1) с получением 7-[(3aS,4R,6R,6aR)-6-[(1R)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-4,5,6,6a-тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]-4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидина (**2Ae**, 70 мг, 0,16 ммоль, 72,8% выход). ЖХМС [M+H]: 446,2.

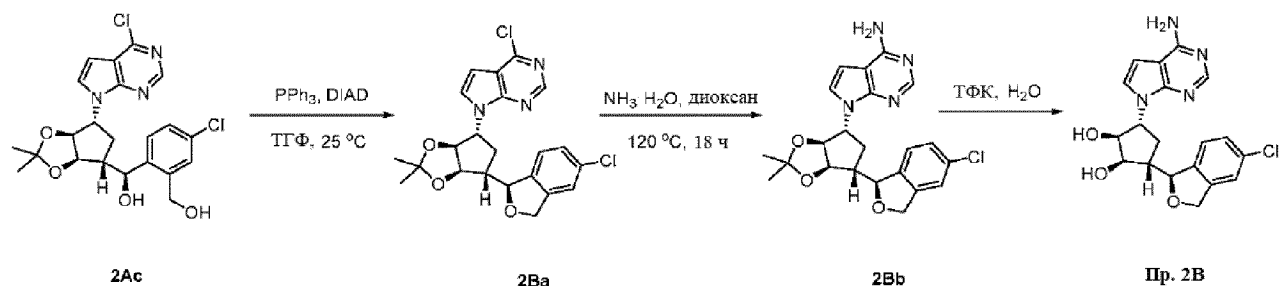
Стадия 4. Синтез 7-[(3aS,4R,6R,6aR)-6-[(1R)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-4,5,6,6a-тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (**2Af**)

[00313] К раствору 7-[(3aS,4R,6R,6aR)-6-[(1R)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-4,5,6,6a-тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]-4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидина (**2Ae**, 90 мг, 0,20 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли гидроксид аммония (3 мл, 0,60 ммоль), затем смесь герметично закрывали и перемешивали при 120 °С в течение 16 часов. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, добавляли этилацетат (100 мл), и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (60 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме с получением 7-[(3aS,4R,6R,6aR)-6-[(1R)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-4,5,6,6a-тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**2Af**, 90 мг, 0,18 ммоль, 92,0 % выход). ЖХМС [M+H]: 427,1.

Стадия 5. Синтез (1R,2S,3R,5S)-3-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]циклопентан-1,2-диола (**Пр. 2A**)

[00314] К раствору 7-[(3aS,4R,6R,6aR)-6-[(1R)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-4,5,6,6a-тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**2Af**, 70 мг, 0,16 ммоль) в воде (2 мл) добавляли ТФК (0,9 мл, 11,45 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 30 °С в течение 0,5 часа. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя CH₃CN в H₂O (0,1% NH₄OH) от 5% до 95% с получением (1R,2S,3R,5S)-3-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]циклопентан-1,2-диола (**Пр. 2A**, 30 мг, 0,08 ммоль, 47% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]: 387,3. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆+D₂O): δ 8,00 (с, 1H), 7,31-7,37 (м, 3H), 7,15-7,16 (м, 1H), 6,52-6,53 (м, 1H), 5,41-5,42 (м, 1H), 5,10-5,14 (м, 1H), 4,99-5,03 (м, 1H), 4,78-4,85 (м, 1H), 4,18-4,21 (м, 1H), 4,04-4,06 (м, 1H), 2,47-2,50 (м, 1H), 1,71-1,79 (м, 1H), 1,33-1,40 (м, 1H).

Пример 2B. Синтез (1R,2S,3R,5S)-3-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((S)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)циклопентан-1,2-диола (**Пр. 2B**)



Стадия 1. Синтез 7-[(3aS,4R,6R,6aR)-6-[(1R)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-4,5,6,6a-тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]-4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидина (**2Ba**)

[00315] К раствору (S)-[(3aS,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-4,5,6,6a-тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил]-[4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил]метанола (**2Ac**, 90 мг, 0,19 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли PPh_3 (101,7 мг, 0,39 ммоль) и DIAD (0,11 мл, 0,39 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часов в атмосфере N_2 . ТСХ (ПЭ:ЭА = 3:1, $R_f = 0,4$) показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью преп-ТСХ (ПЭ:ЭА = 3 : 1) с получением 7-[(3aS,4R,6R,6aR)-6-[(1R)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-4,5,6,6a-тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]-4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидина (**2Ba**, 70 мг, 0,16 ммоль, 80,9% выход). ЖХМС [M+H]: 446,2.

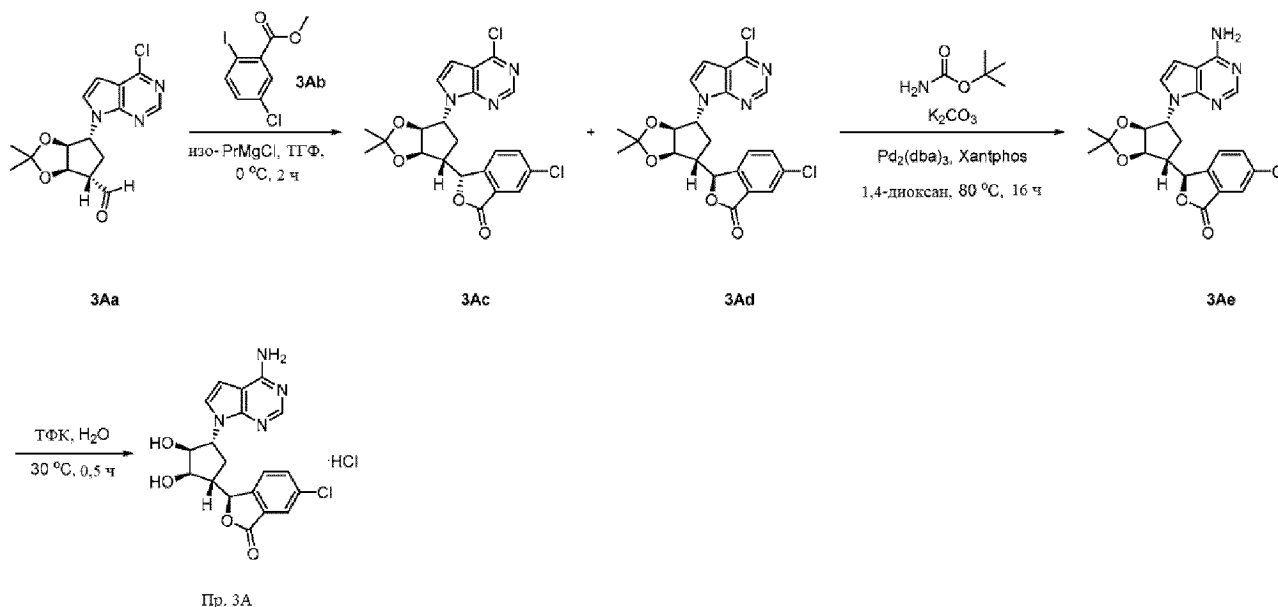
Стадия 2. Синтез 7-[(3aS,4R,6R,6aR)-6-[(1S)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран -1-ил]-2,2-диметил-4,5,6,6a-тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**2Bb**)

[00316] К раствору 7-[(3aS,4R,6R,6aR)-6-[(1S)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-4,5,6,6a-тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]-4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидина (**2Ba**, 70 мг, 0,16 ммоль) в 1,4-диоксане (3,5 мл) добавляли гидроксид аммония (3,5 мл, 0,47 ммоль). Смесь герметично закрывали и перемешивали при 120 °С в течение 16 часов. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали в вакууме с получением 7-[(3aS,4R,6R,6aR)-6-[(1S)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран -1-ил]-2,2-диметил-4,5,6,6a-тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**2Bb**, 60 мг, 0,09 ммоль, 59,2 % выход). ЖХМС [M+H]: 427,1.

Стадия 3. Синтез (1R,2S,3R,5S)-3-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1S)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]циклопентан-1,2-диола (**Пр. 2В**)

[00317] К раствору 7-[(3aS,4R,6R,6aR)-6-[(1S)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-4,5,6,6a-тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**2Вb**, 60 мг, 0,09 ммоль) в воде (2 мл) добавляли ТФК (1 мл, 13,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 30 °С в течение 0,5 часа. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% NH₃·H₂O), элюируя CH₃CN в H₂O от 10% до 95% с получением (1R,2S,3R,5S)-3-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1S)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]циклопентан-1,2-диола (**Пр. 2В**, 27 мг, 0,07 ммоль, 76,1% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]: 387,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d₆+D₂O): δ 8,03 (с, 1H), 7,41-7,42 (м, 1H), 7,34-7,36 (м, 2H), 7,21-7,22 (м, 1H), 6,57-6,58 (м, 1H), 5,21-5,22 (м, 1H), 4,97-5,07 (м, 2H), 4,86-4,91 (м, 1H), 4,16-4,191 (м, 1H), 3,65-3,66 (м, 1H), 2,38-2,43 (м, 1H), 2,25-2,32 (м, 1H), 1,75-1,83 (м, 1H).

Пример 3А. Синтез (S)-3-((1S,2R,3S,4R)-4-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,3-дигидроксициклопентил)-6-хлоризобензофуран-1(3H)-она (**Пр. 3А**)



Стадия 1. Синтез (3R)-3-[(3aS,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-4,5,6,6a-тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил]-6-хлор-3H-изобензофуран-1-она (**3Ac**) и (3S)-3-[(3aS,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло [2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-4,5,6,6a-тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил]-6-хлор-3H-изобензофуран-1-она (**3Ad**)

[00318] К раствору метил 5-хлор-2-йодбензоата (**3Ab**, 829,3 мг, 2,80 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли изопропилмагнийхлорид (2,2 мл, 2,80 ммоль) при -20 °С, и раствор перемешивали при -20 °С в течение 2 часов. К смеси добавляли (3aS,4R,6S,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-4,5,6,6а-тетрагидро-3аН-циклопента[d][1,3]диоксол-6-карбальдегид (**3Aa**, 900 мг, 2,80 ммоль) в ТГФ (10 мл) и перемешивали при 0 °С в течение 2 часов. ЖХМС показала, что реакция завершилась. В реакционную смесь добавляли H₂O (30 мл) и этилацетат (60 мл). Органический слой промывали H₂O (30 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (ПЭ:ЭА = 6 : 1) с получением (3R)-3-[(3aS,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-4,5,6,6а-тетрагидро-3аН-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил]-6-хлор-3Н-изобензофуран-1-она (**3Ac**, 330 мг, 0,72 ммоль, 25,6% выход) и (3S)-3-[(3aS,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло [2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-4,5,6,6а-тетрагидро-3аН-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил]-6-хлор-3Н-изобензофуран-1-она (**3Ad**, 270,0 мг, 0,59 ммоль, 21,0 % выход). ЖХМС [M+H]: 460,0.

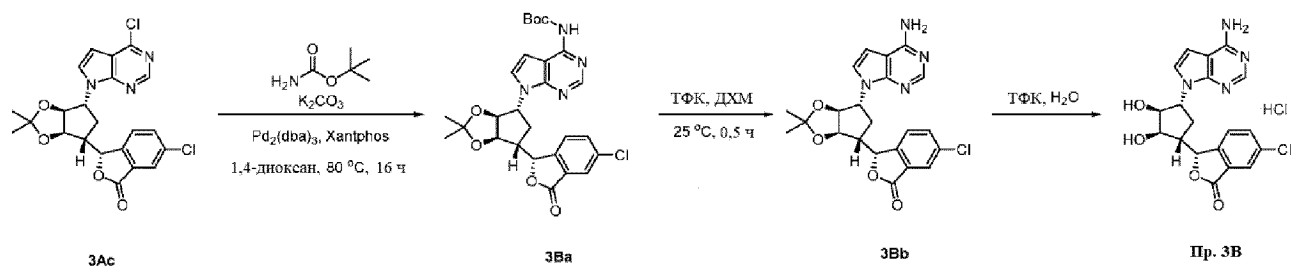
Стадия 2. Синтез (3S)-3-[(3aS,4R,6R,6aR)-4-(4-аминопирроло[2,3-d] пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-4,5,6,6а-тетрагидро-3аН-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил]-6-хлор-3Н-изобензофуран-1-она (**3Ae**)

[00319] К раствору (3S)-3-[(3aS,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-4,5,6,6а-тетрагидро-3аН-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил]-6-хлор-3Н-изобензофуран-1-она (**3Ad**, 170 мг, 0,37 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли трет-бутилкарбамат (86,5 мг, 0,74 ммоль), Хантphos (32,1 мг, 0,06 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (13,5 мг, 0,01 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч в атмосфере N₂. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (ДХМ : СН₃ОН = 30 : 1) с получением (3S)-3-[(3aS,4R,6R,6aR)-4-(4-аминопирроло[2,3-d] пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-4,5,6,6а-тетрагидро-3аН-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил]-6-хлор-3Н-изобензофуран-1-она (**3Ae**, 100 мг, 0,23 ммоль, 61,4% выход). ЖХМС [M+H]: 441,2.

Стадия 3. Синтез (3S)-3-[(1S,2R,3S,4R)-4-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин -7-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-6-хлор-3Н-изобензофуран-1-он гидрохлорида (**Пр. 3A**)

[00320] К раствору (3S)-3-[(3aS,4R,6R,6aR)-4-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-4,5,6,6a-тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил]-6-хлор-3H-изобензофуран-1-она (**3Ac**, 100 мг, 0,23 ммоль) в воде (3 мл) добавляли ТФК (1,5 мл, 19,47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 30 °С в течение 0,5 часа. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя CH₃CN в H₂O (0,1% ТФК) от 5% до 9%, добавляли HCl (1 мл, 2 н), и лиофилизировали с получением (3S)-3-[(1S,2R,3S,4R)-4-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-6-хлор-3H-изобензофуран-1-он гидрохлорида (**Пр. 3A**, 15 мг, 0,03 ммоль, 15,1% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]: 401,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+D₂O): δ 8,35 (с, 1H), 7,94-7,95 (м, 1H), 7,86-7,88 (м, 1H), 7,74-7,76 (м, 1H), 7,65-7,66 (м, 1H), 6,98-6,99 (м, 1H), 5,78-5,79 (м, 1H), 4,93-5,00 (м, 1H), 4,14-4,18 (м, 1H), 3,54-3,56 (м, 1H), 2,68-2,69 (м, 1H), 2,38-2,46 (м, 1H), 1,95-2,03 (м, 1H).

Пример 3В. Синтез (R)-3-((1S,2R,3S,4R)-4-(4-амино-6H-7l4-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,3-дигидроксициклопентил)-6-хлоризобензофуран-1(3H)-она (Пр. 3В)



Стадия 1. Синтез трет-бутил N-[7-[(3aS,4R,6R,6aR) -6-[(1R)-5-хлор-3-оксо-1H-изобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-4,5,6,6a-тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]карбамата (3Ba)

[00321] К раствору (3R)-3-[(3aS,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-4,5,6,6a-тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил]-6-хлор-3H-изобензофуран-1-она (**3Ac**, 230 мг, 0,50 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) добавляли трет-бутилкарбамат (117,1 мг, 1,00 ммоль), Xantphos (43,4 мг, 0,07 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (18,3 мг, 0,02 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 часов в атмосфере N₂. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (ДХМ : CH₃OH = 30 : 1) с получением трет-бутил N-[7-[(3aS,4R,6R,6aR) -6-[(1R)-5-хлор-3-оксо-1H-изобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-

4,5,6,6а-тетрагидро-3аН-циклопента[*d*][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]карбамата (**3Ba**, 100 мг, 0,18 ммоль, 37% выход). ЖХМС [M+H]: 541,2.

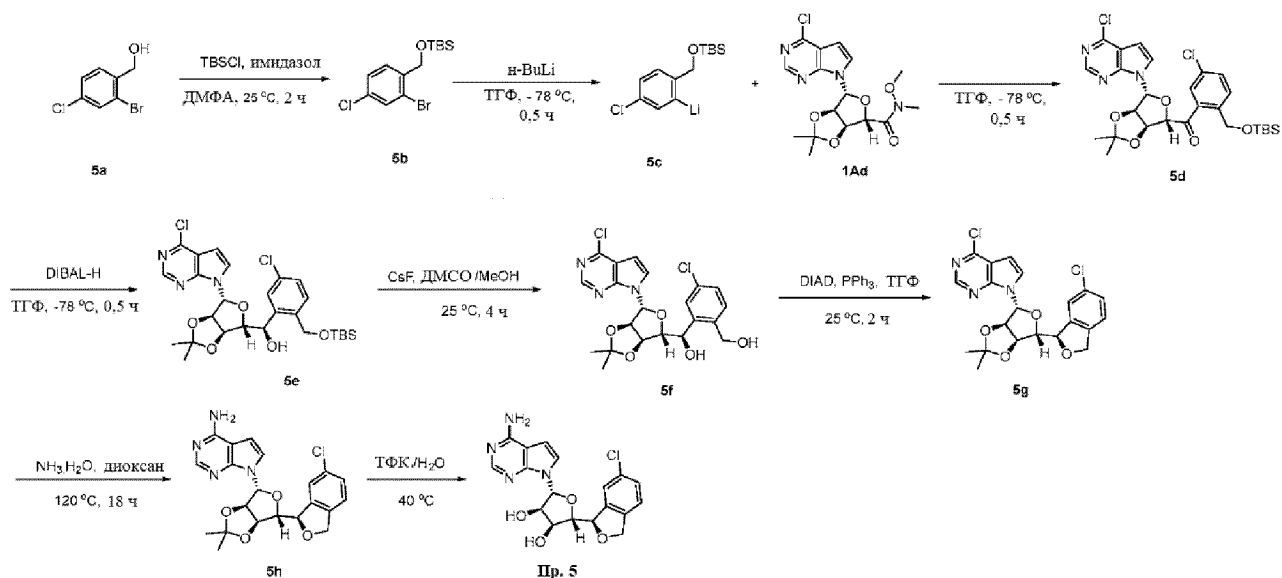
Стадия 2. Синтез (3R)-3-[(3aS,4R,6R,6aR)-4-(4-аминопирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-4,5,6,6а-тетрагидро-3аН-циклопента[*d*][1,3]диоксол-6-ил]-6-хлор-3Н-изобензофуран-1-она (**3Bb**)

[00322] К раствору трет-бутил N-[7-[(3aS,4R,6R,6aR)-6-[(1R)-5-хлор-3-оксо-1Н-изобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-4,5,6,6а-тетрагидро-3аН-циклопента[*d*][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]карбамата (**3Ba**, 100 мг, 0,18 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФК (3 мл, 38,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 ч. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного (3R)-3-[(3aS,4R,6R,6aR)-4-(4-аминопирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-4,5,6,6а-тетрагидро-3аН-циклопента[*d*][1,3]диоксол-6-ил]-6-хлор-3Н-изобензофуран-1-она (**3Bb**), который непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХМС [M+H]: 441,1.

Стадия 3. Синтез (3R)-3-[(1S,2R,3S,4R)-4-(4-аминопирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-6-хлор-3Н-изобензофуран-1-он гидрохлорида (**Пр. 3B**)

[00323] К раствору (3R)-3-[(3aS,4R,6R,6aR)-4-(4-аминопирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-4,5,6,6а-тетрагидро-3аН-циклопента[*d*][1,3]диоксол-6-ил]-6-хлор-3Н-изобензофуран-1-она (**3Bb**, 70 мг, 0,16 ммоль) в воде (3 мл) добавляли ТФК (1,4 мл, 18,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 30 °С в течение 0,5 часа. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя CH₃CN в H₂O (0,1% ТФК) от 5% до 95%, добавляли HCl (1 мл, 2 н), и лиофилизировали с получением гидрохлорида (3R)-3-[(1S,2R,3S,4R)-4-(4-аминопирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-2,3-дигидрокси-циклопентил]-6-хлор-3Н-изобензофуран-1-она (**Пр. 3B**, 14,0 мг, 0,03 ммоль, 19,0% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]: 401,3. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆+D₂O): δ 8,30 (с, 1H), 7,80-7,90 (м, 3 H), 7,48-7,49 (м, 1H), 6,93-6,94 (м, 1H), 5,94-5,95 (м, 1H), 4,83-4,89 (м, 1H), 4,24-4,27 (м, 1H), 4,15-4,18 (м, 1H), 2,68-2,76 (м, 1H), 1,73-1,80 (м, 1H), 1,18-1,26 (м, 1H).

Пример 5. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-6-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (Пр. 5)



Стадия 1. Синтез (2-бром-4-хлорфенил)метокси-трет-бутилдиметилсилана (5b)

[00324] К смеси (2-бром-4-хлорфенил)метанола (**5a**, 5,0 г, 22,58 ммоль) и имидазола (3,07 г, 45,15 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли TBSCl (5,10 г, 33,86 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. ТСХ (ПЭ:ЭА = 10:1, $R_f = 0,7$) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл X 3), затем органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл X 3), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (100-200 размер ячейки, ПЭ:ЭА = 200 : 1-100 : 1) с получением (2-бром-4-хлорфенил)метокси-трет-бутилдиметилсилана (**5b**, 6,80 г, 18,23 ммоль, 80,7% выход) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7,70 (с, 1H), 7,49 (с, 2 H), 4,66 (с, 2 H), 0,91 (с, 9 H), 0,10 (с, 6 H).

Стадия 2. Синтез [(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]-[2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-5-хлорфенил]метанола (5d)

[00325] К раствору (2-бром-4-хлорфенил)метокси-трет-бутилдиметилсилана (**5b**, 6,74 г, 20,06 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли бутиллитий (8,6 мл, 13,79 ммоль) при -78 °С

в атмосфере N₂. Полученный раствор **5c** перемешивали при -78 °С в течение 10 минут в атмосфере N₂. Добавляли раствор (3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-N-метокси-N,2,2-триметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-карбоксамида (**1Ad**, 2,4 г, 6,27 ммоль) в ТГФ (50 мл) и смесь перемешивали при -78 °С в течение 30 минут в атмосфере N₂. ЖХМС показала, что реакция завершилась.

Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl (50 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл X 3), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (100-200 размер ячейки, ПЭ:ЭА = 20 : 1-10 : 1) с получением [(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]-[2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-5-хлорфенил]метанона (**5d**, 3,36 г, 5,81 ммоль, 92,6% выход) в виде бледно-желтого масла. ЖХМС [M+H]: 578,1.

Стадия 3. Синтез (R)-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло [2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]-[2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-5-хлорфенил]метанола (**5e**)

[00326] К раствору [(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]-[2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-5-хлорфенил]метанона (**5d**, 3,3 г, 5,71 ммоль) в толуоле (100 мл) добавляли гидрид диизобутилалюминия (9,5 мл, 14,26 ммоль) при -78 °С в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 0,5 ч в атмосфере N₂. ТСХ (ПЭ:ЭА = 3 : 1, R_f = 0,3) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь промывали водой (10 мл X 3) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл X 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (100-200 размер ячейки, ПЭ:ЭА = 10 : 1-8 : 1) с получением (R)-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло [2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]-[2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-5-хлорфенил]метанола (**5e**, 1,8 г, 2,67 ммоль, 46,7% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]: 580,2.

Стадия 4. Синтез (R)-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]-[5-хлор-2-(гидроксиметил)фенил]метанола (**5f**)

[00327] К раствору (R)-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]-[2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-5-хлорфенил]метанола (**5e**, 1,8 г, 3,10 ммоль) в ДМСО (12 мл) и метаноле (0,2 мл) добавляли CsF (1,2 г, 9,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 4 ч. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью обращенно-фазовой комбифлэш-хроматографии, элюируя CH₃CN в H₂O (нейтральные условия) от 10% до 95% с получением (R)-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]-[5-хлор-2-(гидроксиметил)фенил]метанола (**5f**, 560 мг, 1,19 ммоль, 38,3% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]: 466,1.

Стадия 5. Синтез 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[(1R)-6-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]-4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидина (**5g**)

[00328] К раствору (R)-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]-[5-хлор-2-(гидроксиметил)фенил]метанола (**5f**, 510 мг, 1,09 ммоль) в ТГФ (15,0 мл) добавляли пиридин (0,1 мл, 1,09 ммоль), трибутилфосфин (0,6 мл, 2,19 ммоль) и DIAD (0,2 мл, 2,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. ТСХ (ПЭ:ЭА = 3:1, R_f = 0,4) показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (100-200 размер ячейки, ПЭ:ЭА = 20 : 1-10 : 1) с получением 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[(1R)-6-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]-4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидина (**5g**, 350 мг, 0,78 ммоль, 71,4% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]: 448,1.

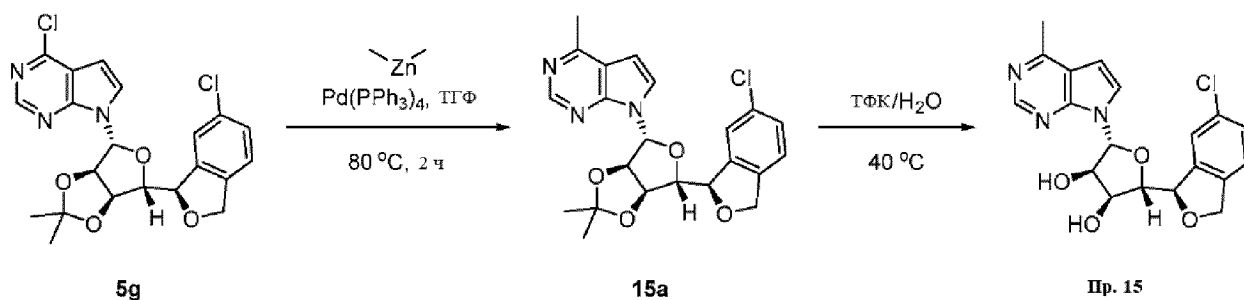
Стадия 6. Синтез 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[(1R)-6-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]-4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидина (**5h**)

[00329] Смесь 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[(1R)-6-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-3а,4,6,6а-тетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]-4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидина (**5g**, 48,1 мг, 0,11 ммоль), 1,4-диоксана (0,5 мл) и $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,5 мл, 12,98 ммоль) перемешивали при 120 °С в течение 16 часов в автоклаве. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали в вакууме с получением 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[(1R)-6-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-3а,4,6,6а-тетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]-4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидина (**5h**, 50 мг, 0,10 ммоль, 94,6% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]: 429,1.

Стадия 7. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-6-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**Пр. 5**)

[00330] Смесь 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[(1R)-6-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-3а,4,6,6а-тетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**5h**, 50 мг, 0,12 ммоль), воды (0,5 мл) и ТФК (0,8 мл, 9,06 ммоль) перемешивали при 40 °С в течение 16 часов. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, (0,1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), элюируя CH_3CN в H_2O от 10% до 95% с получением (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-6-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**Пр. 5**, 19,5 мг, 0,05 ммоль, 42,9% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]: 389,1. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,07 (с, 1H), 7,37 (с, 3H), 7,30 (с, 1H), 7,03 (уш, 2H), 6,65 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6,16 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,36 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 5,26 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,19 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 5,04-5,13 (м, 2H), 4,52 (дд, $J_1 = 7,2$ Гц, $J_2 = 5,2$ Гц, 1H), 4,11 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 3,93 (т, $J = 4,4$ Гц, 1H). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$): δ 8,07 (с, 1H), 7,37 (с, 3H), 7,29 (с, 1H), 6,66 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6,15 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 5,37 (уш, 1H), 5,04-5,13 (м, 2H), 4,52 (дд, $J_1 = 2,0$ Гц, $J_2 = 5,2$ Гц, 1H), 4,11 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 3,93 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H).

Пример 15. Синтез (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (Пр. 15)



Стадия 1. Синтез 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[(1R)-6-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]-4-метилпирроло[2,3-d]пиримидина (15a)

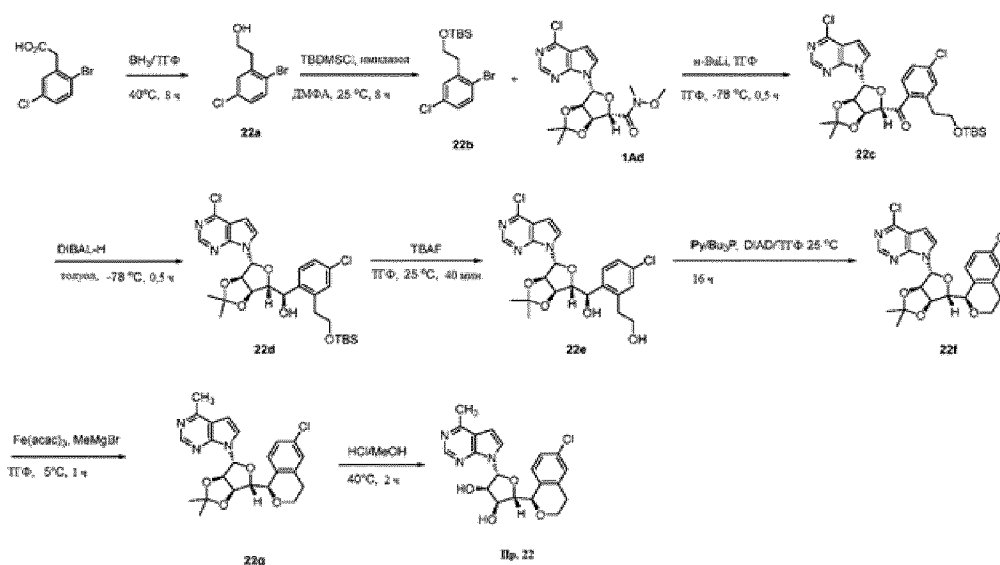
[00331] К раствору 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[(1R)-6-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]-4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидина (**5g**, 200,0 мг, 0,45 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли диметилцинк (4,5 мл, 4,46 ммоль) при 25 °С. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 часов. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (водн.), и экстрагировали этилацетатом (100 мл X 3). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл X 3), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[(1R)-6-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]-4-метилпирроло[2,3-d]пиримидина (**15a**, 206 мг, 0,40 ммоль, 90,6% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС [M+H]: 428,1.

Стадия 2. Синтез (2S,3S,4R,5R)-2-[(1R)-6-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-5-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (Пр. 15)

[00332] Смесь 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[(1R)-6-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]-4-метилпирроло[2,3-d]пиримидина (**15a**, 106 мг, 0,25 ммоль), воды (0,5 мл) и ТФК (0,8 мл, 8,33 ммоль) перемешивали при 40 °С в течение 2 часов. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1%

$\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), элюируя CH_3CN в H_2O от 10% до 95% с получением (2S,3S,4R,5R)-2-[(1R)-6-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-5-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (**Пр. 15**, 36,6 мг, 0,09 ммоль, 37,1% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]: 388,1. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,67 (с, 1H), 7,78 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,38 (с, 2H), 7,31 (с, 1H), 6,83 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6,29 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,33-5,40 (м, 3H), 5,06-5,15 (м, 2H), 4,55-4,58 (м, 1H), 4,18 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 3,93 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 2,68 (с, 3H). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$): δ 8,67 (с, 1H), 7,77 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,38 (с, 2H), 7,31 (с, 1H), 6,84 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 6,29 (д, $J = 3,2$ Гц, 1H), 5,39 (уш, 1H), 5,06-5,16 (м, 2H), 4,55-4,58 (м, 1H), 4,18 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 3,93 (д, $J = 3,2$ Гц, 1H), 2,68 (с, 3H).

Пример 22. Синтез (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлоризохроман-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (Пр. 22)



Стадия 1. Синтез 2-(2-бром-5-хлорфенил)этанола (22a)

[00333] К раствору 2-(2-бром-5-хлорфенил)уксусной кислоты (20,0 г, 80,16 ммоль) в ТГФ (200 мл), добавляли боран в ТГФ (240,49 мл, 240,49 ммоль), и смесь перемешивали при 40 °С в течение 8 часов. Смесь гасили MeOH при 0 °С, концентрировали и экстрагировали ЭА (400 мл×2). Объединенные органические слои сушили, концентрировали и очищали с помощью комбифлэш, элюируя $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (нейтральный) 5/95-95/5 с получением **22b** (18,1 г, 76,854 ммоль, 95,9% выход) в виде бесцветного масла. ЖХМС [M-18]: 217,0/219,0.

Стадия 2. Синтез 2-(2-бром-5-хлорфенил)этокси-трет-бутилдиметилсилана (**22b**)

[00334] К раствору **22a** (18,1 г, 76,85 ммоль) в ДМФА (200 мл), добавляли имидазол (7,85 г, 115,28 ммоль) и TBDMSCl (13,9 г, 92,23 ммоль), и смесь перемешивали при 25°C в течение 8 часов. Добавляли ЭА (800 мл) и смесь промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (400 мл×2). Органический слой концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ) с получением **22b** (26,7 г, 76,34 ммоль, 99,3% выход) в виде бесцветного масла.

Стадия 3. Синтез [2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанона (**22c**)

[00335] К раствору **22b** (8,91 г, 25,6 ммоль) в сухом ТГФ (50 мл) добавляли n-BuLi (12,8 мл, 20,48 ммоль) при -78°C и смесь перемешивали в течение 10 минут в атмосфере азота. Добавляли раствор **1Ad** (4,0 г, 10,24 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл) и смесь перемешивали в течение 5 минут при -78 °C. ТСХ (ПЭ:ЭА=8:1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в разбавленную HCl (pH = 6; поддерживали pH <8 во время процесса гашения). Смесь экстрагировали ЭА (200 мл×2), объединенные органические слои сушили, концентрировали и очищали с помощью комбифлэш, элюируя CH₃CN/H₂O (нейтральный) 5/95-95/5 с получением **22c** (5,1 г, 8,60 ммоль, 84% выход) в виде твердого желтого вещества.

Стадия 4. Синтез (R)-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]-[2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-5-хлорфенил]метанола (**22d**)

[00336] К раствору **22c** (5,0 г, 8,44 ммоль) в ТГФ (30 мл) при -78°C, добавляли DIBAL-H (16,88 мл, 25,31 ммоль) и смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут. ТСХ (ПЭ/ЭА=8/1) показала, что исходное вещество Rf=0,5 полностью израсходовано с основным продуктом Rf=0,4. Реакционную смесь выливали в разбавленную HCl (pH = 6, 400 мл, поддерживая pH < 8 во время процесса гашения). Смесь экстрагировали ЭА (300 мл×2) и объединенные органические слои сушили, и концентрировали с получением неочищенного **22d** (5,0 г) в виде твердого желтого вещества.

Стадия 5. Синтез 2-[5-хлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенил]этанола (**22e**)

[00337] К раствору **22d** (3,0 г, 5,17 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли фторид тетрабутиламмония (5,17 мл, 5,17 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 40 минут. Реакционную смесь выливали в водный NH₄Cl и экстрагировали ЭА (100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 15:1-3:1) с получением **22e** (2 г, 4,08 ммоль, 79% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]: 480,1.

Стадия 6. Синтез 4-хлор-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-6-хлоризохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**22f**)

[00338] К раствору **22e** (2,0 г, 4,16 ммоль) в ТГФ (100 мл) и добавляли трибутилфосфин (2,1 мл, 8,33 ммоль), изопропил (NE)-N-изопропоксикарбонилиминокарбамат (1,72 мл, 8,74 ммоль) и пиридин (0,34 мл, 4,16 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов.

[00339] ТСХ (ПЭ/ЭА = 3/1, R_f = 0,4) показала, что исходное вещество израсходовано. Растворитель удаляли в вакууме и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя петролейный эфир/EtOAc (10:1-5:1) в качестве элюента с получением **22f** (1,7 г, 3,68 ммоль, 88% выход) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H]: 462,1.

Стадия 7. Синтез 4-метил-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-6-хлоризохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**22g**)

[00340] К раствору ацетилацетонат железа (0,13 г, 0,37 ммоль) и **22f** (1,7 г, 3,68 ммоль) в ТГФ (100 мл) по каплям добавляли бромметилмагний (3,68 мл, 11,04 ммоль) при 5 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. ТСХ (ЭА:ПЭ = 1:1, R_f = 0,3) показала, что реакция завершилась. По каплям добавляли насыщенный раствор NH₄Cl, чтобы погасить реакцию, которую экстрагировали ЭА (200 млX2), затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали.

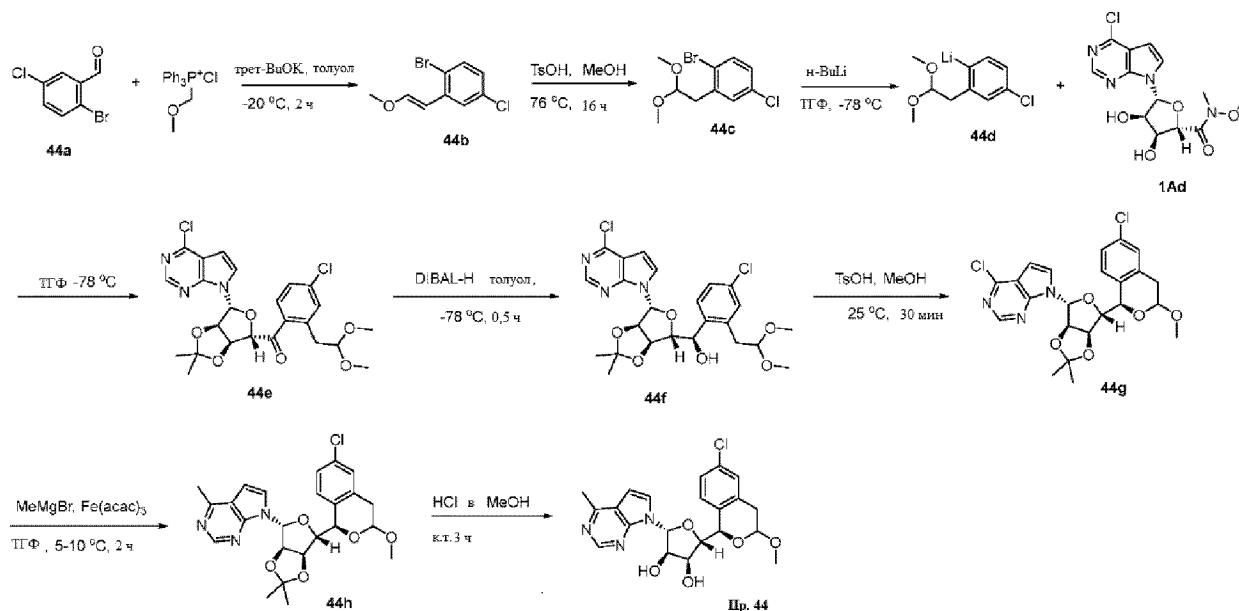
Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 10:1-1:1) с получением **22g** (900 мг, 1,93 ммоль, 52,6% выход) в виде белого твердого вещества.

Стадия 8. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-6-хлоризохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**Пр. 22**)

[00341] К раствору HCl (6,0 мл, 12 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли 22g (900 мг, 2,04 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 часов.

Реакционную смесь концентрировали, и остаток перемешивали с ЭА (50 мл) и фильтровали. Твердое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя CH₃CN/H₂O (0,1 % NH₄OH) 5/95-95/5. Фракции продукта экстрагировали ЭА (100 млx2) и экстракты концентрировали с получением **Пр. 22** (550 мг, 1,34 ммоль, 66% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]: 402,3. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,67 (с, 1H), 7,76 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 7,22-7,31 (м, 3 H), 6,81 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 6,31 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 5,26 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 5,13 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 4,90 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 4,48-4,54 (м, 1H), 4,42-4,43 (м, 1H), 4,23-4,27 (м, 1H), 3,84-3,86 (м, 1H), 3,66-3,72 (м, 1H), 2,91-2,99 (м, 1H), 2,70-2,74 (м, 1H), 2,67 (с, 3 H). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+D₂O): δ 8,86 (с, 1H), 7,77 (д, J = 4 Гц, 1H), 7,22-7,31 (м, 3 H), 6,82 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 6,31 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,90 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 4,49-4,53 (м, 1H), 4,42-4,43 (м, 1H), 4,24-4,28 (м, 1H), 3,83-3,85 (м, 1H), 3,66-3,72 (м, 1H), 2,91-2,99 (м, 1H), 2,70-2,75 (м, 1H), 2,69 (с, 3 H).

Пример 44. Синтез (2S,3S,4R,5R)-2-((1R)-6-хлор-3-метоксиизохроман-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (Пр. 44)



Стадия 1. Синтез 1-бром-4-хлор-2-(2-метоксивинил)бензола (44b)

[00342] К раствору (метоксиметил)трифенилфосфонийхлорида (22,96 г, 66,98 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли трет-бутоксид калия (7,16 г, 63,79 ммоль) в атмосфере N_2 при -10°C . Через 5 минут добавляли 2-бром-5-хлорбензальдегид (44a; 7,0 г, 31,9 ммоль). Раствор перемешивали при -10°C в течение 2 часов. ТСХ (ПЭ= 100%, $R_f = 0,8$) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в H_2O (200 мл). Смесь экстрагировали ЭА (200 мл), промывали водой (60 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (60 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя ПЭ (100 %) с получением 44b (7,2 г, 29,09 ммоль, 91,2% выход, смесь изомеров E и Z) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 7,99 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 7,61 – 7,56 (м, 2 H), 7,43 – 7,40 (м, 1H), 7,15 – 7,10 (м, 2 H), 6,58 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 5,93 (д, $J = 12,8$ Гц, 2 H), 5,44 (д, $J = 7,2$ Гц), 3,84 (с, 3H), 3,71 (с, 3H).

Стадия 2. Синтез 1-бром-4-хлор-2-(2-метоксивинил)бензола (44c)

[00343] К смеси *n*-толуолсульфоновой кислоты (537 мг, 2,83 ммоль) в метаноле (70 мл) добавляли 44b (7,0 г, 28,28 ммоль). Смесь перемешивали при 66°C в течение 16 часов. ТСХ (ПЭ = 100%, $R_f = 0,4$) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь

выливали в H₂O (200 мл). Смесь экстрагировали ЭА (200 мл), промывали водой (60 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (60 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя ПЭ (100 %) с получением **44c** (7,2 г, 25,7 ммоль, 91% выход) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,62 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,43 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,25 (дд, J = 8,4, 2,8 Гц, 1H), 4,62 (т, J = 5,2 Гц, 1H), 3,26 (с, 6H), 2,99 (д, J = 5,6 Гц, 2 H).

Стадия 3. Синтез [4-хлор-2-(2,2-диметоксиэтил)фенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанона (**44e**)

[00344] К смеси **44c** (3,0 г, 10,73 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли n-BuLi (2,04 г, 10,73 ммоль) при -78 °С. Полученный раствор **44d** перемешивали при -78 °С в течение 1 мин, и добавляли **1Ad** (3,24 г, 8,46 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -78 °С. Реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 30 минут. ТСХ (ПЭ:ЭА = 5 : 1, R_f = 0,5) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили NH₄Cl (водн., 100 мл) и водой (100 мл). Водный слой экстрагировали ЭА (300 мл X 3). Органические слои концентрировали с получением неочищенного продукта который очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя ПЭ:ЭА = 10 : 1 с получением **44e** (3 г, 5,74 ммоль, 53,5% выход) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H]: 522,3

Стадия 4. Синтез (S)-[4-хлор-2-(2,2-диметоксиэтил)фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**44f**)

[00345] К смеси **44e** (3,0 г, 5,74 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли DIBAL-H (1,33 мл, 11,49 ммоль) при -78 °С. Смесь перемешивали при -78 °С в течение 30 минут. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в H₂O (100 мл) и экстрагировали ДХМ (200 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя ДХМ : MeOH = 5 : 1 с получением **44f** (3 г, 5,72 ммоль, 99,6% выход) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H]: 524,4

Стадия 5. Синтез 4-хлор-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-6-хлор-3-метокси-изохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**44g**)

[00346] К смеси (S)-[4-хлор-2-(2,2-диметоксиэтил)фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (2,0 г, 3,81 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли TsOH (0,03 мл, 5,72 ммоль при 0 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. ТСХ (ПЭ:ЭА = 5 : 1, R_f = 0,5) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в H₂O (30 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл X 3). Органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенного продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, элюируя ПЭ:ЭА = 10 : 1 с получением **44g** (1,36 г, 2,76 ммоль, 72% выход) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H]: 492,2

Стадия 6. Синтез 4-метил-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-6-хлор-3-метокси-изохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**44h**)

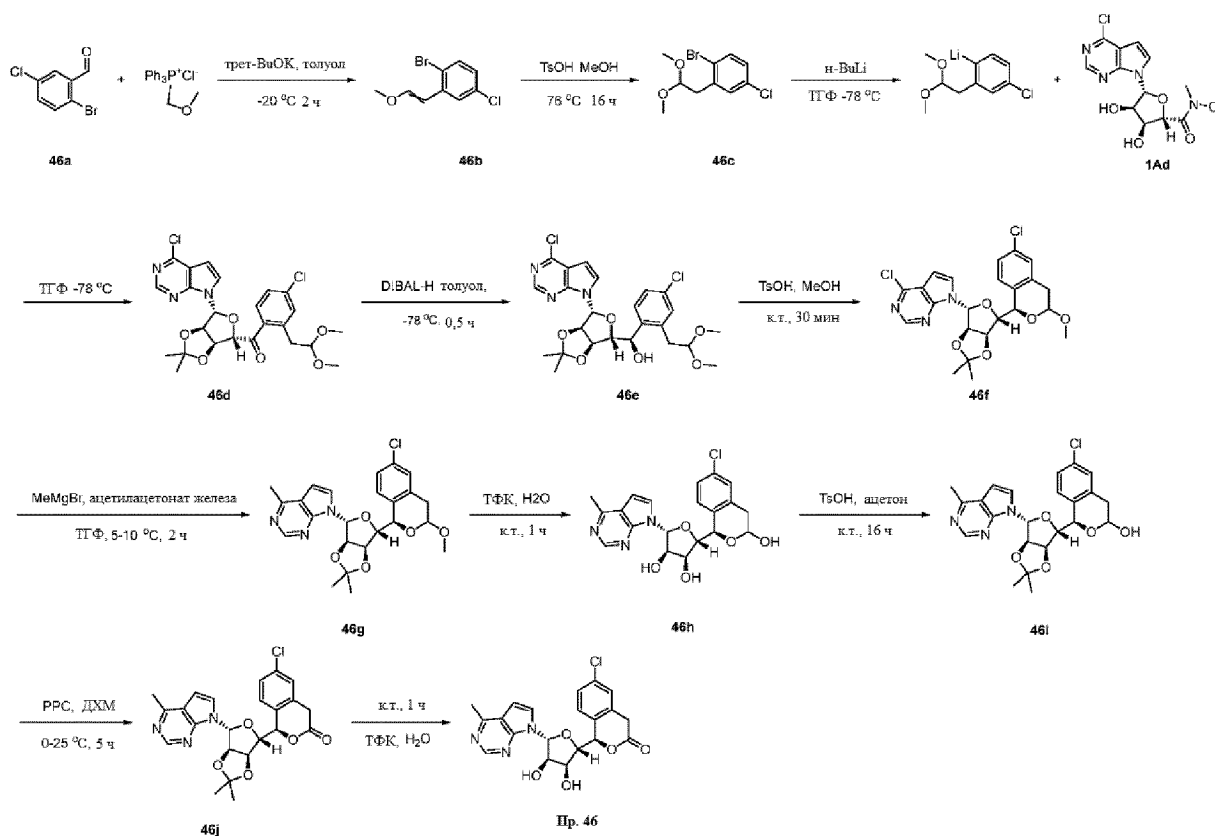
[00347] К смеси **44g** (200 мг, 0,41 ммоль) и ацетилацетоната железа (71,73 мг, 0,20 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли MeMgBr (484 мг, 4,06 ммоль) при -10 °С. Реакционную смесь нагревали до 0 °С и перемешивали в течение 1 часа. ТСХ (ПЭ:ЭА = 5 : 1, R_f = 0,7) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в H₂O (10 мл), экстрагировали ДХМ (10 мл X 3), промывали насыщенным NaCl (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя ПЭ:ЭА = 7 : 1 с получением **44h** (110 мг, 0,23 ммоль, 57,4% выход) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H]: 472,4

Стадия 7. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-6-хлор-3-метоксиизохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**Пр. 44**)

[00348] К смеси **44h** (110 мг, 0,23 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли HCl (42 мг, 1,17 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. ТСХ (ПЭ:ЭА = 5 : 1, R_f = 0,7) и ЖХМС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в H₂O (10 мл), экстрагировали ДХМ (10 мл X 3), промывали насыщенным NaCl (20 мл), сушили над

Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя ПЭ:ЭА = 7 : 1 с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя CH₃CN в H₂O (0,1%NH₃.H₂O) от 10% до 95% с получением **Пр. 44** (25 мг, 0,047 ммоль, 20% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]: 432,4 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,67 (с, 1H), 7,79-7,81 (д, 1H), 7,22-7,32 (м, 3 H), 6,82-6,84 (м, 1H), 6,31-6,34 (м, 1H), 5,15-5,30 (м,3H), 4,82 (д, 1H), 4,46-4,58 (м, 2 H), 3,89-3,91 (т, 1H), 3,38 (с, 3 H), 3,08-3,13(м, 1H), 2,77 (д,1 H), 2,67 (с,3 H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆+D₂O) δ8,68 (с, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,22-7,32 (м, 3H),6,83 (д, 1H), 6,32 (д, 1H), 5,26 (д, 1H), 4,83 (д, 1H), 4,78-4,57 (м, 2 H), 3,89 (д, 1H), 3,08 (д, 1H), 2,77 (д, 1H), 2,67 (с, 3H).

Пример 46. Синтез (1R)-6-хлор-1-[(2S,3S,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-(4-метилпирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-2-ил]изохроман-3-она (Пр. 46)



Стадия 1. Синтез 1-бром-4-хлор-2-(2-метоксивинил)бензола (46b)

[00349] К раствору (метоксиметил)-трифенилфосфонийхлорида (26,24 г, 76,55 ммоль) в ТГФ (70 мл) добавляли трет-бутоксид калия (4,65 мл, 72,91 ммоль) при -25 °С в атмосфере N₂. Через несколько минут добавляли 2-бром-5-хлорбензальдегид (46a, 8,0 г,

36,45 ммоль). Раствор перемешивали при $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 2 часов. За реакцией следили с помощью ТСХ (петролейный эфир = 100%, $R_f = 0,8$). Реакционную смесь выливали в воду (200 мл). Добавляли этилацетат (200 мл) и органическую фазу отделяли. Раствор промывали водой (100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с петролейным эфиром (100%) с получением 1-бром-4-хлор-2-(2-метоксивинил)бензола (**46b**, 8,75 г, 35,351 ммоль, 97% выход) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H]: 247,1.

Стадия 2. Синтез 1-бром-4-хлор-2-(2,2-диметоксиэтил)бензола (**46c**)

[00350] К смеси TsOH (672 мг, 3,54 ммоль) в метаноле (70 мл) добавляли 1-бром-4-хлор-2-(2-метоксивинил)бензол (**46b**, 8,75 г, 35,35 ммоль) и смесь перемешивали при $75\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 16 часов. ТСХ (петролейный эфир = 100%, $R_f = 0,4$) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в воду (200 мл) и добавляли этилацетат (200 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя петролейным эфиром (100%) с получением 1-бром-4-хлор-2-(2,2-диметоксиэтил)бензола (**46c**, 5,5 г, 19,674 ммоль, 56% выход) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H]: 279,1.

Стадия 3. Синтез [4-хлор-2-(2,2-диметоксиэтил)фенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанона (**46d**)

[00351] К смеси 1-бром-4-хлор-2-(2,2-диметоксиэтил)бензола (**46c**, 5,5 г, 19,7 ммоль) в ТГФ (30 мл), добавляли BuLi (3,74 г, 19,7 ммоль) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ и перемешивали в течение 1 мин. Добавляли (3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-N-метокси-N,2,2-триметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-карбоксамид (**1Ad**, 5,94 г, 15,52 ммоль) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. ТСХ (петролейный эфир : этилацетат = 5 : 1, $R_f = 0,5$) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили NH_4Cl (100 мл) и водой (100 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (300 мл x 3), сушили над Na_2SO_4 и

концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир : этилацетат (10 : 1) с получением [4-хлор-2-(2,2-диметоксиэтил)фенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанона (**46d**, 2,0 г, 3,8286 ммоль, 19,5% выход) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H]: 522,3.

Стадия 4. Синтез (S)-[4-хлор-2-(2,2-диметоксиэтил)фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло-[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**46e**)

[00352] К смеси [4-хлор-2-(2,2-диметоксиэтил)фенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанона (**46d**, 2,0 г, 3,83 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли DIBAL-H (0,89 мл, 7,66 ммоль) при -78 °С. Смесь перемешивали при -78 °С в течение 30 минут. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали ДХМ (200 мл). Водный слой экстрагировали ДХМ (300 мл X 3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя ДХМ : MeOH = 5:1 с получением (S)-[4-хлор-2-(2,2-диметоксиэтил)фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло-[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**46e**, 2 г, 3,81 ммоль, 100% выход) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H]: 524,3.

Стадия 5. Синтез 4-хлор-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-6-хлор-3-метокси-изохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**46f**)

[00353] К смеси (S)-[4-хлор-2-(2,2-диметоксиэтил)фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**46e**, 2,0 г, 3,81 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли TsOH (0,03 мл, 5,72 ммоль) при 0 °С, затем смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. ТСХ (петролейный эфир : этилацетат = 5 : 1, R_f = 0,5) и ЖХМС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл X 3). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью

петролейный эфир : этилацетат = 10 : 1 с получением 4-хлор-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-6-хлор-3-метокси-изохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**46f**, 1,6 г, 3,25 ммоль, 85% выход) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H]: 492,0.

Стадия 6. Синтез 4-метил-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-6-хлор-3-метокси-изохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**46g**)

[00354] К смеси 4-хлор-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-6-хлор-3-метоксиизохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**46f**, 800 мг, 1,62 ммоль) и ацетилацетоната железа (287 мг, 0,81 ммоль) в ТГФ (10 мл), добавляли метилмагния бромид (1937,48 мг, 16,25 ммоль) при -10 °С. Смесь нагревали до 0 °С и перемешивали в течение 1 часа. ТСХ (петролейный эфир : этилацетат = 5 : 1, $R_f = 0,7$) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл X 3). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир : этилацетат = 7 : 1 с получением 4-метил-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-6-хлор-3-метокс-изохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**46g**, 610 мг, 1,29 ммоль, 80% выход) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H]: 472,1.

Стадия 7. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-6-хлор-3-гидроксиизохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**46h**)

[00355] К смеси 4-метил-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-6-хлор-3-метоксиизохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**46g**, 590 мг, 1,25 ммоль) в воде (6 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (228 мг, 2 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. ТСХ (петролейный эфир : этилацетат = 2 : 1, $R_f = 0,3$) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл X 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир : этилацетат = 7 : 1 с получением (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло[2,3-

d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-6-хлор-3-гидроксиизохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**46h**, 280 мг, 0,54 ммоль, 43% выход) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H]: 418,1.

Стадия 8. Синтез (1R)-6-хлор-1-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]изохроман-3-ола (**46i**)

[00356] К смеси (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5 - [(1R)-6-хлор-3-гидроксиизохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**46h**, 50 мг, 0,12 ммоль) в ацетоне (10 мл) добавляли TsOH (8,24 мг, 0,05 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 3 ч. ТСХ (петролейный эфир : этилацетат = 5 : 1, $R_f = 0,3$) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл X 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир : этилацетат = (7 : 1) с получением (1R)-6-хлор-1-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]изохроман-3-ола (**46i**, 76 мг, 0,13 ммоль, 112% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]: 458,1.

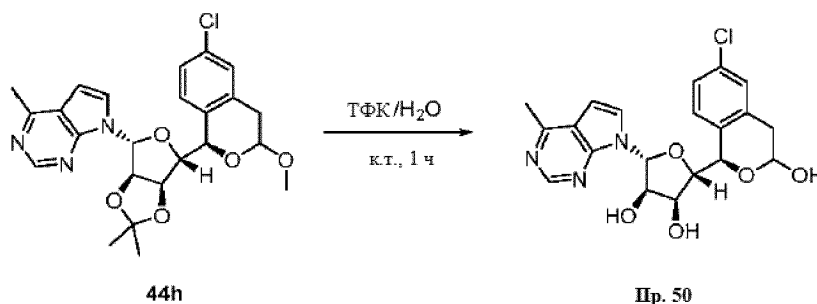
Стадия 9. Синтез 6-хлор-1-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]изохроман-3-она (**46j**)

[00357] К смеси 6-хлор-1-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло-[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]изохроман-3-ола (**46i**, 75 мг, 0,16 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли PCC (0,09 мл, 0,49 ммоль) при 0 °С и смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 минут. Затем реакционную смесь нагревали до 25 °С до завершения реакции. Реакционную смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали ДХМ (3x50 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением 6-хлор-1-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]изохроман-3-она (**46j**, 79 мг, 0,172 ммоль, 100% выход) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии. ЖХМС [M+H]: 456,3.

Стадия 10. Синтез (1R)-6-хлор-1-[(2S,3S,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-2-ил]изохроман-3-она (**Пр. 46**)

[00358] К смеси (1R)-6-хлор-1-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]изохроман-3-она (**46j**, 78 мг, 0,17 ммоль) в воде (2 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (31,19 мг, 0,27 ммоль) и смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Реакцию нейтрализовали NaHCO_3 и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя CH_3CN в воде (0,1% ТФК) от 10% до 95%) с получением (1R)-6-хлор-1-[(2S,3S,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-2-ил]изохроман-3-она (**Пр. 46**, 3,4 мг, 0,0078 ммоль, 4,6% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]:416,0. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,74 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,30 (м, 3H), 6,86 (с, 1H), 6,23 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,73 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,48 (м, 2H), 4,26 (с, 1H), 3,77 (д, $J=4,8$ Гц, 2H), 2,72 (с, 3H). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 8,82 (с, 1H), 7,62 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,29 (м, 3H), 6,93 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 6,24 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,73 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,49 (м, 2H), 4,26 (с, 1H), 3,76 (с, 2H), 2,76 (с, 3H).

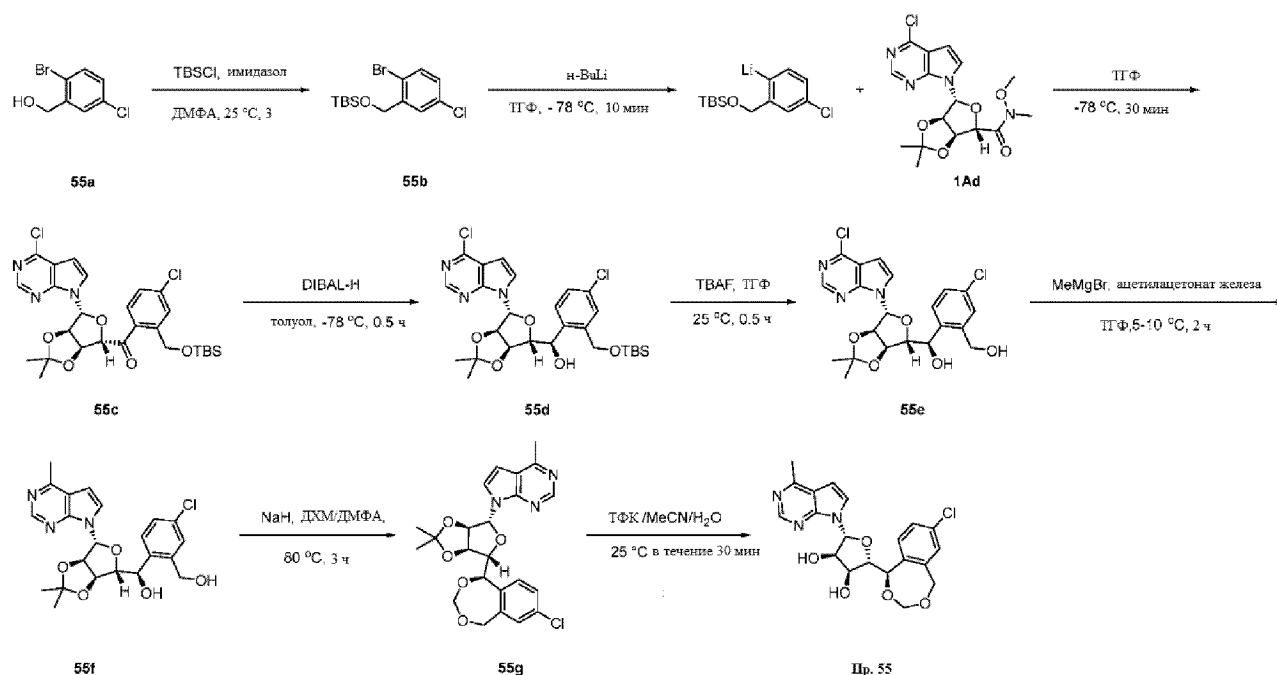
Пример 50. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-6-хлор-3-гидроксиизохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**Пр. 50**)



[00359] К смеси **44h** (100 мг, 0,21 ммоль) в воде (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (38,63 мг, 0,34 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. ТСХ (ПЭ:ЭА = 5 : 1, $R_f = 0,7$) и ЖХМС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в H_2O (10 мл), экстрагировали ДХМ (10 мл X 3), промывали насыщенным NaCl (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле,

элюируя ПЭ:ЭА = 7 : 1 с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя CH₃CN в H₂O (0,1% NH₃·H₂O) от 10% до 95%) с получением **Пр. 50** в виде смеси диастереомеров (10 мг, 0,019 ммоль, 9% выход) в виде белого твердого вещества. [M+H]: 418,3. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,67 (с, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,21-7,35 (м, 3 H), 6,75-6,82 (м, 1H), 6,30-6,36 (м, 1H), 5,05-5,25 (м, 2H), 4,98-5,04 (м, 2H), 4,45-4,59 (м, 2 H), 3,74-3,87 (м, 1H), 2,91-3,05 (м, 1H), 2,72-2,81 (м, 1H), 2,50-2,51 (м, 3 H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆+D₂O) δ 8,66 (с, 1H), 7,81-8,00 (кв, 1H), 7,22-7,34 (м, 3H), 6,79-6,81 (т, 1H), 6,30-6,34 (кв, 1H), 4,98-5,05 (кв, 2H), 4,45-4,59 (м, 2H), 3,74-3,87 (м, 1H), 2,79-2,91 (м, 1H), 2,72 (с, 1H), 2,68 (с, 3 H).

Пример 55. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-7-хлор-1,5-дигидро-2,4-бензодиоксепин-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (Пр. 55)



Стадия 1. Синтез (2-бром-5-хлорфенил)метокси-трет-бутилдиметилсилана (55b)

[00360] К раствору (2-бром-5-хлорфенил)метанола (**55a**, 6,0 г, 27,09 ммоль) и имидазола (3,69 г, 54,18 ммоль) в ДХМ (50 мл) медленно добавляли трет-бутилхлордифенилсилан (4,9 г, 32,51 ммоль) при к.т. Смесь перемешивали при 30 °С в течение 3 часов. ТСХ (петролейный эфир, R_f = 0,4) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир) с получением (2-бром-5-хлорфенил)метокси-трет-бутилдиметилсилана (**55b**, 9,0 г, 26,81 ммоль, 99% выход) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7,51

(д, $J = 8,4$, 1H), 7,81 (д, $J = 2,8$, 1H), 7,22-7,19 (м, 1H), 4,57(с, 1H), 0,83-0,81 (м, 9H), 0,02-0,01 (м, 6H).

Стадия 2. Синтез [2-[[трет-бутил(диметил)-силил]оксиметил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанона (**55c**)

[00361] Раствор (2-бром-5-хлорфенил)метокси-трет-бутилдиметилсилана (**55b**, 9 г, 26,8 ммоль) в сухом ТГФ (50 мл) перемешивании при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере Ar. Добавляли $n\text{-BuLi}$ (12,02 мл, 30,04 ммоль) и перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 10 мин. Добавляли (3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло-[2,3-d]пиримидин-7-ил)-N-метокси-N,2,2-триметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-карбоксамид (**1Ad**, 4,6 г, 12,02 ммоль) в безводным ТГФ (50 мл), затем реакционную смесь перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 30 минут. ТСХ (петролейный эфир : этилацетат = 5 : 1) и ЖХМС показала, что реакция завершилась. Смесь доводили до рН = 6 с помощью HCl (1 н.). Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2x100 мл) и органические слои промывали водой (100 мл X 2), затем насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл X 2). Органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали, и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = от 10 : 1 до 5 : 1) с получением [2-[[трет-бутил(диметил)-силил]оксиметил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанона (**55c**, 4,03 г, 6,97 ммоль, 58% выход). ЖХМС [M+H]: 578,2. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,67 (с, 1H), 7,68 (д, $J = 3,6$, 1H), 7,62 (д, $J = 8,4$, 1H), 7,47-7,46 (м, 2H), 7,35 (д, $J = 8,0$, 1H), 7,26-7,20 (м, 2H), 6,49 (д, $J = 3,6$, 1H), 6,42 (с, 1H), 5,53-5,51 (м, 2H), 5,42 (д, $J = 5,6$, 1H), 5,27-5,25 (м, 1H), 4,54-4,44 (м, 3H), 1,52(с, 3H), 1,31(с, 3H), 0,69 (с, 9H), 0,01- -0,070 (м, 6H).

Стадия 3. Синтез (R)-[2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-4-хлорфенил]-[(3aR,6R,6aR)-2,2-диметил-4-[(7S)-4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**55d**)

[00362] К раствору [2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанона (**55c**, 4,39 г, 7,59 ммоль) в толуоле (10 мл) по каплям добавляли гидрид диизобутилалюминия (3,23 г, 22,77 ммоль, 1M в толуоле) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 30 минут. Смесь гасили NH_4Cl (50 мл). Реакционную смесь концентрировали в вакууме и экстрагировали

этилацетатом (2x100 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄.

Растворитель удаляли в вакууме, получая неочищенный (R)-[2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-4-хлорфенил]-[(3aR,6R,6aR)-2,2-диметил-4-[(7S)-4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанол (**55d**, 4,2 г), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [M+H]: 580,2.

Стадия 4. Синтез (R)-[4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил]-[(3aR,6R,6aR)-2,2-диметил-4-[(7S)-4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**55e**)

[00363] К раствору (R)-[2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-4-хлорфенил]-[(3aR,6R,6aR)-2,2-диметил-4-[(7S)-4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**55d**, 4,2 г, 7,23 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли TBAF (1M) (3,78 мл, 14,47 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов в атмосфере N₂. Смесь гасили NH₄Cl (50 мл). Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1) с получением (R)-[4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил]-[(3aR,6R,6aR)-2,2-диметил-4-[(7S)-4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**55e**, 1,8 г, 3,78 ммоль, 52% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,69 (д, *J* = 3,2, 1H), 8,03 (д, *J* = 3,6, 1H), 7,53 (д, *J* = 8, 1H), 7,39-7,29 (м, 2H), 6,79 (д, *J* = 3,6, 1H), 6,32 (д, *J* = 3,6, 1H), 5,96 (д, *J* = 4,4, 1H), 5,27-5,17 (м, 3H), 4,94-4,91 (м, 1H), 4,46-4,41 (м, 1H), 4,26-4,19 (м, 1H), 1,51 (с, 3H), 1,30 (с, 3H). ЖХМС [M+H]: 466,1.

Стадия 5. Синтез (R)-[4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил]-[(6R)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**55f**)

[00364] К раствору ацетилацетоната железа (22,72 мг, 0,06 ммоль) и (R)-[4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил]-[(6R)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**55e**, 300 мг, 0,64 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли метилмагния бромид (721,9 мг, 6,43 ммоль) при 0 °С в атмосфере N₂. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. ТСХ (этилацетат : петролейный эфир = 5 : 1, R_f = 0,6) показала, что реакция завершилась. По каплям добавляли насыщенный NH₄Cl для гашения реакции. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2x50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной

хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = 10 : 1-5 : 1) с получением (R)-[4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил]-[(6R)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**55f**, 105 мг, 0,23 ммоль, 37% выход) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,74 (с, 1H), 7,82 (д, *J* = 3,6, 1H), 7,53 (д, *J* = 8, 1H), 7,39-7,35 (м, 2H), 6,81 (д, *J* = 3,6, 1H), 6,27 (д, *J* = 4, 1H), 6,00 (д, *J* = 4,4, 1H), 5,25-5,15 (м, 3H), 4,92-4,90 (м, 1H), 4,47-4,41 (м, 1H), 4,24-4,19 (м, 2H), 2,68-2,62 (м, 3H), 1,51 (с, 3H), 1,30 (с, 3H). ЖХМС [M+H]: 446,1.

Стадия 6. Синтез 4-метил-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-7-хлор-1,5-дигидро-2,4-бензодиоксепин-1-ил]-3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**55g**)

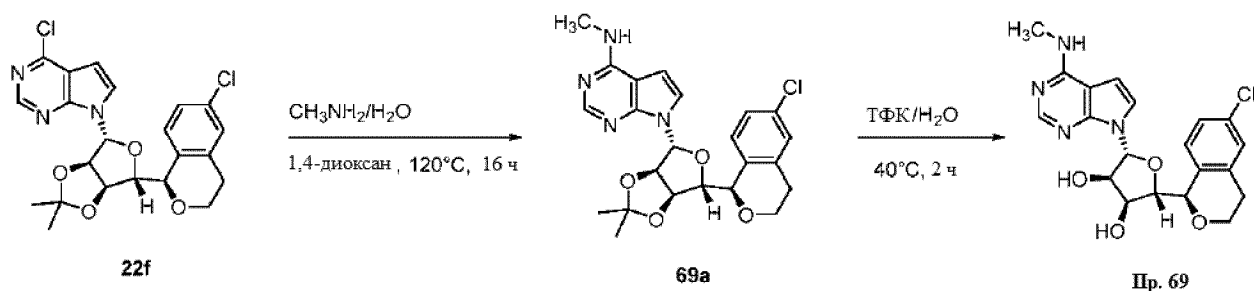
[00365] К раствору (R)-[4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**55f**, 150 мг, 0,34 ммоль) в ДХМ (1,2 мл) и ДМФА (2,5 мл) добавляли гидрид натрия (80,74 мг, 3,36 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 часов. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили NH₄Cl (50 мл). Растворитель удаляли в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ : MeOH = 50 : 1) с получением 4-метил-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-7-хлор-1,5-дигидро-2,4-бензодиоксепин-1-ил]-3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**55g**, 160 мг, 0,33 ммоль, 97% выход) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,73 (с, 1H), 7,71 (д, *J* = 3,6, 1H), 7,38 (д, *J* = 1,6, 1H), 7,31-7,30 (м, 2H), 6,80 (д, *J* = 3,6, 1H), 6,48 (д, *J* = 4, 1H), 5,33-5,31 (м, 1H), 5,20-5,14 (м, 2H), 5,05-5,01 (м, 2H), 4,83-4,78 (м, 3H), 2,68-2,62 (м, 3H), 1,60 (с, 3H), 1,34 (с, 3H). ЖХМС [M+H]: 458,1.

Стадия 7. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-7-хлор-1,5-дигидро-2,4-бензодиоксепин-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**Пр. 55**)

[00366] К раствору 4-метил-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-7-хлор-1,5-дигидро-2,4-бензодиоксепин-1-ил]-3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**55g**, 160 мг, 0,35 ммоль) в воде (1 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (2,0 мл, 2 ммоль) и смесь перемешивали при 25 °С в течение 30 минут. Добавляли NH₃ вода до pH=7 и смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя MeCN в воде (0,1% NH₃ вода) от 10% до 90% с получением (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-7-хлор-1,5-дигидро-2,4-бензодиоксепин-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**Пр. 55**, 31

мг, 0,073 ммоль, 21% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]: 418,1. ¹H ЯМР(400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,68 (с, 1H), 7,64 (д, J = 4, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,32 (д, J = 1,2, 2H), 6,78 (д, J = 3,6, 1H), 6,32 (д, J = 8,0, 1H), 5,51 (д, J = 4,4, 1H), 5,41 (д, J = 7,2, 1H), 5,34-5,31 (м, 1H), 5,09 (д, J = 4,8, 1H), 5,04 (д, J = 6,4, 1H), 4,99-4,95 (м, 1H), 4,85-4,81 (м, 1H), 4,62-4,56 (м, 2H), 4,19-4,17 (м, 1H), 2,66 (с, 3H).

Пример 69. Синтез (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлоризохроман-1-ил)-5-(4-(метиламино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (Пр. 69)



Стадия 1. Синтез N-метил-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-6-хлоризохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (69a)

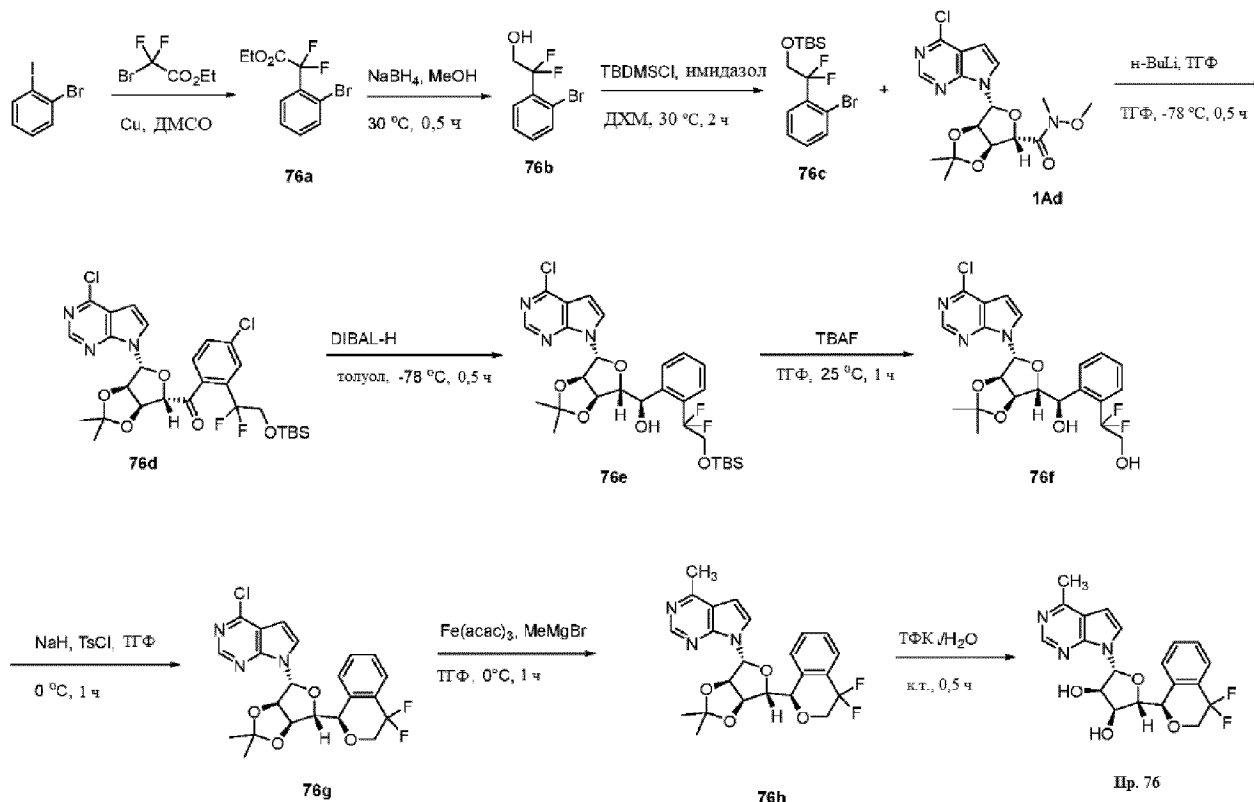
[00367] К раствору **22f** (100 мг, 0,22 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл), добавляли метиламин в воде (2,0 мл, 0,09 ммоль). Смесь перемешивали при 120 °С в течение 16 часов. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя CH₃CN/H₂O (нейтральный) от 5/95 до 95/5. Фракции продукта лиофилизировали с получением **69a** (75 мг, 0,16 ммоль, 75% выход) в виде твердого желтого вещества. ЖХМС [M+H]: 457,1.

Стадия 2. Синтез (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлоризохроман-1-ил)-5-(4-(метиламино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (Пр. 69)

[00368] К раствору **69a** (75 мг, 0,16 ммоль) в MeCN (1 мл), добавляли TFA/H₂O (0,97 мл, 0,39 ммоль). Смесь перемешивали при 40 °С в течение 2 часов. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя CH₃CN/H₂O (0,1 % NH₄OH) от 5/95 до 95/5 и лиофилизировали с получением **Пр. 69** (36,5 мг, 0,087 ммоль, 53% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]: 417,3. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,15 (с, 1H), 7,48-7,49 (м, 1H), 7,36-7,37 (м, 1H), 7,28-7,30 (м, 2H), 7,21-7,23 (м, 1H), 6,63 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 6,18 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 5,16 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 5,04 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 4,86-4,87 (м,

1H), 4,42-4,48 (м, 1H), 4,35-4,36 (м, 1H), 4,20-4,24 (м, 1H), 3,83-3,86 (м, 1H), 3,65-3,71 (м, 1H), 2,96 (д, J = 7,6 Гц, 3 H), 2,89-2,94 (м, 1H), 2,69-2,74 (м, 1H).

Пример 76. Синтез (Пр. 76)



Стадия 1. Синтез этил 2-(2-бромфенил)-2,2-дифторацетата (76a)

[00369] К раствору меди (898,6 мг, 14,14 ммоль) в ДМСО (10 мл) добавляли этил 2-бром-2,2-дифторацетат (5739,98 мг, 28,28 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота. Через 1 час к смеси добавляли 1-бром-2-йодбензол (2000 мг, 7,07 ммоль). После 16 ч, к смеси добавляли водный NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали ЭА (50,0 млX3). Органические фазы объединяли, промывали водой (100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА=40:1) с получением **76a** (750 мг, 2,66 ммоль, 38% выход). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,75 – 7,73 (м, 1H), 7,65 – 7,62 (м, 1H), 7,46 – 7,42 (м, 1H), 7,38 – 7,34 (м, 1H), 4,36 (кв, J = 7,2 Гц, 2 H), 1,32 (т, J = 7,2 Гц, 3 H).

Стадия 2. Синтез 2-(2-бромфенил)-2,2-дифторэтанола (76b)

[00370] К раствору **76a** (5,8 г, 20,78 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли NaBH_4 (1,57 г, 41,57 ммоль) при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. ТСХ (ПЭ:ЭА = 10:1, $R_f = 0,1$) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали и добавляли HCl (1 М). Смесь экстрагировали ЭА (30,0 млХ3). Органические фазы объединяли, промывали водой (50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА=10:1) с получением **76b** (5,1 г, 19,36 ммоль, 93% выход) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,67 – 7,633 (м, 2 H), 7,40 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,33 – 7,26 (м, 1H), 4,21 (т, $J = 13,8$ Гц, 2 H).

Стадия 3. Синтез [2-(2-бромфенил)-2,2-дифторэтокси]-трет-бутилдиметилсилана (**76c**)

[00371] К раствору **76b** (5,1 г, 21,52 ммоль) и имидазола (2,93 г, 43,03 ммоль) в ДХМ (20 мл) медленно добавляли трет-бутилхлордифенилсилан (4,86 г, 32,27 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при к.т. ТСХ (ПЭ, $R_f = 0,7$) показала новое пятно, а также что исходное вещество израсходовано. Растворитель удаляли в вакууме и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ) с получением **76c** (6,2 г, 15,88 ммоль, 74% выход) в виде почти белого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,67 – 7,633 (м, 2 H), 7,39 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,32 – 7,29 (м, 1H), 4,23 (т, $J = 13,0$ Гц, 2 H), 0,82 (с, 9 H), 0,0 (с, 6 H).

Стадия 4. Синтез [2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1,1-дифторэтил]фенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанона (**76d**)

[00372] К раствору **76b** (1,03 г, 2,95 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) добавляли $n\text{-BuLi}$ (1,5 мл, 2,4 ммоль) при -78 °С, и смесь перемешивали в течение 10 минут в атмосфере азота. Добавляли **1Ad** (720 мг, 1,84 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл) и смесь перемешивали в течение 30 минут при -78 °С. ТСХ (ПЭ:ЭА=10:1, исходное вещество $R_f=0,3$, продукт $R_f=0,4$) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в разбавленную HCl (0,05 М), придерживаясь $\text{pH} < 8$ во время процесса гашения. Смесь экстрагировали ЭА (200 мл×2), объединенные органические слои сушили, концентрировали и очищали на колонке с силикагелем (ПЭ:ЭА = от 100 до 10:1) с

получением **76d** (610 мг, 1,02 ммоль, 55% выход) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H]: 594,3.

Стадия 5. Синтез (R)-[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1,1-дифторэтил]фенил]-[(3aR,6R,6aR)-2,2-диметил-4-[(7S)-4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**76e**)

[00373] К раствору **76d** (610 мг, 1,03 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли гидрид диизобутилалюминия (2,05 мл, 3,08 ммоль) при -78 °С в атмосфере азота и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при -78 °С. Реакционную смесь разбавляли насыщенным NH₄Cl (водн.) и смесь экстрагировали ЭА, и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель удаляли в вакууме с получением **76e** (600 мг, 0,93622 ммоль, 91% выход) в виде неочищенного продукта, кипользовали без дополнительной очистки.

Стадия 6. Синтез 2,2-дифтор-2-[2-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенил]этанола (**76f**)

[00374] К раствору **76e** (270 мг, 0,45 ммоль) в ТГФ (0,03 мл) добавляли TBAF (0,24 мл, 0,91 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NH₄Cl (100 мл), смесь экстрагировали ЭА (50 мл × 3), и объединенные органические слои промывали насыщенным NaCl (100 мл). Органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель удаляли в вакууме. Остаток с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 50:1 - 10:1) с получением **76f** (120 мг, 0,2291 ммоль, 51% выход) в виде твердого вещества. ЖХМС [M+H]: 482,3.

Стадия 7. Синтез 4-хлор-7-[(3aR,4R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-4,4-дифторизохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**76g**)

[00375] К раствору **76f** (100 мг, 0,21 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли NaNH (33,2 мг, 0,83 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут. Добавляли TSCl (39,56 мг, 0,21 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор NH₄Cl, экстрагировали ЭА органические слои промывали насыщенным NaCl. Органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель

концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью преп-ТСХ (ПЭ:ЭА = 5:1, Rf = 0,3) с получением **76g** (50 мг, 0,10 ммоль, 48% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]: 464,2.

Стадия 8. Синтез 4-метил-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-4,4-дифторизохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**76h**)

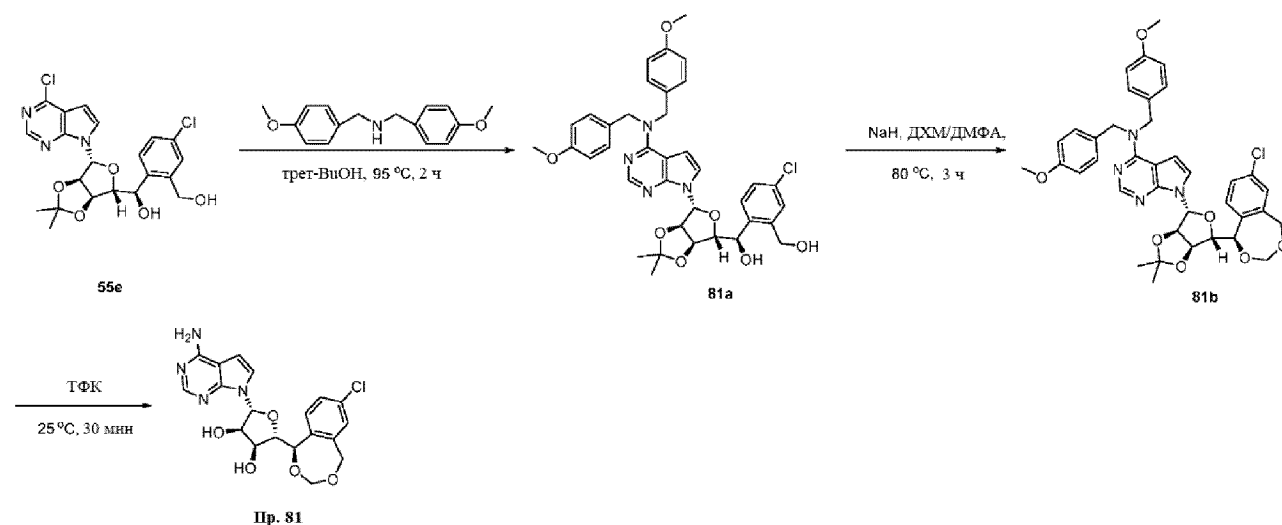
[00376] К раствору **76g** (50 мг, 0,11 ммоль) и ацетилацетоната железа (3,81 мг, 0,01 ммоль) в ТГФ (6 мл) добавляли метилмагнийбромид, 3,2 Мв МеТГФ (0,36 мл, 1,08 ммоль) при 0 °С в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Смесь выливали в водный NH₄Cl (30 мл) и экстрагировали ЭА (30,0 млX3).

Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА=8:1-- ПЭ:ЭА=3:1) с получением **76h** (45 мг, 0,10148 ммоль, 94% выход). ЖХМС [M+H]: 444,3.

Стадия 9. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-4,4-дифторизохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**Пр. 76**)

[00377] К раствору **76h** (45 мг, 0,10 ммоль) в воде (1 мл) добавляли ТФК (0,5 мл, 6,49 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ, элюируя CH₃CN в H₂O (0,1% NH₄OH) от 5,0 % до 95,0 % с получением **Пр. 76** (8,58 мг, 0,021 ммоль, 20,5% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]: 404,3. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,68 (с, 1H), 7,75-7,72 (м, 2 H), 7,57-7,48 (м, 3 H), 6,81 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 6,34 (д, J = 8 Гц, 1H), 5,35 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 5,20 (д, J = 4 Гц, 1H), 5,09 (м, 1H), 4,61 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 4,56-4,46 (м, 2 H), 4,16 -4,07 (м, 1H), 3,82 (т, J= 4,4 Гц, 1H), 2,68 (с, 3 H). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+D₂O) δ 8,66 (с, 1H), 7,74 -7,71 (м, 2 H), 7,55 -7,46 (м, 3 H), 6,81 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 6,32 (д, J= 8 Гц, 1H), 5,08 (м, 1H), 4,60 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 4,55 -4,46 (м, 2 H), 4,14 -4,04 (м, 1H), 3,80 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 2,66 (с, 3 H).

Пример 81. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-7-хлор-1,5-дигидро-2,4-бензодиоксепин-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (Пр. 81)



Стадия 1. Синтез (R)-[4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-[4-[бис[(4-метоксифенил)метил]амино]пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуран[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (81a**)**

[00378] Смесь K_2CO_3 (292,98 мг, 2,12 ммоль), (R)-[4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуран[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**55e**, 300 мг, 0,64 ммоль) и бис-(4-метоксибензил)амин (331 мг, 1,29 ммоль) в трет-бутаноле (5 мл) перемешивали при 95 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2 . ЖХМС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали в вакууме досуха и остаток экстрагировали EtOAc (2x50 мл), и органические слои промывали водой (2x10 мл), затем насыщенным водным раствором хлорида натрия (2x10 мл). Органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат : петролейный эфир = 1 : 1) с получением (R)-[4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-[4-[бис[(4-метоксифенил)метил]амино]пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуран[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**81a**, 80 мг, 0,10 ммоль, 16% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]: 687,2.

Стадия 2. Синтез N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-7-хлор-1,5-дигидро-2,4-бензодиоксепин-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуран[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (81b**)**

[00379] К раствору (R)-[4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-[4-[бис[(4-метоксифенил)метил]амино]пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]-2,2-диметил-

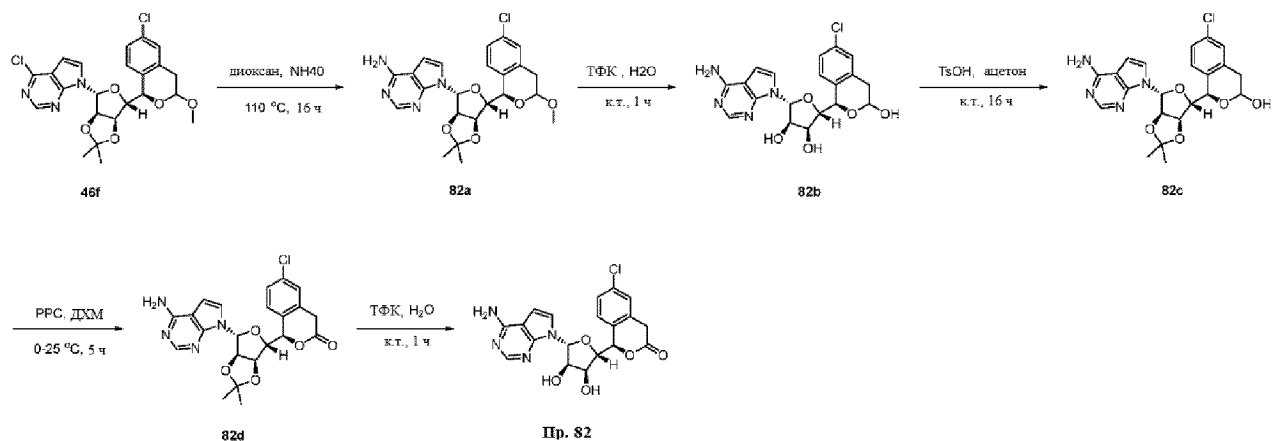
3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**81a**, 80 мг, 0,12 ммоль) в ДХМ (1,2 мл) и ДМФА (2,5 мл) добавляли гидрид натрия (28 мг, 1,16 ммоль).

Смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили NH₄Cl (50 мл). Растворитель удаляли в вакууме с получением N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-7-[(3аR,4R,6R,6аR)-2,2-диметил-6-[(1R)-7-хлор-1,5-дигидро-2,4-бензодиоксепин-1-ил]-3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (**81b**, 90 мг, 0,10 ммоль, 87% выход) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H]: 699,3.

Стадия 3. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-7-хлор-1,5-дигидро-2,4-бензодиоксепин-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**Пр. 81**)

[00380] К раствору N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-7-[(3аR,4R,6R,6аR)-2,2-диметил-6-[(1R)-7-хлор-1,5-дигидро-2,4-бензодиоксепин-1-ил]-3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (**81b**, 90 мг, 0,13 ммоль) в воде (1 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (0,74 мл, 0,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 30 минут. Добавляли NH₃·воду до рН = 7 и смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя MeCN в воде (0,1% NH₃·вода) от 10% до 90% с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя MeCN в воде (0,1% ТФК) от 10% до 90% с получением (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-7-хлор-1,5-дигидро-2,4-бензодиоксепин-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**Пр. 81**, 2,7 мг, 0,0063 ммоль, 5% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]: 419,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d₆+D₂O) δ: 8,33 (с, 1H), 7,51 (д, J=3,6, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,42 (д, J= 1,6, 2H), 6,94 (д, J= 3,2, 1H), 6,32 (д, J= 8,0, 1H), 5,33 (д, J= 6, 1H), 5,07-5,03 (м, 2H), 4,97 (д, J=1,2,1H), 4,83 (д, J= 14,4, 1H), 4,61 (д, J= 4,8, 1H), 4,54-4,51 (м, 1H), 4,17 (д, J= 4,8, 1H).

Пример 82. Синтез 2,2,2-трифторацетата (1R)-6-хлор-1-[(2S,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил]изохроман-3-она (Пр. 82)



Стадия 1. Синтез 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-6-хлор-3-метокси-изохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (82a)

[00381] К смеси 4-хлор-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-6-хлор-3-метоксиизохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**46f**, 700 мг, 1,42 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) добавляли гидроксид аммония (0,03 мл, 14,22 ммоль). Смесь перемешивали при 120 °C в течение ночи. ТСХ (петролейный эфир : этилацетат = 5 : 1, R_f = 0,5) и ЖХМС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл X 3). Органические слои промывали насыщенным NaCl (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир: этилацетат = 7 : 1 с получением 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-6-хлор-3-метоксиизохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**82a**, 460 мг, 0,97 ммоль, 68% выход) в виде твердого желтого вещества. ЖХМС [M+H]: 458,1.

Стадия 2. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-6-хлор-3-гидроксиизохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (82b)

[00382] К смеси 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-6-хлор-3-метокси-изохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**82a**, 460 мг, 0,97 ммоль) в воде (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (177 мг, 1,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. ТСХ (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1, $R_f = 0,3$) и ЖХМС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь нейтрализовали NaHCO_3 и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир : этилацетат = 7 : 1 с получением неочищенный продукт, который дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя CH_3CN в воде (0,1% $\text{NH}_3/\text{вода}$) от 10% до 95%) с получением (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-6-хлор-3-гидроксиизохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**82b**, 50 мг, 0,11 ммоль, 12% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]: 419,1.

Стадия 3. Синтез (1R)-6-хлор-1-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]изохроман-3-ола (**82c**)

[00383] К смеси (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-6-хлор-3-гидрокси-изохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**82b**, 230,5 мг, 0,55 ммоль) в ацетоне (10 мл) добавляли TsOH (38 мг, 0,22 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 3 часов. ТСХ (петролейный эфир : этилацетат = 5 : 1, $R_f = 0,3$) и ЖХМС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали ДХМ (10 мл X 3). Органические слои промывали насыщенным NaCl (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя петролейный эфир : этилацетат = 7 : 1) с получением (1R)-6-хлор-1-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]изохроман-3-ола (**82c**, 180 мг, 0,32 ммоль, 58% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]: 458,1.

Стадия 4. Синтез 6-хлор-1-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-аминопирроло-[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]изохроман-3-она (**82d**)

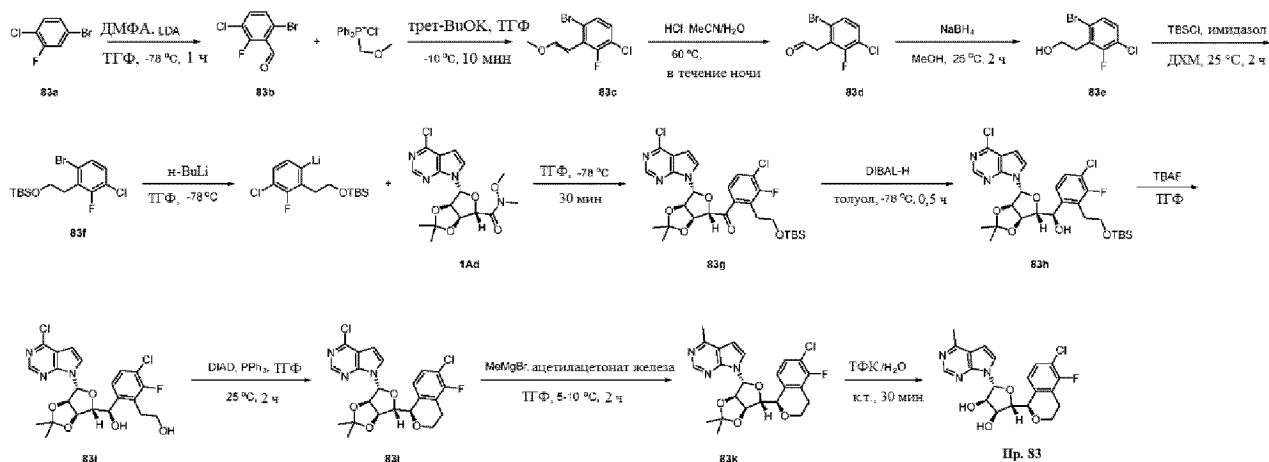
[00384] К смеси 6-хлор-1-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]изохроман-3-ола (**82c**, 44 мг, 0,10 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли PCC (0,05 мл, 0,29 ммоль) при 0 °С. Смесь

перемешивали при 0 °С в течение 30 минут, затем нагревали до 25 °С до завершения реакции. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2x10 мл). Органические слои концентрировали в вакууме с получением 6-хлор-1-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-аминопирроло-[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]изохроман-3-она (**82d**, 35 мг, 0,076 ммоль, 79,5% выход) в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [M+H]: 457,1.

Стадия 5. Синтез 2,2,2-трифторацетата (1R)-6-хлор-1-[(2S,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил]изохроман-3-она (**Пр. 82**)

[00385] К смеси (1R)-6-хлор-1-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-аминопирроло-[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]изохроман-3-она (**82d**, 35 мг, 0,08 ммоль) в воде (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (14 мг, 0,12 ммоль) и смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. ТСХ (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1, $R_f = 0,3$) и ЖХМС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь нейтрализовали NaHCO_3 и экстрагировали ДХМ (3x3 мл), органические слои промывали насыщенным NaCl (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя петролейный эфир : этилацетат = 7 : 1 и дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя CH_3CN в воде (0,1%ТФК) от 10% до 95% с получением (1R)-6-хлор-1-[(2S,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3,4-дигидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]изохроман-3-она; 2,2,2-трифторуксусной кислоты (**Пр. 82**, 3 мг, 0,0052 ммоль, 7% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]: 417,1. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ : 8,50-8,64 (м, 2 H), 8,30 (с, 1H), 7,30-7,44 (м, 4 H), 6,91 (с, 1H), 6,10 (с, 1H), 5,83 (с, 1H), 5,55-5,67 (м, 2 H), 4,37-4,41 (м, 3 H), 3,74 (м, 2 H). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$) δ : 8,30 (с, 1H), 7,31-7,42 (м, 4 H), 6,93 (с, 1H), 6,10 (д, $J = 4$ Гц, 1H), 5,83 (с, 1H), 4,38-4,43 (м, 3 H), 3,74 (м, 2 H).

Пример 83. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-6-хлор-5-фторизохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (Пр. 83)



Стадия 1. Синтез 6-бром-3-хлор-2-фторбензальдегида (83b)

[00386] К раствору 4-бром-1-хлор-2-фторбензола (**83a**, 10 г, 47,75 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли LDA (30 мл, 57,3 ммоль) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 часа, затем к смеси добавляли ДФМА (7,4 мл, 95,5 ммоль) реакционную смесь перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили NH_4Cl (водн., 100 мл) и водой (100 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3x300 мл). Органические слои концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью петролейный эфир : этилацетат = 10 : 1 с получением 6-бром-3-хлор-2-фторбензальдегида (**83b**, 6,1 г, 25,69 ммоль, 54% выход) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 10,39 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,56 (дд, $J = 8\text{ Гц}$, 1H).

Стадия 2. Синтез 1-бром-4-хлор-3-фтор-2-[(E)-2-метоксивинил]бензола (83c)

[00387] К раствору (метоксиметил)трифенилфосфонийхлорида (**83b**, 18,2 г, 53,06 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли трет-бутоксид калия 1,0M в ТГФ (5,67 г, 50,54 ммоль) при $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь перемешивали при $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 10 минут. Реакционную смесь разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (150 мл). Органический слой концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя петролейный эфир : этилацетат = 10 : 1 с получением 1-бром-4-хлор-3-фтор-2-[(E)-2-метоксивинил]бензола (**83c**, 4,50 г, 16,1 ммоль, 64% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц,

ДМСО- d_6) 7,64 (с, 1H), 7,51 (дд, $J = 10,8$ Гц, 1H), 7,24 (дд, $J = 13,2$ Гц, 1H), 5,73 (д, $J = 13,2$ Гц, 1H), 3,71 (с, 3H).

Стадия 3. Синтез 2-(6-бром-3-хлор-2-фторфенил)ацетальдегида (**83d**)

[00388] К раствору 1-бром-4-хлор-3-фтор-2-[(E)-2-метоксивинил]бензола (**83c**, 4,5 г, 16,95 ммоль) в ацетоне (45 мл) добавляли HCl (1,86 г, 50,85 ммоль) и смесь перемешивали при 60 °C в течение ночи. ТСХ (петролейный эфир) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органический слой концентрировали в вакууме с получением 2-(6-бром-3-хлор-2-фторфенил)ацетальдегида (**83d**, 4,0 г, 14,32 ммоль, 84,5% выход) в виде твердого желтого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) 9,72 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,58 (д, $J = 11,2$ Гц, 1H), 4,02 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H).

Стадия 4. Синтез 2-(6-бром-3-хлор-2-фторфенил)этанола (**83e**)

[00389] К раствору 2-(6-бром-3-хлор-2-фторфенил)ацетальдегида (**83d**, 3,3 г, 13,12 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли боргидрид натрия (1,5 г, 39,37 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа. ТСХ (петролейный эфир) показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали в вакууме и остаток экстрагировали этилацетатом (50 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл) и органический слой концентрировали в вакууме с получением 2-(6-бром-3-хлор-2-фторфенил)этанола (**83e**, 3,20 г, 11,99 ммоль, 91% выход) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) 7,62 (с, 1H), 7,48 (дд, $J = 9,2$ Гц, 1H), 4,85 (т, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,52 (дд, $J = 12,8$ Гц, 2H), 2,88 (дд, $J = 7,2$ Гц, 2H).

Стадия 5. Синтез трет-бутил-[2-(3-хлор-2,6-дифторфенил)этокси]-диметилсилана (**83f**)

[00390] К раствору 2-(3-хлор-2,6-дифтор-фенил)этанола (**83e**, 3,20 г, 16,62 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли трет-бутилдиметилхлорсилан (3,01 г, 19,94 ммоль) и имидазол (2,26 г, 33,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток экстрагировали этилацетатом (3x50 мл), и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3x50 мл). Органические слои концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем с получением

трет-бутил-[2-(3-хлор-2,6-дифторфенил)этокси]-диметилсилана (**83f**, 3,9 г, 12,07 ммоль, 73% выход) в виде бесцветного масла. ЖХМС [M+N]: 306,8.

Стадия 6. Синтез [2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-хлор-3-фторфенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанона (**83g**)

[00391] К раствору 2-(6-бром-3-хлор-2-фторфенил)этокси-трет-бутилдиметилсилана (**83f**, 3074 мг, 8,36 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли n-BuLi (535,5 мг, 8,36 ммоль) при -78 °С. Смесь перемешивали в течение 10 минут в атмосфере N₂. Добавляли (3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-N-метокси-N,2,2-триметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-карбоксамид (**1Ad**, 1,6 г, 4,18 ммоль) в ТГФ (10 мл). Смесь перемешивали в течение 30 минут при -78 °С. ТСХ (петролейный эфир : этилацетат = 10 : 1) показала, что реакция завершилась. К реакционной смеси добавляли HCl (0,05 моль/л), придерживаясь pH < 8 во время процесса гашения. Смесь экстрагировали этилацетатом (2x200 мл), объединенные органические слои сушили, концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = 100% до 10:1) с получением [2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-хлор-3-фтор-фенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанона (**83g**, 1,2 г, 1,87 ммоль, 45% выход) в виде желтого масла. ЖХМС [M+N]: 610,1.

Стадия 7. Синтез (R)-[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-хлор-3-фтор-фенил]-[(3aR,6R,6aR)-2,2-диметил-4-[(7S)-4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**83h**)

[00392] К раствору [2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-хлор-3-фтор-фенил]-[(3aR,6S,6aS)-2,2-диметил-4-[(7S)-4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанона (**83g**, 1,1 г, 1,8 ммоль) в толуоле (15 мл) добавляли гидрид диизобутилалюминия (3,6 мл, 5,4 ммоль) при -78 °С в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 30 минут. Добавляли воду (50 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл), и промывали насыщенным NaCl (2x50 мл). Органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель удаляли в вакууме с получением (R)-[2-[2-[трет-

бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-хлор-3-фторфенил] -[(3aR,6R,6aR)-2,2-диметил-4-[(7S)-4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**83h**, 1,0 г, 1,55 ммоль, 86% выход), который использовали на следующей стадии непосредственно. ЖХМС [M+N]: 612,2.

Стадия 8. Синтез 2-[3-хлор-2-фтор-6-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенил]этанол (**83i**)

[00393] К раствору (R)-[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-хлор-3-фтор-фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**83h**, 1,0 г, 1,63 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли TBAF (0,85 мл, 3,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. ТСХ (петролейный эфир : этилацетат = 10:1) показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = 50 : 1-10 : 1) с получением 2-[3-хлор-2-фтор-6-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенил]этанол (**83i**, 670 мг, 1,30 ммоль, 80% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+N]: 498,1.

Стадия 9. Синтез 4-хлор-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-6-хлор-5-фторизохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**83j**)

[00394] К раствору 2-[3-хлор-2-фтор-6-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенил]этанол (**83i**, 500 мг, 1 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли PPh₃ (526 мг, 2,01 ммоль), DIAD (0,56 мл, 2,01 ммоль) в атмосфере Ar. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 4-хлор-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-6-хлор-5-фторизохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**83j**, 390 мг, 0,77 ммоль, 77% выход). ЖХМС [M+N]: 480,1.

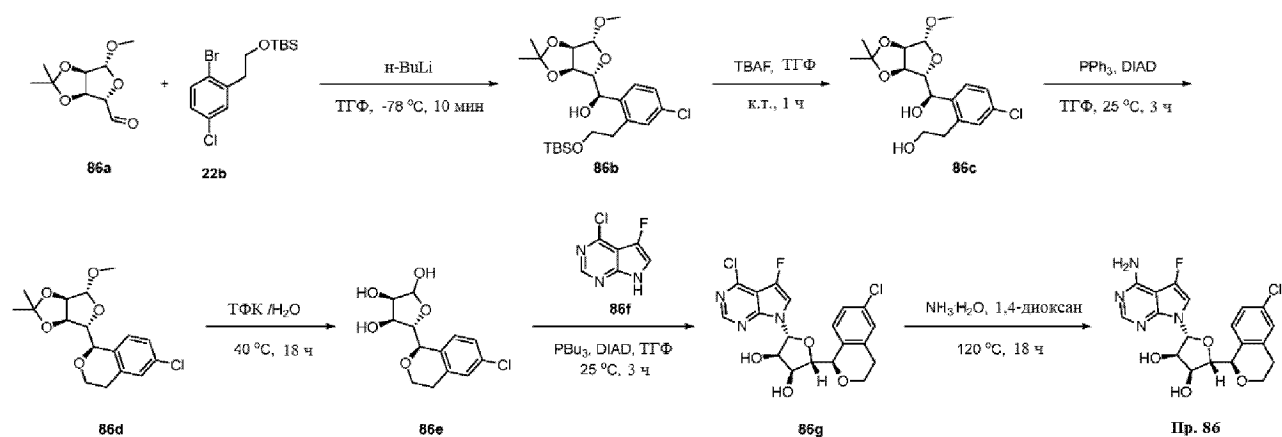
Стадия 10. Синтез 4-метил-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-6-хлор-5-фторизохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**83k**)

[00395] К раствору 4-хлор-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-6-хлор-5-фторизохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**83j**, 100 мг, 0,21 ммоль) в ТГФ (2 мл) по каплям добавляли ацетилацетонат железа (7,35 мг, 0,02 ммоль) и метилмагнийбромид (0,21 мл, 0,63 ммоль) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь экстрагировали этилацетатом (3x10 мл) и промывали водой (2x10 мл). Органический слой концентрировали в вакууме с получением 4-метил-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-6-хлор-5-фторизохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**83k**, 90 мг, 0,19 ммоль, 89% выход) в виде желтого масла. ЖХМС [M+N]: 460,2.

Стадия 11. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-6-хлор-5-фтор-изохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**Пр. 83**)

[00396] К раствору 4-метил-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-6-хлор-5-фтор-изохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**83k**, 100 мг, 0,22 ммоль) в воде (2 мл) добавляли ТФК (1,1 мл, 12,34 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Остаток смеси очищали с помощью преп-ВЭЖХ, элюируя CH₃CN в воде (0,1% NH₄OH) от 5% до 95% с получением (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-6-хлор-5-фтор-изохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**Пр. 83**, 18 мг, 0,042 ммоль, 19% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) 8,67 (с, 1H), 7,78 (д, *J* = 4 Гц, 1H), 7,32-7,28 (м, 2H), 6,82 (д, *J* = 4 Гц, 1H), 6,31 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,31 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 5,20 (д, *J* = 4 Гц, 1H), 4,91 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,52-4,46 (м, 2H), 4,32 (с, 1H), 3,88 (т, *J* = 4 Гц, 1H), 3,69 (с, 1H), 2,73 (с, 2H), 2,67 (д, *J* = 8 Гц, 3H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆+D₂O) 8,67 (с, 1H), 7,78 (д, *J* = 4 Гц, 1H), 7,32-7,28 (м, 2H), 6,82 (д, *J* = 4 Гц, 1H), 6,31 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,91 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,52 -4,46 (м, 2H), 4,32 (с, 1H), 3,88 (т, *J* = 4 Гц, 1H), 3,69 (с, 1H), 2,73 (с, 2H), 2,67 (д, *J* = 8 Гц, 3H).

Пример 86. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-5-фтор-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил) - 5-[(1R)-6-хлоризохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**Пр. 86**)



Стадия 1. Синтез (R)-[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-метокси-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**86b**)

[00397] К раствору 2-(2-бром-5-хлорфенил)этокси-трет-бутилдиметилсилана (**22b**, 23,6 г, 68 ммоль) в сухом ТГФ (50 мл) добавляли n-BuLi (34 мл, 54,4 ммоль) при -78 °С. Реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 10 минут в атмосфере N₂. К смеси добавляли (3aR,4R,6S,6aR)-4-метокси-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-карбальдегид (**86a**, 5,5 г, 27,2 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл). Смесь перемешивали в течение 5 минут при -78 °С. Реакционную смесь добавляли в разбавленную HCl (300 мл, 0,6 M), поддерживая pH = 6. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир : этилацетат = 5 : 1 с получением (R)-[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-метокси-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанол (**86b**, 5,8 г, 11,6 ммоль, 43% выход) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,54 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,22-7,29 (м, 2H), 5,36 (с, 2H), 4,95 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 4,68 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 4,50 (с, 1H), 4,31 (с, 1H), 3,83-3,90 (м, 2H), 3,43 (с, 3H), 2,78-2,99 (м, 2H), 1,47 (с, 3H), 1,30 (с, 3H), 0,87 (с, 9H), 0,02 (с, 6H).

Стадия 2. Синтез 2-[5-хлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-метокси-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенил]этанол (**86c**)

[00398] К раствору (R)-[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-метокси-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**86b**, 4,8 г, 10,1 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли фторид тетрабутиламония (10,1 мл, 10,1 ммоль) при к.т. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь выливали в 50 мл NH₄Cl (водн.) и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл).

Органические слои концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью петролейный эфир к петролейный эфир : этилацетат = 5 : 1) с получением 2-[5-хлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-метокси-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенил]этанол (86c, 3,8 г, 9,5 ммоль, 94% выход) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,54 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,22-7,29 (м, 2H), 5,01 (с, 2H), 4,95 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 4,65 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 4,55 (с, 1H), 4,33 (уш, 1H), 3,85-3,96 (м, 2H), 3,41 (с, 3H), 2,78-3,06 (м, 2H), 1,47 (с, 3H), 1,30 (с, 3H).

Стадия 3. Синтез (1R)-6-хлор-1-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-метокси-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]изохромана (86d)

[00399] К раствору 2-[5-хлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-метокси-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенил]этанол (86c, 2,3 г, 6,4 ммоль) в ТГФ (50 мл добавляли изопропил(NE)-N-изопропоксикарбонилиминокарбамат (2,5 мл, 12,8 ммоль) и трифенилфосфин (3,3 г, 12,8 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часов. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя петролейный эфир : этилацетат = 20 : 1-5 : 1 с получением (1R)-6-хлор-1-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-метокси-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]изохромана (86d, 2,1 г, 6,1 ммоль, 96% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,58 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,12-7,17 (м, 2H), 5,09 (с, 2H), 4,56-4,62 (м, 2H), 4,14-4,28 (м, 2H), 3,71-3,77 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,65-3,01 (м, 2H), 1,47 (с, 3H), 1,25 (с, 3H).

Стадия 4. Синтез (3R,4S,5S)-5-[(1R)-6-хлоризохроман-1-ил]тетрагидрофуран-2,3,4-триола (86e)

[00400] К раствору (1R)-6-хлор-1-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-метокси-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]изохромана (86d, 1,6 г, 4,7 ммоль) в трифторуксусной кислоте (16 мл, 215,4 ммоль) добавляли воду (10 мл) при к.т. Смесь перемешивали при 40 °С в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя петролейный эфир : этилацетат = от 5 : 1 до 1 : 1 с получением (3R,4S,5S)-5-[(1R)-6-хлоризохроман-1-ил]тетрагидрофуран-2,3,4-триола (86e, 700 мг, 2,4 ммоль, 42% выход) в виде бесцветного масла. ЖХМС [M+H]: 286,1.

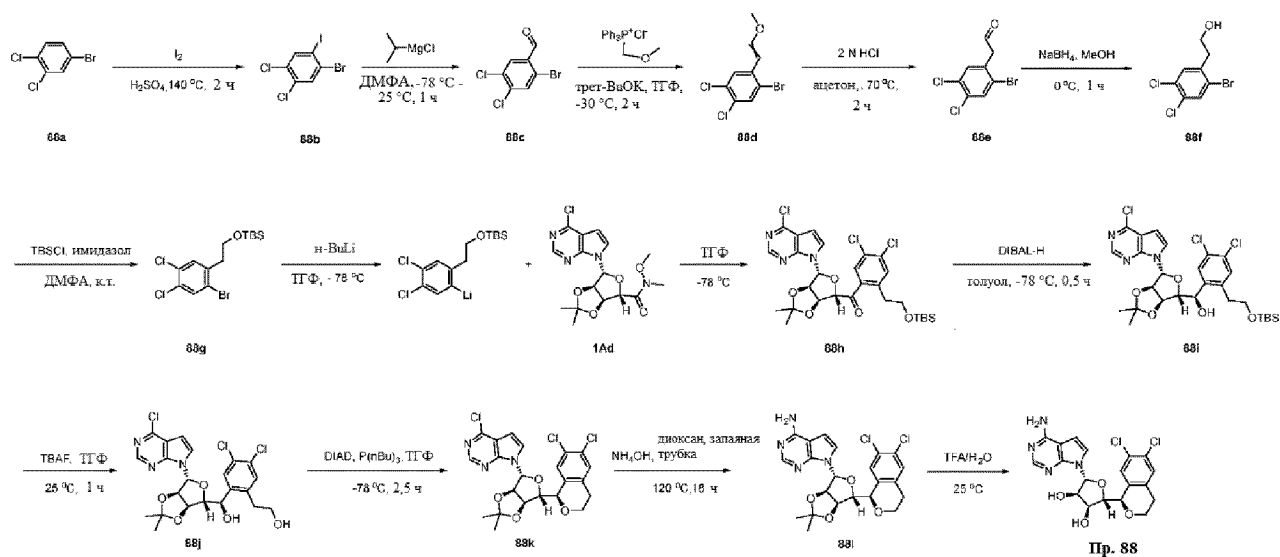
Стадия 5. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-хлор-5-фтор-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-6-хлоризохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (86g)

[00401] К раствору 4-хлор-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (**86f**, 461 мг, 2,7 ммоль) и пиридина (0,8 мл, 9,8 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) добавляли трибутилфосфан (1,2 мл, 4,9 ммоль) и DIAD (1,0 мл, 5,1 ммоль) в атмосфере N₂. Сразу добавляли (3R,4S,5S)-5-[(1R)-6-хлоризохроман-1-ил]тетрагидрофуран-2,3,4-триол (**86e**, 700 мг, 2,4 ммоль) и пиридин (0,8 мл, 9,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 30 °С в течение 1,5 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя петролейный эфир : этилацетат = от 5 : 1 до 1 : 1) с получением (2R,3R,4S,5S)-2-(4-хлор-5-фторпирроло [2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-6-хлоризохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**86g**, 160 мг, 0,4 ммоль, 15% выход) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H]: 440,1.

Стадия 6. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-5-фтор-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-6-хлоризохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**Пр. 86**)

[00402] Смесь (2R,3R,4S,5S)-2-(4-хлор-5-фтор-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-6-хлоризохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**86g**, 156 мг, 0,35 ммоль) в гидроксиде аммония (10 мл, 260 ммоль) и 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при 105 °С в закрытой трубке в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя CH₃CN в воде от 5% до 95%. Фракцию продукта экстрагировали этилацетатом (2x50 мл) и концентрировали в вакууме с получением твердого вещества желтого цвета, которое растирали со смесью петролейный эфир : этилацетат = 100 : 1 (50 мл), фильтровали и сушили в вакууме с получением (2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-5-фтор-пирроло [2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-6-хлоризохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**Пр. 86**, 74 мг, 0,17 ммоль, 49% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]: 421,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,08 (с, 1H), 7,23-7,31(м, 4H), 7,01 (с, 2H), 6,23 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 5,23(д, *J*= 6,8 Гц, 1H), 5,08 (с, 1H), 4,87 (с, 1H), 4,35-4,39 (м, 2H), 4,23-4,26 (м, 1H), 3,79-3,82 (м, 1H), 3,66-3,71 (м, 1H), 2,89-2,96 (м, 1H), 2,70-2,74 (м, 1H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6+D₂O) δ 8,08 (с, 1H), 7,23-7,30 (м, 4H), 6,23 (д, *J*= 6,0 Гц, 1H), 4,87 (с, 1H), 4,35-4,39 (м, 2H), 4,23-4,26 (м, 1H), 3,79-3,81 (м, 1H), 3,65-3,71 (м, 1H), 2,89-2,96 (м, 1H), 2,70-2,74 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО-*d*6) δ -166,8.

Пример 88. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-6,7-дихлоризохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**Пр. 88**)



Стадия 1. Синтез 1-бром-4,5-дихлор-2-йодбензола (88b)

[00403] Раствор 4-бром-1,2-дихлорбензола (**88a**, 25 г, 110,67 ммоль), I₂ (42,13 г, 166 ммоль) в H₂SO₄ (353,95 мл, 6640,1 ммоль) перемешивали при 140 °С в течение 72 ч в атмосфере Ar. Реакционную смесь разбавляли водой (5000 мл), экстрагировали EtOAc (1500 мл), промывали Na₂SO₃ (водн., 2x 100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (800 мл X 1). Неочищенный продукт сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 2% EtOAc в петролейном эфире с получением 1-бром-4,5-дихлор-2-йодбензола (**88b**, 40 г, 113,7 ммоль, 100% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,84 (с, 1H), 7,62 (с, 1H).

Стадия 2. Синтез 2-бром-4,5-дихлорбензальдегида (88c)

[00404] Раствор 1-бром-4,5-дихлор-2-йодбензола (**88b**, 5 г, 14,21 ммоль) в ТГФ (20 мл) перемешивали при -78 °С в течение 15 минут в атмосфере Ar. Медленно добавляли изопропилмагнийбромид [1М раствор в ТГФ] (15,6 мл, 15,63 ммоль) и перемешивали в течение 15 мин. Добавляли ДМФА (1,2 мл, 15,63 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при к.т. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (80 мл), промывали Na₂SO₃ (aq, 2x30 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (2x30 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0,1% EtOAc в

петролейном эфире с получением 2-бром-4,5-дихлорбензальдегида (**88c**, 2,7 г, 10,6 ммоль, 75% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,16 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H).

Стадия 3. Синтез 1-бром-4,5-дихлор-2-[(E)-2-метоксивинил]бензола (**88d**)

[00405] Раствор (метоксиметил)трифенилфосфонийхлорида (7,29 г, 21,27 ммоль) и трет-БуОК (2,39 г, 21,27 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали при $-25\text{ }^\circ\text{C}$ в атмосфере Ar в течение 15 минут. Добавляли 2-бром-4,5-дихлорбензальдегид (**88c**, 2,7 г, 10,63 ммоль) в ТГФ и перемешивали при $-25\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 1,5 ч. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (100 мл), промывали водой (2x30 мл), затем насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0,1% EtOAc в петролейном эфире с получением 1-бром-4,5-дихлор-2-[(E)-2-метоксивинил]бензола (**88d**, 1,1 г, 0,0039 ммоль, 75% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,54-7,53 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,37-7,35 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,94-6,89 (м, 1H), 5,88-5,85 (д, $J = 12,0$ Гц, 1H), 3,66 (с, 3H).

Стадия 4. Синтез 2-(2-бром-4,5-дихлорфенил)ацетальдегида (**88e**)

[00406] Раствор 1-бром-4,5-дихлор-2-[(E)-2-метоксивинил]бензола (**88d**, 1,1 г, 3,9 ммоль) и соляной кислоты 2 н (водн.) (0,7 г, 19,51 ммоль) в ацетоне (5 мл) перемешивали при $70\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 2 часов в атмосфере Ar . Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением 2-(2-бром-4,5-дихлорфенил)ацетальдегида (**88e**, 830 мг, 3,09 ммоль, 79% выход) в виде бесцветного масла. ЖХМС [M+H]: 267,1.

Стадия 5. Синтез 2-(2-бром-4,5-дихлорфенил)этанола (**88f**)

[00407] Раствор 2-(2-бром-4,5-дихлорфенил)ацетальдегида (**88e**, 830 мг, 3,1 ммоль) в метаноле (5 мл) перемешивали при $0\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 15 минут в атмосфере Ar . Добавляли NaBH_4 (352 мг, 9,29 ммоль) и перемешивали при $0\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 30 минут. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (50 мл), промывали водой (2x20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-(2-бром-4,5-дихлорфенил)этанола (**88f**, 800 мг, 3,0 ммоль, 96% выход) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,71 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 3,90-3,86 (м, 2H), 2,99-2,95 (м, 2H), 1,46-1,43 (м, 1H).

Стадия 6. Синтез 2-(2-бром-4,5-дихлорфенил)этокси-трет-бутилдиметилсилана (**88g**)

[00408] К раствору 2-(2-бром-4,5-дихлорфенил)этанола (**88f**, 810 мг, 3 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли имидазол (409 мг, 6,0 ммоль), затем трет-бутилхлордифенилсилан (678 мг, 4,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой (2x 20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя 10% EtOAc в ПЭ с получением 2-(2-бром-4,5-дихлорфенил)этокси-трет-бутил-диметилсилана (**88g**, 910 мг, 2,37 ммоль, 79% выход) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,66 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 3,83 (м, 2H), 2,93 (т, 2H), 7,40 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

Стадия 7. Синтез [2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4,5-дихлорфенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанона (**88h**)

[00409] Раствор [2-(2-бром-4,5-дихлорфенил)-2,2-дифтор-этокси]-трет-бутил-диметилсилана (**88g**, 713,49 мг, 1,7 ммоль в ТГФ (6,5 мл) перемешивали при -78 °С в течение 20 минут в атмосфере Ar. Добавляли n-BuLi (83,67 мг, 1,31 ммоль) и перемешивали при -78 °С в течение 5 минут. Добавляли (3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-N-метокси-N,2,2-триметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-карбоксамид (**1Ad**, 250 мг, 0,65 ммоль) в ТГФ (3 мл) и перемешивали в течение 5 минут. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили этилацетатом (25 мл). Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (25 мл), промывали водой (2x10 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 20% EtOAc в петролейном эфире с получением [2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4,5-дихлорфенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанона (**88h**, 210 мг, 0,33 ммоль, 51% выход) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H]: 626,2.

Стадия 8. Синтез (R)-[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4,5-дихлорфенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**88i**)

[00410] Раствор [2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4,5-дихлорфенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**88h**, 250 мг, 0,39 ммоль) в толуоле (5 мл) перемешивали при -78 °С в течение 5 минут в атмосфере Ar. Добавляли DIBAL-H (0,13 мл, 1,1 ммоль) и перемешивали в течение 2,5 ч. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением (R)-[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4,5-дихлорфенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**88i**, 195 мг, 0,31 ммоль, 80% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]: 628,2.

Стадия 9. Синтез 2-[4,5-дихлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенил]этанола (**88j**)

[00411] Раствор (R)-[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1,1-дифтор-этил]-4,5-дихлорфенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**88i**, 205 мг, 0,31 ммоль) в ТГФ (8 мл) перемешивали при 25 °С в течение 5 минут в атмосфере Ar. Добавляли фторид тетрабутиламмония (0,17 мл, 0,62 ммоль) и перемешивали в течение 2,5 ч. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (MeCN в воде, от 10% до 90%) с получением 2-[4,5-дихлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенил]этанола (**88j**, 100 мг, 0,19 ммоль, 63% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]: 514,2.

Стадия 10. Синтез 4-хлор-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-6,7-дихлоризохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**88k**)

[00412] Раствор 2-[4,5-дихлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенил]этанола (**88j**, 100 мг, 0,19 ммоль) и PPh₃ (101,9 мг, 0,39 ммоль) в ТГФ (3 мл) перемешивали при 25 °С в течение 5 минут в атмосфере Ar.

Добавляли DIAD (0,11 мл, 0,39 ммоль) и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (200 мл), промывали водой (2x100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 50% EtOAc в петролейном эфире с получением 4-хлор-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-6,7-дихлоризохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**88k**, 70 мг, 0,14 ммоль, 72,5% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]: 496,1.

Стадия 11. Синтез 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-6,7-дихлоризохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**88l**)

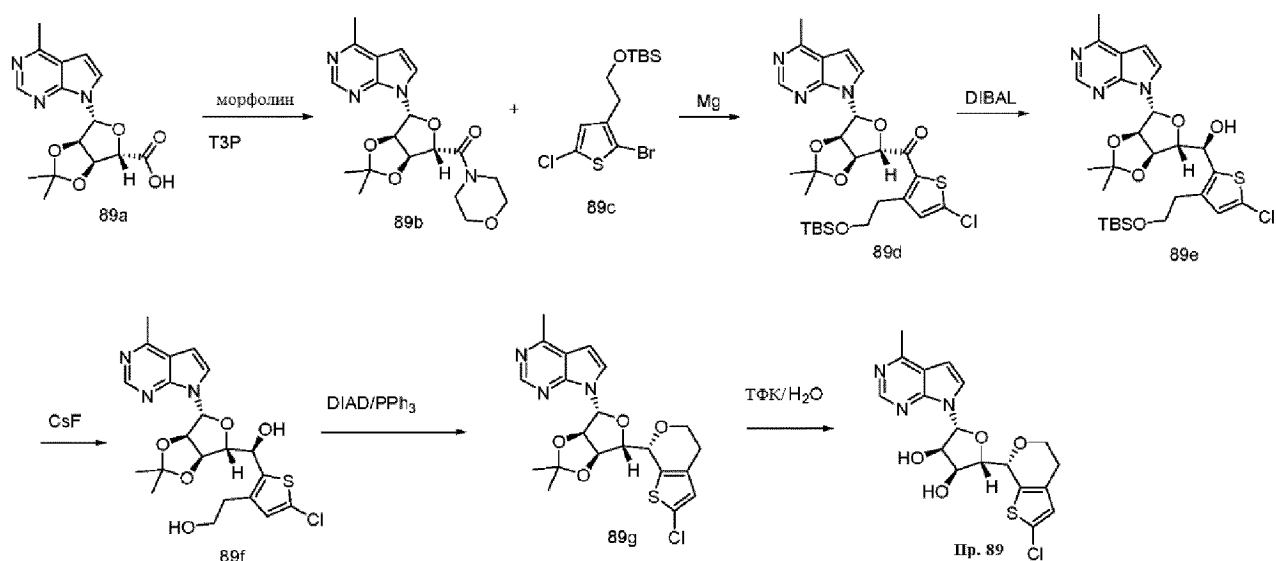
[00413] Раствор 4-хлор-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-6,7-дихлоризохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**88k**, 70 мг, 0,14 ммоль) и NH₃.вода (0,54 мл, 14,09 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) перемешивали при 120 °C в течение 16 часов. Смесь концентрировали в вакууме с получением 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-6,7-дихлоризохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**88l**, 65 мг, 0,14 ммоль, 97% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]: 477,2.

Стадия 12. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-6,7-дихлоризохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**Пр. 88**)

[00414] Раствор 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-6,7-дихлоризохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**88l**, 70 мг, 0,15 ммоль) и ТФК (502 мг, 4,4 ммоль) в воде (2 мл) перемешивали при 25 °C в течение 1,5 ч. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя вода:CH₃CN (0,1%NH₄OH, от 90:10 до 5:95) с получением (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-6,7-дихлоризохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**Пр. 88**, 5,1 мг, 0,011 ммоль, 8% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]: 437,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,26 (с, 1H), 7,97-8,07 (м, 1,4H), 7,58 (м, 2H), 7,52 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,18-6,20 (д, *J* = 8 Гц, 1H), 5,17-5,30 (м, 2H), 4,88-4,89 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 4,43-4,47 (м, 2H), 4,23-4,24 (м, 1H), 3,84-3,85 (д, *J* = 4 Гц, 1H), 3,64-3,65 (м, 1H), 2,88-2,95 (м, 1H), 2,67-2,75 (м, 1H). ¹H ЯМР (400 МГц,

ДМСО- d_6 +D₂O) δ 8,25 (с, 1H), 7,59-7,60 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 6,87-6,88 (д, $J = 3,2$ Гц, 1H), 6,19-6,20 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,90 (с, 1H), 4,47-4,50 (м, 1H), 4,42-4,43 (д, $J = 4$ Гц, 1H), 4,22-4,26 (м, 1H), 3,86-3,87 (д, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,93-2,90 (м, 1H), 2,70-2,75 (м, 1H).

Пример 89. Синтез 2,2,2-трифторацетата (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(7S)-2-хлор-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-с]пиран-7-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (Пр. 89)



Стадия 1. Синтез морфолино-[(3aR,4R,6S,6aS)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанона (89b)

[00415] К раствору (3aR,4R,6S,6aS)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-6-карбоновой кислоты (**89a**, 9,0 г, 28,19 ммоль) в этилацетате (100 мл) добавляли морфолин (2,46 г, 28,19 ммоль) и ТЗР (35 мл, 28,19 ммоль) под ледяной баней. Затем реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. К раствору добавляли NaHCO₃ (водн.), доводя рН до 8. Смесь экстрагировали ЭА (200 мл x 3). Объединенные органические слои концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 5:1-1:1) с получением морфолино-[(3aR,4R,6S,6aS)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанона (**89b**, 9,5 г, 24,2 ммоль, 86% выход) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H]: 389,3.

Стадия 2. Синтез 3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-5-хлор-2-тиенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанона (**89d**)

[00416] Магний (123 мг, 5,06 ммоль) во флаконе объемом 20 мл протравливали шпателем и интенсивно перемешивали, затем сушили феном в вакууме и заполняли азотом при охлаждении. Добавляли раствор 2-(2-бром-5-хлор-3-тиенил)этокси-трет-бутил-диметилсилана (**89c**, 1,5 г, 4,22 ммоль) в ТГФ (1 мл), затем добавляли гидрид диизобутилалюминия, 1М в толуоле (0,05 мл, 0,05 ммоль). После 4 ч раствор становился темным и большая часть магния была израсходована, и раствор использовали как 0,82 М раствор бром-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-5-хлор-2-тиенил]магния. В сухую колбу помещали морфолино-[(3aR,4R,6S,6aS)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанон (**89b**, 578,37 мг, 1,49 ммоль), который был высушен под вакуумом, и 3 мл ТГФ. Раствор охлаждали на ледяной бане и по каплям через шприц добавляли бром-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-5-хлор-2-тиенил]магний (2,72 мл, 2,23 ммоль). Ледяную баню убирали и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Добавляли дополнительную порцию бром-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-5-хлор-2-тиенил]магний (0,91 мл, 0,75 ммоль) и перемешивали 1 час перед гашением EtOAc. Реакционную смесь выливали в NH₄Cl, органические слои отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, промывали водой. затем насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением 3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-5-хлор-2-тиенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанона (**89d**, 320 мг, 0,553 ммоль, 37% выход).

Стадия 3. Синтез (R)-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-5-хлор-2-тиенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**89e**)

[00417] В круглодонную колбу на 50 мл, содержащую раствор 3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-5-хлор-2-тиенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанона (**89d**, 328 мг, 0,57 ммоль) в толуоле (6 мл) барботировали азот в течение 5

минут, затем охлаждали до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, и по каплям добавляли гидрид диизобутилалюминия, 1М в толуоле (1,18 мл, 1,42 ммоль) в течение 5 минут. Желтый раствор перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 75 минут. Реакционную смесь нагревали до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, медленно добавляли воду (80 мкл), 15% гидроксид натрия (80 мкл), и воду (200 мкл), и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Смесь разбавляли эфиром, сушили над MgSO_4 , перемешивали в течение 15 минут и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0-45% EtOAc в смеси изомеров гексана, влажная загрузка в ДХМ/смесь изомеров гексана) с получением (S)-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-5-хлор-2-тиенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (61 мг, 0,105 ммоль, 18,5% выход) и (R)-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-5-хлор-2-тиенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**89e**, 120 мг, 0,207 ммоль, 36,5% выход) в виде легких белых твердых частиц. ^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 8,59 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,92 (д, $J = 3,8$ Гц, 1H), 6,83 (д, $J = 0,8$ Гц, 1H), 6,70 (дд, $J = 3,8, 6,2$ Гц, 1H), 6,50 – 6,25 (м, 1H), 5,26 – 5,11 (м, 1H), 5,09 – 5,02 (м, 1H), 4,45 (ддд, $J = 2,5, 4,5, 15,6$ Гц, 1H), 3,75 (кв, $J = 6,6$ Гц, 2H), 2,72 (д.т., $J = 6,5, 19,3$ Гц, 2H), 2,01 (с, 2H), 1,61 (д, $J = 4,9$ Гц, 3H), 1,35 (д, $J = 7,4$ Гц, 3H), 0,83 (д, $J = 9,7$ Гц, 8H), -0,06 (д, $J = 4,5$ Гц, 5H).

Стадия 4. Синтез 2-[5-хлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]-3-тиенил]этанола (**89f**)

[00418] В круглодонную колбу помещали (R)-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-5-хлор-2-тиенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанол (**89e**, 123 мг, 0,21 ммоль), ДМСО (5 мл) и фторид цезия (98 мг, 0,64 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 часа, затем непосредственно очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (10% -70% MeCN /вода/0,1% ТФК). Фракции продукта лиофилизировали с получением 2,2,2-трифторацетата 2-[5-хлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]-3-тиенил]этанола (**89f**, 70 мг, 0,120 ммоль, 56% выход). ^1H ЯМР (500 МГц, Метанол- d_4) δ 8,96 (д, $J = 9,5$ Гц, 1H), 8,33 (дд, $J = 3,9, 28,5$

Гц, 1H), 7,15 (дд, $J = 3,9, 8,6$ Гц, 1H), 6,61 (дд, $J = 3,7, 18,7$ Гц, 1H), 5,27 (д, $J = 3,4$ Гц, 1H), 5,18 (ддд, $J = 3,0,5,9, 8,5$ Гц, 1H), 5,12 (дд, $J = 1,9,5,9$ Гц, 1H), 4,58 – 4,44 (м, 1H), 3,79 – 3,63 (м, 2H), 2,96 (д, $J = 4,9$ Гц, 3H), 2,86 – 2,66 (м, 2H), 1,63 (с, 3H), 1,39 (с, 3H). ЖХМС: ЖХМС [M+H]: 466,0.

Стадия 5. Синтез 4-метил-7-[(3aR,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-[(7S)-2-хлор-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-с]пиран-7-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**89g**)

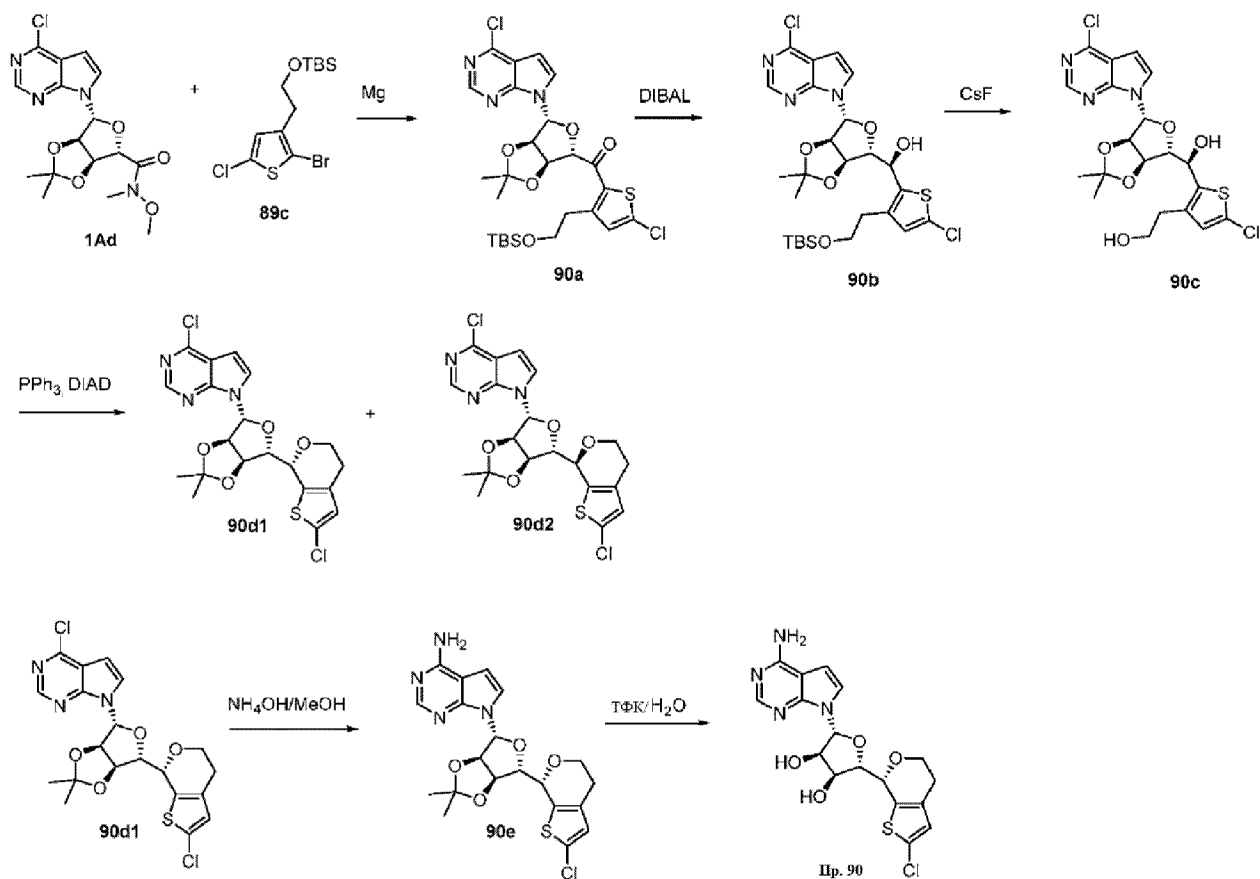
[00419] Во флакон поместили 2-[5-хлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]-3-тиенил]этанол (**89f**, 110 мг, 0,19 ммоль) в ТГФ (2 мл). Добавляли пиридин (0,03 мл, 0,38 ммоль) и смесь перемешивали в течение 20 минут, затем добавляли трифенилфосфин (99,5 мг, 0,38 ммоль) и диизопропилазодикарбоксилат (0,07 мл, 0,38 ммоль) и перемешивали в течение 2,5 ч. Добавляли дополнительное количество диизопропилазодикарбоксилата (0,07 мл, 0,38 ммоль) и трифенилфосфина (99,5 мг, 0,38 ммоль). Через 1 час, растворитель выпаривали и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0-60% EtOAc/гексан) с получением 4-метил-7-[(3aR,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-[(7S)-2-хлор-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-с]пиран-7-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**89g**, 94,5 мг, 0,21 ммоль, 111% выход). ЖХМС [M+H]: 448,1.

Стадия 6. Синтез 2,2,2-трифторацетата (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(7S)-2-хлор-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-с]пиран-7-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**Пр. 89**)

[00420] Во флакон переносили 4-метил-7-[(3aR,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-[(7S)-2-хлор-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-с]пиран-7-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин (**89g**, 94,5 мг, 0,21 ммоль) в воде (0,50 мл) и добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (0,16 мл, 2,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов, затем разбавляли EtOAc и NaHCO₃. Органические слои отделяли и промывали водой, и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Растворитель выпаривали в вакууме и остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0-70% MeCN/вода/0,1% ТФК) с получением 2,2,2-трифторацетата (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(7S)-2-хлор-5,7-дигидро-4H-

тиено[2,3-с]пиран-7-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**Пр. 89**, 2,3 мг, 0,0042 ммоль, 2% выход). ¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,78 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,76 (с, 1H), 6,46 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 4,22 (дд, *J* = 5,4, 12,1 Гц, 2H), 3,98 – 3,76 (м, 1H), 2,84 (с, 5H). ЖХМС [M+H]: 408,0.

Пример 90. Синтез 2,2,2-трифторацетата (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(7S)-2-хлор-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-с]пиран-7-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (Пр. 90)



Стадия 1. Синтез [3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-5-хлор-2-тиенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанона (90a)

[00421] 20 мл флакон, содержащий магний (43,52 мг, 1,79 ммоль) и мешалку, сушили с помощью термофена под вакуумом и заполняли азотом при охлаждении. Добавляли раствор 2-(2-бром-5-хлор-3-тиенил)этокси-трет-бутилдиметилсилана (**89c**, 0,07 мл, 1,79 ммоль) в 2 мл ТГФ, а затем гидрид диизобутилалюманилия (0,02 мл, 0,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре до тех пор, пока не израсходовалась большая часть магния. Раствор охлаждали до -78 °С и

добавляли (3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-N-метокси-N,2,2-триметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-карбоксамид (**1Ad**, 527 мг, 1,38 ммоль) в ТГФ (3 мл) и перемешивали в холодном состоянии 30 минут перед нагреванием до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часа, затем снова охлаждали до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ и гасили EtOAc, а затем NH_4Cl . Смесь нагревали до комнатной температуры. Органические слои отделяли, промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, и сушили над Na_2SO_4 . Остаток дважды очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке (0 -70% EtOAc/гексан) с получением [3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-5-хлор-2-тиенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**90a**, 104 мг, 0,17 ммоль, 13% выход). ЖХМС [M+H]: 599,8.

Стадия 2. Синтез (R)-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-5-хлор-2-тиенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**90b**)

[00422] Раствор [3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-5-хлор-2-тиенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**90a**, 104 мг, 0,17 ммоль) в толуоле (2 мл) продували Ag в течение 5 минут, охлаждали до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, и затем по каплям добавляли гидрид диизобутилалюминия 1M в толуоле (0,36 мл, 0,44 ммоль) в течение 5 минут. Раствор желтого цвета перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 75 минут. Реакционную смесь нагревали до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, медленно добавляли воду (80 мкл), 15% гидроксид натрия (80 мкл) и воду (200 мкл), и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Смесь затем разбавляли EtOAc, органические слои отделяли, и водную фазу снова экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0 -45% EtOAc/смесь изомеров гексана, влажная загрузка в ДХМ+смесь изомеров гексана) с получением (R)-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-5-хлор-2-тиенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**90b**, 97 мг, 0,162 ммоль, 93% выход) в виде легких белых твердых частиц. ^1H ЯМР (500 МГц, Метанол- d_4) δ 8,59 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,92 (д, $J = 3,8$ Гц, 1H), 6,83 (д, $J = 0,8$ Гц, 1H), 6,70 (дд, $J = 3,8, 6,2$ Гц, 1H), 6,50 – 6,25 (м, 1H), 5,26 – 5,11 (м, 1H), 5,09 – 5,02 (м, 1H), 4,45 (ддд, $J = 2,5, 4,5, 15,6$ Гц, 1H), 3,75 (кв,

$J = 6,6$ Гц, 2H), 2,72 (дт, $J = 6,5$, 19,3 Гц, 2H), 1,61 (д, $J = 4,9$ Гц, 3H), 1,35 (д, $J = 7,4$ Гц, 3H), 0,83 (д, $J = 9,7$ Гц, 9H), -0,06 (д, $J = 4,5$ Гц, 6H).

Стадия 3. Синтез 2-[5-хлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]-3-тиенил]этанола (**90c**)

[00423] К раствору (R)-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-5-хлор-2-тиенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**90b**, 202 мг, 0,34 ммоль) в ДМСО (5 мл), добавляли фторид цезия (154 мг, 1,01 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Смесь очищали непосредственно с помощью обращенно-фазовой хроматографии (10% -70% MeCN/вода/0,1% ТФК) с получением 2-[5-хлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]-3-тиенил]этанола; 2,2,2-трифторуксусной кислоты (**90c**, 62 мг, 0,103 ммоль, 31% выход). ЖХМС [M+H]: 487,5.

Стадия 4. Синтез 4-хлор-7-[(3aR,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-[(7R)-2-хлор-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-с]пиран-7-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**90d1**) и (**90d2**)

[00424] К раствору 2-[5-хлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]-3-тиенил]этанола (**90c**, 58 мг, 0,12 ммоль) в ТГФ (2 мл), добавляли трифенилфосфин (61,86 мг, 0,24 ммоль) и диизопропилазодикарбоксилат (0,05 мл, 0,24 ммоль). Через 2,5 часа добавляли диизопропилазодикарбоксилат (0,05 мл, 0,24 ммоль) и трифенилфосфин (61,86 мг, 0,24 ммоль). Через 1 час реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между EtOAc, и водой. Слои разделяли и водный слой снова экстрагировали EtOAc, и органические слои объединяли, промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0-80% EtOAc/ДХМ). Фракции, содержащие продукт, собирали, и второй набор, содержащий трифторметилловый эфир первичного спирта, также собирали отдельно. Содержащие сложный эфир слои объединяли и растворяли в ТГФ, добавляли NaHCO₃ и перемешивали в течение 2 часов, после чего их разбавляли EtOAc, органические слои промывали водой, насыщенным водным раствором хлорида натрия и

выпаривали растворитель с получением **90c**, 2-[5-хлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]-3-тиенил]этанола. Затем его подвергали исходным условиям реакции в течение 3 часов, обрабатывали и очищали, как описано выше, и объединяли с полученным ранее продуктом с получением 4-хлор-7-[(3aR,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-[(7S)-2-хлор-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-с]пиран-7-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**90d1**, 15 мг, 0,032 ммоль, 27% выход); ЖХМС (M+N): 468,1, и 4-хлор-7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-((7R)-2-хлор-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (**90d2**, 6 мг, 12%).

Стадия 5. Синтез 7-[(3aR,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-[(7S)-2-хлор-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-с]пиран-7-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**90e**)

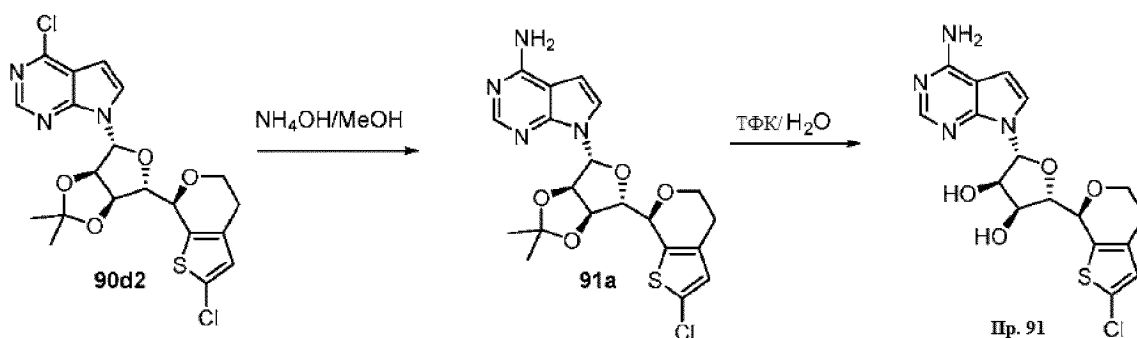
[00425] К раствору 4-хлор-7-[(3aR,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-[(7S)-2-хлор-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-с]пиран-7-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**90d1**, 15 мг, 0,03 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли гидроксид аммония (0,1 мл, 2,4 ммоль), флакон закрывали и помещали в микроволновую печь на 14 часов при 120 °С. Растворитель выпаривали в вакууме, добавляли EtOAc (1 мл) и смесь дважды выпаривали в вакууме с получением 7-[(3aR,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-[(7S)-2-хлор-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-с]пиран-7-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**90e**, 14 мг, 0,031 ммоль, 97% выход). ЖХМС [M+N]: 449,0/450,9.

Стадия 6. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(7S)-2-хлор-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-с]пиран-7-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;2,2,2-трифторуксусной кислоты (**Пр. 90**)

[00426] Раствор 7-[(3aR,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-[(7S)-2-хлор-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-с]пиран-7-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**90e**, 6,0 мг, 0,01 ммоль) в воде (1 мл) и 2,2,2-трифторуксусной кислоты; ТФК (0,0 мл, 0,01 ммоль перемешивали в течение 2 часов и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(7S)-2-хлор-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-с]пиран-7-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;2,2,2-трифторуксусной кислоты (**Пр. 90**, 1,1 мг, 0,0021

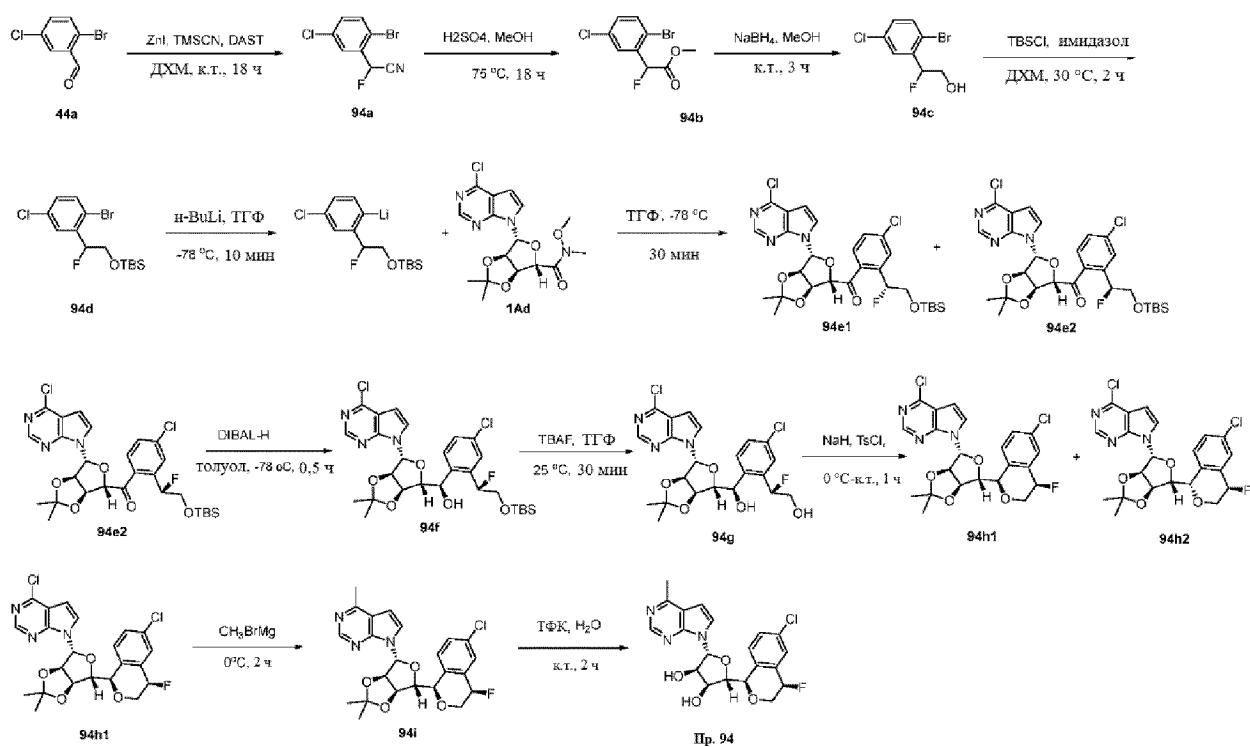
ммоль, 16% выход). ^1H ЯМР (500 МГц, Метанол- d_4) δ 8,26 (с, 1H), 7,80 – 7,56 (м, 1H), 6,96 (д, $J = 3,7$ Гц, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,37 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,65 (дд, $J = 5,1, 7,5$ Гц, 1H), 4,31 (дд, $J = 5,9, 11,1$ Гц, 1H), 4,25 – 4,17 (м, 2H), 3,83 (тд, $J = 3,6, 11,1$ Гц, 1H), 2,91 – 2,75 (м, 1H), 2,59 (д, $J = 16,2$ Гц, 1H). Пик воды при 5 м.ч. закрывает мультиплет. ЖХМС [M+H]: 409,1.

Пример 91. Синтез 2,2,2-трифторацетата (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(7R)-2-хлор-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-с]пиран-7-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (Пр. 91)



[00427] Начиная с 4-хлор-7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-((7R)-2-хлор-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (**90d2**) и следуя тем же процедурам, что и для **Пр. 90**, получали (2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((S)-2-хлор-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол (**Пр. 91**, 1,1 мг, 7% выход). ЖХМС [M+H]: 409,0. ^1H ЯМР (500 МГц, Метанол- d_4) δ 8,22 (с, 1H), 7,70 (д, $J = 3,8$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J = 3,8$ Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 6,31 (д, $J = 6,1$ Гц, 1H), 4,98 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 4,50 (т, $J = 5,7$ Гц, 1H), 4,41 (дд, $J = 3,1, 5,2$ Гц, 1H), 4,39 – 4,28 (м, 2H), 3,85 (тд, $J = 3,5, 11,2$ Гц, 1H), 2,78 (д, $J = 17,0$ Гц, 1H), 2,55 (д, $J = 16,1$ Гц, 1H).

Пример 94. Синтез 2,2,2-трифторацетата (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло [2,3-d] пиримидин-7-ил)-5-[(1R,4R)-6-хлор-4-фторизохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (Пр. 94)



Стадия 1. Синтез 2-(2-бром-5-хлорфенил)-2-фторацетонитрила (**94a**)

[00428] К раствору 2-бром-5-хлорбензальдегида (**44a**, 8000 мг, 31,9 ммоль) и йодида цинка (21 мг, 0,07 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли триметилсилилформонитрил (3360 мг, 33,9 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 18 часов. Затем добавляли DAST (5600 мг, 34,7 ммоль) в ДХМ (80 мл) и смесь охлаждали до 0 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 18 часов. Смесь промывали HCl (50 мл, 1M), H₂O (50 мл) и NaHCO₃ (50 мл, водн.). Реакционную смесь сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 2-(2-бром-5-хлорфенил)-2-фторацетонитрила (**94a**, 4670 мг, 16,10 ммоль, 50,5% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d₆): δ 7,87-7,84 (м, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,63-7,61 (м, 1H), 6,55 (д, J = 43,6, 1H).

Стадия 2. Синтез 2-(2-бром-5-хлорфенил)-2-фторацетата (**94b**)

[00429] К раствору 2-(2-бром-5-хлорфенил)-2-фторацетонитрила (**94a**, 4,47 г, 17,99 ммоль) в метаноле (50 мл) по каплям добавляли серную кислоту (10 мл, 187,6 ммоль) при 75 °С. Реакционную смесь перемешивали при 75 °С в течение 18 часов. ТСХ (ПЭ, R_f = 0,3) показала, что реакция завершилась. Смесь гасили NaHCO₃ (водн.). Смесь концентрировали в вакууме и экстрагировали ЭА (2x100 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄. Растворитель удаляли в вакууме с получением метил 2-(2-бром-5-хлорфенил)-2-фторацетата (**94b**, 4,8 г, 14,7 ммоль, 73% выход). ¹H ЯМР (400 МГц,

ДМСО- d_6): δ 7,67 (д, $J = 8,8$, 1H), 7,60 (д, $J = 2$, 1H), 7,53-7,50 (м, 1H), 6,36 (д, $J = 45$, 1H), 3,752 (с, 3H).

Стадия 3. Синтез 2-(2-бром-5-хлорфенил)-2-фторэтанола (94c)

[00430] К раствору метил 2-(2-бром-5-хлорфенил)-2-фторацетата (**94b**, 4,8 г, 17,05 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли NaBH_4 (1,29 г, 34,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. ТСХ (ПЭ:ЭА = 4 : 1, $R_f = 0,5$) показала, что реакция завершилась. Смесь гасили HCl (1 н). Затем, смесь концентрировали в вакууме и экстрагировали ЭА (2x100 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 . Растворитель удаляли в вакууме с получением 2-(2-бром-5-хлорфенил)-2-фторэтанола (**94c**, 3,8 г, 15 ммоль, 80% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,69 (д, $J = 8,4$, 1H), 7,60 (д, $J = 2,8$, 1H), 7,43-7,40 (м, 1H), 5,78-5,76 (м, 1H), 5,40-5,37 (м, 1H), 3,83-3,65 (м, 2H).

Стадия 4. Синтез [2-(2-бром-5-хлорфенил)-2-фторэтокси]-трет-бутилдиметилсилана (94d)

[00431] К раствору 2-(2-бром-5-хлорфенил)-2-фтор-этанола (**94c**, 3,8 г, 14,99 ммоль) и имидазола (2,04 г, 29,98 ммоль) в ДХМ (50 мл) медленно добавляли трет-бутилхлордифенилсилан (2,71 г, 17,99 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 30 °C в течение 2 часов. ТСХ (ПЭ, $R_f = 0,4$) показала, что реакция завершилась. Растворитель удаляли в вакууме и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ) с получением [2-(2-бром-5-хлорфенил)-2-фторэтокси]-трет-бутилдиметил-силана (**94d**, 5 г, 13,6 ммоль, 91% выход) в виде бледно-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,69 (д, $J = 8,4$, 1H), 7,48-7,41 (м, 2H), 5,82-5,71 (м, 1H), 4,05-3,85 (м, 2H), 0,82 (с, 9H), 0,00-0,06 (м, 6H).

Стадия 5. Синтез [4-хлор-2-[(1R)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-фтор-этил]-фенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (94e1) и [4-хлор-2-[(1S)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-фтор-этил]фенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (94e2)

[00432] Раствор [2-(2-бром-5-хлорфенил)-2-фтор-этокси]-трет-бутил-диметил-силан (3,63 г, 9,87 ммоль) в сухом ТГФ (8 мл) перемешивали при -78 °C в атмосфере Ar . Добавляли $n\text{-BuLi}$ (4,7 мл, 11,76 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение

10 минут. Затем добавляли (3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-N-метокси-N,2,2-триметил-3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-карбоксамид (**1Ad**, 1,8 г, 4,7 ммоль) в безводном ТГФ (2,00 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут. ТСХ (ПЭ:ЭА = 5 : 1, R_f = 0,5) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили СН₃СООН. Смесь объединяли с другой партией для обработки.

Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (100 мл X 3) и органические слои промывали водой (50 мл X 3), затем насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл X 3).

Органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали, и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали с помощью СФХ, получая [4-хлор-2-[(1S)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-фтор-этил]фенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанон (**94e2**, 300 мг, 0,49 ммоль, 10,5% выход). ЖХМС [M+H]: 610,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,59 (с, 1H), 8,09-8,02 (м, 2H), 7,85-7,75 (м, 2H), 6,84 (д, J = 3,6, 1H), 6,69 (с, 1H), 5,62-5,54 (м, 2H), 5,50-5,37 (м, 1H), 3,97-3,74 (м, 2H), 1,74 (с, 3H), 1,46 (с, 3H), 0,90 (с, 9H), -0,02 (д, J = 13,6, 6H) и [4-хлор-2-[(1R)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-фторэтил]-фенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанон (**94e1**, 800 мг, 1,31 ммоль, 28% выход). ЖХМС [M+H]: 610,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,52 (с, 1H), 7,77 (д, J = 9,2, 1H), 7,69 (д, J = 3,6, 1H), 7,28-7,26 (м, 1H), 6,48-6,46 (м, 2H), 5,77 (с, 1H), 5,71-5,51 (м, 2H), 5,44-5,31 (м, 1H), 3,97-3,33 (м, 2H), 1,59 (с, 3H), 1,42 (с, 3H), 0,83 (с, 9H), 0,01-0,01 (м, 6H).

Стадия 6. Синтез (R)-[4-хлор-2-[(1S)-2-[трет-бутил(диметил) силил]окси-1-фтор-этил] фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**94f**)

[00433] К раствору [4-хлор-2-[(1S)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-фтор-этил]фенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**94e2**, 300 мг, 0,49 ммоль) в толуоле (7 мл) добавляли DIBAL-H (0,17 мл, 1,47 ммоль). Смесь перемешивали при -78 °C в течение 30 минут в атмосфере N₂. Раствор гасили СН₃СООН. Смесь объединяли с другой партией для обработки. Смесь экстрагировали EtOAc (15 мл X 3) и органические слои промывали водой (20 мл X 3), затем насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл X 3). Органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в

вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 5 : 1) с получением (R)-[4-хлор-2-[(1S)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-фтор-этил] фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**94f**, 300 мг, 0,49 ммоль). ЖХМС [M+ H]: 612,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,75 (с, 1H), 7,70 (д, *J* = 12,8, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,73-7,41 (м, 1H), 7,35-7,32 (м, 1H), 6,67-6,66 (м, 1H), 6,63 (д, *J* = 1,6, 1H), 5,87-5,72 (с, 1H), 5,29-5,19 (м, 2H), 5,12-5,11 (м, 1H), 4,65 (с, 1H), 3,97-3,81 (м, 2H), 1,59 (с, 3H), 1,24 (с, 3H), 0,87 (с, 9H), 0,02-0,00 (м, 6H).

Стадия 7. Синтез (2S)-2-[5-хлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенил]-2-фтор-этанола (**94g**)

[00434] К раствору (R)-[4-хлор-2-[(1S)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-фтор-этил] фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**94f**, 300 мг, 0,49 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли TBAF (1M) (0,26 мл, 0,98 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 30 минут в атмосфере N₂. Смесь объединяли с другой партией для обработки. Реакционную смесь гасили NH₄Cl, экстрагировали ЭА (10 мл X 3).

Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 1 : 1) с получением (2S)-2-[5-хлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенил]-2-фторэтанола (**94g**, 200 мг, 0,40 ммоль, 82% выход). ЖХМС [M+ H]: 498,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,67 (с, 1H), 7,65 (д, *J* = 8, 1H), 7,52-7,50 (м, 1H), 7,45-7,42 (м, 1H), 7,35-7,31 (м, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,68 (д, *J* = 3,6, 1H), 5,31-5,14 (м, 4H), 4,69 (с, 1H), 4,15-3,85 (м, 2H), 1,62 (с, 3H), 1,33 (с, 3H).

Стадия 8. Синтез (7S)-4-хлор-7-[(3aR,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R,4R)-6-хлор-4-фтор-изохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**94h1**) и (7S)-4-хлор-7-[(3aR,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1S,4R)-6-хлор-4-фтор-изохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**94h2**)

[00435] К раствору 2-[5-хлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,6R,6aR)-2,2-диметил-4-[(7S)-4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенил]-2-фторэтанола (**94g**, 200 мг, 0,40 ммоль) в ТГФ (мл) добавляли NaH (19,26 мг, 0,80 ммоль) при 25 °С и перемешивали в течение 10 минут. Добавляли тозилхлорид (76,52 мг, 0,40 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь объединяли с другой партией для обработки. Смесь гасили H₂O и экстрагировали ЭА (10 мл X 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя CH₃CN в H₂O (0,1% NH₄OH) от 5% до 95% с получением (7S)-4-хлор-7-[(3aR,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1S,4R)-6-хлор-4-фторизохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**94h2**, 15 мг, 0,031 ммоль, 8% выход); ЖХМС [M+ H]: 480,1, и (7S)-4-хлор-7-[(3aR,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R,4R)-6-хлор-4-фторизохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**94h1**, 34 мг, 0,071 ммоль, 17,6% выход). ЖХМС [M+ H]: 480,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8,60 (с, 1H), 7,60 (д, *J* = 4, 1H), 7,43-7,42 (м, 1H), 7,36-7,33 (м, 1H), 7,15 (д, *J* = 8,4, 1H), 6,60 (д, *J* = 3,6, 1H), 6,55 (д, *J* = 3,6, 1H), 5,25 (д, *J* = 50,8, 1H), 4,99-4,97 (м, 1H), 4,86-4,84 (м, 1H), 4,78-4,74 (м, 2H), 4,43-4,36 (м, 1H), 3,83-3,71 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,19 (с, 3H).

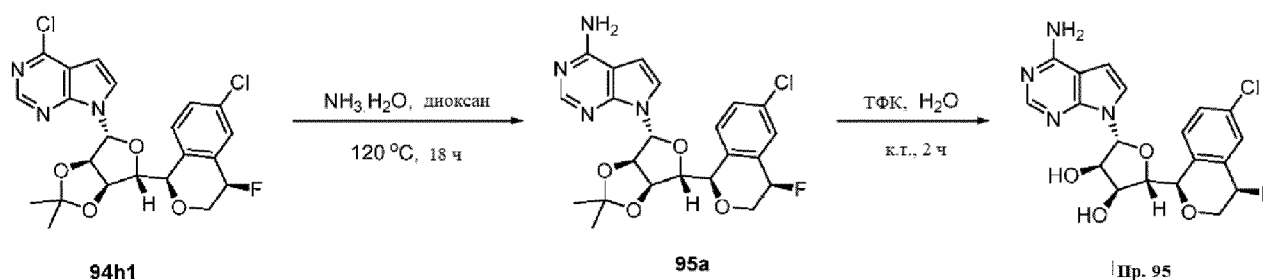
Стадия 9. Синтез 4-метил-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R,4R)-6-хлор-4-фтор-изохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**94i**)

[00436] К раствору тетракис(трифенилфосфин)палладия (2,4 мг) и 4-хлор-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R,4R)-6-хлор-4-фтор-изохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**94h1**, 10 мг, 0,02 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли диметилцинк (20 мг, 0,21 ммоль). Смесь перемешивали при 70 °С в течение 3 часа. ЖХМС показала 20% желаемого продукта. Другая партия была объединена с этой реакцией и концентрировали в вакууме с получением неочищенного 4-метил-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R,4R)-6-хлор-4-фторизохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**94i**), который использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХМС [M+ H]: 460,3.

Стадия 10. Синтез 2,2,2-трифторацетата (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло [2,3-d] пиримидин-7-ил)-5-[(1R,4R)-6-хлор-4-фтор-изохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**Пр. 94**)

[00437] К раствору 4-метил-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R,4R)-6-хлор-4-фтор-изохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**94i**, 30 мг, 0,07 ммоль) в воде (1 мл) добавляли ТФК (1,13 мл, 7,77 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя CH₃CN в H₂O (0,1% ТФК) от 5% до 95% с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя CH₃CN в H₂O (0,1% NH₃/H₂O) от 5% до 95% с получением 2,2,2-трифторацетата (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло [2,3-d] пиримидин-7-ил)-5-[(1R,4R)-6-хлор-4-фтор-изохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**Пр. 94**, 3,5 мг, 0,0065 ммоль, 10% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M⁺ H]: 420,3. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+D₂O): δ 8,83 (с, 1H), 7,87 (д, J=3,2, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,55-7,49 (м, 2H), 6,96 (с, 1H), 6,35 (д, J=8, 1H), 5,52 (д, J=50,4, 1H), 5,02-5,00 (м, 1H), 4,94-4,91 (м, 1H), 4,61 (д, J=2,8, 1H), 4,53-4,46 (м, 2H), 3,99-3,82 (м, 2H), 2,67 (с, 3H).

Пример 95. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R,4R)-6-хлор-4-фторизохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**Пр. 95**)



Стадия 1. Синтез 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R,4R)-6-хлор-4-фтор-изохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**95a**)

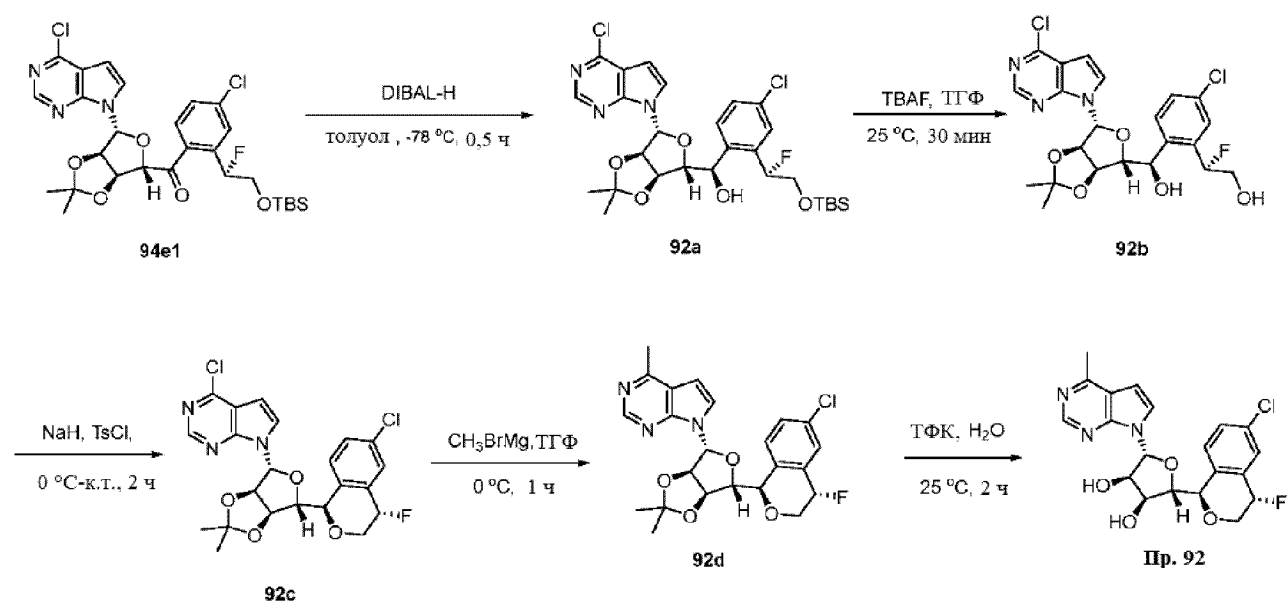
[00438] К раствору 4-хлор-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R,4R)-6-хлор-4-фтор-изохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**94h1**, 35 мг, 0,07 ммоль) в 1,4-диоксане (2,5 мл) добавляли аммиак (2,5 мл, 0,07 ммоль). Смесь герметично закрывали и перемешивали при 120 °С в течение 16 часов.

Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R,4R)-6-хлор-4-фторизохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**95a**), который непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХМС [M+ H]: 461,2.

Стадия 2. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R,4R)-6-хлор-4-фторизохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**Пр. 95**)

[00439] К раствору 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R,4R)-6-хлор-4-фторизохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**95a**, 25 мг, 0,05 ммоль) в воде (1 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (1,0 мл, 12,98 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 30 минут. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя CH₃CN в H₂O (0,1% NH₄OH) от 5% до 95% с получением (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R,4R)-6-хлор-4-фтор-изохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**Пр. 95**, 6 мг, 0,014 ммоль, 25% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+ H]: 421,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆+D₂O): δ 8,07 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,51 (с, 2H), 7,38 (д, *J* = 4, 1H), 6,67 (д, *J* = 4,4, 1H), 6,21 (д, *J* = 8, 1H), 5,59-5,46 (д, *J* = 50, 1H), 4,88 (д, *J* = 2,8, 1H), 4,52 (д, *J* = 2,8, 1H), 4,46-4,34 (м, 2H), 3,96-3,87 (м, 1H), 3,81 (д, *J* = 4,8, 1H).

Пример 92. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R,4S)-6-хлор-4-фторизохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**Пр. 92**)



Стадия 1. Синтез (R)-[4-хлор-2-[(1R)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-фтор-этил]фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**92a**)

[00440] К раствору [4-хлор-2-[(1R)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-фтор-этил] фенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**94e1**, 800 мг, 1,31 ммоль) в толуоле (7 мл) добавляли DIBAL (0,45 мл, 3,93 ммоль). Смесь перемешивали при -78 °С в течение 30 минут в атмосфере N₂. Раствор гасили NH₄Cl. Смесь объединяли с другой партией для обработки. Смесь экстрагировали EtOAc (15 мл X 3) и органические слои промывали водой (20 мл X 3), затем насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл X 3). Органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 5 : 1) с получением (R)-[4-хлор-2-[(1R)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-фтор-этил]фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**92a**, 520 мг, 0,85 ммоль, 65% выход). ЖХМС [M+ H]: 612,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,68 (с, 1H), 7,69 (д, *J* = 8, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,34 (д, *J* = 3,6, 1H), 6,67 (д, *J* = 3,6, 1H), 6,46 (д, *J* = 1,2, 1H), 5,86 (д, *J* = 4,8, 1H), 5,83-5,68 (м, 1H), 5,34 (с, 1H), 5,27-5,16 (м, 1H), 5,16-5,16 (м, 1H), 4,52 (с, 1H), 4,02-3,78 (м, 2H), 1,58 (с, 3H), 1,26 (с, 3H), 0,83 (с, 9H), 0,02-0,00 (м, 6H).

Стадия 2. Синтез (2R)-2-[5-хлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенил]-2-фторэтанола (**92b**)

[00441] К раствору (R)-[4-хлор-2-[(1R)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-фтор-этил]фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**92a**, 520 мг, 0,85 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли TBAF (1M) (0,44 мл, 1,7 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 30 минут в атмосфере N₂. Смесь объединяли с другой партией для обработки. Раствор гасили NH₄Cl и промывали ЭА, и растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 3 : 1) с получением (2R)-2-[5-хлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-

d][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенил]-2-фторэтанола (**92b**, 330 мг, 0,66 ммоль, 78% выход). ЖХМС [M+ H]: 498,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,68 (с, 1H), 7,73 (д, *J* = 8,4, 1H), 7,45-7,40 (м, 2H), 7,33(д, *J* = 4, 1H), 6,67 (д, *J* = 4, 1H), 6,39 (д, *J* = 1,6, 1H), 5,88-5,73 (м, 2H), 5,33 (с, 1H), 5,28-5,25 (м, 1H), 5,17-5,15 (м, 1H), 4,48 (с, 1H), 3,99-3,67 (м, 2H), 1,59 (с, 3H), 1,32 (с, 3H).

Стадия 3. Синтез 4-хлор-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R,4S)-6-хлор-4-фтор-изохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**92c**)

[00442] К раствору (2R)-2-[5-хлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенил]-2-фторэтанола (**92b**, 300 мг, 0,60 ммоль) в ТГФ (мл) добавляли NaH (28,9 мг, 1,2 ммоль) при 0 °С и перемешивали в течение 10 минут. К смеси добавляли тозилхлорид (115 мг, 0,60 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа. Смесь объединяли с другой партией для обработки. Смесь гасили H₂O и экстрагировали ЭА (10 мл X 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 5 : 1) с получением 4-хлор-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R,4S)-6-хлор-4-фтор-изохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**92c**, 90 мг, 0,192 ммоль). ЖХМС [M+ H]: 480,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,61 (д, *J* = 6, 1H), 7,46-7,43 (м, 2H), 7,19 (д, *J* = 8, 1H), 6,98 (д, *J* = 8,4, 1H), 6,62 (д, *J* = 3,6, 1H), 6,37 (д, *J* = 3,2, 1H), 5,57-5,41 (м, 1H), 5,08-5,05 (м, 1H), 4,89-4,85 (м, 2H), 4,53-4,51 (м, 1H), 4,33-4,27 (м, 1H), 3,79-3,72 (м, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,25 (с, 3H).

Стадия 4. Синтез 4-метил-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R,4S)-6-хлор-4-фторизохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**92d**)

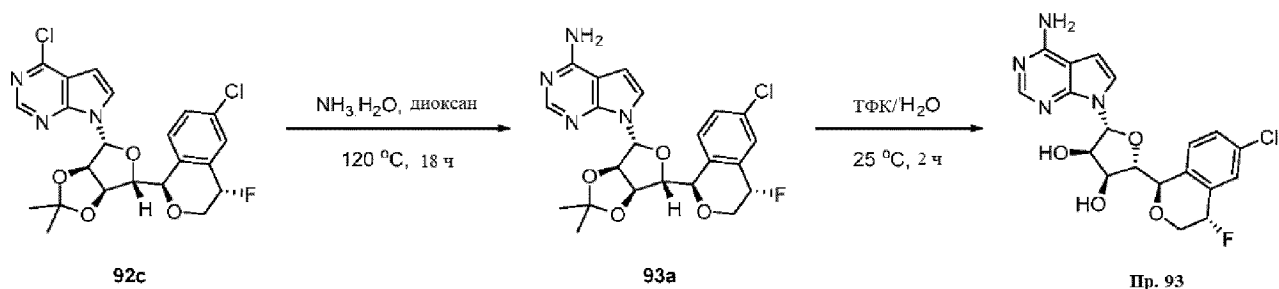
[00443] К раствору 4-хлор-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R,4S)-6-хлор-4-фторизохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**92c**, 10 мг, 0,02 ммоль) и ацетилацетоната железа (0,74 мг, 0,002 ммоль) в ТГФ (4 мл) медленно добавляли метилмагния бромид (23 мг, 0,21 ммоль) при -30 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. Смесь концентрировали в вакууме с

получением неочищенного 4-метил-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R,4S)-6-хлор-4-фторизохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**92d**), который непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХМС [M+ H]: 460,2.

Стадия 5. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R,4S)-6-хлор-4-фторизохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**Пр. 92**)

[00444] К раствору 4-метил-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R,4S)-6-хлор-4-фтор-изохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**92d**, 10 мг, 0,02 ммоль) в воде (1 мл) добавляли ТФК (1,0 мл, 6,86 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя CH₃CN в H₂O (0,1% NH₄OH) от 5% до 95% с получением (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R,4S)-6-хлор-4-фтор-изохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**Пр. 92**, 7 мг, 0,016 ммоль, 75% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+ H]: 420,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆+D₂O): δ 8,67 (с, 1H), 7,75 (д, *J* = 3,6, 1H), 7,55 (д, *J* = 1,6, 1H), 7,36 (д, *J* = 8,8, 1H), 7,25 (д, *J* = 8,4, 1H), 6,82 (д, *J* = 4, 1H), 6,25 (д, *J* = 7,2, 1H), 5,67-5,52 (м, 1H).

Пример 93. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R,4S)-6-хлор-4-фторизохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**Пр. 93**)



Стадия 1. Синтез 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R,4S)-6-хлор-4-фторизохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**93a**)

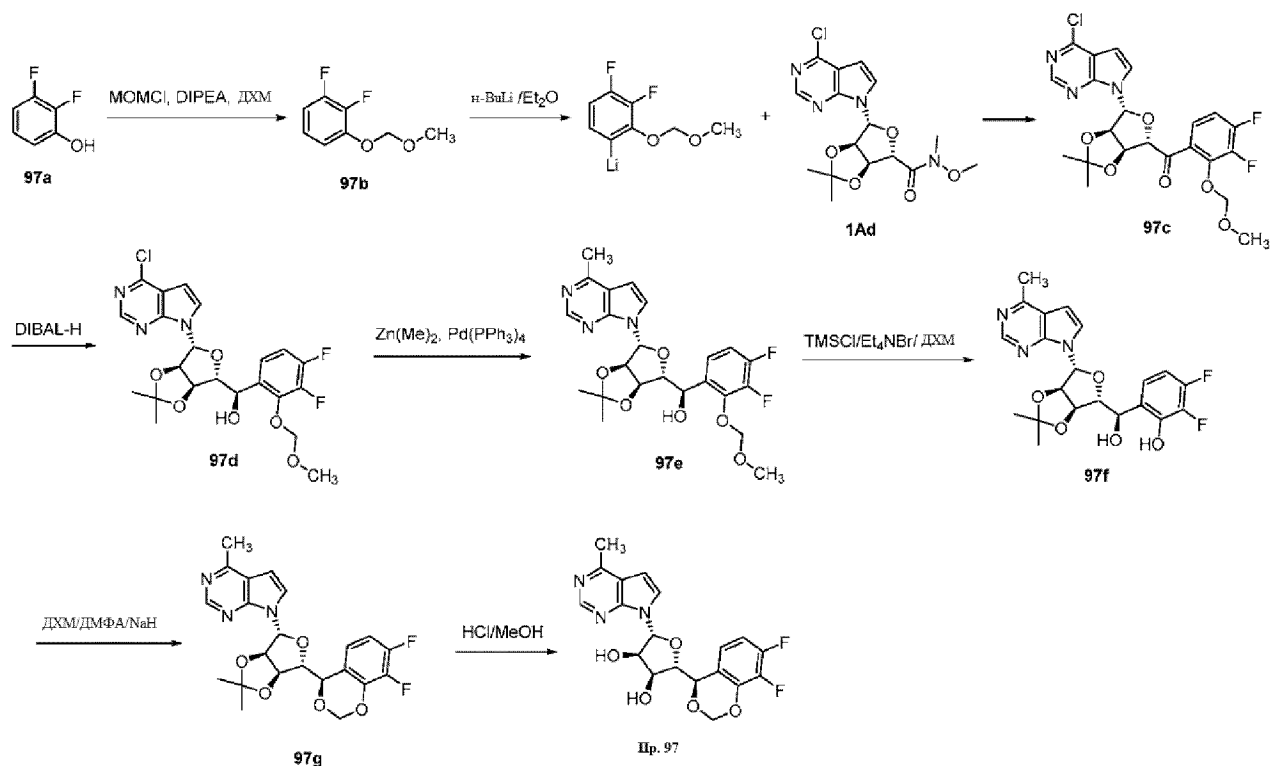
[00445] К раствору 4-хлор-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R,4S)-6-хлор-4-фторизохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**92c**, 10 мг, 0,02 ммоль) в 1,4-диоксане (2,5 мл) добавляли аммиак (2,5 мл,

0,02 ммоль). Смесь герметично закрывали и перемешивали при 120 °С в течение 16 часов. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R,4S)-6-хлор-4-фторизохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**93a**), который непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХМС [M+ H]: 461,2.

Стадия 2. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R,4S)-6-хлор-4-фтор-изохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**Пр. 93**)

[00446] К раствору 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R,4S)-6-хлор-4-фтор-изохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**93a**, 10 мг, 0,02 ммоль) в воде (2 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (1 мл, 13 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 60 минут. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ, элюируя CH₃CN в H₂O (0,1% NH₄OH) от 5% до 95% с получением (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R,4S)-6-хлор-4-фтор-изохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (5 мг, 0,011 ммоль, 53% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+ H]: 421,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆+D₂O): δ 8,06 (с, 1H), 7,55(с, 1H), 7,39-7,32 (м, 1H), 7,28 (д, *J* = 19,2, 1H), 7,25 (д, *J* = 8, 1H), 6,65 (д, *J* = 3,6, 1H), 6,11 (д, *J* = 7,2, 1H), 5,64-5,51 (м, 1H), 4,99-4,98 (м, 1H), 4,53-4,50 (м, 1H), 4,40-4,33 (м, 1H), 4,31-4,25 (м, 1H), 4,12-3,98 (м, 1H), 3,95-3,91 (м, 1H).

Пример 97. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(4R)-7,8-дифтор-4H-1,3-бензодиоксин-4-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**Пр. 97**)



Стадия 1. Синтез 1,2-дифтор-3-(метоксиметокси)бензола (97b)

[00447] К прозрачному бесцветному раствору 2,3-дифторфенола (97a, 3,08 г, 23,68 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (4,95 мл, 28,41 ммоль) в атмосфере азота при 0°C на ледяной бане по каплям добавляли хлорметилметилового эфира (2,16 мл, 28,41 ммоль). Ледяную баню убрали и прозрачную реакционную смесь оранжевого цвета перемешивали при комнатной температуре. Через 35 минут ТСХ (2% EtOAc/смесь изомеров гексана) показывает четкое пятно продукта ($R_f = 0,23$) без оставшегося фенола. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0-3% EtOAc/смесь изомеров гексана, с постепенным увеличением до 30% для вымывания продукта из-за наличия размытых пиков). Фракции продукта концентрировали с получением 1,2-дифтор-3-(метоксиметокси)бензола (97b, 2,79 г, 16,022 ммоль, 68% выход), в виде прозрачного бледно-желтого масла. ЖХМС не показывает хорошую ионизацию.

Стадия 2. Синтез [3,4-дифтор-2-(метоксиметокси)фенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанона (97c)

[00448] Раствор 1,2-дифтор-3-(метоксиметокси)бензола (**97b**, 181,96 мг, 1,04 ммоль) в диэтиловом эфире (2 мл) охлаждали на ледяной бане. По каплям добавляли $n\text{-BuLi}$ (0,67 мл, 1,07 ммоль) и раствор перемешивали холодным в течение 3 минут (с получением молочной смеси), и убрали ледяную баню. Реакционная смесь превращалась в бледно-желтую суспензию. Через 2 часа реакционную смесь возвращали на ледяную баню и добавляли раствор (3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-N-метокси-N,2,2-триметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-карбоксамид (**1Ad**, 150 мг, 0,39 ммоль) в диэтиловом эфире (1 мл). Баню убрали и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре с получением оранжево-красной непрозрачной смеси. Через 2 часа ЖХМС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и добавляли насыщенный NH_4Cl , а затем EtOAc . Слои разделяли, и водный слой экстрагировали 2X EtOAc . Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, фильтровали через вату и концентрировали до оранжевого масла, которое очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, 5%-40% EtOAc /смесь изомеров гексана, с получением [3,4-дифтор-2-(метоксиметокси)фенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанона (**97c**, 77 мг, 0,15529 ммоль, 40% выход). ЖХМС [M+H]: 496,0.

Стадия 3. Синтез (R)-[3,4-дифтор-2-(метоксиметокси)фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**97d**)

[00449] Раствор янтарного цвета [3,4-дифтор-2-(метоксиметокси)фенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанона (**97c**, 163 мг, 0,33 ммоль) в толуоле (5 мл) в атмосфере N_2 охлаждали до $-78\text{ }^\circ\text{C}$, и медленно по каплям добавляли гидрид диизобутилалюминия (1M в толуоле; 0,66 мл, 0,66 ммоль). Полученный прозрачный желтый раствор перемешивали при $-78\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 1 часа. ЖХМС показывает наличие остатка исходных веществ. Добавляли дополнительную порцию гидрида диизобутилалюминия (1M в толуоле; 0,2 мл, 0,2 ммоль). Через 30 минут реакционную смесь переносили на ледяную баню, давали ей нагреться до $0\text{ }^\circ\text{C}$ и гасили медленным добавлением нескольких миллилитров EtOAc с последующим добавлением несколькими порциями насыщенного водного раствора соли Рошелля. Ледяную баню убрали,

добавляли дополнительное количество EtOAc и насыщенный раствор соли Рошелля, и смесь энергично перемешивали. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, фильтровали через вату, и концентрировали с получением (R)-[3,4-дифтор-2-(метоксиметокси)фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**97d**, 170 мг, 0,34145 ммоль, 104% выход), который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХМС [M+H]: 498,0.

Стадия 4. Синтез (R)-[3,4-дифтор-2-(метоксиметокси)фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**97e**)

[00450] К (R)-[3,4-дифтор-2-(метоксиметокси)фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанолу (**97d**, 170 мг, 0,34 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (19,73 мг, 0,02 ммоль) в атмосфере азота в закрытом 2 мл флаконе для микроволнового нагрева добавляли ТГФ (10 мл). Смесь барботировали азотом в течение 10 мин. Через шприц осторожно добавляли диметилцинк (2М в смеси изомеров гексана; 0,75 мл, 1,5 ммоль) (выделение газа) с получением светло-желтого раствора, который нагревали до 70 °С. Реакционная смесь постепенно становилась темно-оранжевой. Через 2 часа ЖХМС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гаисили насыщенным раствором NaHCO₃, и экстрагировали 2X EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, фильтровали через вату и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, 14% -100% EtOAc/смесь изомеров гексана с получением (R)-[3,4-дифтор-2-(метоксиметокси)фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**97e**, 111 мг, 0,23248 ммоль, 68% выход). ЖХМС [M+H]: 478,1.

Стадия 5. Синтез 2,3-дифтор-6-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенола (**97f**)

[00451] К смеси (R)-[3,4-дифтор-2-(метоксиметокси)фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**97e**, 85 мг, 0,18 ммоль) и бромид тетраэтиламмония (112,24 мг, 0,53 ммоль) добавляли ДХМ (4 мл), и полученный желтый раствор охлаждали на ледяной бане. Добавляли хлортриметилсилан (0,07 мл, 0,53 ммоль) и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры на ледяной бане, и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительное количество бромид тетраэтиламмония (112,24 мг, 0,53 ммоль) и хлортриметилсилана (0,07 мл, 0,53 ммоль). Через 4 часа реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (100% ДХМ – 8% MeOH/ДХМ) с получением 2,3-дифтор-6-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенола (**97f**, 43 мг, 0,01 ммоль, 56% выход). ЖХМС [M+H]: 434,1.

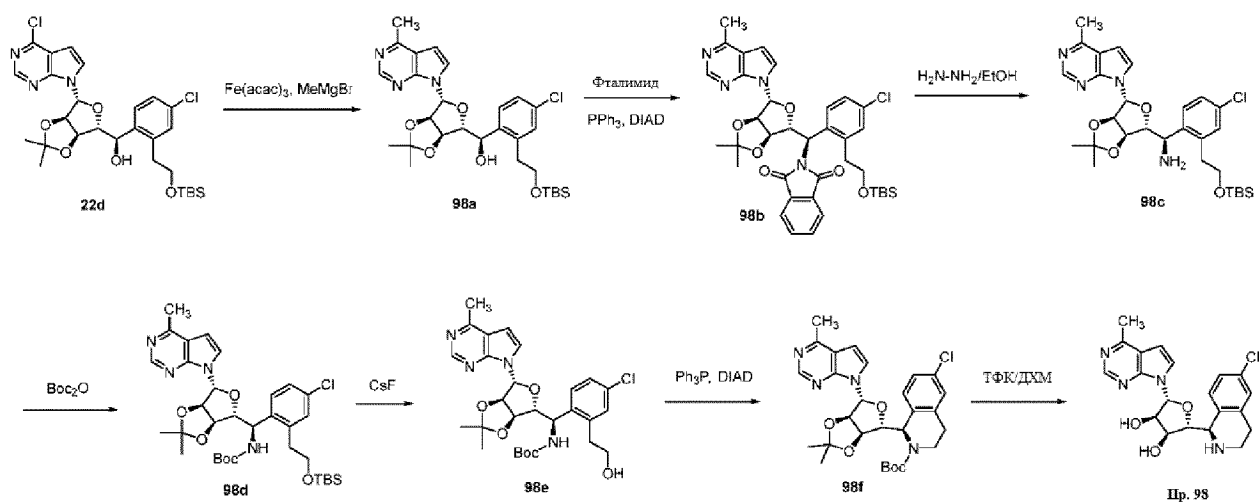
Стадия 6. Синтез 4-метил-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(4R)-7,8-дифтор-4H-1,3-бензодиоксин-4-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**97g**)

[00452] К оранжевому раствору of 2,3-дифтор-6-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенола (**97f**, 56 мг, 0,13 ммоль) в ДМФА (5 мл) и ДХМ (2,5 мл) в атмосфере азота добавляли гидрид натрия (51,68 мг, 1,29 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 80 °С. Через 5 часов реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl, разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали 3X EtOAc. Объединенные органические слои промывали 3X насыщенным водным раствором хлорида натрия, фильтровали через вату, концентрировали и сушили в высоком вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, 13% -100% EtOAc/смесь изомеров гексана с получением 4-метил-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(4R)-7,8-дифтор-4H-1,3-бензодиоксин-4-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**97g**, 31 мг, 0,0696 ммоль, 54% выход). ЖХМС [M+H]: 446,0.

Стадия 7. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(4R)-7,8-дифтор-4H-1,3-бензодиоксин-4-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**Пр. 97**)

[00453] Прозрачный раствор of 4-метил-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(4R)-7,8-дифтор-4H-1,3-бензодиоксин-4-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**97g**, 29 мг, 0,07 ммоль) в метаноле (2 мл) кратковременно охлаждали на ледяной бане, затем добавляли соляную кислоту (2 мл, 4 ммоль) и полученный слегка мутный раствор перемешивали при комнатной температуре. Через 5 часов реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и осторожно подщелачивали до pH ~ 8 с помощью 1 н NaOH, затем экстрагировали 3X EtOAc. Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, фильтровали через вату и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, 0 -10% MeOH/ДХМ с получением (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(4R)-7,8-дифтор-4H-1,3-бензодиоксин-4-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**Пр. 97**, 20 мг, 0,0449 ммоль, 69% выход). ЖХМС [M+H]: 406,1. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,66 (с, 1H), 7,76 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 7,15 – 7,07 (м, 1H), 7,00 (кв, J = 9,3 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 3,7 Гц, 1H), 6,31 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 5,62 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 5,35 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 5,31 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 5,26 – 5,22 (м, 2H), 4,56 (тд, J = 5,1, 7,3 Гц, 1H), 4,41 (дд, J = 1,4, 4,5 Гц, 1H), 3,94 (т, J = 4,9 Гц, 1H), 2,66 (с, 3H). D₂O обмен: 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,66 (с, 1H), 7,75 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 7,13 – 7,07 (м, 1H), 6,99 (тд, J = 7,2, 9,2, 9,6 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 6,30 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 5,61 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 5,30 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 5,23 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 4,55 (дд, J = 5,1, 7,7 Гц, 1H), 4,40 (дд, J = 1,4, 4,5 Гц, 1H), 3,93 (дд, J = 1,4, 5,1 Гц, 1H), 2,66 (с, 3H).

Пример 98. Синтез 2,2,2-трифторацетата (2R,3S,4R,5R)-2-[(1R)-6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (Пр. 98)



Стадия 1. (S)-[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**98a**)

[00454] Метилмагния бромид, 3,2 М в MeTГФ (0,09 мл, 0,30 ммоль) по каплям добавляли в суспензию (S)-[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**22d**, 80 мг, 0,13 ммоль) и ацетилацетонат железа (III) (5 мг, 0,01 ммоль) в TГФ (0,50 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 40 минут, затем при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили EtOAc, затем насыщенным водным раствором NH₄Cl и смесь разбавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0 -100% EtOAc/гексан) с получением (S)-[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**98a**, 35 мг, 0,049 ммоль, 36% выход) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H]: 574,16.

Стадия 2. 2-[(R)-[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]изоиндолин-1,3-дион (**98b**)

[00455] По каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (0,02 мл, 0,12 ммоль) к раствору (S)-[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**98a**, 35 мг, 0,06 ммоль), трифенилфосфина (24 мг, 0,09 ммоль) и фталимида (13,45 мг, 0,09 ммоль) в TГФ (0,50 мл). Через 30 минут, ТСХ (2:1 Гексан/ЭА) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0-100% EtOAc/гексан) с получением 2-[(R)-[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]изоиндолин-1,3-диона (**98b**, 37 мг, 0,042 ммоль, 69% выход) в виде желтого пенообразного твердого вещества. ЖХМС [M+H]: 703,2/705,2.

Стадия 3. (R)-[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанамин (**98c**)

[00456] Добавляли моногидрат гидразина (2,7 мг, 0,08 ммоль) к суспензии 2-[(R)-[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]изоиндолин-1,3-диона (**98b**, 37 мг, 0,04 ммоль) в EtOH (0,50 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем при 80 °C в течение 6 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, (R)-[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанамина (**98c**, 40 мг, 0,042 ммоль, 99,5% выход), который использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС [M+H]: 574,2/576,1.

Стадия 4. трет-бутил N-[(R)-[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]карбамат (**98d**)

[00457] По каплям добавляли триэтиламин (0,01 мл, 0,08 ммоль) к суспензии (R)-[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанамина (**98c**, 40 мг, 0,04 ммоль) и ди-трет бутил дикарбоната (18 мг, 0,08 ммоль) в сухом ДХМ (0,50 мл) при к.т. и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0-8% MeOH/ДХМ) с получением трет-бутил N-[(R)-[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]карбамата (**98d**, 30 мг, 0,036 ммоль, 85% выход)

ЖХМС [M+H]: 673,1/675,3. ¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8,71 (с, 1H), 7,50 (д, J= 3,7 Гц, 1H), 7,36 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 7,19 – 7,01 (м, 2H), 6,73 (д, J= 3,7 Гц, 1H), 6,19 (д, J= 2,5 Гц, 1H), 5,33 (дд, J= 2,4,6,6 Гц, 1H), 5,24 (дд, J= 4,4,6,6 Гц, 1H), 5,16 (д, J= 8,9 Гц, 1H), 4,32 (дд, J= 4,4, 8,8 Гц, 1H), 3,62 – 3,52 (м, 1H), 3,46 (дт, J= 5,6, 10,6 Гц, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,50 (т, J= 12,1 Гц, 2H), 1,63 (с, 2H), 1,60 (с, 3H), 1,45 (д, J= 10,3 Гц, 9H), 1,36 (с, 3H), 0,77 (с, 9H), - 0,25 (д, J= 15,6 Гц, 6H).

Стадия 5. трет-бутил N-[(R)-[4-хлор-2-(2-гидроксиэтил)фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]карбамат (**98e**)

[00458] Суспензию трет-бутил N-[(R)-[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]карбамата (**98d**, 20 мг, 0,02 ммоль), фторида цезия (5,5 мг, 0,04 ммоль) в ДМСО (0,40 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали и очищали непосредственно с помощью обращенно-фазовой хроматографии (10% -100% MeCN/вода) с получением трет-бутил N-[(R)-[4-хлор-2-(2-гидроксиэтил)фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]карбамата (**98e**, 10 мг, 0,018 ммоль, 75% выход). ЖХМС [M+H]: 559,2/561,1.

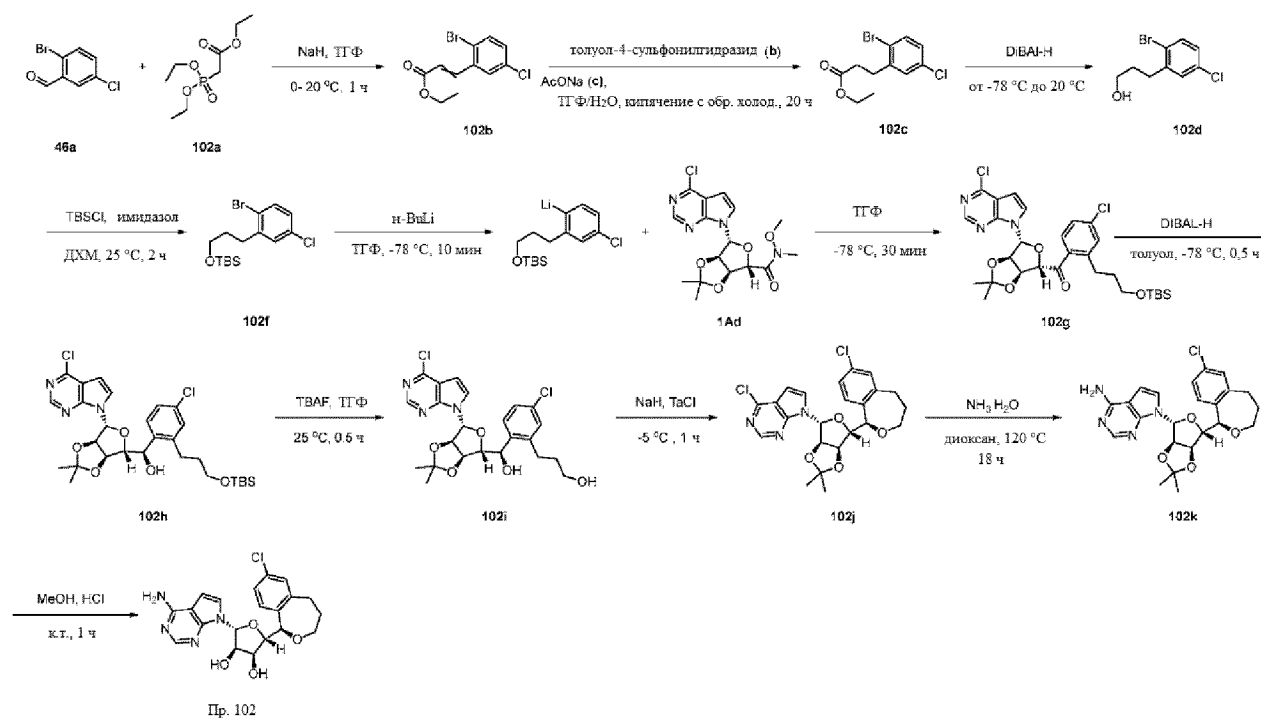
Стадия 6. трет-бутил (1R)-6-хлор-1-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат (**98f**)

[00459] Диизопропилазодикарбоксилат (0,01 мл, 0,04 ммоль) добавляли к раствору трифенилфосфина (9,38 мг, 0,04 ммоль) и трет-бутил N-[(S)-[4-хлор-2-(2-гидроксиэтил)фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]карбамата (**98e**, 10 мг, 0,02 ммоль) в сухом ТГФ (0,50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Диизопропилазодикарбоксилат (0,01 мл, 0,04 ммоль) и трифенилфосфин (9,38 мг, 0,04 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительного 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0 – 12% MeOH в ДХМ) с получением трет-бутил (1R)-6-хлор-1-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата (**98f**, 10 мг, 0,009 ммоль, 52% выход). ЖХМС [M+H]: 541,1/543,3.

Стадия 7. 2,2,2-трифторацетат (2R,3S,4R,5R)-2-[(1R)-6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (**Пр. 98**)

[00460] Смесь трет-бутил (1R)-6-хлор-1-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата (**98f**, 10 мг, 0,02 ммоль), HCl (0,67 мг, 0,02 ммоль) и метанола (0,50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ЖХМС показала, что расщепляется ацетонид, но не Вос. Реакционную смесь концентрировали и лиофилизировали до белого твердого вещества, которое растворяли в ДХМ (0,50 мл) и ТФК (0,26 мл, 2,89 ммоль), и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0 -70% MeCN/вода/0,1% ТФК) с получением 2,2,2-трифторацетата (2R,3S,4R,5R)-2-[(1R)-6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (**Пр. 98**, 3 мг, 0,006 ммоль, 30% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]: 401,1. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,74 (с, 1H), 7,37 – 7,15 (м, 3H), 7,00 (д, J= 3,8 Гц, 1H), 6,75 (д, J= 3,8 Гц, 1H), 6,08 (д, J= 4,0 Гц, 1H), 4,83 (д, J= 3,2 Гц, 1H), 4,50 (дд, J= 3,3,5,5 Гц, 1H), 4,39 – 4,26 (м, 2H), 3,49 (дд, J= 6,8, 13,3 Гц, 1H), 3,33 (дт, J= 6,0, 12,3 Гц, 1H), 3,00 – 2,82 (м, 2H), 2,69 (с, 3H).

Пример 102. Синтез гидрохлорида (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-7-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (Пр. 102**)**



Стадия 1. Синтез этил 3-(2-бром-5-хлорфенил)проп-2-еноата (102b)

[00461] К раствору NaH (0,01 мл, 54,68 ммоль) в сухом ТГФ (50 мл) медленно добавляли этил 2-(диэтоксифосфорил)ацетат (**102a**, 12,258 г, 54,68 ммоль) при 0 °С и перемешивали в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли 2-бром-5-хлор-бензальдегид (**46a**, 10 г, 45,57 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. ТСХ (петролейный эфир, $R_f = 0,2$) и ЖХМС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (100 мл), экстрагировали этилацетатом (200 мл) и промывали водой (50 мл), и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = 100 : 1-50 : 1) с получением этил 3-(2-бром-5-хлорфенил)проп-2-еноата (**102b**, 11,6 г, 36,58 ммоль, 80% выход) в виде почти белого масла. ЖХМС [M+H]: 291,0. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,92-7,97 (м, 1H), 7,53-7,57 (м, 2H), 7,19-7,21 (м, 1H), 6,37-6,40 (м, 1H), 4,26-4,31 (м, 2H), 1,33-1,37 (м, 3H).

Стадия 2. Синтез этил 3-(2-бром-5-хлорфенил)пропаноата (102c)

[00462] Смесь этил 3-(2-бром-5-хлорфенил)проп-2-еноата (**102b**, 5,0 г, 17,27 ммоль), п-толуолсульфонилгидразида (32,15 г, 172,68 ммоль) и тригидрата ацетата натрия (35,24 г, 259,02 ммоль) в ТГФ (58 мл)/вода (58 мл) перемешивали и кипятили с обратным холодильником в течение 20 часов. Добавляли воду (50 мл), затем экстрагировали этилацетатом (100 мл), промывали водой (2x300 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = 100 : 1-20 : 1) с получением этил 3-(2-бром-5-хлорфенил)пропаноата (**102c**, 4,6 г, 13,8 ммоль, 80% выход) в виде почти белого масла. ЖХМС [M+H]: 293,0. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,44-7,46 (м, 1H), 7,25-7,26 (м, 1H), 7,05-7,08 (м, 1H), 4,12-4,18 (м, H), 3,01-3,05 (м, 2H), 2,61-2,65 (м, 2H).

Стадия 3. Синтез 3-(2-бром-5-хлорфенил)пропан-1-ола (102d)

[00463] К раствору этил 3-(2-бром-5-хлорфенил)пропаноата (**102c**, 4,6 г, 15,78 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли диизобутилалюминийгидрид (31,55 мл, 47,33 ммоль) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере N_2 и реакционную смесь перемешивали в течение 60 минут при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. ТСХ (петролейный эфир : этилацетат = 40:1, $R_f = 0,1$, петролейный эфир : этилацетат = 10 : 1, $R_f = 0,3$) показала, что реакция завершилась. К смеси добавляли насыщенный раствор NH_4Cl (100 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл), и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляли в вакууме с получением неочищенного 3-(2-бром-5-хлорфенил)пропан-1-ола (**102d**), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4. Синтез 3-(2-бром-5-хлорфенил)-пропокси-трет-бутилдиметилсилана (**102e**)

[00464] К раствору 3-(2-бром-5-хлорфенил)пропан-1-ола (**102d**, 5,1 г, 20,44 ммоль) и имидазола (2,78 г, 40,88 ммоль) в ДХМ (20 мл) медленно добавляли трет-бутилхлордифенилсилан (3,7 г, 24,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при к.т. ТСХ (петролейный эфир, $R_f = 0,7$) показала, что реакция завершилась. Растворитель удаляли в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир) с получением 3-(2-бром-5-хлорфенил)-пропокси-трет-бутилдиметилсилана (**102e**, 1,7 г, 4,67 ммоль, 23% выход) в виде почти белого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,56 (д, 0,83 (с, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 3,56-3,59 (м, 2H), 2,68-2,71 (м, 2H), 1,69-1,72 (м, 2H), 0,83 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

Стадия 5. Синтез [2-[3-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропил]-4-хлорфенил]-[4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**102f**)

[00465] К раствору 3-(2-бром-5-хлорфенил)пропокси-трет-бутилдиметилсилана (**102e**, 1130,9 мг, 3,11 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли н-бутиллитий (175,71 мг, 2,74 ммоль) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 10 минут. Добавляли 4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-N-метокси-N,2,2-триметил-3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-карбоксамид (**1Ad**, 700 мг, 1,83 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл), экстрагировали этилацетатом (30 мл). Органический слой

сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = 1 : 7) с получением [2-[3-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропил]-4-хлорфенил]-[4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**102f**, 600 мг, 0,99 ммоль, 54% выход) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H]: 606,2.

Стадия 6. Синтез (R)-[2-[3-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**102g**)

[00466] К смеси [2-[3-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**102f**, 600 мг, 1,02 ммоль) в толуоле (3 мл) добавляли DIBAL-H (0,24 мл, 2,05 ммоль) при $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Смесь перемешивали при $-78\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 30 минут. Реакционную смесь выливали в этилацетат (50 мл), концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = 8:1) с получением (R)-[2-[3-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**102g**, 320 мг, 0,54 ммоль, 53% выход) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H]: 608,2.

Стадия 7. Синтез 3-[5-хлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенил]пропан-1-ола (**102h**)

[00467] К смеси (S)-[2-[3-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (**102g**, 550 мг, 0,90 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли фторид тетрабутиламмония (0,03 мл, 1,08 ммоль) при $25\text{ }^\circ\text{C}$. Смесь перемешивали при $25\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 30 минут. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл), экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат) с

получением 3-[5-хлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенил]пропан-1-ола (**102h**, 410 мг, 0,83 ммоль, 91,8% выход) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H]: 494,2.

Стадия 8. Синтез 4-хлор-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-7-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**102i**)

[00468] К смеси 3-[5-хлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенил]пропан-1-ола (**102h**, 100 мг, 0,20 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли гидрид натрия (0,06 мл, 0,40 ммоль) при -5 °С. Реакционную смесь перемешивали при -5 °С в течение 10 минут. Добавляли тозилхлорид (38,56 мг, 0,20 ммоль) при -5 °С, затем перемешивали при -5 °С в течение 30 минут. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного **102i**, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [M+H]: 476,3.

Стадия 9. Синтез 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-7-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**102j**)

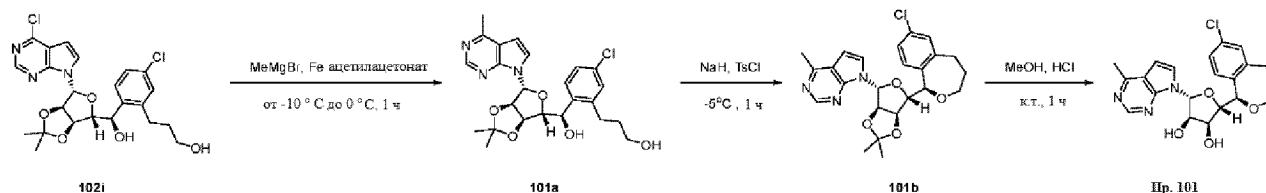
[00469] К смеси 4-хлор-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-7-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**102i**, 84 мг, 0,18 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли гидроксид аммония (61,81 мг, 1,76 ммоль). Смесь перемешивали при 110 °С в течение 16 часов. ЖХМС показала обнаружение 10% продукта. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя MeCN в воде (0,1%NH₃.вода) от 10% до 95% с получением 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-7-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]-3a,4,6,6a-

тетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**102j**, 10 мг, 0,022 ммоль, 12% выход). ЖХМС [M+H]: 457,3.

Стадия 10. Синтез гидрохлорид (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-7-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**Пр. 102**)

[00470] К смеси 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-7-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**102j**, 10 мг, 0,02 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли HCl (1,6 мг, 0,04 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя MeCN в воде:CH₃CN (0,1%HCl) от 10% до 95% с получением (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-7-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;гидрохлорида (**Пр. 102**, 1,46 мг, 0,0031 ммоль, 14% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]: 417,3. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,44-8,45 (м, 1H), 8,20 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,08-7,10 (м, 3H), 6,82 (д, J = 4 Гц, 1H), 6,66-6,69 (м, 1H), 6,22 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 5,69 (м, 2H), 5,26 (д, J = 2 Гц 1H), 5,16 (д, J = 4 Гц 2H), 3,94-3,97 (м, 1H), 3,45-3,59 (м, 1H), 2,73-2,77 (м, 2H), 1,96-2,03 (м, 2H), 1,58-1,62 (м, 2H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+D₂O) δ: 8,42-8,43 (м, 1H), 8,20-8,22 (м, 1H), 7,07-7,11 (м, 3H), 6,83 (д, J = 4 Гц, 1H), 6,24 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 5,67-5,71 (м, 2H), 4,84-4,87 (м, 1H), 3,95-3,98 (м, 1H), 2,74-2,77(м, 2H), 1,98-2,01 (м, 2H), 1,54-1,60 (м, 2H).

Пример 101. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-7-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**Пр. 101**)



Стадия 1. Синтез 3-[5-хлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенил]пропан-1-ола (**101a**)

[00471] К смеси 3-[5-хлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]-пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофууро[3,4-

d][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенил]пропан-1-ола (**102i**, 20 мг, 0,04 ммоль) и ацетилацетоната железа (7,14 мг, 0,02 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли метилмагния бромид (48,24 мг, 0,40 ммоль) при -10 °С. Смесь нагревали до 0 °С и перемешивали в течение 1 часа. ТСХ (петролейный эфир : этилацетат = 5 : 1, $R_f = 0,7$) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в воду (5 мл), экстрагировали ДХМ (3x5 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = 7 : 1) с получением 3-[5-хлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенил]пропан-1-ола (**101a**, 10 мг, 0,0211 ммоль, 52% выход) в виде желтого масла. ЖХМС [M+H]: 474,2.

Стадия 2. Синтез 4-метил-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-7-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**101b**)

[00472] К смеси 3-[5-хлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенил]пропан-1-ола (**101a**, 20 мг, 0,04 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли гидрид натрия (0,06 мл, 0,08 ммоль) при -5 °С и реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут при -5 °С. Добавляли тозилхлорид (8,05 мг, 0,04 ммоль) и смесь перемешивали при -5 °С в течение 30 минут. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = 7 : 1) с получением 4-метил-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-7-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**101b**, 4 мг, 0,0088 ммоль, 21% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]: 456,3.

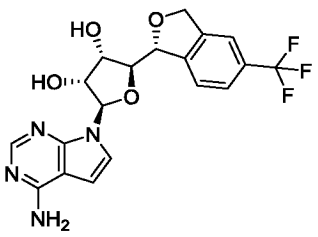
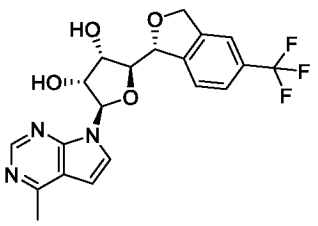
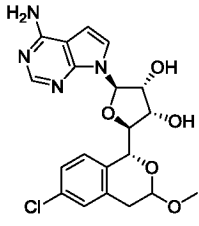
Стадия 3. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-7-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**Пр. 101**)

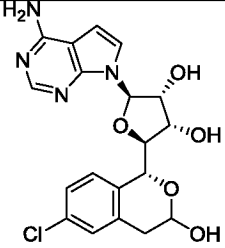
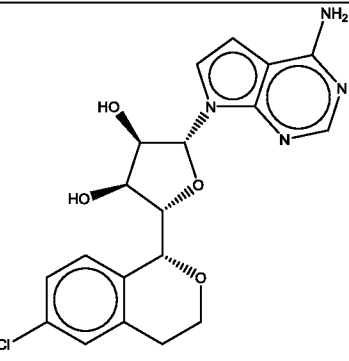
[00473] К смеси 4-метил-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-7-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-

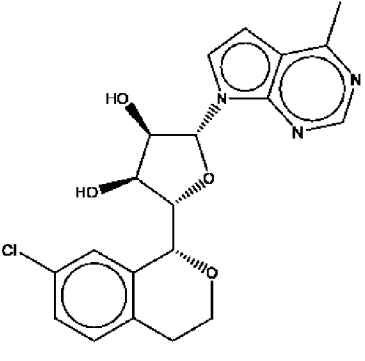
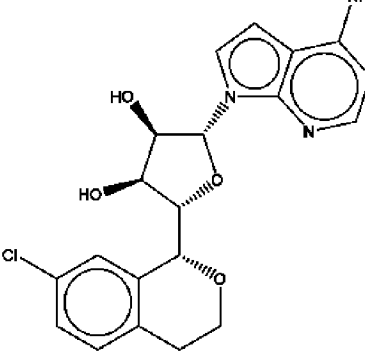
ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**101b**, 4 мг, 0,01 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли HCl (0,64 мг, 0,02 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя MeCN в воде (0,1% ТФК) от 10% до 95% с получением (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-7-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (**Пр. 101**, 1 мг, 0,0024 ммоль, 27% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]:416,3. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ:8,66 (с, 1H), 8,44 (с, 2H), 7,62 (д, *J* = 3,6Гц, 1H), 7,30 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,18-7,25 (м, 2H), 6,77 (д, *J* = 3,6Гц, 1H), 6,29 (д, *J* = 7,6Гц, 1H), 5,44-5,53 (м, 1H), 4,78 (д, *J* = 4,2 Гц, 1H), 4,61-4,64 (м, 1H), 4,39 (д, *J* = 4,8Гц, 1H), 4,25-4,30 (м, 2H), 3,10-3,16 (м, 1H), 2,89-2,94 (м, 1H), 2,65-2,67 (м, 3H), 1,68-1,77 (м, 2H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆+D₂O) δ:8,67 (с, 1H), 8,43 (с, 4H), 7,62 (д, *J* = 4Гц, 1H), 7,30 (д, *J* = 1,6Гц, 1H), 7,18-7,25 (м, 2H), 6,78 (д, *J* = 3,6Гц, 1H), 6,29 (д, *J* = 8Гц, 1H), 4,78 (д, *J* = 4,2 Гц, 1H), 4,62-4,65 (м, 1H), 4,39 (д, *J* = 4,2Гц, 1H), 4,25-4,30 (м, 2H), 3,10-3,12 (м, 1H), 2,89-2,94 (м, 1H), 2,65-2,69 (м, 3H), 1,68-1,81 (м, 2H).

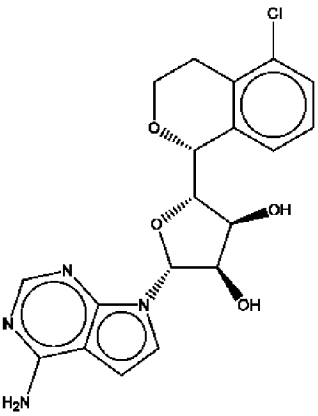
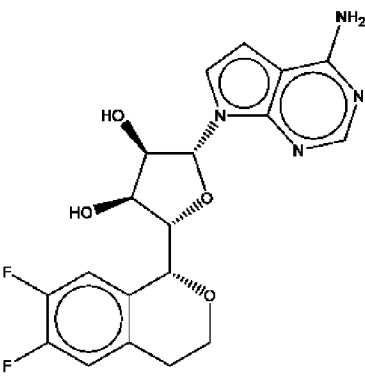
[00474] Таблица 1. Примеры получали согласно вышеуказанным процедурам.

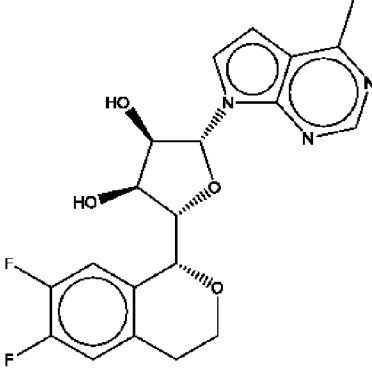
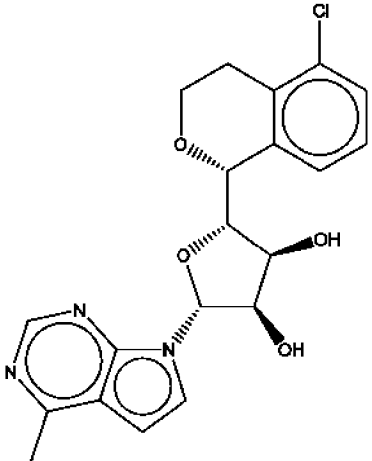
Пр име р №	Структура	Получено в соответствии и с Пр. №	Спектральные данные
4		1A	HCl соль: ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 8,40 (с, 1H), 7,72 (д, <i>J</i> = 3,2 Гц, 1H), 7,45-7,49 (м, 1H), 7,32-7,36 (м, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,19 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 5,36 (с, 1H), 5,04-5,13 (м, 2 H), 4,48 (т, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 4,21 (д, <i>J</i> = 4,4 Гц, 1H), 3,89 (д, <i>J</i> = 4,4 Гц, 1H).
12		15	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆ +D ₂ O): δ8,66 (с, 1H), 7,74 (д, <i>J</i> = 3,2 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,32 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,25 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 6,84 (д, <i>J</i> = 3,2 Гц, 1H), 6,29 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 5,38 (уш, 1H), 5,07-5,15 (м, 2 H), 4,56-4,59 (м, 1H), 4,16 (д, <i>J</i> = 4,4 Гц,

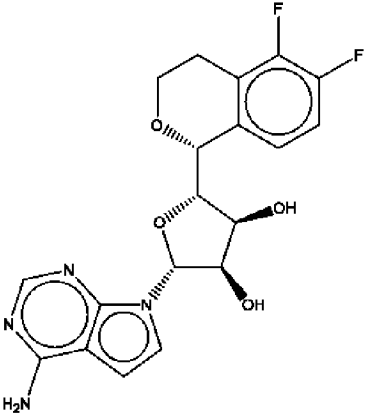
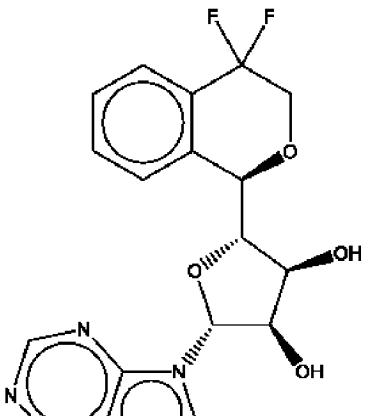
Пр име р №	Структура	Получено в соответстви и с Пр. №	Спектральные данные
			1H), 3,95 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 2,68 (с, 3 H).
16		1A	^1H ЯМР (ДМСО- d_6 +D $_2$ O, 400 МГц) δ 8,07 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,63-7,65 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,45-7,47 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,32-7,33 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6,66 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6,15-6,17 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,47 (м, 1H), 5,16-5,18 (м, 2 H), 4,52-4,55 (м, 1H), 4,13-4,14 (м, 1H), 3,97-3,98 (м, 1H).
17		15	^1H ЯМР (ДМСО- d_6 +D $_2$ O, 400 МГц) δ 8,67 (с, 1H), 7,74-7,76 (м, 2 H), 7,62-7,64 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,44-7,46 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,82-6,83 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6,28-6,30 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,49 (м, 1H), 5,17-5,20 (м, 2 H), 4,59-4,62 (м, 1H), 4,17-4,19 (м, 1H), 3,98-3,99 (м, 1H), 2,68 (с, 3 H)
42		44, 1A	ЖХМС [M+H]: 433,1 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,39 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,23-7,32 (м, 3H) 7,05 (с, 1H), 6,22 (д, 1H), 5,27 (д, 1H), 4,82 (д, 1H), 4,48-4,51 (м, 2H), 3,87 (д, 1H), 3,07-3,12 (кв, 2H), 2,78 (д, 1H). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 + D $_2$ O) δ 8,37 (д, 1H), 7,73 (с, 1H) 7,25-7,32 (м, 3H), 7,02 (с, 1H), 6,23 (д, 1H), 5,28 (с, 1H), 4,84 (с, 1H), 4,50-4,52 (м, 2H), 3,86 (д, 1H), 3,09 (д, 1H),

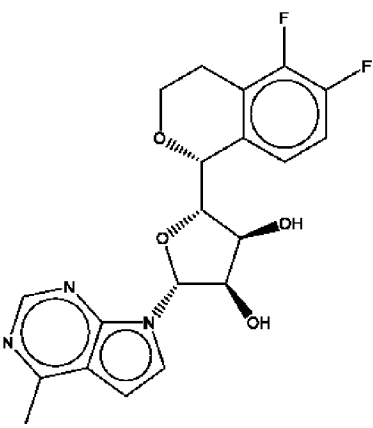
Пр име р №	Структура	Получено в соответстви и с Пр. №	Спектральные данные
			2,78 (д, 1H). Пик CH ₃ находится под пиком воды.
43		50, 1A	<p>ЖХМС [M+H]: 419,0</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 8,05 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,06 (с, 1H) 7,22-7,41 (м, 3H), 7,10 (с, 2H), 6,61-6,64 (м, 2H), 6,16-6,23 (м, 1H), δ 5,56 (с, 1H), 5,15-5,18 (м, 1H), 4,95-5,06 (м, 3H) 4,38-4,52 (м, 3H), 3,85 (с, 1H), 3,72-3,74 (м, 1H), 2,76-2,90 (м, 1H), δ 2,49-2,51 (м, 1H).</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆+ D₂O) δ 8,06 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,22-7,34 (м, 3H) 6,65 (с, 1H), 6,16-6,23 (м, 1H), 5,56 (с, 1H), 4,95-5,02(м, 2H), δ 4,39-4,53 (м, 2H), 3,71-3,85 (д, 1H), 2,90-3,00 (м, 1H), 2,67-2,80 (м, 1H).</p>
68		22, 1A	<p>ЖХМС [M+H]: 403,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆): δ 8,06 (с, 1H), 7,37 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 7,28 -7,31 (м, 2 H), 7,21-7,24 (м, 1H), 7,01 (с, 2 H), 6,64 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 6,17 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 5,13 (уш, 2 H), 4,86-4,88 (м, 1H), 4,43-4,47 (м, 1H), 4,35-4,36 (м, 1H), 4,21-4,24 (м, 1H), 3,83-3,85 (м, 1H), 3,64-3,71 (м, 1H), 2,89-2,94 (м, 1H), 2,69-2,74 (м, 1H).</p>

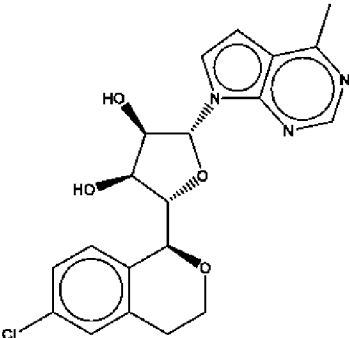
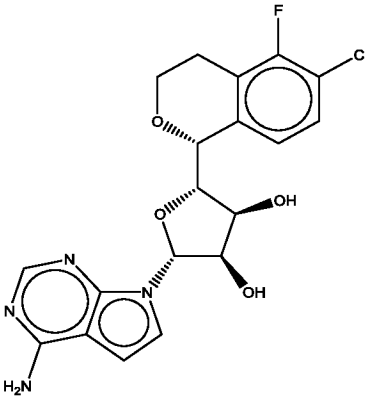
Пр име р №	Структура	Получено в соответствии и с Пр. №	Спектральные данные
			<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+D₂O): δ 8,07 (с, 1H), 7,38 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 7,27 -7,29 (м, 2 H), 7,22-7,25 (м, 1H), 6,66 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 6,18 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,87-4,88 (м, 1H), 4,44- 4,48 (м, 1H), 4,37-4,39 (м, 1H), 4,21- 4,25 (м, 1H), 3,83-3,85 (м, 1H), 3,64- 3,70 (м, 1H), 2,91-2,99 (м, 1H), 2,70- 2,74 (м, 1H).</p>
70		22	<p>ЖХМС [M+H]: 402,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+D₂O) δ8,95 (с, 1H), 8,07 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,29-7,15 (м,4H), 6,34 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,90 (уш.с., 1H), 4,55-4,49 (м, 2 H), 4,28-4,24 (м,1H), 3,83-3,82 (м, 1H), 3,66-3,61 (м, 1H), 2,93-2,86 (м,4H), 2,69-2,65 (м, 1H).</p>
71		22, 1A	<p>ЖХМС [M+H]: 403,3. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+D₂O) δ8,32 (с, 1H), 7,71 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,26-7,21 (м,3H), 6,98 (с, 1H), 6,18 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,86 (уш.с., 1H), 4,49-4,44 (м, 2 H), 4,23-4,21(м,1H), 3,81-3,80 (м, 1H), 3,64-3,59 (м, 1H), 2,90-2,85 (м,1H), 2,68-2,63 (м, 1H).</p>

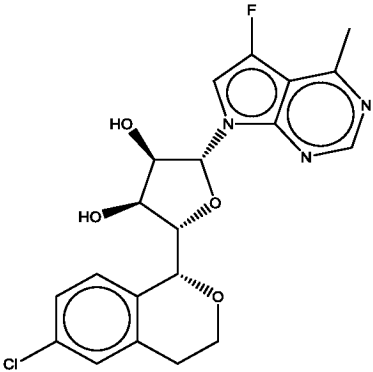
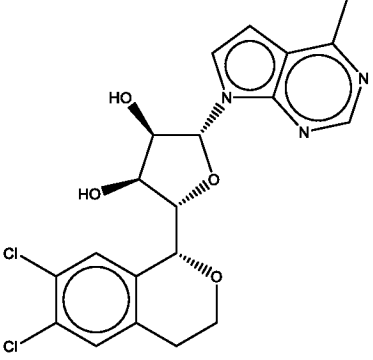
Пр име р №	Структура	Получено в соответстви и с Пр. №	Спектральные данные
72		22, 1А	<p>ЖХМС [М+Н]: 403,2. 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ8,06 (с, 1Н), 7,37 (д, J = 4 Гц, 2 Н), 7,29 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 7,24 -7,20 (т, J = 7,6 Гц, 1Н), 7,01 (с, 2 Н), 6,64 (д, J = 3,6 Гц, 1Н), 6,17 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 5,17 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 5,04 (д, J = 4 Гц, 1Н), 4,90 (уш, 1Н), 4,47 -4,40 (м, 2 Н), 4,33 -4,28 (м, 1Н), 3,83 (т, J = 7,6 Гц, 1Н), 3,76 -3,69 (м, 1Н), 2,87 -2,76 (м, 2 Н).</p> <p>1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+D₂O) δ8,08 (с, 1Н), 7,40 -7,37 (м, 2 Н), 7,29 -7,22 (м, 2 Н), 6,67 (д, J = 3,6 Гц, 1Н), 6,18 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 4,91 (уш, 1Н), 4,48 -4,42 (м, 2 Н), 4,33 -4,30 (м, 1Н), 3,83 -3,78 (м, 2 Н), 2,81 (уш, 2 Н).</p>
73		22, 1А	<p>ЖХМС [М+Н]: 405,3. 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+D₂O): δ 8,08 (с, 1Н), 7,35 -7,31(м, 3Н), 7,01 -7,04 (м, 2Н), 6,63 -6,65 (м, 1Н), 6,17 (д, J = 8,0, 1Н) 5,17 -5,19 (д, J = 8,8 Гц, 1Н), 5,07 (д, J = 4,0 Гц, 1Н), 4,83 (д, J = 3,6 Гц, 1Н), 4,44 -4,49 (м, 1Н), 4,35 -4,38 (м, 1Н), 4,20 -4,24 (м, 1Н), 3,84 -3,87 (м, 1Н), 3,64 -3,72 (м, 1Н), 2,85 -2,93 (м, 1Н), 2,76 -2,71 (м, 1Н).</p>

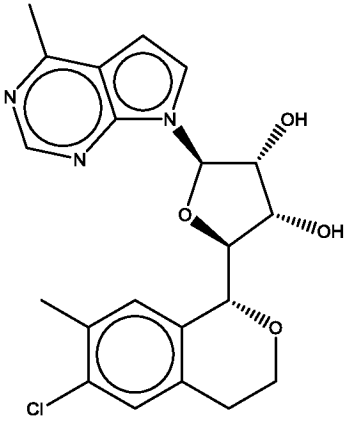
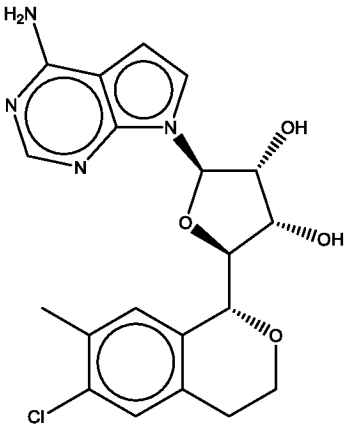
Пр име р №	Структура	Получено в соответстви и с Пр. №	Спектральные данные
74		22	<p>ЖХМС [M+H]: 404,4. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+D₂O): δ 8,87 (с, 1H), 7,95 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,28 - 7,41(м, 2H), 7,02 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,3 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,88 (с, 1H), 4,47 -4,54 (м, 2H), 4,24 -4,28 (м, 1H), 3,85 (м, 1H), 3,48 -3,72 (м, 1H), 2,88 (м, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,68 -2,72 (м, 1H).</p>
75		22	<p>ЖХМС [M+H]: 402,2. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,67 (с, 1H), 7,77 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 8 Гц, 1H), 7,37 (д, J =7,6 Гц, 1H), 7,22 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 6,81 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,30 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 5,26 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,5,13 (д, J=4 Гц, 1H), 4,92 (уш, 1H), 4,53 -4,46 (м, 2 H), 4,34 -4,30 (м, 1H), 3,84 (т, J = 4,4 Гц, 1H), 3,77 -3,70 (м, 1H), 2,87 -2,76 (м, 2 H), 2,67 (с, 3 H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+D₂O) δ 8,67 (с, 1H), 7,77 (д, J = 4 Гц, 1H), 7,40 -7,36 (м, 1H), 7,30 -7,23 (м, 2 H), 6,84 (д, J = 4 Гц, 1H), 6,31 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,93 (уш, 1H), 4,54 -4,48 (м, 2 H), 4,36 -4,32 (м, 1H), 3,82 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 3,79 (с, 1H), 2,84 -2,81 (уш, 2 H), 2,68 (с, 3H).</p>

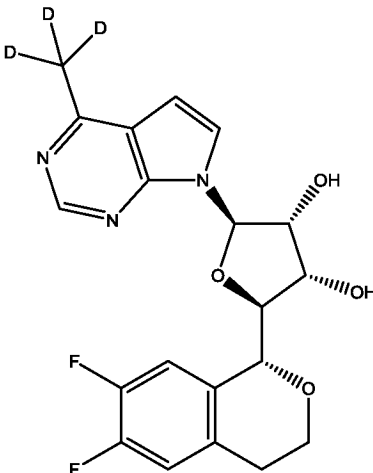
Пр име р №	Структура	Получено в соответстви и с Пр. №	Спектральные данные
77		22, 1А	<p>ЖХМС [М+Н]: 405,2. 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,06 (с, 1Н), 7,38 - 7,37 (д, J = 4 Гц, 1Н), 7,27 -7,22 (м, 1Н), 7,17 -7,13 (м, 1Н), 7,02 (с, 2 Н), 6,65 -6,64 (д, J = 4 Гц, 1Н), 6,18 -6,17 (д, J = 4 Гц, 1Н), 5,21 -5,20 (д, J = 4 Гц, 1Н), 5,08 -5,07 (д, J = 4 Гц, 1Н), 4,87 -4,86 (д, J = 4 Гц, 1Н), 4,46 -4,45 (м, 1Н), 4,39 -4,38(д, J = 4 Гц, 1Н), 4,29 -4,25 (м, 1Н), 3,89 -3,88 (м, 1Н), 3,75 -3,67 (м, 1Н), 2,84 -2,80 (м, 2 Н).</p> <p>1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6+D2O) δ 8,07 (с, 1Н), 7,38 -7,37 (д, J = 4 Гц, 1Н), 7,26 -7,24 (м, 1Н), 7,17 -7,14 (м, 1Н), 6,65 -6,64 (д, J = 4 Гц, 1Н), 6,18 -6,17 (д, J = 4 Гц, 1Н), 4,87 -4,86 (д, J = 4 Гц, 1Н), 4,46 -4,45 (м, 1Н), 4,39 -4,38 (д, J = 4 Гц, 1Н), 4,29 -4,25 (м, 1Н), 3,89 -3,88 (м, 1Н), 3,75 -3,67 (м, 1Н), 2,81 (с, 2 Н).</p>
78		76, 1А	<p>ЖХМС [М+Н]: 405,1. 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,08 (с, 1Н), 7,73 (д, J = 8 Гц, 1Н), 7,57 -7,48 (м, 3 Н), 7,34 (д, J = 3,6 Гц, 1Н), 7,05 (с, 2 Н), 6,66 (д, J = 3,6 Гц, 1Н), 6,20 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 5,26 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 5,11 (д, J = 4,4 Гц, 1Н), 5,06 (м, 1Н), 4,56 -4,40 (м, 3 Н), 4,15 -4,05 (м, 1Н), 3,80 (т, J = 4,2 Гц, 1Н).</p> <p>1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6,</p>

Пр име р №	Структура	Получено в соответствии и с Пр. №	Спектральные данные
			+D ₂ O) δ 8,08 (с, 1H), 7,74 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,57 -7,47 (м, 3 H), 7,34 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 6,67 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 6,20 (д, J = 8 Гц, 1H), 5,07 (м, 1H), 4,56 -4,41 (м, 3 H), 4,13 -4,04 (м, 1H), 3,81 -3,796 (м, 1H).
79		22	ЖХМС [M+H]: 404,2. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 8,67 (с, 1H), 7,77 -7,76 (д, J = 4 Гц, 1H), 7,27 -7,25 (м, 1H), 7,17 -7,14 (м, 1H), 6,81 -6,80 (д, J = 4 Гц, 1H), 6,31 -6,29 (д, J = 8 Гц, 1H), 5,29 -5,28 (д, J = 4 Гц, 1H), 5,15 -5,14 (д, J = 4 Гц, 1H), 4,90 -4,89 (д, J = 4 Гц, 1H), 4,53 -4,51 (м, 1H), 4,45 -4,44 (м, 1H), 4,32 -4,29 (м, 1H), 3,90 -3,88 (м, 1H), 3,73 -3,70 (м, 1H), 2,84 -2,82 (м, 2 H), 2,67 (с, 3H). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ +D ₂ O): δ 8,66 (с, 1H), 7,79 -7,78 (д, J = 4 Гц, 1H), 7,25 -7,20 (м, 1H), 7,14 -7,11 (м, 1H), 6,88 -6,87 (д, J = 4 Гц, 1H), 6,33 -6,31 (д, J = 8 Гц, 1H), 4,90 (с, 1H), 4,59 -4,57 (м, 1H), 4,55 -4,50 (м, 1H), 4,35 -4,31 (м, 1H), 3,90 -3,89 (м, 1H), 3,70 -3,68 (м, 1H), 2,87 -2,85 (м, 2 H), 2,70 (с, 3H).

Пр име р №	Структура	Получено в соответствии и с Пр. №	Спектральные данные
80		22, 1В	<p>ЖХМС [М+Н]: 402,2. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆+D₂O): δ 8,62 (с, 1Н), 7,66 (д, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1Н), 7,27 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1Н), 7,21 -7,15 (м, 2 Н), 6,76 (д, <i>J</i> = 4 Гц, 1Н), 6,20 (д, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1Н), 4,93 (с, 1Н), 4,49 (с, 1Н), 4,46 - 4,44 (м, 1Н), 4,36 -4,33 (м, 1Н), 4,26 - 4,22 (м, 1Н), 3,76 -3,69 (м, 1Н), 2,87 - 2,78 (м, 1Н), 2,68 -2,63 (м, 4 Н).</p>
Пр име р №	Структура	Получено в соответствии и с Пр. №	Спектральные данные
84		83, 1А	<p>ЖХМС [М+Н]: 421,1 ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) 8,06 (с, 1Н), 7,39 (д, <i>J</i>=3,6 Гц, 1Н), 7,32-7,27 (м, 2Н), 7,03 (с, 2 Н), 6,65(д, <i>J</i>=3,6Гц, 1Н),6,18 (д, <i>J</i>=7,6 Гц, 1Н), 5,23 (д, <i>J</i>=7,2 Гц, 1Н), 5,13(д, <i>J</i>=4,4 Гц, 1Н), 4,88 (д, <i>J</i>=3,6 Гц, 1Н), 4,62 (дд, <i>J</i>=6,8 Гц, 1Н), 4,40 (д, <i>J</i>=3,2 Гц, 1Н), 4,27(с, 1Н), 3,87 (т, <i>J</i>=4 Гц, 1Н), 3,69(с, 1Н), 2,76 (с, 2Н). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆+D₂O) 8,07 (с, 1Н), 7,40 (д, <i>J</i>=3,2 Гц, 1Н), 7,30-7,24 (м, 2Н), 6,67 (д, <i>J</i>=4Гц, 1Н), 6,18 (д, <i>J</i>=8Гц, 1Н), 4,89 (д, <i>J</i>=3,6 Гц, 1Н), 4,78 (дд, <i>J</i>=6,8 Гц, 1Н), 4,39 (д, <i>J</i>=3,2 Гц, 1Н), 4,26 (с, 1Н), 3,88 (д, <i>J</i>=5,2 Гц, 1Н), 3,70 (с, 1Н), 2,76</p>

Пр име р №	Структура	Получено в соответстви и с Пр. №	Спектральные данные
			(с, 2H).
85		87, 15	<p>ЖХМС [M+H]: 420,1</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,71 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,23-7,31 (м, 3 H), 6,36 (м, 1H), 5,18-5,30 (м, 2 H), 4,89 (с, 1H), 4,41-4,45 (м, 2 H), 4,26-4,29 (м, 1H), 3,81-3,83 (м, 1H), 3,66-3,72 (м, 1H), 2,90-2,97 (м, 1H), 2,70-2,74 (м, 4 H).</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+D₂O) δ 8,71 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,23-7,31(м, 3 H), 6,36 (м, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,41-4,45 (м, 2 H), 4,26-4,29 (м, 1H), 3,81-3,83 (м, 1H), 3,66-3,72 (м, 1H), 2,90-2,97 (м, 1H), 2,70-2,74 (м, 4 H).</p>
87		89, 22	<p>ЖХМС [M+H]: 436,1</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,80 (с, 1H), 7,88(с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,33-6,31 (д, J=8 Гц, 1H), 5,43-5,11 (м, 2 H), 4,91-4,90 (д, J=4 Гц, 1H), 4,52-4,51 (м, 1H), 4,46-4,45 (м, 1H), 3,87-3,86 (д, J=4 Гц, 1H), 3,69-3,65(м, 1H), 3,30-2,96(м, 1H), 2,92-2,90 (м, 1H), 2,74 (с, 3 H), 2,71 (с, 1H).</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+D₂O) δ8,84 (с, 1H), 7,93-7,92 (д, J=4 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,01-7,00 (д, J=4 Гц, 1H), 6,34-6,32 (д, J=8</p>

Пр име р №	Структура	Получено в соответстви и с Пр. №	Спектральные данные
			Гц, 1H), 4,91 (с, 1H), 4,55-4,52 (м, 1H), 4,48-4,47 (д, $J=4$ Гц, 1H), 4,28-4,24 (м, 1H), 3,88-3,87 (д, $J=4$ Гц, 1H), 2,93-2,90 (м, 1H), 2,77 (с, 3 H), 2,76 (с, 1H).
99		100, 22	ЖХМС [M+H]: 416,2 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 +D $_2$ O) δ 9,02 (с, 1H), 8,08-8,10 (м, 1H), 7,26-7,28 (м, 2 H), 7,20-7,21 (д, $J=4$ Гц, 1H), 6,37-6,41 (м, 1H), 4,91 (с, 1H), 4,53-4,55 (м, 2 H), 4,27-4,31 (м, 1H), 3,78-3,83 (м, 1H), 3,63-3,68 (м, 1H), 2,90-2,93 (м, 4 H), 2,67-2,71 (д, $J=16$ Гц, 1H), 2,25 (с, 3 H).
100		88, используя 2- Br-6-Cl-4- метилбензал ьдегид	ЖХМС [M+H]: 417,2 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 +D $_2$ O) δ 8,40 (с, 1H), 7,72-7,73 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,27-7,28 (м, 2 H), 7,04-7,05 (д, $J=4$ Гц, 1H), 6,20-6,22 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,87 (с, 1H), 4,44-4,51 (м, 2 H), 4,25-4,27 (м, 1H), 3,77-3,78 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,61-3,68 (м, 1H), 2,66-2,91 (м, 2 H), 2,28 (с, 3 H).

Пр име р №	Структура	Получено в соответстви и с Пр. №	Спектральные данные
103		22, используя CD ₃ MgI	<p>ЖХМС (ЭСИ): m/z вычислено для C₂₀H₁₇D₃F₂N₃O₄ [M+H]⁺: 407,15; найденое: 406,99.</p> <p>¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,69 (с, 1H), 7,79 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 7,42 – 7,34 (м, 1H), 7,34 – 7,25 (м, 1H), 6,82 (д, J = 3,7 Гц, 1H), 6,32 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 5,26 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 5,15 (с, 1H), 4,88 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,52 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 4,44 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 4,30 – 4,19 (м, 1H), 3,88 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 3,70 (т.д., J = 11,0, 3,2 Гц, 1H), 2,97 – 2,85 (м, 1H), 2,70 (д, J = 16,4 Гц, 1H).</p>

Протокол биохимического анализа

[00475] Соединения растворяли и разводили в 3 раза в 100% ДМСО. Данные разбавленные соединения дополнительно разбавляли в буфере для анализа (20 мМ Трис-НСl, рН 8,0, 50 мМ NaCl, 0,002% Tween20, 1 мМ ТСЕР, 1% ДМСО) для режима 10-доз IC₅₀ при концентрации, в 10 раз превышающей желаемую концентрацию для анализа. Стандартные реакции проводили в общем объеме 30 мкл в буфере для анализа с 300 нМ гистона H4 на основе AcH4-23 (Anaspec: AS-65002) в качестве субстрата. К этому добавляли комплекс PRMT5/MEP50, разбавленный до конечной концентрации для анализа 2,5 нМ, и соединения предварительно инкубировали в течение 20 минут при 37 °С. Реакцию инициировали добавлением S-[3H-метил]аденозил-L-метионина (PerkinElmer: NET155001MC) до конечной концентрации 1 мкМ. После 30-минутной инкубации при 37 °С реакцию останавливали добавлением 25 мкл 8М гуанидин HCl. Готовили бусы стрептавидина YSI SPA (Perkinelmer: RPNQ0012) в концентрации 0,3 мг/мл в аналитическом буфере. К каждой реакционной смеси добавляли 150 мкл

суспензии бус SPA и инкубировали при встряхивании при комнатной температуре в течение 30 минут. Планшет центрифугировали при 100xg в течение 30 секунд перед считыванием с помощью сцинтилляционного счетчика. Значения IC₅₀ определяли путем подгонки данных к стандартным 4 параметрам с помощью Hill Slope с использованием программного обеспечения GraphPad Prism. См. Таблицу 2 ниже (PRMT5 IC₅₀).

Протокол клеточного анализа

Обработка клеток и вестерн-блоттинг для обнаружения меток симметричного диметиларгинина (СДМА)

[00476] Титрование соединениями и клеточная культура: соединения растворяли в ДМСО для получения 10 мМ исходного раствора, и дополнительно проводили 3-кратные серии разведений, чтобы довести рабочий исходный раствор до 1 мМ. Клетки Granta-519 содержали в PRMI 1640 (Corning Cellgro, № по каталогу: 10-040-CV) с добавлением 10% об./об. FBS (GE Healthcare, № по каталогу: SH30910,03), а клетки U-87 MG содержали в DMEM (Corning Cellgro, № по каталогу: 10-013-CV) с 10% FBS и 2 мМ глутамин (Corning Cellgro, № по каталогу 25005CV).

[00477] Определения значений IC₅₀ ингибирования фермента в клетках Granta-519 и U-87 MG с помощью вестерн-блоттинга. За день до эксперимента клетки Granta-519 пассировали до плотности $0,5 \times 10^6$ клеток/мл. Клетки U-87 MG обрабатывали трипсином и 4×10^5 клеток высевали в 6-луночные планшеты, и оставляли для роста в течение ночи. На следующий день клетки Granta-519 центрифугировали при 1500 об/мин в течение 4 минут, ресуспендировали в свежей среде при $0,5 \times 10^6$ клеток/мл и 3 мл культуры ($1,5 \times 10^6$ клеток) высевали в 6-луночный планшет. К клеткам добавляли восьмиточечные 3-кратные серийные разведения рабочих растворов соединений (3 мкл, разведение 1:1000, концентрация ДМСО составляла 0,1%; конечная максимальная концентрация 1 мкМ) и инкубировали в течение 3 дней. Клетки, инкубированные с ДМСО, использовали в качестве контроля носителем.

[00478] Клетки собирали через 3 дня, ресуспендировали в 15 мкл PBS, лизировали в 4% SDS и гомогенизировали, пропуская через колонку гомогенизатора (Omega Biotek, № по каталогу: HCR003). Общие концентрации белка определяли с помощью анализа BCA (ThermoFisher Scientific, № по каталогу: 23225). Лизаты смешивали с 5x буфером Лэммли и кипятили в течение 5 мин. Сорок мкг общего белка разделяли на гелях SDS-PAGE (Bio-Rad, номер по каталогу: 4568083, 4568043),

переносили на ПВДФ мембрану, блокировали 5% сухим молоком (Bio-Rad, номер по каталогу: 1706404) в TBS 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; β -Актин: sigma, № по каталогу: 1:5000) 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 пероксидазой хрена вторичным антителом (GE Healthcare; № по каталогу: NA934-1ML, NA931-1ML; 1:5000) в течение 2 часов при комнатной температуре, а затем 5 x 5 мин промывали TBST и инкубировали с субстратами ECL (Bio-Rad, № по каталогу: 1705061, 1705062). Хемилюминесцентный сигнал регистрировали с помощью тепловизора Fluochem HD2 (Proteinsimple). Полосы SmD3me2s количественно определяли с помощью ImageJ. Сигналы нормализовали к контролю β -актина и ДМСО. Значения IC₅₀ рассчитывали с использованием Graphpad Prism ([Ингибитор] в сравнении с нормализованным ответом - переменный угловой коэффициент. См. Таблицу 2 ниже (sDMA IC₅₀)).

Анализ пролиферации клеток для определения IC₅₀ в клетках Granta-519 и U-87 MG

[00479] За день до эксперимента клетки Granta-519 пассировали до плотности $0,5 \times 10^6$ клеток/мл. Клетки U-87 MG обрабатывали трипсином и 2000 клеток высевали в 96-луночные планшеты, и оставляли для роста в течение ночи. В день эксперимента (день 0) клетки Granta-519 центрифугировали при 1500 об/мин в течение 4 минут, ресуспендировали в свежей среде до $0,5 \times 10^6$ клеток/мл и 190 мкл клеток добавляли в 96-луночные планшеты. Для клеток U-87 MG предыдущую среду удаляли и заменяли на 190 мкл свежей среды. Исходные рабочие растворы сначала разбавляли в соотношении 1:50 свежей средой в 96-луночной планшете и добавляли 10 мкл разбавленных лекарственных средств в 96-луночные планшеты, содержащие клетки, и инкубировали в течение 3 дней. ДМСО использовали в качестве контрольного носителя.

[00480] На 3 день 50 мкл клеток Granta-519 переносили в новый 96-луночный планшет и добавляли 140 мкл свежей среды. Для клеток U-87 MG предыдущую среду удаляли и заменяли на 190 мкл свежей среды. Исходные рабочие растворы заново разбавляли в соотношении 1:50 средой и к клеткам добавляли 10 мкл разбавленных лекарственных средств, и растили еще 3 дня. Тот же процесс повторяли на 6-й день. Клетки оставляли расти в течение дополнительных 4 дней.

[00481] На 10 день 100 мкл клеток Granta-519 переносили в новый 96-луночный планшет и добавляли 10 мкл раствора Cell Counting Kit-8 (ССК-8, Jojindo, СК04-13). Для

клеток U-87 MG предыдущую среду удаляли и заменяли на 100 мкл свежей среды, и добавляли 10 мкл раствора ССК-8. Планшеты инкубировали в инкубаторе с CO₂ в течение 2 часов (клетки Granta-519) или 30 минут (клетки U-87 MG), и значения OD₄₅₀ измеряли с помощью считывающего устройства для микропланшетов (iMark microplate reader, Bio-Rad). Рассчитывали процент жизнеспособных клеток относительно контрольного носителя ДМСО и наносили на график в Graphpad Prism ([Ингибитор] в сравнении с нормализованным ответом - переменный угловой коэффициент) для определения значений IC₅₀ пролиферации на 10 день. См. Таблицу 2 ниже (Пролиф. IC₅₀).

Таблица 2. Биохимическая и клеточная активность в клеточной линии U-87 MG
[клеточная линия Granta-519]

№ примера	PRMT5 IC ₅₀ мкМ	PRMT5 IC _{50_N}	sDMA IC ₅₀ мкМ	sDMA IC _{50_N}	Пролиф. IC ₅₀ мкМ	Пролиф. IC _{50_N}
1A	0,0038	1	0,12 [0,027]	1[1]	0,142	2
2A	0,68	1				
3A	0,021	1	[1,62]	[1]		
3B	1,02	1				
1B	0,27	1				
2B	0,031	1	0,563	1	>1	2
4	0,0015	1	0,031	1	0,095	2
5	0,001	1	0,025	1		
15	0,001	1				
22	0,0048	2	0,0176	2	0,054	3
42	0,428					
43	0,019					
44	0,606					
50	0,059					
55	0,0117	1	4,58	2	10	2
68	0,0012	2	0,00258	3	0,0091	2
69	0,0149	2	0,109	1	0,181	2
70	0,303	1	0,382	1	0,458	1

№ примера	PRMT5 IC ₅₀ мкМ	PRMT5 IC _{50_N}	sDMA IC ₅₀ мкМ	sDMA IC _{50_N}	Пролиф. IC ₅₀ мкМ	Пролиф. IC _{50_N}
71	0,0062	1	0,0297	1	0,073	2
72	0,00298	1			0,078	2
73	0,00145	1			0,0091	2
74	0,00728	1			0,066	1
75	0,0151	1			0,339	1
76	0,081	1				
77	0,00282	1				
78	0,0067	1				
79	0,0084	1				
80	1,01	1				
81	0,0415	1				
82	0,585	1				
83	0,0132	1	0,199	2	0,377	2
84	0,0044	1	0,0276	2	0,094	2
85	0,0147	2	0,173	1	0,304	1
86	0,002	2	0,0054	2	0,013	1
87	0,0077	1	0,12	2	0,509	1
88	0,0016	2	0,0185	2	0,06	2
89	0,0157	1	0,0844	2	0,179	2
90	0,0022	1	0,0114	2	0,0333	2
91	0,554	1				
92	0,02	1				
93	0,014	1				
94	0,0032	1				
95	0,0016	3	0,0111	1	0,0185	1
97	0,0047	2	0,0517	2	0,117	2
98	0,0119	2	0,579	1	0,662	1
99	0,0396	1				
100	0,0056	1				
101	1,58	1				
102	6,28	1				

Дополнительные данные

Культура клеток и обработка соединением

[00482] Соединения растворяли в ДМСО, чтобы получить 10 мМ исходные растворы, и дополнительно разбавляли, чтобы получить исходные растворы 1 мМ и 0,1 мМ.

[00483] Клетки K562 приобретали в ATCC и хранили в DMEM Iscove (Corning Cellgro, № по каталогу 15-016-CVR) с добавлением 10% об./об. FBS (GE Healthcare, № по каталогу: SH30910.03) в инкубаторе с CO₂ (5% CO₂) при 37 °С. Клетки высевали при плотности 5×10^5 клеток/мл и обрабатывали соединением в конечных концентрациях 0,1 и 1 мкМ. Среду и соединение в культуре обновляли через 3 дня, и клетки собирали для выделения РНК после 6 дней обработки.

[00484] Клетки-предшественники эритроидов человека получали из очищенных клеток CD34+ из мобилизованной периферической крови, приобретенной у AllCells. Клетки CD34+ культивировали в StemSpan SFEM II (StemCell Technologies, № по каталогу 09605) с добавлением 100 нг/мл лиганда FLT3 (R&D systems, № по каталогу № 308-FK), 100 нг/мл SCF (R&D systems, № по каталогу 255-SC), 20 нг/мл IL-3 (R&D systems, № по каталогу № 203-IL), 20 нг/мл IL-6 (R&D systems, № по каталогу № 206-IL) в течение 6 дней, затем повторно высевали в ту же среду с добавлением 20 нг/мл SCF, 5 нг/мл IL-3, 1 ед/мл EPO (R&D systems, № по каталогу 287-TC), 2 мкМ дексаметазона (Sigma-Aldrich, № по каталогу D4902), 1 мкМ β-эстрадиола (Sigma-Aldrich, № по каталогу E2758). Клетки обрабатывали 0,1 и 1 мкМ соединением с 8-го дня дифференцировки. Среду и соединение обновляли каждые 3 дня и клетки собирали для выделения РНК после 9 дней обработки.

Оценка индукции γ-глобина с помощью количественной ПЦР

[00485] РНК выделяли с использованием набора Quick-RNA Microprep (Zymo Research, № по каталогу Z1050), кДНК синтезировали с использованием qScript cDNA SuperMix (Quantabio, № по каталогу 95048). Количественную ПЦР для γ-глобина выполняли с использованием PerfeCTa SYBR Green FastMix (Quantabio, № по каталогу 95071) на ПЦР-анализаторе реального времени Bio-Rad CFX Connect. Анализ экспрессии генов выполняли с использованием программного обеспечения CFX Manager.

[00486] Обработка клеток K562 0,1 и 1 мкМ раствором соединения **Примера 5** приводила к дозозависимому увеличению экспрессии γ-глобина (в 3 и 8 раз соответственно, N=1).

[00487] Обработка предшественников эритроцитов с помощью 0,1 и 1 мкМ раствором соединения **Примера 5** приводила к дозозависимому увеличению экспрессии γ -глобина (в 1,5 и 2 раз соответственно, N=1).

Оценка % F-клеток с помощью проточной цитометрии

[00488] Эритроидные клетки человека собирали на 7 день обработки соединением. Клетки фиксировали в 0,05% глутаральдегиде (Electron Microscopy Sciences, № по каталогу 16019), пермеабилizировали 0,1% Тритоном-Х и окрашивали мечеными флуоресцином антителами, направленными на гемоглобин F (ThermoFisher, № по каталогу MNFN01). Анализ эритроидных клеток, экспрессирующих гемоглобин F (% F-клеток), проводили на проточном цитометре Attune Nxt (ThermoFisher).

[00489] Обработка предшественников эритроцитов с помощью 0,1 и 1 мкМ раствором соединения **Примера 5** приводила к дозозависимому увеличению % F-клеток по сравнению с контролем, обработанным ДМСО (1,3 и 3 раза соответственно, N = 1).

Оценка индукции γ -глобина с помощью количественной ПЦР в клетках K562

[00490] Соединения растворяли в ДМСО, чтобы получить 10 мМ исходные растворы, и дополнительно разбавляли, чтобы получить исходные растворы 1 мМ и 0,1 мМ. Клетки K562 приобретались в АТСС и хранились в DMEM Iscove (Corning Cellgro, № по каталогу 15-016-CVR) с добавлением 10% об./об. FBS (GE Healthcare, № по каталогу: SH30910.03) в инкубаторе с CO₂ (5% CO₂) при 37 °С. Клетки высевали при плотности 5 × 10⁵ клеток/мл и обрабатывали соединением в конечных концентрациях 0,1 и 1 мкМ. Среду и соединение обновляли через 3 дня в культуре, и клетки собирали для выделения РНК после 6 дней обработки.

[00491] Обработка клеток K562 0,1 и 1 мкМ раствором соединения **Примера 5** приводила к дозозависимому увеличению экспрессии γ -глобина (в 3 и 8 раз соответственно, N=1).

[00492] **Титрование соединений и клеточная культура:** соединения растворяли в ДМСО для получения 10 мМ исходных растворов. Мононуклеарные клетки периферической крови человека (PBMC) от здоровых доноров приобретали у AllCells (Эмеривилл, Калифорния), хранили в RPMI 1640 (Corning Cellgro, № по каталогу: 10-040-CV) с добавлением 10% об./об. инактивированного нагреванием FBS (GE Healthcare, № по каталогу: SH30910.03), 2 мМ L-глутамин (Corning Cellgro, № по каталогу 25005CV) и 1X пенициллин-стрептомицин (Sigma-Aldrich, № по каталогу P4333) в CO₂ инкубаторе (5% CO₂) при 37 °С.

[00493] Для определения значений IC_{50} ингибирования фермента в РВМС человека: свежееоттаявшие клетки высевали с плотностью 25×10^5 клеток/мл в 2 мл среды в 12-луночный планшет. Клетки активировали добавлением 5 мкг/мл РНА-L (Sigma-Aldrich, № по каталогу L4144) в течение 3 дней. Серию 8-точечных 3-кратных разведений соединения разливали в лунки из 1 мМ исходного раствора с использованием цифрового дозатора TECAN (D300e), и концентрацию ДМСО нормализовали до 0,1%. Клетки, инкубированные с 0,1% ДМСО, использовали только в качестве контроля.

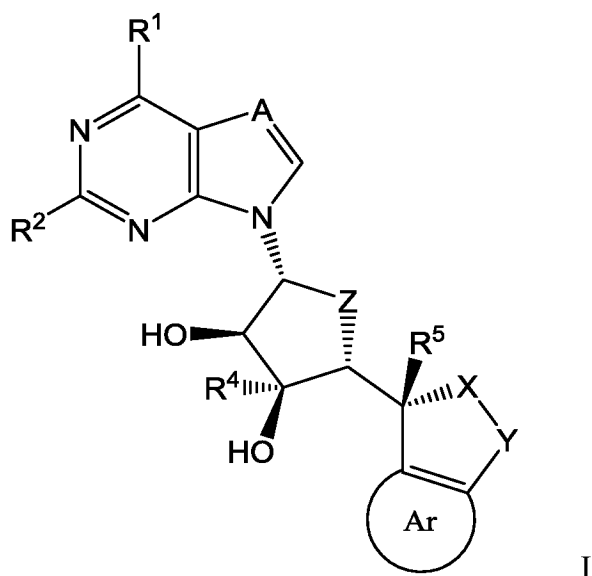
[00494] Клетки собирали через 3 дня, ресуспендировали в 15 мкл PBS, лизировали в 4% SDS и гомогенизировали, пропуская через колонку гомогенизатора (Omega Biotek, № по каталогу: HCR003). Общую концентрацию белка определяли с помощью анализа BCA (ThermoFisher Scientific, № по каталогу: 23225). Лизаты смешивали с 5х буфером Лэммли и кипятили в течение 5 минут. 30 мкг общего белка разделяли на гелях SDS-PAGE (Bio-Rad, номер по каталогу: 4568083, 4568043), переносили на ПВДФ мембрану, блокировали 5% сухим молоком (Bio-Rad, номер по каталогу: 1706404) в TBS 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, 1:2000; β -Актин: sigma, № по каталогу: 1:5000) 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 конъюгированными с пероксидазой хрена вторичными антителами (GE Healthcare; № в каталоге: NA934-1ML, NA931-1ML; 1:5000) в течение 2 часов при комнатной температуре, а затем 5 x 5 мин отмывки TBST и инкубировали с субстратами ECL (Bio-Rad, № по каталогу: 1705061, 1705062). Хемилюминесцентный сигнал регистрировали с помощью тепловизора Fluochem HD2 (Proteinsimple). Полосы SmD3me2s количественно определяли с помощью ImageJ. Сигналы нормализовали к контролю β -актина и ДМСО. Значения IC_{50} рассчитывали с использованием Graphpad Prism ([Inhibitor] в сравнении с нормализованным ответом - переменный угловой коэффициент. См. Таблицу 3 ниже.

Таблица 3. Клеточная активность в РВМС человека

№ примера	sDMA IC_{50} мкМ	sDMA IC_{50} N
5	0,016	3

[00495] Данное изобретение также направлено на следующие аспекты:

Аспект 1. Соединение Формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват;

где

A представляет собой N или C-R³;

R¹ представляет собой H, галоген, -C₁-С₆алкил, -C₁-С₆алкокси, -C₁-

С₄галогеналкил, -С₃-С₆циклоалкил, -С₃-С₆галогенциклоалкил, -C₁-С₆алк-О-
С₁-С₆алкил, -C₁-С₆алк-S(O)-C₁-С₆алкил, -C₁-С₆алк-S(O)₂-C₁-С₆алкил, -
CR⁶R^{6'}CN, -NR⁶R^{6'}, -NHCR⁶R^{6'}CN, -NHCONR⁶R^{6'}, -NHC(O)OR⁷, NHC(O)-C₁-
С₆алкил, NHC(O)-C₁-С₆галогеналкил, -NH-C₁-С₆алк-C(O)-C₁-С₆алкил, -
NHC(S)NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ или -NH-NR⁶R^{6'};

R² представляет собой H, галоген, -C₁-С₆алкил или NH₂;

R³ представляет собой H, галоген, -C₁-С₆алкил, -C₁-С₆алкокси, -C₂-С₆алкенил или -
С₂-С₆алкинил;

R⁴ представляет собой H, -C₁-С₆алкил, -C₁-С₆галогеналкил, -C₂-С₆алкенил или -C₂-
С₆алкинил;

R⁵ представляет собой H или -C₁-С₆алкил;

R⁶ и R^{6'} каждый независимо представляет собой H, С₁-С₆алкил или -C₁-С₆алк-ОС₁-
С₆алкил;

или R^6 и $R^{6'}$ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_2 -

C_6 гетероциклоалкильное кольцо или C_3 - C_6 циклоалкильное кольцо;

R^7 представляет собой $-C_1$ - C_6 алкил или $-C_0$ - C_6 алк- C_3 - C_6 циклоалкил;

X представляет собой O, S, SO_2 , NH или $N(C_1$ - C_6 алкил);

Y представляет собой CH_2 , $-CH_2CH_2-$, $C(CH_3)_2$, CF_2 , $C(=O)$ или CH - C_1 - C_4 алк- NH_2 ;

Z представляет собой O, CH_2 или CF_2 ; и

Ag представляет собой необязательно замещенное 6-членное арильное кольцо,

необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо или

необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо.

Аспект 2. Соединение по аспекту 1, где R^1 представляет собой галоген, $-NR^6R^{6'}$, $-C_1$ - C_6 алкил, $-C_1$ - C_6 алкокси или $-C_1$ - C_6 алк- O - C_1 - C_6 алкил.

Аспект 3. Соединение по аспекту 2, где R^1 представляет собой галоген, предпочтительно $-F$ или $-Cl$.

Аспект 4. Соединение по аспекту 2, где R^1 представляет собой $-NR^6R^{6'}$, предпочтительно $-NH_2$.

Аспект 5. Соединение по аспекту 2, где R^1 представляет собой $-C_1$ - C_6 алкил, предпочтительно $-CH_3$.

Аспект 6. Соединение по аспекту 2, где R^1 представляет собой $-C_1$ - C_6 алк- O - C_1 - C_6 алкил, предпочтительно $-CH_2$ - O - CH_2CH_3 .

Аспект 7. Соединение по любому из аспектов 1-6, где R^2 представляет собой H.

Аспект 8. Соединение по любому из аспектов 1-7, где R^4 представляет собой H или $-C_1$ - C_6 алкил.

Аспект 9. Соединение по аспекту 8, где R^4 представляет собой H.

Аспект 10. Соединение по аспекту 8, где R^4 представляет собой $-C_1$ - C_6 алкил, предпочтительно метил.

Аспект 11. Соединение по любому из аспектов 1-10, где R^5 представляет собой H.

Аспект 12. Соединение по любому из аспектов 1-10, где R^5 представляет собой $-C_1$ - C_6 алкил, предпочтительно $-CH_3$.

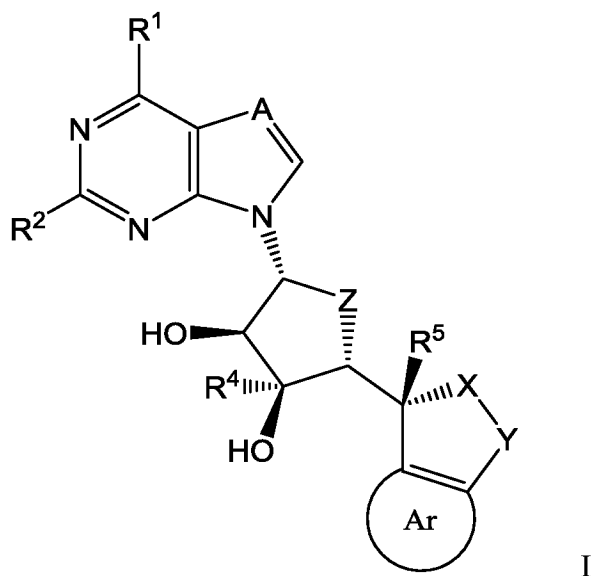
Аспект 13. Соединение по любому из аспектов 1-12, где Ag представляет собой необязательно замещенное 6-членное арильное кольцо.

- Аспект 14. Соединение по аспекту 13, в котором 6-членное арильное кольцо замещено одним или более атомами галогена, предпочтительно –F или –Cl.
- Аспект 15. Соединение по аспекту 13 или 14, в котором 6-членное арильное кольцо замещено одним или более –CH₃, CF₃ или –OCF₃ группами.
- Аспект 16. Соединение по любому из аспектов 1-12, где Ar представляет собой необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо.
- Аспект 17. Соединение по аспекту 16, в котором 6-членное гетероарильное кольцо замещено одним или более атомами галогена, предпочтительно –F или –Cl.
- Аспект 18. Соединение по аспекту 16 или 17, в котором 6-членное гетероарильное кольцо замещено одним или более –CH₃, CF₃ или –OCF₃ группами.
- Аспект 19. Соединение по любому из аспектов 1-12, где Ar представляет собой необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо.
- Аспект 20. Соединение по аспекту 19, в котором 5-членное гетероарильное кольцо замещено одним или более атомами галогена, предпочтительно –F или –Cl.
- Аспект 21. Соединение по аспекту 19 или 20, в котором 5-членное гетероарильное кольцо замещено одним или более –CH₃, CF₃ или –OCF₃ группами.
- Аспект 22. Соединение по любому из аспектов 1-21, где X представляет собой O.
- Аспект 23. Соединение по любому из аспектов 1-21, где X представляет собой S.
- Аспект 24. Соединение по любому из аспектов 1-21, где X представляет собой SO₂.
- Аспект 25. Соединение по любому из аспектов 1-21, где X представляет собой NH.
- Аспект 26. Соединение по любому из аспектов 1-21, где X представляет собой N(C₁–C₆алкил), предпочтительно N(CH₃).
- Аспект 27. Соединение по любому из аспектов 1-26, где Y представляет собой CH₂.
- Аспект 28. Соединение по любому из аспектов 1-26, где Y представляет собой –CH₂CH₂–.
- Аспект 29. Соединение по любому из аспектов 1-26, где Y представляет собой C(CH₃)₂.
- Аспект 30. Соединение по любому из аспектов 1-26, где Y представляет собой или CF₂.
- Аспект 31. Соединение по любому из аспектов 1-26, где Y представляет собой C(=O).

- Аспект 32. Соединение по любому из аспектов 1-26, где Y представляет собой $\text{CH-C}_1\text{-C}_4\text{алк-NH}_2$.
- Аспект 33. Соединение по любому из аспектов 1-32, где Z представляет собой O.
- Аспект 34. Соединение по любому из аспектов 1-32, где Z представляет собой CH_2 .
- Аспект 35. Соединение по любому из аспектов 1-32, где Z представляет собой CF_2 .
- Аспект 36. Соединение по любому из аспектов 1-35, где A представляет собой N.
- Аспект 37. Соединение по любому из аспектов 1-35, где A представляет собой C-R^3 .
- Аспект 38. Соединение по аспекту 37, где R^3 представляет собой H.
- Аспект 39. Соединение по аспекту 37, где R^3 представляет собой галоген, предпочтительно -F.
- Аспект 40. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из аспектов 1-39 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
- Аспект 41. Способ ингибирования фермента аргининметилтрансферазы 5 (PRMT5), включающий: приведение фермента PRMT5 в контакт с эффективным количеством соединения по любому из аспектов 1-39.
- Аспект 42. Способ лечения заболевания или нарушения, связанного с aberrантной активностью PRMT5, у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из аспектов 1-39.
- Аспект 43. Способ по аспекту 42, в котором заболевание или нарушение, связанное с aberrантной активностью PRMT5, представляет собой рак груди, рак легких, рак поджелудочной железы, рак простаты, рак толстой кишки, рак яичников, рак матки, рак шейки матки, лейкоз, такой как острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, миелодисплазию, миелопролиферативные заболевания, острый миелогенный лейкоз (ОМЛ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), мастоцитоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), множественную миелому (ММ), миелодиспластический синдром (МДС), эпидермоидный рак, гемоглобинопатии, такие как β -талассемия и серповидноклеточная анемия (СКА), злокачественные опухоли с делетированным CDKN2A; 9P делетированные виды рака; МТАР

делетированные виды рака; глиобластома, НМРЛ, рак головы и шеи, рак мочевого пузыря или гепатоцеллюлярную карциному.

Аспект 44. Соединение Формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват;

где

A представляет собой N или C-R³;

R¹ представляет собой H, галоген, -C₁-Сбалкил, -C₁-Сбалкокси, -C₁-

С₄галогеналкил, -C₃-C₆циклоалкил, -C₃-C₆галогенциклоалкил, -C₁-C₆алк-О-
C₁-C₆алкил, -C₁-C₆алк-S(O)-C₁-C₆алкил, -C₁-C₆алк-S(O)₂-C₁-C₆алкил, -
CR⁶R^{6'}CN, -NR⁶R^{6'}, -NHCR⁶R^{6'}CN, -NHCONR⁶R^{6'}, -NHC(O)OR⁷, NHC(O)-C₁-
C₆алкил, NHC(O)-C₁-C₆галогеналкил, -NH-C₁-C₆алк-C(O)-C₁-C₆алкил, -
NHC(S)NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ или -NH-NR⁶R^{6'};

R² представляет собой H, галоген, -C₁-C₆алкил или NH₂;

R³ представляет собой H, галоген, -C₁-C₆алкил, -C₁-C₆алкокси, -C₂-C₆алкенил или -
C₂-C₆алкинил;

R⁴ представляет собой H, -C₁-C₆алкил, -C₁-C₆галогеналкил, -C₂-C₆алкенил или -C₂-
C₆алкинил;

R⁵ представляет собой H или -C₁-C₆алкил;

R⁶ и R^{6'} каждый независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил или -C₁-C₆алк-OC₁-
C₆алкил;

или R^6 и $R^{6'}$ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_2 -

C_6 гетероциклоалкильное кольцо или C_3 - C_6 циклоалкильное кольцо;

R^7 представляет собой $-C_1$ - C_6 алкил или $-C_0$ - C_6 алк- C_3 - C_6 циклоалкил;

X представляет собой O, S, NH или $N(C_1$ - C_6 алкил), и Y представляет собой -

$(CR^9R^{9'})_n$ -, $-CR^9=CR^{9'}$ -, $C(=O)$ -, $-C(=O)-(CR^9R^{9'})_n$ -, $-C(=O)-O-(CR^9R^{9'})_n$ -, $-CR^9R^{9'}-O$ -, $-(CR^9R^{9'})_n-O-(CR^9R^{9'})_m$ -, $-(CR^9R^{9'})_n-NR^{10}$, $C(=O)NR^{10}$ или $CH-C_1$ - C_4 алк- NH_2 ; или

X представляет собой $-SO_2$ - и Y представляет собой $-(CR^9R^{9'})_n$ -, $-CR^9=CR^{9'}$ -, -

$CR^9R^{9'}-O$ -, $-(CR^9R^{9'})_n-O-(CR^9R^{9'})_m$ -, $-(CR^9R^{9'})_n-NR^{10}$ или $CH-C_1$ - C_4 алк- NH_2 ;

где $n = 1$ или 2 ; $m = 1$ или 2 ;

каждый из R^9 или $R^{9'}$ независимо представляет собой H, D, C_1 - C_6 алкил, C_1 -

C_6 галогеналкил, галоген, $-C_1$ - C_6 алкокси или гидрокси;

R^{10} представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

Z представляет собой O, CH_2 или CF_2 ; и

Ag представляет собой необязательно замещенное 6-членное арильное кольцо,

необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо или

необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо.

Аспект 45. Соединение по аспекту 44, где R^1 представляет собой галоген, $-NR^6R^{6'}$, $-C_1$ - C_6 алкил, $-C_1$ - C_6 алкокси или $-C_1$ - C_6 алк- O - C_1 - C_6 алкил.

Аспект 46. Соединение по аспекту 45, где R^1 представляет собой галоген, предпочтительно $-F$ или $-Cl$.

Аспект 47. Соединение по аспекту 45, где R^1 представляет собой $-NR^6R^{6'}$, предпочтительно $-NH_2$.

Аспект 48. Соединение по аспекту 45, где R^1 представляет собой $-C_1$ - C_6 алкил, предпочтительно $-CH_3$.

Аспект 49. Соединение по аспекту 45, где R^1 представляет собой $-C_1$ - C_6 алк- O - C_1 - C_6 алкил, предпочтительно $-CH_2-O-CH_2CH_3$.

Аспект 50. Соединение по любому из аспектов 44-49, где R^2 представляет собой H.

Аспект 51. Соединение по любому из аспектов 44-50, где R^4 представляет собой H или $-C_1$ - C_6 алкил.

Аспект 52. Соединение по аспекту 51, где R^4 представляет собой H.

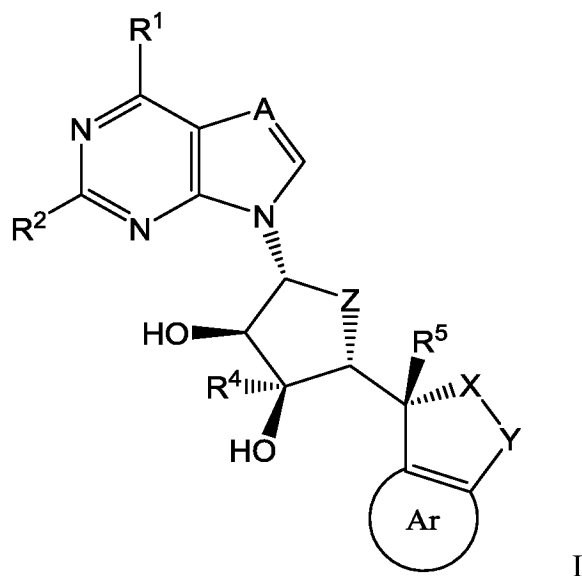
- Аспект 53. Соединение по аспекту 51, где R^4 представляет собой $-C_1-C_6$ алкил, предпочтительно метил.
- Аспект 54. Соединение по любому из аспектов 44-53, где R^5 представляет собой H.
- Аспект 55. Соединение по любому из аспектов 44-53, где R^5 представляет собой $-C_1-C_6$ алкил, предпочтительно $-CH_3$.
- Аспект 56. Соединение по любому из аспектов 44-55, где Ar представляет собой необязательно замещенное 6-членное арильное кольцо.
- Аспект 57. Соединение по аспекту 56, в котором 6-членное арильное кольцо замещено одним или более атомами галогена, предпочтительно $-F$ или $-Cl$.
- Аспект 58. Соединение по аспекту 56 или 57, в котором 6-членное арильное кольцо замещено одним или более $-CH_3$, CF_3 или $-OCF_3$ группами.
- Аспект 59. Соединение по любому из аспектов 44-55, где Ar представляет собой необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо.
- Аспект 60. Соединение по аспекту 59, в котором 6-членное гетероарильное кольцо замещено одним или более атомами галогена, предпочтительно $-F$ или $-Cl$.
- Аспект 61. Соединение по аспекту 59 или 60, в котором 6-членное гетероарильное кольцо замещено одним или более $-CH_3$, CF_3 или $-OCF_3$ группами.
- Аспект 62. Соединение по любому из аспектов 44-55, где Ar представляет собой необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо.
- Аспект 63. Соединение по аспекту 62, в котором 5-членное гетероарильное кольцо замещено одним или более атомами галогена, предпочтительно $-F$ или $-Cl$.
- Аспект 64. Соединение по аспекту 62 или 63, в котором 5-членное гетероарильное кольцо замещено одним или более $-CH_3$, CF_3 или $-OCF_3$ группами.
- Аспект 65. Соединение по любому из аспектов 44-64, где X представляет собой O.
- Аспект 66. Соединение по любому из аспектов 44-64, где X представляет собой S.
- Аспект 67. Соединение по любому из аспектов 44-64, где X представляет собой SO_2 .
- Аспект 68. Соединение по любому из аспектов 44-64, где X представляет собой NH.
- Аспект 69. Соединение по любому из аспектов 44-64, где X представляет собой $N(C_1-C_6$ алкил), предпочтительно $N(CH_3)$.

- Аспект 70. Соединение по любому из аспектов 44-69, где Y представляет собой -
 $(CR^9R^{9'})_n$
- Аспект 71. Соединение по аспекту 70, где $-(CR^9R^{9'})_n$ представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$ или $-CF_2-$.
- Аспект 72. Соединение по любому из аспектов 44-69, где Y представляет собой -
 $CR^9=CR^{9'}$ -.
- Аспект 73. Соединение по любому из аспектов 44-66 и 68-69, где Y представляет собой
 $-C(=O)-(CR^9R^{9'})_n$ -.
- Аспект 74. Соединение по любому из аспектов 44-66 и 68-69, где Y представляет собой
 $-C(=O)-O-(CR^9R^{9'})_n$ -.
- Аспект 75. Соединение по любому из аспектов 44-69, где Y представляет собой -
 $CR^9R^{9'}-O$.
- Аспект 76. Соединение по любому из аспектов 44-69, где Y представляет собой -
 $(CR^9R^{9'})_n-O-(CR^9R^{9'})_m$ -.
- Аспект 77. Соединение по любому из аспектов 44-66 и 68-69, где Y представляет собой
 $C(=O)$.
- Аспект 78. Соединение по любому из аспектов 44-69, где Y представляет собой $CH-C_1-$
 $C_{4алк}-NH_2$.
- Аспект 79. Соединение по любому из аспектов 44-69, где Y представляет собой -
 $(CR^9R^{9'})_n-NR^{10}$.
- Аспект 80. Соединение по любому из аспектов 44-66 и 68-69, где Y представляет собой
 $-C(=O)NR^{10}$.
- Аспект 81. Соединение по любому из аспектов 70, 72-76 или 79, где каждый R^9 и
каждый $R^{9'}$ независимо представляет собой H, D, $-CH_3$, OH, $-OCH_3$, F или CF_3 .
- Аспект 82. Соединение по любому из аспектов 70, 73, 74, 76, 79 или 81, в котором $n = 1$.
- Аспект 83. Соединение по любому из аспектов 70, 73, 74, 76, 79 или 81, в котором $n = 2$.
- Аспект 84. Соединение по аспекту 76, в котором $m = 1$.
- Аспект 85. Соединение по аспекту 76, в котором $m = 2$.
- Аспект 86. Соединение по любому из аспектов 44-85, где Z представляет собой O.

- Аспект 87. Соединение по любому из аспектов 44-85, где Z представляет собой CH_2 .
- Аспект 88. Соединение по любому из аспектов 44-85, где Z представляет собой CF_2 .
- Аспект 89. Соединение по любому из аспектов 44-88, где A представляет собой N.
- Аспект 90. Соединение по любому из аспектов 44-88, где A представляет собой C-R^3 .
- Аспект 91. Соединение по аспекту 90, где R^3 представляет собой H.
- Аспект 92. Соединение по аспекту 90, где R^3 представляет собой галоген, предпочтительно -F.
- Аспект 93. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из аспектов 44-92 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
- Аспект 94. Способ ингибирования фермента аргининметилтрансферазы 5 (PRMT5), включающий: приведение фермента PRMT5 в контакт с эффективным количеством соединения по любому из аспектов 44-92.
- Аспект 95. Способ лечения заболевания или нарушения, связанного с aberrантной активностью PRMT5, у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из аспектов 44-92.
- Аспект 96. Способ по аспекту 95, в котором заболевание или нарушение, связанное с aberrантной активностью PRMT5, представляет собой рак груди, рак легких, рак поджелудочной железы, рак простаты, рак толстой кишки, рак яичников, рак матки, рак шейки матки, лейкоз, такой как острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, миелодисплазия, миелопролиферативные заболевания, острый миелогенный лейкоз (ОМЛ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), мастоцитоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), множественную миелому (ММ), миелодиспластический синдром (МДС), эпидермоидный рак, гемоглобинопатии, такие как β -талассемия и серповидноклеточная анемия (СКА), злокачественные опухоли с делетированным CDKN2A; 9P делетированные виды рака; МТАР делетированные виды рака; глиобластома, НМРЛ, рак головы и шеи, рак мочевого пузыря или гепатоцеллюлярную карциному.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват;

где

A представляет собой N или C-R³;

R¹ представляет собой H, галоген, -C₁-Сбалкил, -C₁-Сбалкокси, -C₁-

С₄галогеналкил, -C₃-C₆циклоалкил, -C₃-C₆галогенциклоалкил, -C₁-C₆алк-О-
C₁-C₆алкил, -C₁-C₆алк-S(O)-C₁-C₆алкил, -C₁-C₆алк-S(O)₂-C₁-C₆алкил, -
CR⁶R^{6'}CN, -NR⁶R^{6'}, -NHCR⁶R^{6'}CN, -NHCONR⁶R^{6'}, -NHC(O)OR⁷, NHC(O)-C₁-
C₆алкил, NHC(O)-C₁-C₆галогеналкил, -NH-C₁-C₆алк-C(O)-C₁-C₆алкил, -
NHC(S)NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ или -NH-NR⁶R^{6'};

R² представляет собой H, галоген, -C₁-C₆алкил или NH₂;

R³ представляет собой H, галоген, -C₁-C₆алкил, -C₁-C₆алкокси, -C₂-C₆алкенил или -
C₂-C₆алкинил;

R⁴ представляет собой H, -C₁-C₆алкил, -C₁-C₆галогеналкил, -C₂-C₆алкенил или -C₂-
C₆алкинил;

R⁵ представляет собой H или -C₁-C₆алкил;

R⁶ и R^{6'} каждый независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил или -C₁-C₆алк-OC₁-
C₆алкил;

или R^6 и $R^{6'}$ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_2 -

C_6 гетероциклоалкильное кольцо или C_3 - C_6 циклоалкильное кольцо;

R^7 представляет собой $-C_1$ - C_6 алкил или $-C_0$ - C_6 алк- C_3 - C_6 циклоалкил;

X представляет собой O, S, NH или $N(C_1$ - C_6 алкил), и Y представляет собой -

$(CR^9R^{9'})_n$ -, $-CR^9=CR^{9'}$ -, $C(=O)$ -, $-C(=O)-(CR^9R^{9'})_n$ -, $-C(=O)-O-(CR^9R^{9'})_n$ -, -

$CR^9R^{9'}-O$ -, $-(CR^9R^{9'})_n-O-(CR^9R^{9'})_m$ -, $-(CR^9R^{9'})_n-NR^{10}$, $C(=O)NR^{10}$ или $CH-C_1$ -

C_4 алк- NH_2 ; или

X представляет собой $-SO_2$ - и Y представляет собой $-(CR^9R^{9'})_n$ -, $-CR^9=CR^{9'}$ -, -

$CR^9R^{9'}-O$ -, $-(CR^9R^{9'})_n-O-(CR^9R^{9'})_m$ -, $-(CR^9R^{9'})_n-NR^{10}$ или $CH-C_1$ - C_4 алк- NH_2 ;

где $n = 1, 2$ или 3 ; $m = 1$ или 2 ;

каждый из R^9 или $R^{9'}$ независимо представляет собой H, D, C_1 - C_6 алкил, C_1 -

C_6 галогеналкил, галоген, $-C_1$ - C_6 алкокси или гидрокси;

R^{10} представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

Z представляет собой O, CH_2 или CF_2 ; и

Ag представляет собой необязательно замещенное 6-членное арильное кольцо,

необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо или

необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо.

2. Соединение по п. 1, где R^1 представляет собой галоген, $-NR^6R^{6'}$, $-C_1$ - C_6 алкил, $-C_1$ - C_6 алкокси или $-C_1$ - C_6 алк- O - C_1 - C_6 алкил.
3. Соединение по п. 2, где R^1 представляет собой галоген, предпочтительно $-F$ или $-Cl$.
4. Соединение по п. 2, где R^1 представляет собой $-NR^6R^{6'}$, предпочтительно $-NH_2$.
5. Соединение по п. 2, где R^1 представляет собой $-C_1$ - C_6 алкил, предпочтительно $-CH_3$.
6. Соединение по п. 2, где R^1 представляет собой $-C_1$ - C_6 алк- O - C_1 - C_6 алкил, предпочтительно $-CH_2-O-CH_2CH_3$.
7. Соединение по любому из пп. 1-6, где R^2 представляет собой H.
8. Соединение по любому из пп. 1-7, где R^4 представляет собой H или $-C_1$ - C_6 алкил.
9. Соединение по п. 8, где R^4 представляет собой H.
10. Соединение по п. 8, где R^4 представляет собой $-C_1$ - C_6 алкил, предпочтительно метил.

11. Соединение по любому из пп. 1-10, где R^5 представляет собой H.
12. Соединение по любому из пп. 1-10, где R^5 представляет собой $-C_1-C_6$ алкил, предпочтительно $-CH_3$.
13. Соединение по любому из пп. 1-12, где Ar представляет собой необязательно замещенное 6-членное арильное кольцо.
14. Соединение по п. 13, отличающееся тем, что 6-членное арильное кольцо замещено одним или более атомами галогена, предпочтительно $-F$ или $-Cl$.
15. Соединение по п. 13 или 14, отличающееся тем, что 6-членное арильное кольцо замещено одной или более $-CH_3$, CF_3 или $-OCF_3$ группами.
16. Соединение по любому из пп. 1-12, где Ar представляет собой необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо.
17. Соединение по п. 16, отличающееся тем, что 6-членное гетероарильное кольцо замещено одним или более атомами галогена, предпочтительно $-F$ или $-Cl$.
18. Соединение по п. 16 или 17, отличающееся тем, что 6-членное гетероарильное кольцо замещено одной или более $-CH_3$, CF_3 или $-OCF_3$ группами.
19. Соединение по любому из пп. 1-12, где Ar представляет собой необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо.
20. Соединение по п. 19, отличающееся тем, что 5-членное гетероарильное кольцо замещено одним или более атомами галогена, предпочтительно $-F$ или $-Cl$.
21. Соединение по п. 19 или 20, отличающееся тем, что 5-членное гетероарильное кольцо замещено одной или более $-CH_3$, CF_3 или $-OCF_3$ группами.
22. Соединение по любому из пп. 1-21, где X представляет собой O.
23. Соединение по любому из пп. 1-21, где X представляет собой S.
24. Соединение по любому из пп. 1-21, где X представляет собой SO_2 .
25. Соединение по любому из пп. 1-21, где X представляет собой NH.
26. Соединение по любому из пп. 1-21, где X представляет собой $N(C_1-C_6$ алкил), предпочтительно $N(CH_3)$.
27. Соединение по любому из пп. 1-26, где Y представляет собой $-(CR^9R^9)_n$.

28. Соединение по п. 27, где $-(CR^9R^{9'})_n$ представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$ или $-CF_2-$.
29. Соединение по любому из пп. 1-26, где Y представляет собой $-CR^9=CR^{9'}$.
30. Соединение по любому из пп. 1-23 и 25-26, где Y представляет собой $-C(=O)-(CR^9R^{9'})_n-$.
31. Соединение по любому из пп. 1-23 и 25-26, где Y представляет собой $-C(=O)-O-(CR^9R^{9'})_n-$.
32. Соединение по любому из пп. 1-26, где Y представляет собой $-CR^9R^{9'}-O$.
33. Соединение по любому из пп. 1-26, где Y представляет собой $-(CR^9R^{9'})_n-O-(CR^9R^{9'})_m-$.
34. Соединение по любому из пп. 1-23 и 25-26, где Y представляет собой $C(=O)$.
35. Соединение по любому из пп. 1-26, где Y представляет собой $CH-C_1-C_4\text{алк}-NH_2$.
36. Соединение по любому из пп. 1-26, где Y представляет собой $-(CR^9R^{9'})_n-NR^{10}$.
37. Соединение по любому из пп. 1-23 и 25-26, где Y представляет собой $-C(=O)NR^{10}$.
38. Соединение по любому из пп. 27, 29-33 или 36, где каждый R^9 и каждый $R^{9'}$ независимо представляет собой H, D, $-CH_3$, OH, $-OCH_3$, F или CF_3 .
39. Соединение по любому из пп. 27, 30, 31, 33, 36 или 38, отличающееся тем, что $n = 1$.
40. Соединение по любому из пп. 27, 30, 31, 33, 36 или 38, отличающееся тем, что $n = 2$.
41. Соединение по любому из пп. 27, 30, 31, 33, 36 или 38, отличающееся тем, что $n = 3$.
42. Соединение по п. 33, отличающееся тем, что $m = 1$.
43. Соединение по п. 33, отличающееся тем, что $m = 2$.
44. Соединение по любому из пп. 1-43, где Z представляет собой O.
45. Соединение по любому из пп. 1-43, где Z представляет собой CH_2 .
46. Соединение по любому из пп. 1-43, где Z представляет собой CF_2 .
47. Соединение по любому из пп. 1-46, где A представляет собой N.

48. Соединение по любому из пп. 1-46, где А представляет собой С- R^3 .
49. Соединение по п. 48, где R^3 представляет собой Н.
50. Соединение по п. 48, где R^3 представляет собой галоген, предпочтительно –F.
51. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-50 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
52. Способ ингибирования фермента аргининметилтрансферазы 5 (PRMT5), включающий: приведение фермента PRMT5 в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-50.
53. Способ лечения заболевания или нарушения, связанного с aberrантной активностью PRMT5, у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-50.
54. Способ по п. 53, отличающийся тем, что заболевание или нарушение, связанное с aberrантной активностью PRMT5, представляет собой рак груди, рак легких, рак поджелудочной железы, рак простаты, рак толстой кишки, рак яичников, рак матки, рак шейки матки, лейкоз, такой как острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, миелодисплазию, миелопролиферативные заболевания, острый миелогенный лейкоз (ОМЛ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), мастоцитоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), множественную миелому (ММ), миелодиспластический синдром (МДС), эпидермоидный рак, гемоглобинопатии, такие как β -талассемия и серповидноклеточная анемия (СКА), злокачественные опухоли с делетированным CDKN2A; 9Р делетированные виды рака; МТАР делетированные виды рака; глиобластома, НМРЛ, рак головы и шеи, рак мочевого пузыря или гепатоцеллюлярную карциному.