

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **040066**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.04.15

(21) Номер заявки
202090322

(22) Дата подачи заявки
2018.08.09

(51) Int. Cl. **C07H 19/14** (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/7064 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

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

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

(32) 2017.08.09; 2018.02.14; 2018.04.30

(33) US

(43) 2020.06.30

(86) PCT/US2018/046057

(87) WO 2019/032859 2019.02.14

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ПРЕЛЮД ТЕРАПЬЮТИКС,
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)**

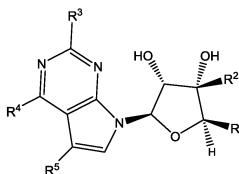
(72) Изобретатель:
**Луэнго Хуан, Линь Хун, Шетти Рупа,
Хокинз Майкл (US)**

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

(56) WO-A1-2017032840
WO-A1-2016178870
WO-A2-2015200680
US-A1-2016244475

FABIAN HULPIA ET AL.: "Synthesis of a 3'-C-ethynyl-[beta]-d-ribofuranose purine nucleoside library: Discovery of C7-deazapurine analogs as potent antiproliferative nucleosides", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 157, 29 July 2018 (2018-07-29), pages 248-267, XP055509826, FR, ISSN: 0223-5234, DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.07.062, the whole document

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I)



Описаны фармацевтические композиции, содержащие соединения формулы (I), а также способы их использования и получения.

B1**040066****040066****B1**

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Данная заявка имеет преимущество приоритета Предварительной заявки на патент США № 62/543,141, поданной 9 августа 2017 г., Предварительной заявки на патент США № 62/630581, поданной 14 февраля 2018 г., и Предварительной заявки на патент США № 62/664442, поданной 30 апреля 2018 г. Полное содержание каждой из этих заявок включено в данный документ посредством ссылки.

Область техники

Изобретение относится к ингибиторам PRMT5 и способам их применения.

Предшествующий уровень техники

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

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

Роль PRMT в раковых заболеваниях

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

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

Раскрытие раковых зависимостей имеет потенциал для информирования о терапевтических стратегиях и для идентификации предполагаемых мишеней лекарственных средств. В результате суммирования данных всестороннего геномного профилирования линий раковых клеток и определения функциональных характеристик зависимостей раковых клеток недавно было обнаружено, что потеря фермента метилтиоаденозинфосфоорилаза (MTAP) придает селективную зависимость от протеин-аргинин-метилтрансферазы 5 (PRMT5) и ее партнера связывания WDR77. MTAP часто теряется из-за ее близости с обычно делетированным геном опухолевого супрессора CDKN2A. Клетки, имеющие делеции MTAP, имеют повышенные внутриклеточные концентрации метилтиоаденозина (МТА, метаболит, расщепляемый MTAP). Кроме того, МТА специфически ингибирует ферментативную активность PRMT5. Введение либо МТА, либо имеющего небольшую молекулу ингибитора PRMT5 показывает преимущественное ухудшение жизнеспособности клеток для MTAP-"нулевых" линий раковых клеток по сравнению с изогенными MTAP-экспрессирующими эквивалентами. Вместе эти полученные данные демонстрируют потенциальную уязвимость PRMT5 в различных раковых клеточных линиях, форсированную общим геномным изменением "пассажиров".

Роль PRMT5 в гемоглобинопатиях

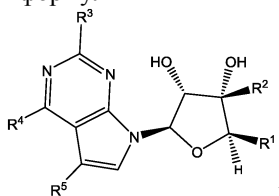
Развивающееся переключение подтипа гена глобина человека от фетального к взрослому, которое

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

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

Сущность изобретения

Изобретение относится к соединениям формулы I



или их фармацевтически приемлемым солям или сольватам,

где

R¹ представляет собой -C₀-C₆алк-C₁-C₆алкил, -C₀-C₆алк-C₁-C₆галогеналкил, -C₁-C₆алк-O-C₁-C₆алкил, -C₁-C₆алк-S-C₁-C₆алкил, -C₁-C₆алк-S-C₁-C₆алк-CO₂H, -C₁-C₆алк-арил, -C₁-C₆алк-O-арил, -C₁-C₆алк-NH-арил, -C₁-C₆алк-S-арил, -C₀-C₆алк-гетероарил, -C₁-C₆алк-O-гетероарил, -C₁-C₆алк-S-гетероарил, -C₁-C₆алк-NH-гетероарил или -C(O)NH-арил;

R² представляет собой -C₁-C₆алкил, -C₁-C₆галогеналкил, -C₂-C₆алкенил или -C₂-C₆алкинил;

R³ представляет собой H, галоген, NH₂ или -C₁-C₆алкил;

R⁴ представляет собой H, галоген, -C₁-C₆алкил, -C₁-C₆алк-O-C₁-C₆алкил, -NR⁶R^{6'}, -NHCONR⁶R^{6'}, -NHC(S)NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ или -NH-NR⁶R^{6'};

R⁵ представляет собой H, галоген, -C₁-C₆алкил, -C₁-C₆галогеналкил, -C₂-C₆алкенил, -C₂-C₆алкинил или -C₁-C₆алк-OH; и

каждый из R⁶ и R^{6'} независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил или -C₁-C₆алк-OC₁-C₆алкил;

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

Стереизомеры соединений формулы I и их фармацевтических солей и сольватов также описаны. Описаны способы использования соединений формулы I, а также фармацевтические композиции, содержащие соединения формулы I.

Подробное описание иллюстративных воплощений

Изобретение может быть более понятным с учетом следующего далее описания, включающего ниже следующие определения и примеры. Некоторые признаки раскрытых композиций и способов, которые описаны в данном документе в контексте отдельных аспектов, также могут быть приведены в комбинации с единственным аспектом. Альтернативно, различные признаки раскрытых композиций и способов, которые для краткости описаны в контексте единственного аспекта, также могут быть приведены отдельно или в любой субкомбинации.

Термин "алкил", использованный сам по себе или как часть группы-заместителя, относится к углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 12 атомов углерода ("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.

Термин "галоген", использованный сам по себе или как часть группы-заместителя, относится к хлору, фтору, брому или йоду.

Термин "галогеналкил", использованный сам по себе или как часть группы-заместителя, относится к алкильной группе, где один или более атомов водорода заменены одним или более атомами галогенов. Атомы галогенов включают хлор, фтор, бром и йод. Примеры галогеналкильных групп по изобретению включают, например, трифторметил ($-\text{CF}_3$), хлорметил ($-\text{CH}_2\text{Cl}$) и т.п.

Термин "циклоалкил", использованный сам по себе или как часть группы-заместителя, относится к содержащим цикл неароматическим углеводородным группам, имеющим от 3 до 10 атомов углерода (" $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ "), предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода (" $\text{C}_3\text{-C}_6$ "). Примеры циклоалкильных групп включают, например, циклопропил (C_3), циклобутил (C_4), циклопропилметил (C_4), цикlopентил (C_5), циклогексил (C_6), 1-метилциклопропил (C_4), 2-метилциклопентил (C_4), адамантил (C_{10}) и т.п.

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

Термин "алкенил", использованный сам по себе или как часть группы-заместителя, относится к группе с прямой или разветвленной цепью, имеющей от 2 до 12 атомов углерода (" $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ "), предпочтительно от 2 до 4 атомов углерода (" $\text{C}_2\text{-C}_4$ "), в группе, где группа содержит по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Примеры алкенильных групп включают винил ($-\text{CH}=\text{CH}_2$; C_2 алкенил), аллил ($-\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$; C_3 алкенил), пропенил ($-\text{CH}=\text{CHCH}_3$; C_3 алкенил); изопропенил ($-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$; C_3 алкенил), бутенил ($-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$; C_4 алкенил), втор-бутенил ($-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_3$; C_4 алкенил), изобутенил ($-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$; C_4 алкенил), 2-бутенил ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$; C_4 алкенил), пентенил ($-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; C_5 алкенил) и т.п.

Термин "алкинил", использованный сам по себе или как часть группы-заместителя, относится к группе с прямой или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 12 атомов углерода (" $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ "), предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода (" $\text{C}_2\text{-C}_4$ "), в группе, и где группа содержит по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Примеры алкинильных групп включают этинил ($-\text{C}\equiv\text{CH}$; C_2 алкинил); пропаргил ($-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$; C_3 алкинил), пропинил ($-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$; C_3 алкинил); бутинил ($-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$; C_4 алкинил), пентинил ($-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; C_5 алкинил) и т.п.

Термин "арил", использованный сам по себе или как часть группы-заместителя, относится к моно- или бициклической ароматической углеводородной кольцевой структуре, имеющей 6 или 10 атомов углерода в кольце, где один или более атомов углерода в кольце возможно замещены атомом галогена, $-\text{C}_1\text{-C}_3$ алкильной группой, амино-замещенной $-\text{C}_1\text{-C}_3$ алкильной группой, $\text{C}_1\text{-C}_3$ галогеналкильной группой, аминогруппой (т.е. $-\text{NH}_2$) или замещенной аминогруппой. Термин "арил", использованный сам по себе или как часть группы-заместителя, также относится к моно- или бициклической ароматической углеводородной кольцевой структуре, имеющей 6 или 10 атомов углерода в кольце, где один или более атомов углерода в кольце возможно замещенный атомом галогена, $-\text{C}_1\text{-C}_3$ алкильной группой, аминозамещенной $-\text{C}_1\text{-C}_3$ алкильной группой, алкиламино-замещенной $-\text{C}_1\text{-C}_3$ алкильной группой, гидроксизамещенной $-\text{C}_1\text{-C}_3$ алкильной группой, $-\text{C}_1\text{-C}_3$ галогеналкильной группой, группой $-\text{O-C}_1\text{-C}_3$ галогеналкил, аминогруппой (т.е., $-\text{NH}_2$) или замещенной аминогруппой. Атомы галогенов включают хлор, фтор, бром и йод. Амино-замещенные $-\text{C}_1\text{-C}_3$ алкильные группы включают $-\text{CH}_2\text{-NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}_2$ и т.п. Алкиламино-замещенные $-\text{C}_1\text{-C}_3$ алкильные группы включают $-\text{CH}_2\text{-NHCH}_3$ и т.п.

$\text{C}_1\text{-C}_3$ галогеналкильные группы включают, например, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ и т.п. Замещенные аминогруппы включают, например, $-\text{NH-C(O)-NH}_2$. Гидроксизамещенные $-\text{C}_1\text{-C}_3$ алкильные группы включают $-\text{CH}_2\text{-OH}$ и т.п. Термин "арил" также охватывает моно- или бициклическую ароматическую углеводородную кольцевую структуру, имеющую 6 или 10 атомов углерода в кольце, где два соседних атома углерода в кольце возможно замещены таким образом, что указанные два соседних атома углерода и их соответствующие заместители образуют гетероциклическое кольцо. Так, арильные группы включают, например, 2,3-дигидробензофуран и 1,3-бензодиоксол. Примеры арильных групп (замещенных и незамещенных) включают фенил, аминометилфенил, 3-(аминометил)фенил, фенилмочевину, метилхлорфенил, 3-метил-4-хлорфенил, фторхлорфенил, 3-фтор-4-хлорфенил, нафтил, фторфенил, трифторметилфенил, 4-трифторметилфенил, фтор-трифторметилфенил, 3-фтор-4-трифторметилфенил, 4-фтор-3-трифторметилфенил, дифторфенил, 3,4-дифторфенил, хлорфенил, 4-хлорфенил, 4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил, 2-(аминометил)-4-хлорфенил, 4-хлор-2-((метиламино)метил)фенил, дихлорфенил, 3,4-дихлорфенил, бромфенил, йодфенил, хлорфторфенил, фторнафтил, дифторнафтил, хлорнафтил, бромнафтил, йоднафтил, метилфенил, этилфенил, 4-изопропилфенил, 4-(трифторметокси)фенил, бензо[d][1,3]диоксолил и т.п.

Термин "гетероарил", использованный сам по себе или как часть группы-заместителя, относится к моно- или бициклической ароматической кольцевой структуре, содержащей атомы углерода, а также

вплоть до четырех гетероатомов, выбранных из атомов азота, кислорода и серы. Гетероарильные кольца могут включать в себя в сумме 5, 6, 9 или 10 кольцевых атомов. Гетероарильная группировка может быть незамещенной или один или более атомов углерода в кольце могут быть замещены атомом галогена, аминогруппой, замещенной аминогруппой, в том числе аминогруппой, замещенной $-C_1-C_6$ циклоалкильной группой, $-O-C_1-C_3$ алкильной группой или $-C_1-C_6$ алкильной группой, или $-C_1-C_3$ алкильной группой. Атомы галогенов включают хлор, фтор, бром и йод. Примеры гетероарильных групп включают, без ограничения, пирролил, фурил, тиофенил (тиенил), оксазолил, имидазолил, пуразолил, изоксазолил, изотиазолил, триазолил, тиадиазолил, пиразолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, пиранил, фуразанил, индолизинил, индолил, индол-6-ил, изоиндолинил, индазолил, индазол-6-ил, бензофуранил, бензотиофенил, бензимидазолил, бензтиазолил, пуринил, хинолизинил, хинолинил, аминохинолинил, аминогалогенхинолинил, хинолин-7-ил, 2-амино-3-бромхинолин-7-ил, 2-амино-3-хлорхинолин-7-ил, 2-амино-3-фторхинолин-7-ил, 2-((циклопропилметил)амино)хинолин-7-ил, 2-(метиламино)хинолин-7-ил, 2-(метоксиамино)хинолин-7-ил, 2-аминохинолин-7-ил, изохинолинил, изотиазолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил, птеридинил, имидазо[1,2-a]пиридинил, замещенный имидазо[1,2-a]пиридинил, 3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил и т.п.

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

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

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

"Фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения по изобретению, которая является фармацевтически приемлемой и которая обладает желаемой фармакологической активностью родительского соединения. В частности, такие соли представляют собой нетоксичные неорганические или органические соли присоединения кислоты и соли присоединения основания. Конкретно, такие соли включают: (1) соли присоединения кислоты, образованные с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п.; или образованные с органическими кислотами, таким как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пирувиновая кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenзоил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этанedisульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, камфорсульфоновая кислота, 4-метилбикiclo[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептановая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, трет-бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и т.п.; или (2) соли, образованные, когда кислотный протон, присутствующий в родительском соединении, либо заменен ионом металла, например ионом щелочного металла, ионом щелочно-земельного металла или ионом алюминия; или координируется с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, N-метилглюкамин и т.п. Соли дополнительно включают, исключительно в качестве примера, соли натрия, калия, кальция, магния, аммония, тетраалкиламмония и т.п.; и когда соединение содержит основную функциональную группу, соли нетоксичных органических или неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, тартрат, мезилат, ацетат, малеат, оксалат и т.п.

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

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

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

"Проведение лечения" или "лечение" любого заболевания или расстройства в одном воплощении

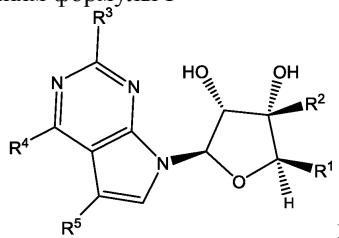
относится к ослаблению заболевания или расстройства (т.е. к остановке или снижению развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом воплощении "проведение лечения" или "лечение" относится к ослаблению по меньшей мере одного физического параметра, который может быть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

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

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

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

Изобретение относится к соединениям формулы I



Согласно изобретению R^1 в формуле I представляет собой R^1 - C_0 - C_6 алк- C_1 - C_6 алкил, $-\text{C}_0$ - C_6 алк- C_1 - C_6 галогеналкил, $-\text{C}_1$ - C_6 алк- O - C_1 - C_6 алкил, $-\text{C}_1$ - C_6 алк- S - C_1 - C_6 алкил, $-\text{C}_1$ - C_6 алк- S - C_1 - C_6 алк- CO_2H , $-\text{C}_1$ - C_6 алк-арил, $-\text{C}_1$ - C_6 алк- O -арил, $-\text{C}_1$ - C_6 алк- NH -арил, $-\text{C}_1$ - C_6 алк- S -арил, $-\text{C}_0$ - C_6 алк-гетероарил, $-\text{C}_1$ - C_6 алк- O -гетероарил, $-\text{C}_1$ - C_6 алк- S -гетероарил или $-\text{C}_1$ - C_6 алк- NH -гетероарил. В некоторых аспектах R^1 представляет собой $-\text{C}_0$ - C_6 алк- C_1 - C_6 алкил, $-\text{C}_0$ - C_6 алк- C_1 - C_6 галогеналкил, $-\text{C}_1$ - C_6 алк- O - C_1 - C_6 алкил, $-\text{C}_1$ - C_6 алк- S - C_1 - C_6 алкил, $-\text{C}_1$ - C_6 алк- S - C_1 - C_6 алк- CO_2H , $-\text{C}_1$ - C_6 алк-арил, $-\text{C}_1$ - C_6 алк- O -арил, $-\text{C}_1$ - C_6 алк- NH -арил, $-\text{C}_1$ - C_6 алк- S -арил, $-\text{C}_0$ - C_6 алк-гетероарил, $-\text{C}_1$ - C_6 алк- O -гетероарил, $-\text{C}_1$ - C_6 алк- S -гетероарил, $-\text{C}_1$ - C_6 алк- NH -гетероарил или $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -арил.

В некоторых аспектах R^1 представляет собой $-\text{C}_0$ - C_6 алк-алкил, например $-\text{C}_0$ алк- C_1 алкил, $-\text{C}_1$ алк- C_1 алкил, $-\text{C}_2$ алк- C_1 алкил, $-\text{C}_3$ алк- C_1 алкил, $-\text{C}_4$ алк- C_1 алкил, $-\text{C}_5$ алк- C_1 алкил, $-\text{C}_6$ алк- C_1 алкил, $-\text{C}_1$ алк- C_2 алкил, $-\text{C}_2$ алк- C_2 алкил, $-\text{C}_3$ алк- C_2 алкил, $-\text{C}_4$ алк- C_2 алкил, $-\text{C}_5$ алк- C_2 алкил, $-\text{C}_6$ алк- C_2 алкил, $-\text{C}_0$ алк- C_3 алкил, $-\text{C}_1$ алк- C_3 алкил, $-\text{C}_2$ алк- C_3 алкил, $-\text{C}_3$ алк- C_3 алкил, $-\text{C}_4$ алк- C_3 алкил, $-\text{C}_5$ алк- C_3 алкил, $-\text{C}_6$ алк- C_3 алкил, $-\text{C}_0$ алк- C_4 алкил, $-\text{C}_1$ алк- C_4 алкил, $-\text{C}_2$ алк- C_4 алкил, $-\text{C}_3$ алк- C_4 алкил, $-\text{C}_4$ алк- C_4 алкил, $-\text{C}_5$ алк- C_4 алкил, $-\text{C}_6$ алк- C_4 алкил, $-\text{C}_0$ алк- C_5 алкил, $-\text{C}_1$ алк- C_5 алкил, $-\text{C}_2$ алк- C_5 алкил, $-\text{C}_3$ алк- C_5 алкил, $-\text{C}_4$ алк- C_5 алкил, $-\text{C}_5$ алк- C_5 алкил, $-\text{C}_6$ алк- C_5 алкил, $-\text{C}_0$ алк- C_6 алкил, $-\text{C}_1$ алк- C_6 алкил, $-\text{C}_2$ алк- C_6 алкил, $-\text{C}_3$ алк- C_6 алкил, $-\text{C}_4$ алк- C_6 алкил, $-\text{C}_5$ алк- C_6 алкил, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, $-\text{CH}(\text{OH})$ - C_1 - C_6 алкил (например, $-\text{CH}(\text{OH})$ метил, -

CH(OH)этил, -CH(OH)-пропил, -CH(OH)-изопропил, -CH(OH)-пентил, -CH(OH)-бутил и т.п.), -CH(F)-C₁-C₆алкил, -CH(NH₂)-C₁-C₆алкил, -CH(Me)-C₁-C₆алкил, -C(Me)(OH)-C₁-C₆алкил и т.п.

В других аспектах R¹ представляет собой -C₀-C₆алк-C₁-C₆галогеналкил, например -C₀алк-C₁галогеналкил, -C₁алк-C₁галогеналкил, -C₂алк-C₁галогеналкил, -C₃алк-C₁галогеналкил, -C₄алк-C₁галогеналкил, -C₅алк-C₁галогеналкил, -C₆алк-C₁галогеналкил, -C₀алк-C₂галогеналкил, -C₁алк-C₂галогеналкил, -C₂алк-C₂галогеналкил, -C₃алк-C₂галогеналкил, -C₄алк-C₂галогеналкил, -C₅алк-C₂галогеналкил, -C₆алк-C₂галогеналкил, -C₀алк-C₃галогеналкил, -C₁алк-C₃галогеналкил, -C₂алк-C₃галогеналкил, -C₃алк-C₃галогеналкил, -C₄алк-C₃галогеналкил, -C₅алк-C₃галогеналкил, -C₆алк-C₃галогеналкил, -C₀алк-C₄галогеналкил, -C₁алк-C₄галогеналкил, -C₂алк-C₄галогеналкил, -C₃алк-C₄галогеналкил, -C₄алк-C₄галогеналкил, -C₅алк-C₄галогеналкил, -C₆алк-C₄галогеналкил, -C₀алк-C₅галогеналкил, -C₁алк-C₅галогеналкил, -C₂алк-C₅галогеналкил, -C₃алк-C₅галогеналкил, -C₄алк-C₅галогеналкил, -C₅алк-C₅галогеналкил, -C₆алк-C₅галогеналкил, -C₀алк-C₆галогеналкил, -C₁алк-C₆галогеналкил, -C₂алк-C₆галогеналкил, -C₃алк-C₆галогеналкил, -C₄алк-C₆галогеналкил, -C₅алк-C₆галогеналкил, -C₆алк-C₆галогеналкил, фторметил, фторэтил, фторпропил, фторбутил, фторпентил, хлорметил, хлорэтил, хлорпропил, хлорбутил, хлорпентил, бромметил, бромэтил, бромпропил, бромбутил, бромпентил, йодметил, йодэтил, йодпропил, йодбутил, йодпентил, -CH(OH)-C₁-C₆галогеналкил (например, -CH(OH)-фторметил, -CH(OH)-фторэтил, -CH(OH)-фторпропил, -CH(OH)-фторизопропил, -CH(OH)-фторпентил, -CH(OH)-фторбутил), -CH(F)-C₁-C₆галогеналкил, -CH(NH₂)-C₁-C₆галогеналкил, -CH(Me)-C₁-C₆галогеналкил, -C(Me)(OH)-C₁-C₆галогеналкил и т.п. Так, в некоторых аспектах R представляет собой хлорметил (т.е. -CH₂-Cl).

В некоторых аспектах R¹ представляет собой -C₁-C₆алк-О-алкил, например -C₁алк-О-C₁алкил, -C₂алк-О-C₁алкил, -C₃алк-О-C₁алкил, -C₄алк-О-C₁алкил, -C₅алк-О-C₁алкил, -C₆алк-О-C₁алкил, -C₁алк-О-C₂алкил, -C₂алк-О-C₂алкил, -C₃алк-О-C₂алкил, -C₄алк-О-C₂алкил, -C₅алк-О-C₂алкил, -C₆алк-О-C₂алкил, -C₁алк-О-C₃алкил, -C₂алк-О-C₃алкил, -C₃алк-О-C₃алкил, -C₄алк-О-C₃алкил, -C₅алк-О-C₃алкил, -C₆алк-О-C₃алкил, -C₁алк-О-C₄алкил, -C₂алк-О-C₄алкил, -C₃алк-О-C₄алкил, -C₄алк-О-C₄алкил, -C₅алк-О-C₄алкил, -C₆алк-О-C₄алкил, -C₁алк-О-C₅алкил, -C₂алк-О-C₅алкил, -C₃алк-О-C₅алкил, -C₄алк-О-C₅алкил, -C₅алк-О-C₅алкил, -C₆алк-О-C₅алкил, -C₁алк-О-C₆алкил, -C₂алк-О-C₆алкил, -C₃алк-О-C₆алкил, -C₄алк-О-C₆алкил, -C₅алк-О-C₆алкил или -C₆алк-О-C₆алкил. В некоторых воплощениях R¹ представляет собой -CH₂-О-CH₃.

В некоторых аспектах R¹ представляет собой -C₁-C₆алк-S-алкил, например -C₁алк-S-C₁алкил, -C₂алк-S-C₁алкил, -C₃алк-S-C₁алкил, -C₄алк-S-C₁алкил, -C₅алк-S-C₁алкил, -C₆алк-S-C₁алкил, -C₁алк-S-C₂алкил, -C₂алк-S-C₂алкил, -C₃алк-S-C₂алкил, -C₄алк-S-C₂алкил, -C₅алк-S-C₂алкил, -C₆алк-S-C₂алкил, -C₁алк-S-C₃алкил, -C₂алк-S-C₃алкил, -C₃алк-S-C₃алкил, -C₄алк-S-C₃алкил, -C₅алк-S-C₃алкил, -C₆алк-S-C₃алкил, -C₁алк-S-C₄алкил, -C₂алк-S-C₄алкил, -C₃алк-S-C₄алкил, -C₄алк-S-C₄алкил, -C₅алк-S-C₄алкил, -C₆алк-S-C₄алкил, -C₁алк-S-C₅алкил, -C₂алк-S-C₅алкил, -C₃алк-S-C₅алкил, -C₄алк-S-C₅алкил, -C₅алк-S-C₅алкил, -C₆алк-S-C₅алкил, -C₁алк-S-C₆алкил, -C₂алк-S-C₆алкил, -C₃алк-S-C₆алкил, -C₄алк-S-C₆алкил, -C₅алк-S-C₆алкил или -C₆алк-S-C₆алкил. В некоторых воплощениях R¹ представляет собой -CH₂-S-CH₃.

В некоторых аспектах R¹ представляет собой -C₁-C₆алк-S-C₁-C₆алк-CO₂H, например -C₁алк-S-C₁-C₆алк-CO₂H, -C₂алк-S-C₁-C₆алк-CO₂H, -C₃алк-S-C₁-C₆алк-CO₂H, -C₄алк-S-C₁-C₆алк-CO₂H, -C₅алк-S-C₁-C₆алк-CO₂H, -C₆алк-S-C₁-C₆алк-CO₂H, -C₁-C₆алк-S-C₁алк-CO₂H, -C₁-C₆алк-S-C₂алк-CO₂H, -C₁-C₆алк-S-C₃алк-CO₂H, -C₁-C₆алк-S-C₄алк-CO₂H, -C₁-C₆алк-S-C₅алк-CO₂H, -C₁-C₆алк-S-C₆алк-CO₂H и т.п. В некоторых воплощениях R¹ представляет собой -CH₂-S-CH₂CH₂CH(NH₂)-CO₂H.

В некоторых аспектах R¹ представляет собой -C₁-C₆алк-арил, например -C₁алк-арил, -C₂алк-арил, -C₃алк-арил, -C₄алк-арил, -C₅алк-арил, -C₆алк-арил, -CH₂арил, -CH(OH)-арил, -CH(F)-арил, -CH(NH₂)-арил, -CH(Me)-арил, -C(Me)(OH)-арил и т.п.

В некоторых воплощениях, где R¹ представляет собой -C₁-C₆алк-арил, -арил представляет собой моно- или бициклическую углеводородную кольцевую структуру, имеющую 6 или 10 атомов углерода в кольце, где один или более атомов углерода в кольце возможно замещены атомом галогена, -C₁-C₃алкильной группой, аминзамещенной -C₁-C₃алкильной группой, C₁-C₃галогеналкильной группой, аминогруппой (т.е. -NH₂) или замещенной аминогруппой.

В других воплощениях, где R¹ представляет собой -C₁-C₆алк-арил, -арил представляет собой моно- или бициклическую углеводородную кольцевую структуру, имеющую 6 или 10 атомов углерода в кольце, где один или более атомов углерода в кольце возможно замещены атомом галогена, -C₁-C₃алкильной группой, амина-замещенной -C₁-C₃алкильной группой, алкиламина-замещенной -C₁-C₃алкильной группой, гидроксизамещенной -C₁-C₃алкильной группой, -C₁-C₃галогеналкильной группой, группой -О-C₁-C₃галогеналкил, аминогруппой (т.е. -NH₂) или замещенной аминогруппой.

В некоторых воплощениях, где R¹ представляет собой -C₁-C₆алк-арил, -арил представляет собой 4-хлорфенил, 4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил, 4-хлор-2-(аминометил)фенил, 4-хлор-2-((метиламино)метил)фенил, 3,4-дихлорфенил, 3,4-дифторфенил, 3-фтор-4-хлорфенил, 3-метил-4-хлорфенил, 3-фтор-4-трифторметилфенил, 4-трифторметилфенил, 4-(трифторметокси)фенил, 4-фтор-3-трифторметилфенил, бензо[d][1,3]диоксазол, 4-изопропилфенил или 3-хлор-4-фторфенил. Так, в некоторых воплощениях R¹ представляет собой -CH₂-дифторфенил, -CH₂-3,4-дифторфенил, -CH₂-4-хлорфенил, -CH₂-(4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил), -CH₂-(4-хлор-2-(аминометил)фенил), -CH₂-(4-хлор-2-

((метиламино)метил)фенил, -CH₂-3-хлор-4-фторфенил, -CH₂-4-хлор-3-фторфенил, -CH₂-дихлорфенил, -CH₂-3,4-дихлорфенил, -CH₂-3,4-дифторфенил, -CH₂-3-метил-4-хлорфенил, -CH₂-4-трифторметилфенил, -CH₂-4-(трифторметокси)фенил, -CH₂-3-фтор-4-трифторметилфенил, -CH₂-4-фтор-3-трифторметилфенил, бензо[d][1,3]диоксазол-5-илметил, -CH₂-4-изопропилфенил, CH(OH)-4-хлорфенил, -CH(OH)-4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил, -CH(OH)-4-хлор-2-(аминометил)фенил, -CH(OH)-4-хлор-2-((метиламино)метил)фенил, -CH(OH)-3,4-дихлорфенил, -CH(OH)-3,4-дифторфенил, -CH(OH)-3-фтор-4-хлорфенил, -CH(OH)-3-хлор-4-фторфенил, -CH(OH)-3-метил-4-хлорфенил, -CH(OH)-4-трифторметилфенил, -CH(OH)-4-(трифторметокси)фенил, -CH(OH)-3-фтор-4-трифторметилфенил, -CH(OH)-4-фтор-3-трифторметилфенил, -CH(OH)-бензо[d][1,3]диоксазол-5-ил, -CH(OH)-4-изопропилфенил, -CH(F)-4-хлорфенил, -CH(F)-4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил, -CH(F)-4-хлор-2-(аминометил)фенил, -CH(F)-4-хлор-2-((метиламино)метил)фенил, -CH(F)-3,4-дихлорфенил, -CH(F)-3,4-дифторфенил, -CH(F)-3-фтор-4-хлорфенил, -CH(F)-3-хлор-4-фторфенил, -CH(F)-3-метил-4-хлорфенил, -CH(F)-4-трифторметилфенил, -CH(F)-4-(трифторметокси)фенил, -CH(F)-3-фтор-4-трифторметилфенил, -CH(F)-4-фтор-3-трифторметилфенил, -CH(F)-бензо[d][1,3] диоксазол-5-ил, -CH(F)-4-изопропилфенил, -CH(NH₂)-4-хлорфенил, -CH(NH₂)-4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил, -CH(NH₂)-4-хлор-2-(аминометил)фенил, -CH(NH₂)-4-хлор-2-((метиламино)метил)фенил, -CH(NH₂)-3,4-дихлорфенил, -CH(NH₂)-3,4-дифторфенил, -CH(NH₂)-3-фтор-4-хлорфенил, -CH(NH₂)-3-хлор-4-фторфенил, -CH(NH₂)-3-метил-4-хлорфенил, -CH(NH₂)-4-трифторметилфенил, -CH(NH₂)-4-(трифторметокси)фенил, -CH(NH₂)-3-фтор-4-трифторметилфенил, -CH(NH₂)-4-фтор-3-трифторметилфенил, -CH(NH₂)-бензо[d][1,3]диоксазол-5-ил, -CH(NH₂)-4-изопропилфенил, -CH(Me)-4-хлорфенил, -CH(Me)-4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил, -CH(Me)-4-хлор-2-(аминометил)фенил, -CH(Me)-4-хлор-2-((метиламино)метил)фенил, -CH(Me)-3,4-дихлорфенил, -CH(Me)-3,4-дифторфенил, -CH(Me)-3-фтор-4-хлорфенил, -CH(Me)-3-хлор-4-фторфенил, -CH(Me)-3-метил-4-хлорфенил, -CH(Me)-4-трифторметилфенил, -CH(Me)-4-(трифторметокси)фенил, -CH(Me)-3-фтор-4-трифторметилфенил, -CH(Me)-4-фтор-3-трифторметилфенил, -CH(Me)-бензо[d][1,3]диоксазол-5-ил, -CH(Me)-4-изопропилфенил, -C(Me)(OH)-4-хлорфенил, -C(Me)(OH)-4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил, -C(Me)(OH)-4-хлор-2-(аминометил)фенил, -C(Me)(OH)-4-хлор-2-((метиламино)метил)фенил, -C(Me)(OH)-3,4-дихлорфенил, -C(Me)(OH)-3,4-дифторфенил, -C(Me)(OH)-3-фтор-4-хлорфенил, -C(Me)(OH)-3-хлор-4-фторфенил, -C(Me)(OH)-3-метил-4-хлорфенил, -C(Me)(OH)-4-трифторметилфенил, -C(Me)(OH)-4-(трифторметокси)фенил, -C(Me)(OH)-3-фтор-4-трифторметилфенил, -C(Me)(OH)-4-фтор-3-трифторметилфенил, -C(Me)(OH)-4-изопропилфенил или -C(Me)(OH)-бензо[d][1,3]диоксазол-5-ил.

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

В других воплощениях, где R¹ представляет собой -C₁-C₆алк-арил, -арил представляет собой -4-хлорфенил, -3,4-дихлорфенил, -3,4-дифторфенил, -3-фтор-4-хлорфенил, 3-метил-4-хлорфенил, 3-фтор-4-трифторметилфенил или -3-хлор-4-фторфенил. Так, в некоторых воплощениях R¹ представляет собой -CH₂-дифторфенил, -CH₂-3,4-дифторфенил, -CH₂-4-хлорфенил, -CH₂-3-хлор-4-фторфенил, -CH₂-4-хлор-3-фторфенил, -CH₂-дихлорфенил, -CH₂-3,4-дихлорфенил, -CH₂-3-метил-4-хлорфенил, -CH₂-3-фтор-4-трифторметилфенил, -CH(OH)-4-хлорфенил, -CH(OH)-3,4-дихлорфенил, -CH(OH)-3,4-дифторфенил, -CH(OH)-3-фтор-4-хлорфенил, -CH(OH)-3-хлор-4-фторфенил, -CH(OH)-3-метил-4-хлорфенил, -CH(OH)-3-фтор-4-трифторметилфенил, -CH(F)-4-хлорфенил, -CH(F)-3,4-дихлорфенил, -CH(F)-3,4-дифторфенил, -CH(F)-3-фтор-4-хлорфенил, -CH(F)-3-хлор-4-фторфенил, -CH(F)-3-метил-4-хлорфенил, -CH(F)-3-фтор-4-трифторметилфенил, -CH(NH₂)-4-хлорфенил, -CH(NH₂)-3,4-дихлорфенил, -CH(NH₂)-3,4-дифторфенил, -CH(NH₂)-3-фтор-4-хлорфенил, -CH(NH₂)-3-хлор-4-фторфенил, -CH(NH₂)-3-метил-4-хлорфенил, -CH(NH₂)-3-фтор-4-трифторметилфенил, -CH(Me)-4-хлорфенил, -CH(Me)-3,4-дихлорфенил, -CH(Me)-

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

В некоторых аспектах R^1 представляет собой -C₁-C₆алк-О-арил, например -C₁алк-О-арил, -C₂алк-О-арил, -C₃алк-О-арил, -C₄алк-О-арил, -C₆алк-О-арил, -CH₂-О-арил и т.п. В некоторых воплощениях, где R^1 представляет собой -C₁-C₆алк-О-арил, -арил представляет собой -4-хлорфенил, -3,4-дихлорфенил, -3,4-дифторфенил, -3-фтор-4-хлорфенил, 3-метил-4-хлорфенил, 3-фтор-4-трифторметилфенил, -3-хлор-4-фторфенил, -фенил, -3-(аминометил)фенил, 3-(мочевина)фенил, 3-метил-4-хлорфенил, 3-фтор-4-хлорфенил, -3-фтор-4-трифторметилфенил, дифторфенил, хлорфенил, 4-хлорфенил, дихлорфенил, 3,4-дихлорфенил, бромфенил, йодфенил или хлорфторфенил. Так, в некоторых воплощениях R^1 представляет собой -CH₂-О-фенил, -CH₂-О-дифторфенил, -CH₂-О-3,4-дифторфенил, -CH₂-О-4-хлорфенил, -CH₂-О-3-хлор-4-фторфенил, -CH₂-О-4-хлор-3-фторфенил, -CH₂-О-дихлорфенил, -CH₂-О-3,4-дихлорфенил, -CH₂-О-3-метил-4-хлорфенил, -CH₂-О-3-фтор-4-трифторметилфенил, -CH₂-О-3-(аминометил)фенил, -CH₂-О-3-(мочевина)фенил. В некоторых воплощениях, где R^1 представляет собой -C₁-C₆алк-О-арил, -арил представляет собой -4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил, -4-хлор-2-(аминометил)фенил, -4-хлор-2-((метиламино)метил)фенил, -4-трифторметилфенил, -4-(трифторметокси)фенил, 4-фтор-3-трифторметилфенил или -4-изопропилфенил.

В некоторых аспектах R^1 представляет собой -C₁-C₆алк-NH-арил, например -C₁алк-NH-арил, -C₂алк-NH-арил, -C₃алк-NH-арил, -C₄алк-NH-арил, -C₆алк-NH-арил, -CH₂-NH-арил и т.п. В некоторых воплощениях, где R^1 представляет собой -C₁-C₆алк-NH-арил, -арил представляет собой -4-хлорфенил, -3,4-дихлорфенил, -3,4-дифторфенил, -3-фтор-4-хлорфенил, 3-метил-4-хлорфенил, 3-фтор-4-трифторметилфенил, -3-хлор-4-фторфенил, -фенил, -3-(аминометил)фенил, 3-(мочевина)фенил, 3-метил-4-хлорфенил, 3-фтор-4-хлорфенил, -3-фтор-4-трифторметилфенил, дифторфенил, хлорфенил, 4-хлорфенил, дихлорфенил, 3,4-дихлорфенил, бромфенил, йодфенил, хлорфторфенил. Так, в некоторых воплощениях R^1 представляет собой -CH₂-NH-дифторфенил, -CH₂-NH-3,4-дифторфенил, -CH₂-NH-4-хлорфенил, -CH₂-NH-3-хлор-4-фторфенил, -CH₂-NH-4-хлор-3-фторфенил, -CH₂-NH-дихлорфенил, -CH₂-NH-3,4-дихлорфенил, -CH₂-NH-3-метил-4-хлорфенил, -CH₂-NH-3-фтор-4-трифторметилфенил, -CH₂-NH-3-(аминометил)фенил, -CH₂-NH-3-(мочевина)фенил. В некоторых воплощениях, где R^1 представляет собой -C₁-C₆алк-NH-арил, -арил представляет собой 4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил, -4-хлор-2-(аминометил)фенил, -4-хлор-2-((метиламино)метил)фенил, -4-трифторметилфенил, -4-(трифторметокси)фенил, 4-фтор-3-трифторметилфенил, -4-изопропилфенил.

В некоторых аспектах R^1 представляет собой -C₁-C₆алк-S-арил, например -C₁алк-S-арил, -C₂алк-S-арил, -C₃алк-S-арил, -C₄алк-S-арил, -C₆алк-S-арил, -CH₂-S-арил и т.п. В некоторых воплощениях, где R^1 представляет собой -C₁-C₆алк-S-арил, -арил представляет собой -4-хлорфенил, -3,4-дихлорфенил, -3,4-дифторфенил, -3-фтор-4-хлорфенил, 3-метил-4-хлорфенил, 3-фтор-4-трифторметилфенил, -3-хлор-4-фторфенил, -фенил, -3-(аминометил)фенил, 3-(мочевина)фенил, 3-метил-4-хлорфенил, 3-фтор-4-хлорфенил, -3-фтор-4-трифторметилфенил, дифторфенил, хлорфенил, 4-хлорфенил, дихлорфенил, 3,4-дихлорфенил, бромфенил, йодфенил, хлорфторфенил. Так, в некоторых воплощениях R^1 представляет собой -CH₂-S-дифторфенил, -CH₂-S-3,4-дифторфенил, -CH₂-S-4-хлорфенил, -CH₂-S-3-хлор-4-фторфенил, -CH₂-S-4-хлор-3-фторфенил, -CH₂-S-дихлорфенил, -CH₂-S-3,4-дихлорфенил, -CH₂-S-3-метил-4-хлорфенил, -CH₂-S-3-фтор-4-трифторметилфенил, -CH₂-S-3-(аминометил)фенил, -CH₂-S-3-(мочевина)фенил. В некоторых воплощениях, где R^1 представляет собой -C₁-C₆алк-S-арил, -арил -4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил, -4-хлор-2-(аминометил)фенил, -4-хлор-2-((метиламино)метил)фенил, -4-трифторметилфенил, -4-(трифторметокси)фенил, 4-фтор-3-трифторметилфенил или -4-изопропилфенил.

В некоторых аспектах R^1 представляет собой -C₀-C₆алк-гетероарил, например -C₀алк-гетероарил, -C₁алк-гетероарил, -C₂алк-гетероарил, -C₃алк-гетероарил, -C₄алк-гетероарил, -C₆алк-гетероарил. В некоторых воплощениях, где R^1 представляет собой -C₀-C₆алк-гетероарил, гетероарил представляет собой индолил, индол-6-ил, индазол, индазол-6-ил, хинолинил, аминохинолинил, аминогалогенхинолинил, 2-амино-3-бромхинолин-7-ил, 2-амино-3-хлорхинолин-7-ил, 2-амино-3-фторхинолин-7-ил, 2-((циклопропилметил)амино)хинолин-7-ил, 2-(метиламино)хинолин-7-ил или 2-аминохинолин-7-ил. Так, в некоторых воплощениях R^1 представляет собой 2-(2-амино-3-бромхинолин-7-ил)этил (т.е. -CH₂CH₂-(2-амино-3-бромхинолин-7-ил)), 2-(2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)этил, 2-(2-амино-3-фторхинолин-7-ил)этил, 2-(2-((циклопропилметил)амино)хинолин-7-ил)этил, 2-(2-(метиламино)хинолин-7-ил)этил, 2-(2-аминохинолин-7-ил)этил, (индол-S-ил)этил или (индазол-S-ил)этил. В некоторых воплощениях, где R^1 представляет собой -C₀-C₆алк-гетероарил, гетероарил представляет собой 3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил, и R^1 представляет собой (3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)этил.

В некоторых аспектах R^1 представляет собой -C₁-C₆алк-О-гетероарил, например -C₁алк-О-гетероарил, -C₂алк-О-гетероарил, -C₃алк-О-гетероарил, -C₄алк-О-гетероарил, -C₆алк-О-гетероарил. В некоторых воплощениях, где R^1 представляет собой -C₁-C₆алк-О-гетероарил, гетероарил представляет собой индолил, индол-6-ил, индазол, индазол-6-ил, хинолинил, хинолин-7-ил,

Так, в некоторых воплощениях R¹ представляет собой ((2-амино-3-бромхиолин-7-ил)окси)метил (т.е. -CH₂-O-(2-амино-3-бромхиолин-7-ил)), ((2-амино-3-хлорхиолин-7-ил)окси)метил, ((2-амино-3-фторхиолин-7-ил)окси)метил, ((2-((циклопропилметил)амино)хиолин-7-ил)окси)метил, ((2-(метиламино)хиолин-7-ил)окси)метил, ((2-аминохиолин-7-ил)окси)метил, ((индол-6-ил)окси)метил, 2-(метоксиамино)хиолин-7-ил)окси)метил, ((хиолин-7-ил)окси)метил или ((индазол-6-ил)окси)метил.

В некоторых аспектах R^1 представляет собой $-C_1-C_6\text{алк-S-гетероарил}$, например $-C_1\text{алк-S-гетероарил}$, $-C_2\text{алк-S-гетероарил}$, $-C_3\text{алк-S-гетероарил}$, $-C_4\text{алк-S-гетероарил}$, $-C_5\text{алк-S-гетероарил}$ и $-C_6\text{алк-S-гетероарил}$. В некоторых воплощениях, где R^1 представляет собой $-C_1-C_6\text{алк-S-гетероарил}$, гетероарил представляет собой индолил, индол-6-ил, индазолил, индазол-6-ил, хиолинил, аминихиолинил, аминогалогенхиолинил, 2-амино-3-бромхиолин-7-ил, 2-амино-3-хлорхиолин-7-ил, 2-амино-3-фторхиолин-7-ил, 2-((циклопропилметил)амино)хиолин-7-ил, 2-(метиламино)хиолин-7-ил или 2-аминохиолин-7-ил. Так, в некоторых воплощениях R представляет собой ((2-амино-3-бромхиолин-7-ил)тио)метил (т.е. $-CH_2-S-(2\text{-амино-3-бромхиолин-7-ил})$), ((2-амино-3-хлорхиолин-7-ил)тио)метил, ((2-амино-3-фторхиолин-7-ил)тио)метил, ((2-((циклопропилметил)амино)хиолин-7-ил)тио)метил, ((2-(метиламино)хиолин-7-ил)тио)метил, ((2-аминохиолин-7-ил)тио)метил, ((индол-6-ил)тио)метил или ((индазол-6-ил)тио)метил. В некоторых воплощениях, где R^1 представляет собой $-C_1-C_6\text{алк-S-гетероарил}$, гетероарил представляет собой 3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил и R^1 представляет собой ((3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)тио)метил.

В некоторых аспектах R^1 представляет собой -C₁-C₆алк-NH-гетероарил, например -C₁алк-NH-гетероарил, -C₂алк-NH-гетероарил, -C₃алк-NH-гетероарил, -C₄алк-NH-гетероарил, -C₅алк-NH-гетероарил и -C₆алк-NH-гетероарил. В некоторых воплощениях, где R^1 представляет собой -C₁-C₆алк-NH-гетероарил, гетероарил представляет собой индолил, индол-6-ил, индазолил, индазол-6-ил, хиолинил, аминохинолинил, аминогалогенхиолинил, 2-амино-3-бромхиолин-7-ил, 2-амино-3-хлорхиолин-7-ил, 2-амино-3-фторхиолин-7-ил, 2-((циклопропилметил)амино)хиолин-7-ил, 2-(метиламино)хиолин-7-ил или 2-аминохиолин-7-ил. Так, в некоторых воплощениях R^1 представляет собой ((2-амино-3-бромхиолин-7-ил)амино)метил (т.е. -CH₂-NH-(2-амино-3-бромхиолин-7-ил)), ((2-амино-3-хлорхиолин-7-ил)амино)метил, ((2-амино-3-фторхиолин-7-ил)амино)метил, ((2-((циклопропилметил)амино)хиолин-7-ил)амино)метил, ((2-(метиламино)хиолин-7-ил)амино)метил, ((2-аминохиолин-7-ил)амино)метил, ((индол-6-ил)амино)метил или ((индазол-6-ил)амино)метил. В некоторых воплощениях, где R^1 представляет собой -C₁-C₆алк-NH-гетероарил, гетероарил представляет собой 3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил. Так, в некоторых воплощениях R^1 представляет собой ((3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)амино)метил.

- 9 -

(гидроксиметил)фенил, -4-хлор-2-(аминометил)фенил, -4-хлор-2-((метиламино)метил)фенил, -4-трифторметилфенил, 4-фтор-3-трифторметилфенил, -4-изопропилфенил или -4-(трифторметокси)фенил.

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

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

В некоторых аспектах R^1 представляет собой $-C_1-C_6\text{алк-S(O)гетероарил}$, например $-C_1\text{алк-S(O)гетероарил}$, $-C_2\text{алк-S(O)гетероарил}$, $-C_3\text{алк-S(O)гетероарил}$, $-C_4\text{алк-S(O)гетероарил}$, $-C_5\text{алк-S(O)гетероарил}$ и $-C_6\text{алк-S(O)гетероарил}$, где гетероарил представляет собой индолил, индол-6-ил, индазоллил, индазол-6-ил, хиолинил, аминахиолинил, аминагалогенхиолинил, 2-амино-3-бромхиолилин-7-ил, 2-амино-3-хлорхиолилин-7-ил, 2-амино-3-фторхиолилин-7-ил, 2-((циклопропилметил)амино)хиолилин-7-ил, 2-(метиламино)хиолилин-7-ил или 2-аминохиолилин-7-ил.

В некоторых аспектах R^1 представляет собой $-C_1-C_6\text{алк-S(O)гетероарил}$, например $-C_1\text{алк-S(O)гетероарил}$, $-C_2\text{алк-S(O)гетероарил}$, $-C_3\text{алк-S(O)гетероарил}$, $-C_4\text{алк-S(O)гетероарил}$, $-C_5\text{алк-S(O)гетероарил}$ и $-C_6\text{алк-S(O)гетероарил}$, где гетероарил представляет собой индолил, индол-6-ил, индазоллил, индазол-6-ил, хиолинил, аминахиолинил, аминагалогенхиолинил, 2-амино-3-бромхиолилин-7-ил, 2-амино-3-хлорхиолилин-7-ил, 2-амино-3-фторхиолилин-7-ил, 2-((циклопропилметил)амино)хиолилин-7-ил, 2-(метиламино)хиолилин-7-ил или 2-аминохиолилин-7-ил.

В соединениях по настоящему изобретению R^2 представляет собой $-C_1-C_6\text{алкил}$, $-C_1-C_6\text{галогеналкил}$, $-C_2-C_6\text{алкенил}$ или $-C_2-C_6\text{алкинил}$.

В некоторых воплощениях R^2 представляет собой $-C_1-C_6\text{алкил}$, $-C_2-C_6\text{алкенил}$ или $-C_2-C_6\text{алкинил}$.

В некоторых аспектах R^2 представляет собой $-C_1-C_6\text{алкил}$, например метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил и т.п. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой метил.

В других аспектах R^2 представляет собой $-C_1-C_6\text{галогеналкил}$, например $-CF_3$ или $-CHF_2$. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой $-CF_3$.

В некоторых аспектах R^2 представляет собой $-C_2-C_6\text{алкенил}$, предпочтительно $-C_2-C_4\text{алкенил}$, например винил, аллил и т.п.

В других аспектах R^2 представляет собой $-C_2-C_6\text{алкинил}$, предпочтительно $-C_2-C_4\text{алкинил}$, например этинил, пропаргил и т.п.

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

В соединениях по настоящему изобретению R^4 представляет собой H, галоген, $-C_1-C_6\text{алкил}$, $-C_1-C_6\text{алк-O-C}_1-C_6\text{алкил}$, $-NR^6R^6$, $-NHCONR^6R^6$, $NHC(S)NR^6R^6$, $-NH-O-R^6$ или $-NH-NR^6R^6$. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой галоген, $-C_1-C_6\text{алкил}$, $-C_1-C_6\text{алк-O-C}_1-C_6\text{алкил}$, $-NR^6R^6$, $-NHCONR^6R^6$, $NHC(S)NR^6R^6$, $-NH-O-R^6$ или $-NH-NR^6R^6$.

В некоторых аспектах R^4 представляет собой H.

В некоторых аспектах R^4 представляет собой галоген, например хлор, фтор, бром или йод. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой хлор.

В некоторых аспектах R^4 представляет собой $-C_1-C_6\text{алкил}$, например метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил и т.п. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой метил.

В некоторых аспектах R^4 представляет собой $-C_1-C_6\text{алк-O-C}_1-C_6\text{алкил}$, например $-C_1-C_6\text{алк-O-C}_1-C_6\text{алкил}$, $-C_1-C_5\text{алк-O-C}_1-C_6\text{алкил}$, $-C_1-C_4\text{алк-O-C}_1-C_6\text{алкил}$, $-C_1-C_5\text{алк-O-C}_1-C_6\text{алкил}$, $-C_1-C_2\text{алк-O-C}_1-C_6\text{алкил}$, $-C_1\text{алк-O-C}_1-C_6\text{алкил}$, $-C_1-C_6\text{алк-O-C}_1-C_5\text{алкил}$, $-C_1-C_6\text{алк-O-C}_1-C_4\text{алкил}$, $-C_1-C_6\text{алк-O-C}_1-C_3\text{алкил}$, $-C_1-C_6\text{алк-O-C}_1-C_2\text{алкил}$ или $-C_1-C_6\text{алк-O-C}_1\text{алкил}$. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой $-CH_2CH_2-O-CH_3$.

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

В некоторых аспектах R^4 представляет собой $-NHCONR^6R^6$. Так, в некоторых воплощениях, где R^6 и R^6 оба представляют собой H, R^4 представляет собой $-NHCONH_2$. В воплощениях, где R^6 и R^6 оба представляют собой метил, R^4 представляет собой $-NHCON(CH_3)_2$. В воплощениях, где R^6 представляет собой

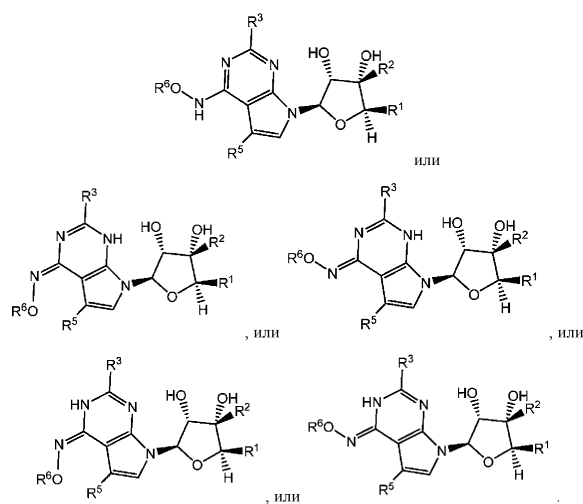
H, и R^{6'} представляет собой метил, R⁴ представляет собой -NHCONHCH₃.

В некоторых аспектах R⁴ представляет собой NHC(S)NR⁶R^{6'}. Так, в некоторых воплощениях, где R⁶ и R^{6'} оба представляют собой H, R⁴ представляет собой -NHC(S)NH₂. В воплощениях, где R⁶ и R^{6'} оба представляют собой метил, R⁴ представляет собой -NHC(S)N(CH₃)₂. В воплощениях, где R⁶ представляет собой H, и R^{6'} представляет собой метил, R⁴ представляет собой -NHC(S)NHCH₃.

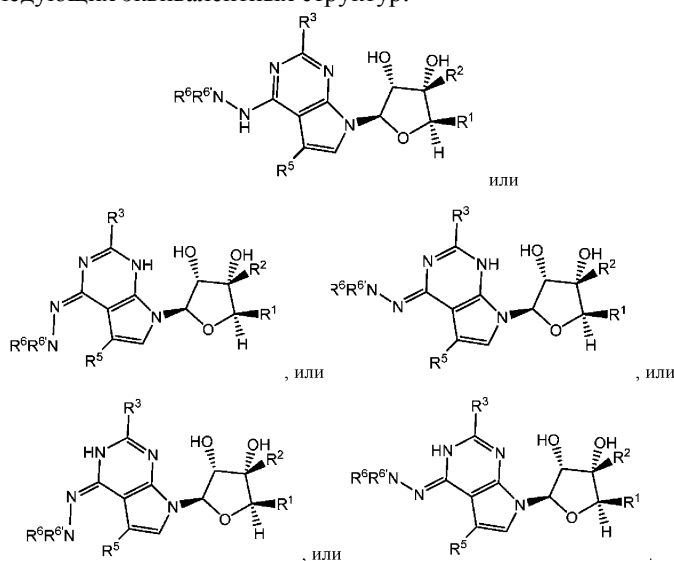
В некоторых аспектах R⁴ представляет собой -NH-O-R⁶. В некоторых воплощениях, где R⁶ представляет собой C₁-C₆алкил, например метил, R⁴ представляет собой -NH-OCH₃. В некоторых воплощениях, где R⁶ представляет собой этил, R⁴ представляет собой -NH-OCH₂CH₃. В некоторых воплощениях, где R⁶ представляет собой H, R⁴ представляет собой -NH-OH.

В некоторых аспектах R⁴ представляет собой -NH-NR⁶R^{6'}. В некоторых воплощениях, где R⁶ и R^{6'} оба представляют собой H, R⁴ представляет собой -NH-NH₂. В воплощениях, где R⁶ и R^{6'} оба представляют собой C₁-C₆алкил, например метил, R⁴ представляет собой -NH-N(CH₃)₂. В воплощениях, где R⁶ представляет собой H, и R^{6'} представляет собой C₁-C₆алкил, например метил, R⁴ представляет собой -NH-NHCH₃.

Очевидно, что когда R⁴ представляет собой -NH-O-R⁶ или -NH-NR⁶R^{6'}, тогда соединения формулы I могут существовать в виде таутомеров, имеющих (E)- или (Z)-геометрию по экзоциклической углерод-азотной двойной связи. Соединения формулы I, описанные и заявленные в данном документе, охватывают все такие таутомеры и геометрические изомеры. Иллюстративное описание конкретного таутомера или геометрического изомера не является ограничивающим. Например, когда R⁴ представляет собой -NH-O-R⁶, тогда соединения формулы I могут быть представлены любой из следующих эквивалентных структур:



Аналогично, когда R⁴ представляет собой -NH-NR⁶R^{6'}, тогда соединения формулы I могут быть представлены любой из следующих эквивалентных структур:



В соединениях по настоящему изобретению R⁵ представляет собой H, галоген, -C₁-C₆алкил, -C₁-C₆галогеналкил, -C₂-C₆алкенил, -C₂-C₆алкинил или -C₁-C₆алк-ОН. В некоторых аспектах R⁵ представляет собой H.

В других аспектах R⁵ представляет собой галоген, например фтор, хлор, бром или йод. В некоторых

воплощениях R^5 представляет собой фтор.

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

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

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

В соединениях по настоящему изобретению каждый из R^6 и R^6' независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил (например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил и т.п.) или $-C_1-C_6$ алк- OC_1-C_6 алкил (например, C_1-C_6 алк- OC_1-C_6 алкил, C_1-C_5 алк- OC_1-C_6 алкил, C_1-C_4 алк- OC_1-C_6 алкил, C_1-C_3 алк- OC_1-C_6 алкил, C_1-C_2 алк- OC_1-C_6 алкил, C_1 алк- OC_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алк- OC_1-C_5 алкил, C_1-C_6 алк- OC_1-C_4 алкил, C_1-C_6 алк- OC_1-C_3 алкил, C_1-C_6 алк- OC_1-C_2 алкил или C_1-C_6 алк- OC_1 алкил).

В некоторых воплощениях R^6 представляет собой H или C_1-C_6 алкил. В некоторых воплощениях R^6 представляет собой H или C_1-C_6 алкил.

В некоторых воплощениях каждый из R^6 и R^6' представляет собой H.

В других воплощениях, каждый из R^6 и R^6' независимо представляет собой C_1-C_6 алкил. Так, в некоторых воплощениях R^6 представляет собой метил, и R^6' представляет собой метил.

В некоторых аспектах R^6 представляет собой C_1-C_6 алкил и R^6' представляет собой H. Так, в некоторых воплощениях R^6 представляет собой метил и R^6' представляет собой H.

В других аспектах каждый из R^6 и R^6' независимо представляет собой $-C_1-C_6$ алк- OC_1-C_6 алкил.

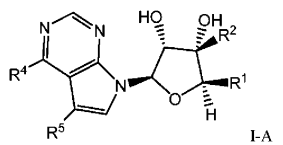
В других аспектах R^6 представляет собой $-C_1-C_6$ алк- OC_1-C_6 алкил и R^6' представляет собой H.

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

Предпочтительными воплощениями являются воплощения, где R^1 представляет собой $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-S-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2CH_2CH(NH_2)-CO_2H$, $-CH(OH)-4$ -хлорфенил, $-CH(OH)-3,4$ -дихлорфенил, $-CH(OH)-3,4$ -дифторфенил, $-CH(OH)-3$ -фтор-4-хлорфенил, $-CH(OH)-3$ -хлор-4-фторфенил, $-CH(OH)-3$ -метил-4-хлорфенил, $-CH(OH)-3$ -фтор-4-трифторметилфенил, $-CH(F)-4$ -хлорфенил, $-CH(F)-3,4$ -дихлорфенил, $-CH(F)-3,4$ -дифторфенил, $-CH(F)-3$ -фтор-4-хлорфенил, $-CH(F)-3$ -хлор-4-фторфенил, $-CH(F)-3$ -метил-4-хлорфенил, $-CH(F)-3$ -фтор-4-трифторметилфенил, $-C(Me)(OH)-4$ -хлорфенил, $-C(Me)(OH)-3,4$ -дихлорфенил, $-C(Me)(OH)-3,4$ -дифторфенил, $-C(Me)(OH)-3$ -фтор-4-хлорфенил, $-C(Me)(OH)-3$ -хлор-4-фторфенил, $-C(Me)(OH)-3$ -метил-4-хлорфенил- $-C(Me)(OH)-3$ -фтор-4-трифторметилфенил, $-CH_2-O$ -фенил, $-CH_2-O$ -дифторфенил, $-CH_2-O-3,4$ -дифторфенил, $-CH_2-O-4$ -хлорфенил, $-CH_2-O-3$ -хлор-4-фторфенил, $-CH_2-O-4$ -хлор-3-фторфенил, $-CH_2-O$ -дихлорфенил, $-CH_2-O-3,4$ -дихлорфенил, $-CH_2-O-3$ -метил-4-хлорфенил, $-CH_2-O-3$ -фтор-4-трифторметилфенил, $-CH_2-O-3$ -(аминометил)фенил, $-CH_2-O-3$ -(мочевина)фенил, ((2-амино-3-бромхинолин-7-ил)окси)метил (т.е. $-CH_2-O$ -(2-амино-3-бромхинолин-7-ил)), ((2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)окси)метил, ((2-амино-3-фторхинолин-7-ил)окси)метил, ((2-аминохинолин-7-ил)окси)метил, ((2-аминохинолин-7-ил)окси)метил, ((индол-6-ил)окси)метил, ((индазол-6-ил)окси)метил, 2-(2-аминохинолин-7-ил)этил, ((2-аминохинолин-7-ил)тио)метил, ((2-аминохинолин-7-ил)амино)метил. Другими предпочтительными воплощениями являются те соединения, где R^1 представляет собой ((3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)окси)метил (т.е. $-CH_2-O-3$ -метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил), $-CH(OH)-4$ -изопропилфенил, $-CH(OH)-4$ -трифторметилфенил, $-CH(OH)-4$ -(трифторметокси)фенил, $-CH(OH)-4$ -фтор-3-трифторметилфенил, $-CH_2$ -(4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил), $-CH_2$ -(4-хлор-2-(аминометил)фенил) или $-CH_2$ -(4-хлор-2-((метиламино)метил)фенил).

Предпочтительными воплощениями являются воплощения, в которых R^2 представляет собой метил.

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



где R^1 представляет собой $-C_0-C_6$ алк- C_1-C_6 алкил, $-C_0-C_6$ алк- C_1-C_6 галогеналкил, $-C_1-C_6$ алк- $O-C_1-C_6$ алкил, $-C_1-C_6$ алк- $S-C_1-C_6$ алкил, $-C_1-C_6$ алк- $S-C_1-C_6$ алк- CO_2H , $-C_1-C_6$ алк-арил, $-C_1-C_6$ алк- O -арил, $-C_0$ -

C₆алк-гетероарил, -C₁-C₆алк-О-гетероарил, -C₁-C₆алк-S-гетероарил или -C₁-C₆алк-NH-гетероарил;

R² представляет собой метил, трифторметил, этинил или винил;

R⁴ представляет собой галоген, C₁-C₆алкил, -NHC(O)NR⁶R^{6'}, -NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ или -NH-NR⁶R^{6'};

R⁵ представляет собой Н или F; и каждый из R⁶ и R^{6'} независимо представляет собой Н или -C₁-C₆алкил.

В некоторых воплощениях соединения формулы I-A представляют собой те соединения, в которых R¹ представляет собой -C₀-C₆алк-C₁-C₆алкил, -C₀-C₆алк-C₁-C₆галогеналкил, -C₁-C₆алк-О-C₁-C₆алкил, -C₁-C₆алк-S-C₁-C₆алкил, -C₁-C₆алк-S-C₁-C₆алк-CO₂H, -C₁-C₆алк-арил, -C₁-C₆алк-О-арил -C₀-C₆алк-гетероарил, -C₁-C₆алк-О-гетероарил, -C₁-C₆алк-S-гетероарил или -C₁-C₆алк-NH-гетероарил;

R² представляет собой метил, этинил или винил;

R⁴ представляет собой галоген, C₁-C₆алкил, -NHC(O)NR⁶R^{6'}, -NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ или -NH-NR⁶R^{6'};

R⁵ представляет собой Н или F и каждый из R⁶ и R^{6'} независимо представляет собой Н или -C₁-C₆алкил.

В некоторых воплощениях соединения формулы I-A представляют собой те соединения, в которых R¹ представляет собой -C₁-C₆алк-арил или -C₁-C₆алк-О-гетероарил;

-R² представляет собой метил, этинил или винил;

R⁴ представляет собой галоген, C₁-C₆алкил, -NHC(O)NR⁶R^{6'}, -NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ или -NH-NR⁶R^{6'};

R⁵ представляет собой Н или F и

каждый из R⁶ и R^{6'} независимо представляет собой Н или -C₁-C₆алкил.

В некоторых воплощениях соединения формулы I-A представляют собой те соединения, в которых

R¹ представляет собой -C₁-C₆алк-О-гетероарил; R² представляет собой метил, этинил или винил;

R⁴ представляет собой галоген, C₁-C₆алкил, -NHC(O)NR⁶R^{6'}, -NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ или -NH-NR⁶R^{6'};

R⁵ представляет собой Н или F и каждый из

R⁶ и R^{6'} независимо представляет собой Н или -C₁-C₆алкил.

В некоторых воплощениях соединения формулы I-A представляют собой те соединения, в которых

R¹ представляет собой -C₁-C₆алк-арил;

R² представляет собой метил, этинил или винил;

R⁴ представляет собой галоген, C₁-C₆алкил, -NHC(O)NR⁶R^{6'}, -NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ или -NH-NR⁶R^{6'};

R⁵ представляет собой Н или F и

каждый из R⁶ и R^{6'} независимо представляет собой Н или -C₁-C₆алкил.

В некоторых воплощениях соединения формулы I-A представляют собой те соединения, в которых

R¹ представляет собой -C₁-C₆алк-арил, где арил представляет собой моно- или бициклическую ароматическую углеводородную кольцевую структуру, имеющую 6 или 10 атомов углерода в кольце, где один или более атомов углерода в кольце возможно замещены атомом галогена, -C₁-C₃алкильной группой, amino-замещенной -C₁-C₃алкильной группой, -C₁-C₃галогеналкильной группой, аминогруппой (т.е. -NH₂) или замещенной аминогруппой;

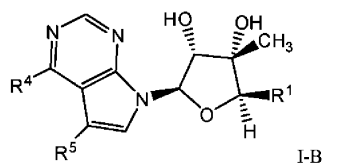
-R² представляет собой метил, этинил или винил;

R⁴ представляет собой галоген, -C₁-C₆алкил, -NHC(O)NR⁶R^{6'}, -NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ или -NH-NR⁶R^{6'};

R⁵ представляет собой Н или F и

каждый из R⁶ и R^{6'} независимо представляет собой Н или -C₁-C₆алкил.

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединениям формулы I-B



I-B

где R¹ представляет собой -C₀-C₆алк-гетероарил, -C₁-C₆алк-О-гетероарил, -C₁-C₆алк-S-гетероарил или -C₁-C₆алк-NH-гетероарил;

R⁴ представляет собой -NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ или -NH-NR⁶R^{6'};

R⁵ представляет собой Н или F и каждый из R⁶ и R^{6'} независимо представляет собой Н или -C₁-C₆алкил. В некоторых предпочтительных воплощениях соединения формулы I-B представляют собой те соединения, где R¹ представляет собой -C₁-C₆алк-О-гетероарил; R⁴ представляет собой -NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ или -NH-NR⁶R^{6'}; R⁵ представляет собой Н или F; и каждый из R⁶ и R^{6'} независимо представляет собой Н или -C₁-C₆алкил.

В некоторых предпочтительных воплощениях соединения формулы I-B представляют собой те соединения, где R¹ представляет собой ((2-амино-3-бромхинолин-7-ил)окси)метил (т.е. -CH₂-O-(2-амино-3-бромхинолин-7-ил)), ((2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)окси)метил, ((2-амино-3-фторхинолин-7-ил)окси)метил, ((2-(метиламино)хинолин-7-ил)окси)метил, ((2-аминохинолин-7-ил)окси)метил, ((индол-6-ил)окси)метил, ((индазол-6-ил)окси)метил, 2-(2-аминохинолин-7-ил)этил, ((2-аминохинолин-7-ил)тио)метил или ((2-аминохинолин-7-ил)амино)метил;

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

В некоторых предпочтительных воплощениях соединения формулы I-B представляют собой те соединения, где R^1 представляет собой ((хинолин-7-ил)окси)метил, ((2-амино-3-бромхинолин-7-ил)окси)метил (т.е. $-CH_2-O-(2-амино-3-бромхинолин-7-ил)$), ((2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)окси)метил, ((2-амино-3-фторхинолин-7-ил)окси)метил, ((2-(метиламино)хинолин-7-ил)окси)метил, ((2-(метоксиамино)хинолин-7-ил)окси)метил, ((2-аминохинолин-7-ил)окси)метил, ((индол-6-ил)окси)метил, ((индазол-6-ил)окси)метил, 2-(2-аминохинолин-7-ил)этил, ((2-аминохинолин-7-ил)тио)метил, ((3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)окси)метил или ((2-аминохинолин-7-ил)амино)метил;

R^4 представляет собой $-NH_2$, $-NH-OH$, $-NH-O-CH_3$ или $-NH-NHCH_3$ и

R^5 представляет собой H или F.

В некоторых предпочтительных воплощениях соединения формулы I-B представляют собой те соединения, где

R^1 представляет собой ((хинолин-7-ил)окси)метил, ((2-амино-3-бромхинолин-7-ил)окси)метил (т.е. $-CH_2-O-(2-амино-3-бромхинолин-7-ил)$), ((2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)окси)метил, ((2-амино-3-фторхинолин-7-ил)окси)метил, ((2-(метиламино)хинолин-7-ил)окси)метил, ((2-(метоксиамино)хинолин-7-ил)окси)метил, ((2-аминохинолин-7-ил)окси)метил, ((индол-6-ил)окси)метил, ((индазол-6-ил)окси)метил, 2-(2-аминохинолин-7-ил)этил, ((2-аминохинолин-7-ил)тио)метил, ((3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)окси)метил или ((2-аминохинолин-7-ил)амино)метил;

R^4 представляет собой $-NR^6R^6$, $-NH-O-R^6$ или $-NH-NR^6R^6$;

R^5 представляет собой H или F и каждый из

R^6 и R^6 независимо представляет собой H или $-C_1-C_6$ алкил.

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединениям формулы I-B, где

R^1 представляет собой $-C_1-C_6$ алк-арил,

R^4 представляет собой $-NR^6R^6$, $-NH-O-R^6$ или $-NH-NR^6R^6$;

R^5 представляет собой H или F и каждый из

R^6 и R^6 независимо представляет собой H или $-C_1-C_6$ алкил.

В некоторых воплощениях соединения формулы I-B представляют собой те соединения, где

R^1 представляет собой $-C_1-C_6$ алк-арил, где арил представляет собой моно-или бициклическую ароматическую углеводородную кольцевую структуру, имеющую 6 или 10 атомов углерода в кольце, где один или более атомов углерода в кольце возможно замещены атомом галогена, $-C_1-C_3$ алкильной группой, амино-замещенной $-C_1-C_3$ алкильной группой, $-C_1-C_3$ галогеналкильной группой, аминогруппой (т.е., $-NH_2$) или замещенной аминогруппой;

R^4 представляет собой $-NR^6R^6$, $-NH-O-R^6$ или $-NH-NR^6R^6$;

R^5 представляет собой H или F и

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

В некоторых предпочтительных воплощениях соединения формулы I-B представляют собой те соединения, где

R^1 представляет собой $-C_1$ алк-арил и

R^4 представляет собой $-NR^6R^6$, $-NH-O-R^6$ или $-NH-NR^6R^6$;

R^5 представляет собой H или F и

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

В других предпочтительных воплощениях соединения формулы I-B представляют собой те соединения, где

R^1 представляет собой $-C_1$ алк-арил,

R^4 представляет собой $-NH_2$, $-NH-O-CH_3$ или $-NH-NHCH_3$ и

R^5 представляет собой H или F.

В других предпочтительных воплощениях соединения формулы I-B представляют собой те соединения, где

R^1 представляет собой $-CH(OH)-4$ -хлорфенил, $-CH(OH)-4$ -хлор-2-(гидроксиметил)фенил, $-CH(OH)-3,4$ -дихлорфенил, $-CH(OH)-3,4$ -дифторфенил, $-CH(OH)-3$ -фтор-4-хлорфенил, $-CH(OH)-3$ -метил-4-хлорфенил, $-CH(OH)-3$ -фтор-4-трифторметилфенил, $-CH(OH)-4$ -трифторметилфенил, $-CH(OH)-4$ -(трифторметокси)фенил, $-CH(OH)-4$ -фтор-3-трифторметилфенил, $-CH(OH)$ -бензо[d][1,3]диоксазол, $-CH(OH)-4$ -изопропилфенил или $-CH(OH)-3$ -хлор-4-фторфенил;

R^4 представляет собой $-NR^6R^6$, $-NH-O-R^6$ или $-NH-NR^6R^6$;

R^5 представляет собой H или F и

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

В других предпочтительных воплощениях соединения формулы I-B представляют собой те соединения, где

R^1 представляет собой $-CH(OH)-4$ -хлорфенил, $-CH(OH)-4$ -хлор-2-(гидроксиметил)фенил, $-CH(OH)-3,4$ -дихлорфенил, $-CH(OH)-3,4$ -дифторфенил, $-CH(OH)-3$ -фтор-4-хлорфенил, $-CH(OH)-3$ -метил-4-хлорфенил, $-CH(OH)-3$ -фтор-4-трифторметилфенил, $-CH(OH)-4$ -трифторметилфенил, $-CH(OH)-4$ -

(трифторметокси)фенил, -CH(OH)-4-фтор-3-трифторметилфенил, -CH(OH)-бензо[d][1,3]диоксазол, -CH(OH)-4-изопропилфенил или -CH(OH)-3-хлор-4-фторфенил;

R^4 представляет собой -NH₂, -NH-O-CH₃ или -NH-NHCH₃ и

R^5 представляет собой H или F.

В других предпочтительных воплощениях соединения формулы I-B представляют собой те соединения, где

R^1 представляет собой -CH₂-4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил, -CH₂-4-хлор-2-(аминометил)фенил, -CH₂-(4-хлор-2-(метиламино)метил)фенил, -CH₂-3,4-дихлорфенил, -CH₂-бензо[d][1,3]диоксазол;

R^4 представляет собой H, -NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ или -NH-NR⁶R^{6'};

R^5 представляет собой H или F и

каждый из R⁶ и R^{6'} независимо представляет собой H или -C₁-C₆алкил.

В других предпочтительных воплощениях соединения формулы I-B представляют собой те соединения, где

R^1 представляет собой -CH₂-4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил, -CH₂-4-хлор-2-(аминометил)фенил, -CH₂-(4-хлор-2-(метиламино)метил)фенил, -CH₂-3,4-дихлорфенил, -CH₂-бензо[d][1,3]диоксазол;

R^4 представляет собой H, -NH₂, -NH-OH, -NH-O-CH₃ или -NH-NHCH₃; и R^5 представляет собой H или F.

В других предпочтительных воплощениях соединения формулы I-B представляют собой те соединения, где

R^1 представляет собой -CH(OH)-4-хлорфенил, -CH(OH)-3,4-дихлорфенил, -CH(OH)-3,4-дифторфенил, -CH(OH)-3-фтор-4-хлорфенил, -CH(OH)-3-хлор-4-фторфенил, -CH(OH)-3-метил-4-хлорфенил, -CH(OH)-3-фтор-4-трифторметилфенил, -C(Me)(OH)-4-хлорфенил, -C(Me)(OH)-3,4-дихлорфенил, -C(Me)(OH)-3,4-дифторфенил, -C(Me)(OH)-3-фтор-4-хлорфенил, -C(Me)(OH)-3-хлор-4-фторфенил, -C(Me)(OH)-3-метил-4-хлорфенил или -C(Me)(OH)-3-фтор-4-трифторметилфенил;

R^4 представляет собой -NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ или -NH-NR⁶R^{6'};

R^5 представляет собой H или F и

каждый из R⁶ и R^{6'} независимо представляет собой H или -C₁-C₆алкил.

Еще в других предпочтительных воплощениях соединения формулы I-B представляют собой те соединения, где

R^1 представляет собой -CH(OH)-4-хлорфенил, -CH(OH)-3,4-дихлорфенил, -CH(OH)-3,4-дифторфенил, -CH(OH)-3-фтор-4-хлорфенил, -CH(OH)-3-хлор-4-фторфенил, -CH(OH)-3-метил-4-хлорфенил, -CH(OH)-3-фтор-4-трифторметилфенил, -C(Me)(OH)-4-хлорфенил, -C(Me)(OH)-3,4-дихлорфенил, -C(Me)(OH)-3,4-дифторфенил, -C(Me)(OH)-3-фтор-4-хлорфенил, -C(Me)(OH)-3-хлор-4-фторфенил, -C(Me)(OH)-3-метил-4-хлорфенил или -C(Me)(OH)-3-фтор-4-трифторметилфенил;

R^4 представляет собой -NH₂, -NH-O-CH₃ или -NH-NHCH₃ и

R^5 представляет собой H или F.

Еще в других предпочтительных воплощениях соединения формулы I-B представляют собой те соединения, где R^1 представляет собой -CH(OH)-4-хлорфенил, -CH(OH)-3,4-дихлорфенил или -CH(OH)-3-метил-4-хлорфенил;

R^4 представляет собой -NH₂, -NH-O-CH₃ или -NH-NHCH₃ и

R^5 представляет собой H или F.

Еще в других предпочтительных воплощениях соединения формулы I-B представляют собой те соединения, где

R^1 представляет собой -CH(OH)-4-хлорфенил, -CH(OH)-3,4-дихлорфенил или -CH(OH)-3-метил-4-хлорфенил;

R^4 представляет собой -NH₂, -NH-OH, -NH-O-CH₃ или -NH-NHCH₃ и

R^5 представляет собой H или F.

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединениям формулы I-B, где

R^1 представляет собой -C₁-C₆алк-арил,

R^4 представляет собой -C₁-C₆алкил и

R^5 представляет собой H или F.

Некоторые предпочтительные воплощения представляют собой те соединения, в которых R^1 представляет собой -C₁алк-арил; R^4 представляет собой -CH₃ и R^5 представляет собой H или F.

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединениям формулы I-B, где

R^1 представляет собой -C₁-C₆алк-арил, где арил представляет собой моно- или бициклическую ароматическую углеводородную кольцевую структуру, имеющую 6 или 10 атомов углерода в кольце, где один или более атомов углерода в кольце возможно замещены атомом галогена, -C₁-C₃алкильной группой, амино-замещенной -C₁-C₃алкильной группой, -C₁-C₃галогеналкильной группой, аминогруппой (т.е. -NH₂) или замещенной аминогруппой;

R^4 представляет собой -C₁-C₆алкил и

R^5 представляет собой H или F.

В предпочтительных воплощениях соединения формулы I-B представляют собой те соединения, где

R^1 представляет собой -CH(OH)-4-хлорфенил, -CH(OH)-4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил, -CH(OH)-3,4-дихлорфенил, -CH(OH)-3,4-дифторфенил, -CH(OH)-3-фтор-4-хлорфенил, -CH(OH)-3-метил-4-хлорфенил, -CH(OH)-3-фтор-4-трифторметилфенил, -CH(OH)-4-трифторметилфенил, -CH(OH)-4-(трифторметокси)фенил, -CH(OH)-4-фтор-3-трифторметилфенил, -CH(OH)-бензо[d][1,3]диоксазол, -CH(OH)-4-изопропилфенил или -CH(OH)-3-хлор-4-фторфенил;

R^4 представляет собой -CH₃; и R^5 представляет собой H.

В других предпочтительных воплощениях соединения формулы I-B представляют собой те соединения, где

R^1 представляет собой -CH(OH)-4-хлорфенил, -CH(OH)-3,4-дихлорфенил или -CH(OH)-3-метил-4-хлорфенил;

R^4 представляет собой -CH₃ и

R^5 представляет собой H или F.

В некоторых предпочтительных воплощениях соединения формулы I-B представляют собой те соединения, где

R^1 представляет собой -CH(OH)-4-хлорфенил, -CH(OH)-3,4-дихлорфенил, -CH(OH)-3,4-дифторфенил, -CH(OH)-3-фтор-4-хлорфенил, -CH(OH)-3-хлор-4-фторфенил, -CH(OH)-3-метил-4-хлорфенил, -CH(OH)-3-фтор-4-трифторметилфенил, -C(Me)(OH)-4-хлорфенил, -C(Me)(OH)-3,4-дихлорфенил, -C(Me)(OH)-3,4-дифторфенил, -C(Me)(OH)-3-фтор-4-хлорфенил, -C(Me)(OH)-3-хлор-4-фторфенил, -C(Me)(OH)-3-метил-4-хлорфенил или -C(Me)(OH)-3-фтор-4-трифторметилфенил;

R^4 представляет собой -CH₃ и

R^5 представляет собой H.

В других предпочтительных воплощениях соединения формулы I-B представляют собой те соединения, где

R^1 представляет собой -CH(OH)-4-хлорфенил, -CH(OH)-3,4-дихлорфенил, -CH(OH)-3-метил-4-хлорфенил, -CH(OH)-4-трифторметилфенил, -CH(OH)-4-фтор-3-трифторметилфенил, -CH(OH)-3-фтор-4-трифторметилфенил, -CH(OH)-4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил;

R^4 представляет собой -CH₃ и

R^5 представляет собой H.

В некоторых предпочтительных воплощениях соединения формулы I-B представляют собой те соединения, где

R^1 представляет собой -C₁-C₆алк-О-арил,

R^4 представляет собой -NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ или -NH-NR⁶R^{6'};

R^5 представляет собой H или F и каждый из

R^6 и $R^{6'}$ независимо представляет собой H или -C₁-C₆алкил.

В других предпочтительных воплощениях соединения формулы I-B представляют собой те соединения, где

R^1 представляет собой -C₁-C₆алк-О-арил,

R^4 представляет собой -NH₂, -NH-O-CH₃ или -NH-NHCH₃ и

R^5 представляет собой H или F.

В других предпочтительных воплощениях соединения формулы I-B представляют собой те соединения, где R^1 представляет собой -CH₂-O-3-(аминометил)фенил;

R^4 представляет собой -NH₂, -NH-O-CH₃ или -NH-NHCH₃ и

R^5 представляет собой H или F.

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединениям формулы I-B, где

R^1 представляет собой -C₁-C₆алк-S-C₁-C₆алкил,

R^4 представляет собой -NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ или -NH-NHR⁶R^{6'} и

каждый из R^6 и $R^{6'}$ независимо представляет собой H или -C₁-C₆алкил.

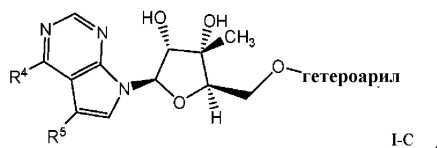
В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединениям формулы I-B, где

R^1 представляет собой -C₁-C₆алк-О-C₁-C₆алкил,

R^4 представляет собой -NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ или -NH-NR⁶R^{6'} и

каждый из R^6 и $R^{6'}$ независимо представляет собой H или -C₁-C₆алкил.

В некоторых предпочтительных воплощениях настоящее изобретение относится к соединениям формулы I-C



где R^4 представляет собой -NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ или -NH-NR⁶R^{6'};

R^5 представляет собой H или F и

каждый из R^6 и $R^{6'}$ независимо представляет собой H или -C₁-C₆алкил. Другими предпочтительными воплощениями являются соединения формулы I-C, где R^4 представляет собой -NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ или

$-\text{NH}-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$;

R^5 представляет собой Н или F;

R^6 и $\text{R}^{6'}$ независимо представляет собой Н или $-\text{C}_1-\text{C}_6$ алкил и гетероарил представляет собой хинолинил, замещенный хинолинил, индолил, замещенный индолил, индазолил или замещенный индазолил.

Другими предпочтительными воплощениями являются соединения формулы I-C, где

R^4 представляет собой $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{O}-\text{CH}_3$ или $-\text{NH}-\text{NHCH}_3$ и

R^5 представляет собой Н или F.

Другими предпочтительными воплощениями являются соединения формулы I-C, где

R^4 представляет собой $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{OH}$, $-\text{NH}-\text{O}-\text{CH}_3$ или $-\text{NH}-\text{NHCH}_3$;

R^5 представляет собой Н или F,

каждый из R^6 и $\text{R}^{6'}$ независимо представляет собой Н или $-\text{C}_1-\text{C}_6$ алкил и гетероарил представляет собой хинолинил, замещенный хинолинил, индолил, замещенный индолил, индазолил, замещенный индазолил, имидазо[1,2-а]пиридинил или замещенный имидазо[1,2-а]пиридинил.

Другими предпочтительными воплощениями являются соединения формулы I-C, где гетероарил представляет собой (2-амино-3-бромхинолин-7-ил), (2-амино-3-хлорхинолин-7-ил), (2-амино-3-фторхинолин-7-ил), (2-(метиламино)хинолин-7-ил), (2-аминохинолин-7-ил), 2-(метоксиамино)хинолин-7-ил, (индол-6-ил), (индазол-6-ил),

R^4 представляет собой $-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{NH}-\text{O}-\text{R}^6$ или $-\text{NH}-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$;

R^5 представляет собой Н или F и

каждый из R^6 и $\text{R}^{6'}$ независимо представляет собой Н или $-\text{C}_1-\text{C}_6$ алкил.

Другими предпочтительными воплощениями являются соединения формулы I-C, где гетероарил представляет собой (2-амино-3-бромхинолин-7-ил), (2-амино-3-хлорхинолин-7-ил), (2-амино-3-фторхинолин-7-ил), (2-(метиламино)хинолин-7-ил), (2-аминохинолин-7-ил), (индол-6-ил), (индазол-6-ил),

R^4 представляет собой $-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{NH}-\text{O}-\text{R}^6$ или $-\text{NH}-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$;

R^5 представляет собой Н или F и

каждый из R^6 и $\text{R}^{6'}$ независимо представляет собой Н или $-\text{C}_1-\text{C}_6$ алкил.

Другими предпочтительными воплощениями являются соединения формулы I-C, где гетероарил представляет собой хинолинил, замещенный хинолинил, индолил, замещенный индолил, индазолил, замещенный индазолил, имидазо[1,2-а]пиридинил или замещенный имидазо[1,2-а]пиридинил;

R^4 представляет собой $-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{NH}-\text{O}-\text{R}^6$ или $-\text{NH}-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$;

R^5 представляет собой Н или F и

каждый из R^6 и $\text{R}^{6'}$ независимо представляет собой Н или $-\text{C}_1-\text{C}_6$ алкил.

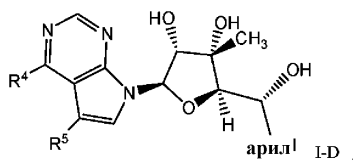
Другими предпочтительными воплощениями являются соединения формулы I-C, где гетероарил представляет собой хинолин-7-ил, (2-амино-3-бромхинолин-7-ил), (2-амино-3-хлорхинолин-7-ил), (2-амино-3-фторхинолин-7-ил), (2-(метиламино)хинолин-7-ил), (2-аминохинолин-7-ил), 2-(метоксиамино)хинолин-7-ил, (индол-6-ил), (индазол-6-ил) или (3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил);

R^4 представляет собой $-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{NH}-\text{O}-\text{R}^6$ или $-\text{NH}-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$;

R^5 представляет собой Н или F и каждый из

R^6 и $\text{R}^{6'}$ независимо представляет собой Н или $-\text{C}_1-\text{C}_6$ алкил.

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



где R^4 представляет собой $-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{NH}-\text{O}-\text{R}^6$ или $-\text{NH}-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$;

R^5 представляет собой Н или F и

каждый из R^6 и $\text{R}^{6'}$ независимо представляет собой Н или $-\text{C}_1-\text{C}_6$ алкил. Другими предпочтительными воплощениями являются соединения формулы I-D, где R^4 представляет собой $-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{NH}-\text{O}-\text{R}^6$ или $-\text{NH}-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$; R^5 представляет собой Н или F; R^6 и $\text{R}^{6'}$ независимо представляет собой Н или $-\text{C}_1-\text{C}_6$ алкил и арил представляет собой фенил или замещенный фенил.

Некоторыми воплощениями соединений формулы I-D являются те соединения, где R^4 представляет собой $-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{NH}-\text{O}-\text{R}^6$ или $-\text{NH}-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$; R^5 представляет собой Н или F; каждый из R^6 и $\text{R}^{6'}$ независимо представляет собой Н или $-\text{C}_1-\text{C}_6$ алкил и арил представляет собой моно- или бициклическую ароматическую углеводородную кольцевую структуру, имеющую 6 или 10 атомов углерода в кольце, где один или более атомов углерода в кольце возможно замещены атомом галогена, $-\text{C}_1-\text{C}_3$ алкильной группой, амино-замещенной $-\text{C}_1-\text{C}_3$ алкильной группой, $-\text{C}_1-\text{C}_3$ галогеналкильной группой, аминогруппой (т.е. $-\text{NH}_2$) или замещенной аминогруппой.

Другими предпочтительными воплощениями являются соединения формулы I-D, где R^4 представ-

ляет собой $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{O}-\text{CH}_3$ или $-\text{NH}-\text{NHCH}_3$ R^5 представляет собой Н или F.

Другими предпочтительными воплощениями являются соединения формулы I-D, где R^4 представляет собой $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{OH}$, $-\text{NH}-\text{O}-\text{CH}_3$ или $-\text{NH}-\text{NHCH}_3$ и R^5 представляет собой Н или F, каждый из R^6 и $\text{R}^{6'}$ независимо представляет собой Н или $-\text{C}_1-\text{C}_6$ алкил и арил представляет собой фенил или замещенный фенил.

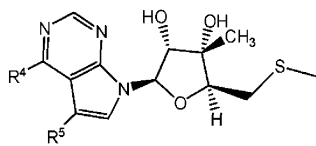
Другими предпочтительными воплощениями являются соединения формулы I-D, где арил представляет собой -4-хлорфенил, -3,4-дихлорфенил, -3,4-дифторфенил, -3-фтор-4-хлорфенил, -3-хлор-4-фторфенил, -3-метил-4-хлорфенил, -3-фтор-4-трифторметилфенил, R^4 представляет собой $-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{NH}-\text{O}-\text{R}^6$ или $-\text{NH}-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$; R^5 представляет собой Н или F и каждый из R^6 и $\text{R}^{6'}$ независимо представляет собой Н или $-\text{C}_1-\text{C}_6$ алкил.

Другими предпочтительными воплощениями являются соединения формулы I-D, где арил представляет собой -4-хлорфенил, -3,4-дихлорфенил, -3,4-дифторфенил, -3-фтор-4-хлорфенил, -3-хлор-4-фторфенил, -3-метил-4-хлорфенил, -3-фтор-4-трифторметилфенил или -4-фтор-3-трифторметилфенил, R^4 представляет собой $-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{NH}-\text{O}-\text{R}^6$ или $-\text{NH}-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$; R^5 представляет собой Н или F и каждый из R^6 и $\text{R}^{6'}$ независимо представляет собой Н или $-\text{C}_1-\text{C}_6$ алкил.

Также другими предпочтительными воплощениями являются соединения формулы I-D, где арил представляет собой -4-хлорфенил, -3,4-дихлорфенил, -3,4-дифторфенил, -3-фтор-4-хлорфенил, -3-хлор-4-фторфенил, -3-метил-4-хлорфенил или -3-фтор-4-трифторметилфенил; R^4 представляет собой $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{O}-\text{CH}_3$ или $-\text{NH}-\text{NHCH}_3$ и R^5 представляет собой Н или F.

Другими предпочтительными воплощениями являются соединения формулы I-D, где арил представляет собой -4-хлорфенил, -4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил, -3,4-дихлорфенил, -3,4-дифторфенил, -3-фтор-4-хлорфенил, -3-метил-4-хлорфенил, -3-фтор-4-трифторметилфенил, -4-трифторметилфенил, -4-(трифторметокси)фенил, -4-фтор-3-трифторметилфенил, бензо[d][1,3]диоксазол, -4-изопропилфенил или -3-хлор-4-фторфенил; R^4 представляет собой $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{O}-\text{CH}_3$ или $-\text{NH}-\text{NHCH}_3$ и R^5 представляет собой Н или F.

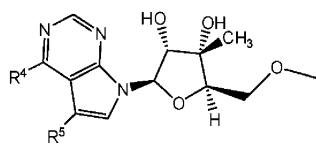
В некоторых предпочтительных воплощениях настоящее изобретение относится к соединениям формулы I-E



где R^4 представляет собой $-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{NH}-\text{O}-\text{R}^6$ или $-\text{NH}-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$; R^5 представляет собой Н или F и каждый из R^6 и $\text{R}^{6'}$ независимо представляет собой Н или $-\text{C}_1-\text{C}_6$ алкил.

Другими предпочтительными воплощениями являются соединения формулы I-E, где R^4 представляет собой $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NH}-\text{O}-\text{CH}_3$ или $-\text{NH}-\text{NHCH}_3$ и R^5 представляет собой Н или F.

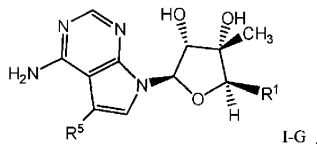
В некоторых предпочтительных воплощениях настоящее изобретение относится к соединениям формулы I-F



где R^4 представляет собой $-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$, $-\text{NH}-\text{O}-\text{R}^6$ или $-\text{NH}-\text{NR}^6\text{R}^{6'}$; R^5 представляет собой Н или F и каждый из R^6 и $\text{R}^{6'}$ независимо представляет собой Н или $-\text{C}_1-\text{C}_6$ алкил.

Другими предпочтительными воплощениями являются соединения формулы I-F, где R^4 представляет собой $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NH}-\text{O}-\text{CH}_3$ или $-\text{NH}-\text{NHCH}_3$ и R^5 представляет собой Н или F.

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



где R^1 представляет собой $-\text{C}_0-\text{C}_6$ алк- C_1-C_6 алкил, $-\text{C}_0-\text{C}_6$ алк- C_1-C_6 галогеналкил, $-\text{C}_1-\text{C}_6$ алк- $\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ алкил, $-\text{C}_1-\text{C}_6$ алк- $\text{S}-\text{C}_1-\text{C}_6$ алкил, $-\text{C}_1-\text{C}_6$ алк-арил, $-\text{C}_1-\text{C}_6$ алк- O -арил, $-\text{C}_0-\text{C}_6$ алк-гетероарил, $-\text{C}_1-\text{C}_6$ алк- O -гетероарил, $-\text{C}_1-\text{C}_6$ алк- S -гетероарил или $-\text{C}_1-\text{C}_6$ алк- NH -гетероарил; и R^5 представляет собой Н или F.

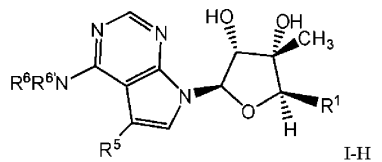
В некоторых воплощениях соединения формулы I-G представляют собой те соединения, где R^1 представляет собой $-\text{C}_1-\text{C}_6$ алк-арил или $-\text{C}_1-\text{C}_6$ алк- O -гетероарил; и R^5 представляет собой Н или F.

В некоторых воплощениях соединения формулы I-G представляют собой те соединения, где R^1 представляет собой $-\text{C}_1-\text{C}_6$ алк-арил, и R^5 представляет собой Н или F. В некоторых воплощениях соеди-

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

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

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



где R^1 представляет собой $-C_0-C_6$ алк- C_1-C_6 алкил, $-C_0-C_6$ алк- C_1-C_6 галогеналкил, $-C_1-C_6$ алк-О- C_1-C_6 алкил, $-C_1-C_6$ алк-S- C_1-C_6 алкил, $-C_1-C_6$ алк-арил, $-C_1-C_6$ алк-О-арил, $-C_0-C_6$ алк-гетероарил, $-C_1-C_6$ алк-О-гетероарил, $-C_1-C_6$ алк-S-гетероарил или $-C_1-C_6$ алк-NH-гетероарил; R^5 представляет собой H или F и каждый из R^6 и R^8 независимо представляет собой H или $-C_1-C_6$ алкил.

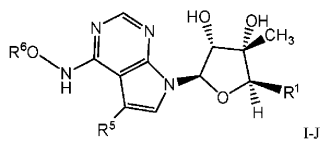
Некоторыми предпочтительными воплощениями являются соединения формулы I-H, где R^1 представляет собой $-C_1-C_6$ алк-О- C_1-C_6 алкил, $-C_1-C_6$ алк-S- C_1-C_6 алкил, $-C_1-C_6$ алк-арил, $-C_0-C_6$ алк-гетероарил, $-C_1-C_6$ алк-О-гетероарил, $-C_1-C_6$ алк-S-гетероарил или $-C_1-C_6$ алк-NH-гетероарил; R^5 представляет собой H или F и R^6 представляет собой H, и R^8 представляет собой метил.

В некоторых воплощениях соединения формулы I-H представляют собой те соединения, где R^1 представляет собой $-C_1-C_6$ алк-арил или $-C_1-C_6$ алк-О-гетероарил; R^5 представляет собой H или F и каждый из R^6 и R^8 независимо представляет собой H или $-C_1-C_6$ алкил.

В некоторых воплощениях соединения формулы I-H представляют собой те соединения, где R^1 представляет собой $-C_1-C_6$ алк-арил; R^5 представляет собой H или F и каждый из R^6 и R^8 независимо представляет собой H или $-C_1-C_6$ алкил. В некоторых воплощениях соединения формулы I-H представляют собой те соединения, где R^1 представляет собой $-C_1-C_6$ алк-арил, где арил представляет собой моно- или бициклическую ароматическую углеводородную кольцевую структуру, имеющую 6 или 10 атомов углерода в кольце, где один или более атомов углерода в кольце возможно замещены атомом галогена, $-C_1-C_3$ алкильной группой, аминзамещенной $-C_1-C_3$ алкильной группой, $-C_1-C_3$ галогеналкильной группой, аминогруппой (т.е. $-NH_2$) или замещенной аминогруппой; R^5 представляет собой H или F и каждый из R^6 и R^8 независимо представляет собой H или $-C_1-C_6$ алкил.

В некоторых воплощениях соединения формулы I-H представляют собой те соединения, где R^1 представляет собой $-C_1-C_6$ алк-О-гетероарил; R^5 представляет собой H или F и каждый из R^6 и R^8 независимо представляет собой H или $-C_1-C_6$ алкил.

В других предпочтительных воплощениях настоящее изобретение относится к соединениям формулы I-J



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

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

В некоторых воплощениях соединения формулы I-J представляют собой те соединения, где R^1 представляет собой $-C_1-C_6$ алк-арил или $-C_1-C_6$ алк-О-гетероарил; R^5 представляет собой H или F и каждый из R^6 и R^8 независимо представляет собой H или $-C_1-C_6$ алкил.

В некоторых воплощениях соединения формулы I-J представляют собой те соединения, где R^1 представляет собой $-C_1-C_6$ алк-арил; R^5 представляет собой H или F и каждый из R^6 и R^8 независимо представляет собой H или $-C_1-C_6$ алкил. В некоторых воплощениях соединения формулы I-J представляют собой те соединения, где R^1 представляет собой $-C_1-C_6$ алк-арил, где арил представляет собой моно- или бициклическую ароматическую углеводородную кольцевую структуру, имеющую 6 или 10 атомов

углерода в кольце, где один или более атомов углерода в кольце возможно замещены атомом галогена, -C₁-C₃алкильной группой, аминзамещенной -C₁-C₃алкильной группой, -C₁-C₃галогеналкильной группой, аминогруппой (т.е. -NH₂) или замещенной аминогруппой; R⁵ представляет собой H или F и каждый из R⁶ и R^{6'} независимо представляет собой H или -C₁-C₆алкил.

В некоторых воплощениях соединения формулы I-J представляют собой те соединения, где R¹ представляет собой -C₁-C₆алк-О-гетероарил; R⁵ представляет собой H или F и каждый из R⁶ и R^{6'} независимо представляет собой H или -C₁-C₆алкил.

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

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

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

Изотопные варианты соединений формулы I также предусмотрены настоящим изобретением.

Фармацевтические композиции и способы введения

Заявленные фармацевтические композиции обычно составляют таким образом, чтобы обеспечить терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарства, сольвата, гидрата или производного. При желании, фармацевтические композиции содержат его фармацевтически приемлемую соль и/или координационный комплекс и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, носителей, включая инертные твердые разбавители и наполнители, разбавители, включая стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилители проницаемости, солюбилизаторы и вспомогательные вещества.

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

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

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

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

В некоторых воплощениях концентрация одного или более соединений по изобретению находится в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 10%, от приблизительно 0,01 до приблизительно 5%, от приблизительно 0,02 до приблизительно 4,5%, от приблизительно 0,03 до приблизительно 4%, от приблизительно 0,04 до приблизительно 3,5%, от приблизительно 0,05 до приблизительно 3%, от при-

близительно 0,06 до приблизительно 2,5%, от приблизительно 0,07 до приблизительно 2%, от приблизительно 0,08 до приблизительно 1,5%, от приблизительно 0,09 до приблизительно 1%, от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,9% мас./мас., мас./об. или об./об.

В некоторых воплощениях количество одного или более соединений по изобретению равно или меньше 10, 9,5, 9,0, 8,5, 8,0, 7,5, 7,0, 6,5, 6,0, 5,5, 5,0, 4,5, 4,0, 3,5, 3,0, 2,5, 2,0, 1,5, 1,0, 0,95, 0,9, 0,85, 0,8, 0,75, 0,7, 0,65, 0,6, 0,55, 0,5, 0,45, 0,4, 0,35, 0,3, 0,25, 0,2, 0,15, 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 г (или число в диапазоне, определенном любыми двумя числами, указанными выше, и включающем любые два числа, указанные выше).

В некоторых воплощениях количество одного или более соединений по изобретению составляет более 0,0001, 0,0002, 0,0003, 0,0004, 0,0005, 0,0006, 0,0007, 0,0008, 0,0009, 0,001, 0,0015, 0,002, 0,0025, 0,003, 0,0035, 0,004, 0,0045, 0,005, 0,0055, 0,006, 0,0065, 0,007, 0,0075, 0,008, 0,0085, 0,009, 0,0095, 0,01, 0,015, 0,02, 0,025, 0,03, 0,035, 0,04, 0,045, 0,05, 0,055, 0,06, 0,065, 0,07, 0,075, 0,08, 0,085, 0,09, 0,095, 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5 или 10 г (или число в диапазоне, определенном любыми двумя числами, указанными выше, и включающем любые два числа, указанные выше).

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

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

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

Ниже описаны не ограничивающие иллюстративные фармацевтические композиции и способы их приготовления.

Фармацевтические композиции для перорального введения

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

В некоторых воплощениях изобретение предусматривает твердую фармацевтическую композицию для перорального введения, содержащую: (1) эффективное количество соединения по изобретению; возможно (2) эффективное количество второго агента и (3) фармацевтический эксципиент, подходящий для перорального введения. В некоторых воплощениях композиция дополнительно содержит (4) эффективное количество третьего агента.

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

Данное изобретение также охватывает безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы, содержащие активный ингредиент, поскольку вода может способствовать разложению некото-

рых соединений. Например, вода может быть добавлена (например, 5%) в фармацевтические товары в качестве средства моделирования долгосрочного хранения для определения характеристик, таких как срок годности или стабильность композиций с течением времени. Безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы по изобретению могут быть приготовлены с использованием безводных ингредиентов или ингредиентов с низким влагосодержанием и условий с низким содержанием влаги или с низкой влажностью. Фармацевтические композиции и лекарственные формы по изобретению, которые содержат лактозу, могут быть получены безводными, если ожидается реальный контакт с влагой и/или влажность во время изготовления, упаковки и/или хранения. Безводные фармацевтические композиции могут быть приготовлены и могут храниться так, чтобы сохранялась их безводная природа. Соответственно, безводные композиции могут быть упакованы с использованием веществ, о которых известно, что они защищают от воздействия воды, так что они могут быть включены в подходящие наборы препаратов. Примеры подходящей упаковки включают, без ограничения, герметично запаиваемая фольга, пластик и т.п., контейнеры для стандартных доз, блистерные упаковки и контурные упаковки.

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

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

Примеры подходящих наполнителей для использования в фармацевтических композициях и лекарственных формах, описанных в данном документе, включают, без ограничения, тальк, карбонат кальция (например, гранулы или порошок), микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, декстраты, каолин, маннит, кремниевую кислоту, сорбит, крахмал, прежелатинизированный крахмал и их смеси.

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

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

композиции.

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

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

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

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

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

Гидрофильные поверхностно-активные вещества могут быть либо ионными, либо неионными. Подходящие ионные поверхностно-активные вещества включают, без ограничения, алкиламмониевые соли; соли фусидовой кислоты; жирнокислотные производные аминокислот, олигопептиды и полипептиды; глицеридные производные аминокислот, олигопептиды и полипептиды; лецитины и гидрогенизированные лецитины; лизолецитины и гидрогенизированные лизолецитины; фосфолипиды и их производные; лизофосфолипиды и их производные; соли сложных эфиров карнитина и жирных кислот; соли алкилсульфатов; соли жирных кислот; докузат натрия; ациллактилаты; сложные эфиры моно- и диглицеридов и моно- и диацетиловой винной кислоты; сукцинированные моно- и диглицериды; сложные эфиры моно- и диглицеридов и лимонной кислоты и их смеси.

В пределах вышеупомянутой группы ионные поверхностно-активные вещества включают в качестве примера: лецитины, лизолецитин, фосфолипиды, лизофосфолипиды и их производные; соли сложных эфиров карнитина и жирных кислот; соли алкилсульфатов; соли жирных кислот; докузат натрия; ациллактилаты; сложные эфиры моно- и диглицеридов и моно- и диацетиловой винной кислоты; сукцинированные моно- и диглицериды; сложные эфиры моно- и диглицеридов и лимонной кислоты; и их смеси.

Ионные поверхностно-активные вещества могут представлять собой ионизированные формы лецитина, лизолецитина, фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилглицерина, фосфатидиловой кислоты, фосфатидилсерина, лизофосфатидилхолина, лизофосфатидилэтаноламина, лизофосфатидилглицерина, лизофосфатидиловой кислоты, лизофосфатидилсерина, PEG-фосфатидилэтаноламина (PEG - полиэтиленгликоль), PVP-фосфатидилэтаноламина (PVP - поливинилпирролидон), сложных эфиров молочной кислоты и жирных кислот, стеароил-2-лактата, стеарилактата, сукцинированных моноглицеридов, сложных эфиров моно/диглицеридов и моно/диацетиловой винной кислоты, сложных эфиров моно/диглицеридов и лимонной кислоты, холилсаркозина, капроата, каприлата, капрата, лаурата, миристата, пальмитата, олеата, рицинолеата, линолеата, линолената, стеарата, лаурилсульфата, терацилсульфата, докузата, лауроилкарнитинов, пальмитоилкарнитинов, миристоилкарнитинов и их солей и смесей.

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

Другие гидрофильные неионные поверхностно-активные вещества включают, без ограничения, PEG-10 лаурат, PEG-12 лаурат, PEG-20 лаурат, PEG-32 лаурат, PEG-32 дилаурат, PEG-12 олеат, PEG-15 олеат, PEG-20 олеат, PEG-20 диолеат, PEG-32 олеат, PEG-200 олеат, PEG-400 олеат, PEG-15 стеарат, PEG-32 дистеарат, PEG-40 стеарат, PEG-100 стеарат, PEG-20 дилаурат, PEG-25 глицерилтриолеат, PEG-32 диолеат, PEG-20 глицериллаурат, PEG-30 глицериллаурат, PEG-20 глицерилстеарат, PEG-20 глицерилолеат, PEG-30 глицерилолеат, PEG-30 глицериллаурат, PEG-40 глицериллаурат, PEG-40 пальмоядровое масло, PEG-50 гидрогенизированное касторовое масло, PEG-40 касторовое масло, PEG-35 касторовое масло, PEG-60 касторовое масло, PEG-40 гидрогенизированное касторовое масло, PEG-60 гидрогенизированное касторовое масло, PEG-60 кукурузное масло, PEG-6 каприлат/каприлат глицериды, PEG-8 каприлат/каприлат глицериды, полиглицерил-10 лаурат, PEG-30 холестерин, PEG-25 фитостерин, PEG-30 соевый стерин, PEG-20 триолеат, PEG-40 сорбитанолеат, PEG-80 сорбитанлаурат, полисорбат 20, полисорбат 80, POE-9 лауриловый эфир, POE-23 лауриловый эфир, POE-10 олеиловый эфир (POE - полиоксипропилен), POE-20 олеиловый эфир, POE-20 стеариловый эфир, токоферил PEG-100 сукцинат, PEG-24 холестерин, полиглицерил-Юолеат, Tween 40, Tween 60, моностеарат сахарозы, монолаурат сахарозы, монопальмитат сахарозы, серия PEG 10-100 нонилфенол, серия PEG 15-100 октилфенол и полаксомеры.

Подходящие липофильные поверхностно-активные вещества включают, только в качестве примера, жирные спирты; сложные эфиры глицерина и жирных кислот; сложные эфиры ацетилированного 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; стерина и производные стерина; полиоксипропиленовые стерина и производные стерина; простые алкиловые эфиры полиэтиленгликоля; сложные эфиры Сахаров; простые эфиры Сахаров; производные молочной кислоты и моно- и ди-глицеридов; гидрофобные продукты трансэтерификации полиола по меньшей мере с одним членом группы, состоящей из глицеридов, растительных масел, гидрогенизированных растительных масел, жирных кислот и стерина; растворимые в масле витамины/производные витаминов; и их смеси. В пределах этой группы предпочтительные липофильные поверхностно-активные вещества включают сложные эфиры глицерина и жирных кислот, сложные эфиры пропиленгликоля и жирных кислот и их смеси или гидрофобные продукты трансэтерификации полиола с по меньшей мере одним членом группы, состоящей из глицеридов, растительных масел, гидрогенизированных растительных масел и триглицеридов.

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

Примеры подходящих солюбилизаторов включают, без ограничения, следующие: спирты и полиолы, такие как этанол, изопропанол, бутанол, бензиловый спирт, этиленгликоль, пропиленгликоль, бутандиолы и их изомеры, глицерин, пентаэритрит, сорбит, маннит, транскутол, диметилизосорбид, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлозу и другие производные целлюлозы, циклодекстрины и производные циклодекстринов; простые эфиры полиэтиленгликоля, имеющие среднюю молекулярную массу от примерно 200 до примерно 6000, такие как простой эфир тетрагидрофурурилового спирта и PEG (гликофурил) или метокси-PEG; амиды и другие азотсодержащие соединения, такие как 2-пирролидон, 2-пиперидон, s-капролактан, N-алкилпирролидон, N-гидроксиалкилпирролидон, N-алкилпиперидон, N-алкилкапролактан, диметилацетамид и поливинилпирролидон; сложные эфиры, такие как этилпропионат, трибутилцитрат, ацетилтриэтилцитрат, ацетил-

трибутилцитрат, триэтилцитрат, этилолеат, этилкаприлат, этилбутират, триацетин, пропиленгликоля моноацетат, пропиленгликоля диацетат, s-капролактон и их изомеры, 5-валеролактон и его изомеры, 5-бутиролактон и его изомеры; и другие солюбилизаторы, известные в данной области, такие как диметилацетамид, диметилизосорбид, N-метилпирролидоны, монооктаноин, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля и воду.

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

Количество солюбилизатора, которое может быть включено в состав, конкретно не ограничено. Количество данного солюбилизатора может быть ограничено биоприемлемым количеством, которое легко может быть определено специалистом в данной области. В некоторых обстоятельствах предпочтительно включать в состав количества солюбилизаторов, намного превышающие биоприемлемые количества, например, чтобы максимально увеличить концентрацию лекарственного средства, с избытком солюбилизатора, удаляемым до предоставления композиции субъекту, с использованием стандартных методов, таких как дистилляция или выпаривание. Так, солюбилизатор, если он присутствует, может присутствовать в массовой доле 10, 25, 50, 100 или вплоть до 200 мас.%, в расчете на суммарную массу лекарственного средства и других эксципиентов. Если требуется, можно использовать также очень небольшие количества солюбилизатора, такие как 5% >, 2% >, 1%) или даже меньше. В типичных случаях, солюбилизатор может присутствовать в количестве от примерно 1%> до примерно 100%, более типично от примерно 5%> до примерно 25 мас.% >.

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

Кроме того, кислота или основание могут быть включены в состав композиции для облегчения обработки, для повышения стабильности или по другим причинам. Примеры фармацевтически приемлемых оснований включают аминокислоты, сложные эфиры аминокислот, гидроксид аммония, гидроксид калия, гидроксид натрия, гидрокарбонат натрия, гидроксид алюминия, карбонат кальция, гидроксид магния, алюмосиликат магния, синтетический силикат алюминия, синтетический гидрокальцит, гидроксид магния-алюминия, диизопропилэтиламин, этаноламин, этилендиамин, триэтанолламин, триэтиламин, триизопропанолламин, 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, паратолуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, дубильная кислота, винная кислота, тиогликолевая кислота, толуолсульфоновая кислота, мочевиная кислота и т.п. Соли полипротонсодержащих кислот, такие как фосфат натрия, гидрофосфат натрия и дигидрофосфат натрия, также могут быть использованы. Когда основанием является соль, тогда катионом может быть любой удобный и фармацевтически приемлемый катион, такой как аммоний, катионы щелочных металлов, катионы щелочно-земельных металлов и т.п. Пример может включать, без ограничения, катионы натрия, калия, лития, магния, кальция и аммония.

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

Фармацевтические композиции для инъекций

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

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

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

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

Фармацевтические композиции для местной (например, трансдермальной) доставки

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

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

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

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

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

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

Фармацевтические композиции для ингаляции

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях и порошках. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты, которые описаны

выше. Предпочтительно, композиции вводят пероральным или назальным респираторным путем для местного или системного воздействия. Композиции в предпочтительно фармацевтически приемлемых растворителях можно распылять с использованием инертных газов. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из распыляющего устройства, или распыляющее устройство может быть присоединено к лицевой маске или к дыхательному аппарату с положительным перемежающимся давлением. Композиции в форме раствора, суспензии или порошка можно вводить, предпочтительно, перорально или назально из устройств, которые доставляют композицию соответствующим образом.

Другие фармацевтические композиции

Фармацевтические композиции могут быть получены также из композиций, описанных в данном документе, и одного или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, подходящих для сублингвального, трансбуккального, ректального, внутрикостного, внутриглазного, интраназального, эпидурального или внутривerteбального введения. Препараты для таких фармацевтических композиций общеизвестны в данной области. См. например, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Ninth Edition, McGrawHill, 20037ybg; Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999); которые во всей их полноте включены в данное описание посредством ссылки.

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

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

В некоторых воплощениях соединение по изобретению вводят в однократной дозе.

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

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

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

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

Композиции по изобретению можно также доставлять посредством импрегнированных или покрытых устройств, такие как стент, например, или вставляемый в артерию цилиндрический полимер. Такой способ введения, например, может способствовать предупреждению или ослаблению рестеноза после

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

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

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

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

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

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

Способы использования

Способ типично включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению. Терапевтически эффективное количество заявленной комбинации соединений может варьировать в зависимости от намеченного применения (*in vitro* или *in vivo*) или от подлежащих лечению

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

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

В некоторых воплощениях в заявленных способах используется ингибитор PRMT5 со значением IC_{50} , примерно равным или меньшим, чем предопределенное значение, которое установлено в анализе *in vitro*. В некоторых воплощениях ингибитор PRMT5 ингибирует PRMT5 со значением IC_{50} примерно 1 нМ или меньше, 2 нМ или меньше, 5 нМ или меньше, 7 нМ или меньше, 10 нМ или меньше, 20 нМ или меньше, 30 нМ или меньше, 40 нМ или меньше, 50 нМ или меньше, 60 нМ или меньше, 70 нМ или меньше, 80 нМ или меньше, 90 нМ или меньше, 100 нМ или меньше, 120 нМ или меньше, 140 нМ или меньше, 150 нМ или меньше, 160 нМ или меньше, 170 нМ или меньше, 180 нМ или меньше, 190 нМ или меньше, 200 нМ или меньше, 225 нМ или меньше, 250 нМ или меньше, 275 нМ или меньше, 300 нМ или меньше, 325 нМ или меньше, 350 нМ или меньше, 375 нМ или меньше, 400 нМ или меньше, 425 нМ или меньше, 450 нМ или меньше, 475 нМ или меньше, 500 нМ или меньше, 550 нМ или меньше, 600 нМ или меньше, 650 нМ или меньше, 700 нМ или меньше, 750 нМ или меньше, 800 нМ или меньше, 850 нМ или меньше, 900 нМ или меньше, 950 нМ или меньше, 1 мкМ или меньше, 1,1 мкМ или меньше, 1,2 мкМ или меньше, 1,3 мкМ или меньше, 1,4 мкМ или меньше, 1,5 мкМ или меньше, 1,6 мкМ или меньше, 1,7 мкМ или меньше, 1,8 мкМ или меньше, 1,9 мкМ или меньше, 2 мкМ или меньше, 5 мкМ или меньше, 10 мкМ или меньше, 15 мкМ или меньше, 20 мкМ или меньше, 25 мкМ или меньше, 30 мкМ или меньше, 40 мкМ или меньше, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400 или 500 мкМ или меньше (или число в диапазоне, определенном любыми двумя числами, указанными выше, и включающем любые два числа, указанные выше).

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

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

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

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

Не являющиеся ограничивающими примеры таких состояний включают, без ограничения, акантому, ацинарно-клеточную карциному, акустическую неврину, акральную лентигинозную меланому, акроspiрому, острый эозинофильный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, острый миелобластный лейкоз с созревaniem, острый миелоидный дендритноклеточный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, острый миелогенный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, аденокарциному, аденокистозную карциному, аденому, аденоматозную одонтогенную опухоль, аденокортикальную карциному, Т-клеточный лейкоз взрослых, агрессивный НК-клеточный лейкоз, СПИД-ассоциированные виды рака, СПИД-ассоциированную лимфому, альвеолярную саркому мягких тканей, миелобластную фиброму, анальный рак, анапластическую крупноклеточную лимфому, анапластический рак щитовидной железы,

ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому, ангиомиолипому, ангиосаркому, рак аппендикса, астроцитому, атипичную тератоидно-рабдоидную опухоль, базальноклеточную карциному, базальноподобную карциному, В-клеточный лейкоз, В-клеточную лимфому, карциному канальцев Беллини, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, бластома, рак кости, костную опухоль, глиому ствола головного мозга, опухоль головного мозга, рак молочной железы, опухоль Бреннера, бронхиальную опухоль, бронхоалоальвеолярную карциному, опухоль Брауна, лимфому Бриккитса, рак неизвестной первичной локализации, карциноидную опухоль, карциному, карциному *in situ*, карциному пениса, карциному неизвестной первичной локализации, карциносаркому, болезнь Кастлемана, эмбриональную опухоль центральной нервной системы, астроцитому мозжечка, церебральную астроцитому, рак шейки матки, холангиокарциному, хондрому, хондросаркому, хордому, хориокарциному, папиллому хориоидного сплетения, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический моноцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, хроническое миелопролиферативное расстройство, хронический нейтрофильный лейкоз, светлоклеточную опухоль, рак ободочной кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, болезнь Дегоса, выбывающую дерматофибросаркому, дермоидную кисту, десмопластическую мелкокруглоклеточную опухоль, диффузную крупно-В-клеточную лимфому, дисэмбриопластическую нейроэпителиальную опухоль, эмбриональную карциному, опухоль эндодермального синуса, эндометриальный рак, эндометриальный рак матки, эндометриоидную опухоль, ассоциированную с энтеропатией Т-клеточную лимфому, эпендимобластома, эпендимому, эпидермоидный рак, эпителиоидную саркому, эритролейкоз, эзофагеальный рак, эстезионейробластома, опухоль семейства Юинга, саркому семейства Юинга, саркому Юинга, экстракраниальную эмбрионально-клеточную опухоль, экстрагонадальную эмбрионально-клеточную опухоль, экстрагепатический рак желчного протока, экстрамиллярную болезнь Педжета, рак фаллопиевой трубы, эмбрион в эмбрионе, фиброму, фибросаркому, фолликулярную лимфому, фолликулярный рак щитовидной железы, рак желчного пузыря, рак желчного пузыря, ганглиоглиому, ганглионейрому, рак желудка, желудочную лимфому, гастроинтестинальный рак, гастроинтестинальную карциноидную опухоль, гастроинтестинальную стромальную опухоль, гастроинтестинальную стромальную опухоль, эмбрионально-клеточную опухоль, герминому, гестационную хориокарциному, гестационную трофобластную опухоль, гигантоклеточную опухоль кости, мультиформную глиобластома, глиому, глиоматоз мозга, опухоль гломуса, глюкагоному, гонадобластома, гранулезоклеточную опухоль, волосатоклеточный лейкоз, рак в области головы и шеи, рак в области головы и шеи, рак сердца, гемоглобинопатии, такие как бета-талассемия и серповидноклеточная болезнь (SCD), гемангиобластома, гемангиоперицитому, гемангиосаркому, гепатологическую злокачественность, гепатоклеточную карциному, печеночно-селезеночную Т-клеточную лимфому, наследуемый синдром рака молочной железы-яичника, лимфому Ходжкина, ходжкинскую лимфому, гипоталамическую глиому, воспалительный рак молочной железы, внутриглазную меланому, островковоклеточную карциному, островковоклеточную опухоль, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, саркому Капоши, саркому Капоши, рак почки, опухоль Клатскина, опухоль Крукенберга, рак гортани, рак гортани, меланому типа злокачественного лентигио, лейкоз, рак губы и ротовой полости, липосаркому, рак легкого, лютеому, лимфангиому, лимфангиосаркому, лимфоэпителиому, лимфоидный лейкоз, лимфому, макроглобулинемию, злокачественную фиброзную гистиоцитому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, злокачественную фиброзную гистиоцитому кости, злокачественную глиому, злокачественную мезотелиому, злокачественную опухоль оболочки периферического нерва, злокачественную рабдоидную опухоль, злокачественную тритон-опухоль, MALT-лимфому (лимфома лимфоидной ткани слизистой оболочки), мантийноклеточную лимфому, тучноклеточный лейкоз, мастоцитоз, средостенную эмбрионально-клеточную опухоль, средостенную опухоль, медуллярный рак щитовидной железы, медуллобластома, медуллобластома, медуллоэпителиому, меланому, меланому, менингиому, карциному из клеток Меркеля, мезотелиому, мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи с клинически неидентифицированной первичным раком, метастатическую уротелиальную карциному, смешанную мюллерову опухоль, моноцитозный лейкоз, рак ротовой полости, слизеобразующую опухоль, синдром множественной эндокринной неоплазии, множественную миелому, множественную миелому, фунгоидную гранулема, фунгоидный микоз, болезнь миелодисплазии, синдромы миелодисплазии, миелоидный лейкоз, миелоидную саркому, миелопролиферативное заболевание, миксому, рак носовой полости, назофарингиальный рак, назофарингиальную карциному, неоплазию, нейриному, нейробластома, нейробластома, нейрофиброму, нейрому, нодулярную меланому, неходжкинскую лимфому, неходжкинскую лимфому, немеланомный рак кожи, немелкоклеточный рак легкого, глазную онкологию, олигоастроцитому, олигодендроглиому, онкоцитому, менингиому оболочки глазного нерва, рак ротовой полости, рак ротовой полости, орофарингеальный рак, остеосаркому, остеосаркому, рак яичника, рак яичника, эпителиальный рак яичника, эмбрионально-клеточную опухоль яичника, низкоклеточную потенциальную опухоль яичника, болезнь Педжета молочной железы, опухоль Панкоста, рак поджелудочной железы, рак поджелудочной железы, папиллярный рак щитовидной железы, папилломатоз, параганглиому, рак придаточных пазух носа, рак паращитовидной железы, рак полового члена, периваскулярную эпителиоидноклеточную опухоль, фарингеальный рак, феохромоцитому, шишковидноклеточную паренхимальную опухоль промежуточной дифференциации, пинеобластома, питуцитому, аденому гипофиза, опухоль

гипофиза, плазматочное новообразование, плевропульмонарную бластоми, полиэмбриому, лимфобластную лимфому из клеток-предшественников Т-лимфоцитов, первичную лимфому центральной нервной системы, первичную эффузионную лимфому, первичный печеночноклеточный рак, первичный рак печени, первичный рак брюшины, примитивную нейроэктодермальную опухоль, рак предстательной железы, псевдомиксому брюшины, ректальный рак, почечноклеточную карциному, карциному дыхательных путей с вовлечением гена NUT на хромосоме 15, ретинобластоми, рабдомиому, рабдомиосаркому, трансформацию Рихтера, крестцово-копчиковую тератому, рак слюнной железы, саркому, шванноматоз, карциному сальной железы, вторичное новообразование, семиноми, серозную опухоль, опухоль из сертоли-лейдиговых клеток, опухоль стромы полового тяжа яичников, синдром Сезари, перстневидноклеточную карциному, рак кожи, опухоль из мелких синих круглых клеток, мелкоклеточную карциному, мелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточную лимфому, рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, соматостатиному, эпителиому мошонки, опухоль позвоночника, опухоль спинного мозга, лимфому маргинальной зоны селезенки, плоскоклеточную карциному, рак желудка, поверхностную распространяющуюся меланому, супратенториальную примитивную нейроэктодермальную опухоль, поверхностную эпителиально-стромальную опухоль, синовиальную саркому, Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз, Т-клеточный крупногранулярный лимфоцитарный лейкоз, Т-клеточный лейкоз, Т-клеточную лимфому, Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, тератому, терминальный лимфатический рак, рак яичка, текотому, рак горла, тимическую карциному, тимому, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, переходно-клеточную карциному, рак мочевого протока, рак уретры, урогенитальное новообразование, саркому матки, увеальную меланому, вагинальный рак, синдром Вернера-Моррисона, веррукозную карциному, глиому зрительного пути, рак вульвы, макроглобулинемию Вальденстрема, опухоль Уортина, опухоль Вильмса или их комбинацию.

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

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

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

В других воплощениях указанный способ предназначен для лечения заболевания, выбранного из лейкоза, такого как острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, миелодисплазия, миелопролиферативные расстройства, острый миелогенный лейкоз (AML), хронический миелогенный лейкоз (CML), мастоцитоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), множественной миеломы (MM), миелодиспластического синдрома (MDS), эпидермоидного рака или гемоглобинопатии, такой как бета-талассемия и серповидноклеточная болезнь (SCD).

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

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

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

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

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

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

В других аспектах соединения по изобретению, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить для лечения любого из описанных заболеваний сами по себе или в комбинации с одним или более другими химиотерапевтическими агентами. Примеры других химиотерапевтических агентов включают, например, абареликс, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, полностью транс-ретиноевую кислоту, алтретамин, анастрозол, триоксид мышьяка, аспарагиназу, азациитидин, бендамустин, бевацизумаб, бексаротен, блеомицин, бортезомби, бортезомиб, бусульфид внутривенный, бусульфид пероральный, калустерон, капецитабид, карбоплатин, кармустин, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клофарабин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, далтепарин натрия, дазатиниб, даунорубицин, децитабин, денилейкин, денилейкин дифитокс, декстразоксан, доцетаксел, доксорубицин, дромостанолон пропионат, экулизумаб, эпирубицин, эрлотиниб, эстрамустин, этопозид фосфат, этопозид, эксеместан, фентанил цитрат, филграстим, флоксуридин, флударабин, фторурацил, фулвестрант, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб, озогамистин, госсерелин ацетат, гистрелин ацетат, ибридумомаб тиуксетан, идарубицин, ифосфамид, иматиниб мезилат, интерферон альфа 2а, ирино-текан, лапатиниб дитозилат, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролид ацетат, левамизол, ломустин, меклоретамин, мегестрол ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксалан, митомицин С, митотан, митоксантрон, надролон фенпропионат, неларабин, нофетумомаб, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, панобиностат, панитумомаб, пегаспаргас, пегфилграстим, пеметрексед динатрий, пентостатин, пипоброман, пликамицин, прокарбазин, квинакрин, расбуриказу, ритуксимиб, руксолитиниб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сунитиниб малеат, тамоксифен, томозоломид, тенипозид, тестолактон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, топотекан, торемифен, тоситумомаб, трастузумаб, третиноин, урацил-иприт, валрубицин, аинбластин, викрестин, винорелбин, воринстат и золедронат, а также любую их комбинацию.

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

В других способах, где заболевание, которое лечат, представляет собой рак или другое пролиферативное заболевание, соединения по изобретению, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить в комбинации с агентами прицельной терапии. Прицельные терапии включают, например, ингибиторы JAK-киназы (например, руксолитиниб), ингибиторы PI3-киназы (включающие PI3K-дельта селективные и широкого спектра ингибиторы PI3K), ингибиторы MEK (киназа митоген-активируемой протеинкиназы), ингибиторы циклинзависимых киназ (например, ингибиторы CDK4/6), ингибиторы BRAF (протоонкоген B-Raf), ингибиторы mTOR (мишень рапамицина у млекопитающих), ингибиторы протеасом (например, бортезомиб, карфилзомиб), ингибиторы HDAC (гистондеацетилаза) (например, панобиностат, вориностат), ингибиторы ДНК-метилтрансферазы, дексаметазон, бром и члены экстрактерминального семейства, ингибиторы BTK (тирозинкиназа Брутона) (например, ибрутиниб, акалабрутиниб), ингибиторы белка BCL2 (В-клеточная лимфома 2) (например, венетоклакс), ингибиторы MCL1 (ассоциированный с миелоидным лейкозом белок 1), ингибиторы PARP (поли(аденозиндифосфат-рибоза)-полимераза), ингибиторы FLT3 (fms-подобная тирозинкиназа 3) и ингибиторы LSD1 (лизин-специфическая деметилаза 1), а также любую их комбинацию.

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

В других способах, где заболевание, которое лечат, представляет собой рак или другое пролифера-

тивное заболевание, соединения по изобретению, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить в комбинации с алкилирующим агентом (например, циклофосфамидом (CY), мелфаланом (MEL) и бендамустином), ингибитором протеасом (например, карфилзомибом), кортикостероидным агентом (например, дексаметазоном (DEX)) или иммуномодулирующим агентом (например, леналидомидом (LEN) или помалидомидом (POM)) или их комбинацией.

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

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

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

Примеры и получения, приведенные ниже, дополнительно иллюстрируют и поясняют примерами соединения по настоящему изобретению и способы получения таких соединений. Следует иметь в виду, что объем настоящего изобретения никоим образом не ограничен объемом нижеследующих примеров и получений. В нижеследующих примерах молекулы с единственным хиральным центром, если не указано иное, существуют в виде рацемической смеси. Молекулы с двумя или более хиральными центрами, если не указано иное, существуют в виде рацемической смеси диастереомеров. Единственные энантиомеры/диастереомеры могут быть получены способами, известными специалистам в данной области.

Соединения по изобретению могут быть получены, например, согласно приведенным ниже схемам.

Схема 1

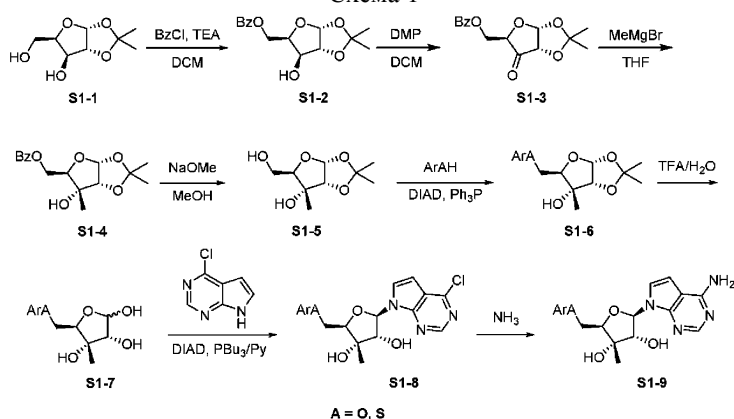
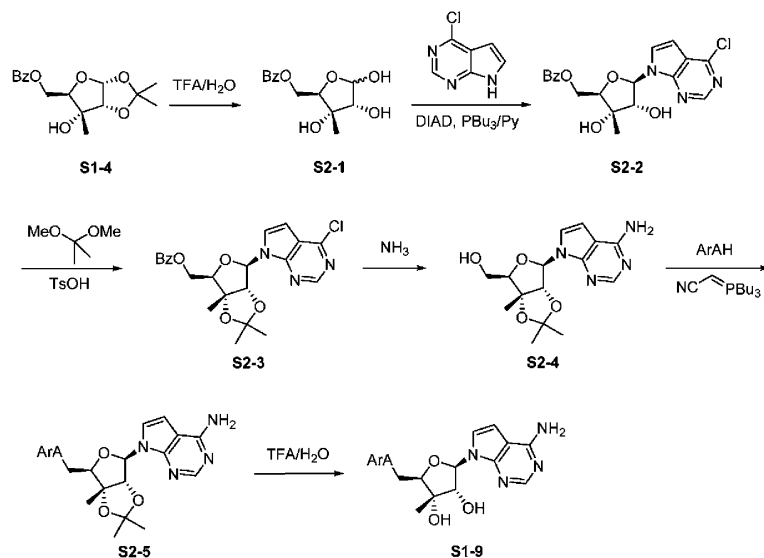
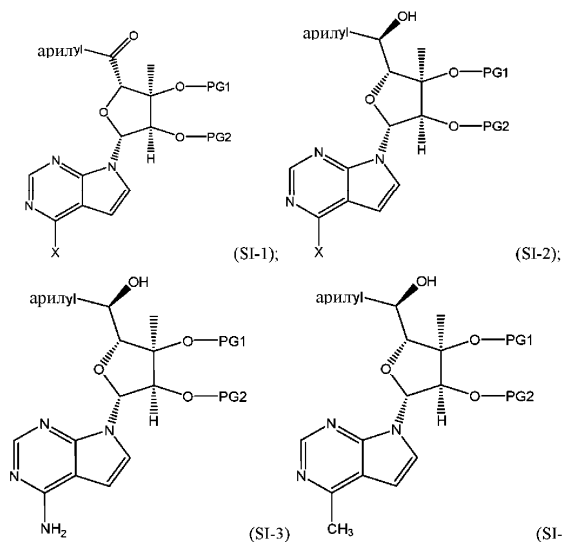


Схема 2



A = O, S

В некоторых аспектах соединения по изобретению включают синтетические промежуточные соединения, полезные в получении других соединений по изобретению. В этом отношении соединения по изобретению включают, например, соединения формулы SI-1, формулы SI-2, формулы SI-3 и формулы SI-4:



где

арил представляет собой замещенный или незамещенный фенил;

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

PG1 представляет собой защитную группу гидроксила;

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

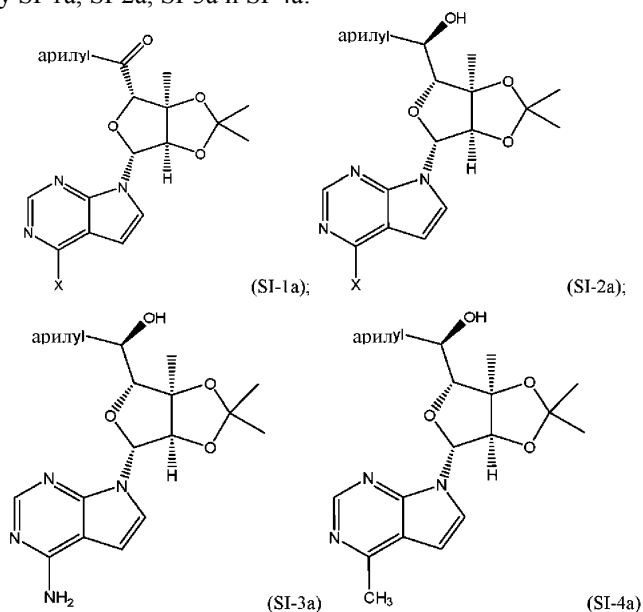
В некоторых воплощениях соединений формул SI-1, SI-2, SI-3 и SI-4 арил представляет собой -4-хлорфенил, 4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил, -3,4-дихлорфенил, -3,4-дифторфенил, -3-фтор-4-хлорфенил, 3-метил-4-хлорфенил, 3-фтор-4-трифторметилфенил, 4-трифторметилфенил, 4-(трифторметокси)фенил, 4-фтор-3-трифторметилфенил,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

В некоторых воплощениях соединений формул SI-1 и SI-2 X представляет собой хлор. В других воплощениях X представляет собой фтор. Еще в других воплощениях X представляет собой бром.

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

В некоторых воплощениях соединений формул SI-1, SI-2, SI-3 и SI-4 каждая из PG1 и PG2 представляет собой защитную группу гидроксила. В других воплощениях PG1 и PG2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют циклическую защитную группу 1,2-дигидроксила. Подходящие защитные группы общеизвестны специалистам в данной области (см., например, Wuts, Peter GM, and Theo-

dora W. Greene. Greene's protective groups in organic synthesis. John Wiley & Sons, 2006). В некоторых воплощениях PG1 и PG2 вместе образуют кеталь. В других воплощениях PG1 и PG2 вместе образуют диалкилацеталь. В некоторых воплощениях PG1 и PG2 вместе образуют ацетонидную защитную группу и соединения имеют формулу SI-1a, SI-2a, SI-3a и SI-4a:



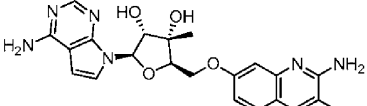
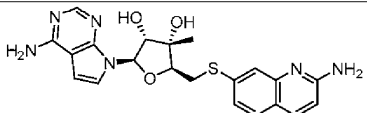
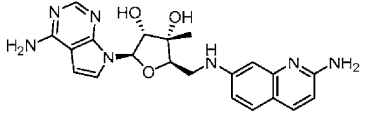
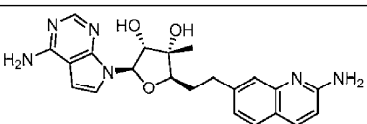
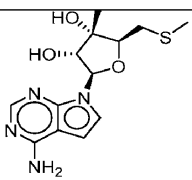
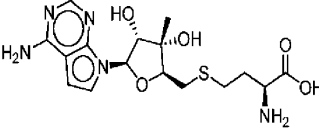
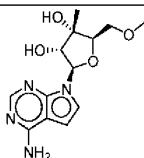
Конкретные воплощения соединений формул SI-1, SI-2, SI-3 и SI-4 описаны в разделе Экспериментальные методики, приведенном ниже.

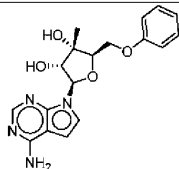
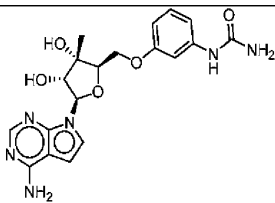
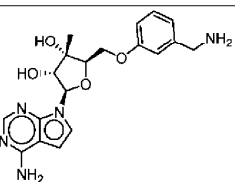
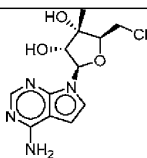
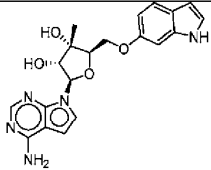
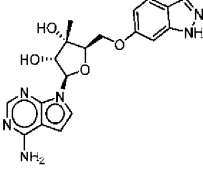
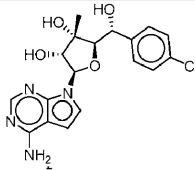
Соединения по изобретению включают, например, соединения, идентифицированные в табл. А.

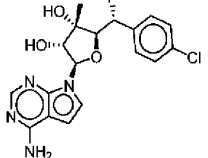
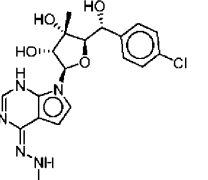
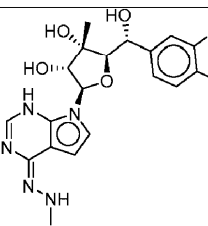
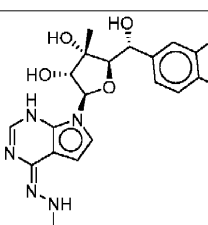
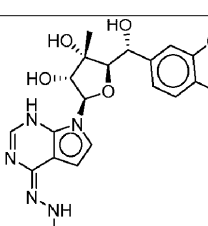
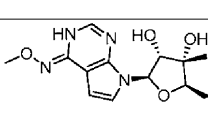
Таблица А

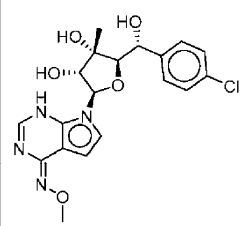
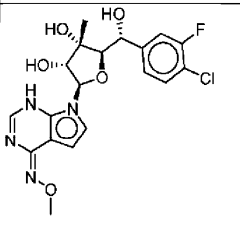
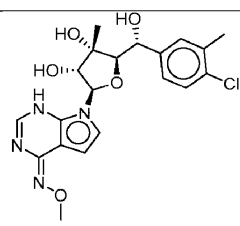
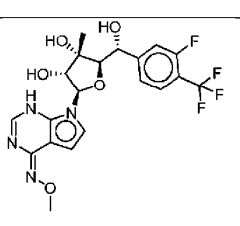
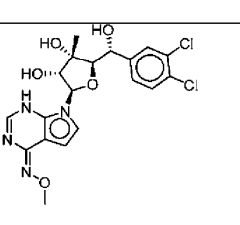
Пр. №	Структуры	М.м.	Название
1		422,445	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(((2-аминохинолин-7-ил)окси)-метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол
2		476,41621	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(((2-аминохинолин-7-ил)окси)-метил)-3-(трифторметил)-тетрагидрофуран-3,4-диол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

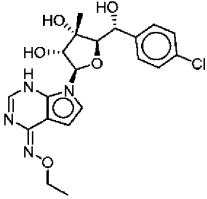
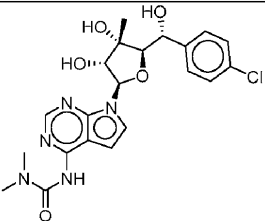
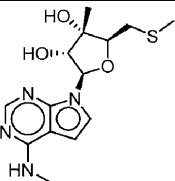
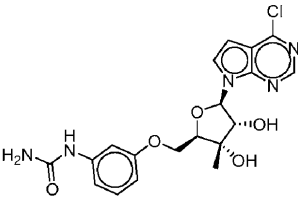
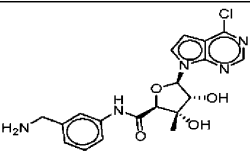
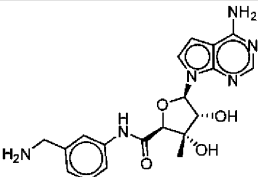
6		440,435	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(((2-аминохиолин-7-ил)окси)-метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол
7		448,483	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-5-винил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(((2-аминохиолин-7-ил)окси)-метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол
8		446,467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

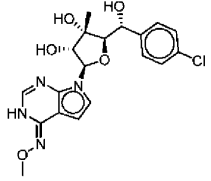
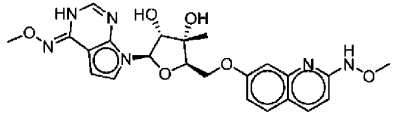
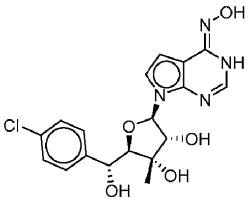
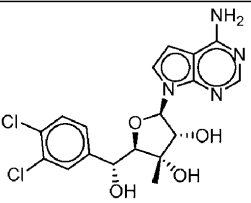
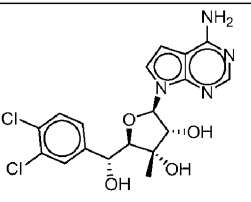
13		440,435	(2R,3S,4R,5R)-2-(((2-амино-3-фторхинолин-7-ил)окси)метил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол
14		438,506	(2S,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(((2-аминохинолин-7-ил)тио)метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол
15		421,461	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(((2-ами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

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

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

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

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

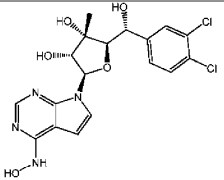
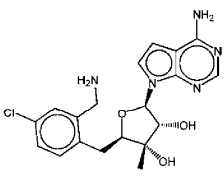
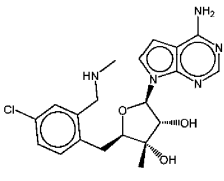
44		420,85	(Z)-7-((2R,3R,4S,5R)-5-((R)-(4-хлорфенил)(гидроксиметил)-3,4-дигидрокси-4-метил-тетрагидрофуран-2-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-она О-метил-оксим
45		482,49	(Z)-7-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(((2-(метоксиамино)хинолин-7-ил)окси)метил)-4-метил-тетрагидрофуран-2-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-она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

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

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

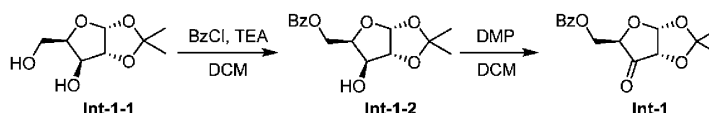
62		423,39	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-гидрокси(4-(трифторметил)фенил)метил)-3-метил-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
63		442,37	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((R)-(4-фтор-3-(трифторметил)-фенил)-(гидрокси)метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол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

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

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

Экспериментальные методики Синтез промежуточных соединений

Синтез Int-1.



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

В смесь соединения Int-1-1 (40,00 г, 210,31 ммоль, 1 экв.) в DCM (дихлорметан) (400 мл) по каплям добавляли TEA (триэтиламин) (63,84 г, 630,94 ммоль, 3 экв.) при 0°C в атмосфере N₂. В эту смесь по каплям добавляли BzCl (32,52 г, 231,34 ммоль, 26,88 мл, 1,1 экв.) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч в атмосфере N₂. Смесь объединяли с другой реакционной смесью с 10 г Int-1-1. Объединенную смесь гасили водой (600 мл). Органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали DCM (300 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (400 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 2/1) с получением соединения 2 (67,00 г, 227,66 ммоль, выход 86,60%) в виде желтого твердого вещества.

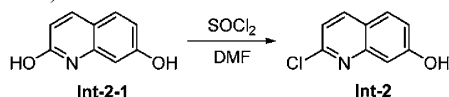
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.12-7.95 (m, 2H), 7.66-7.53 (m, 1H), 7.51-7.41 (m, 2H), 5.97 (d, J=3,7 Гц, 1H), 4.87-4.75 (m, 1H), 4.60 (d, J=3,5 Гц, 1H), 4.47-4.35 (m, 2H), 4.19 (dd, J=2.2, 4,0 Гц, 1H), 3.27 (d, J=4,0 Гц, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

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

Две партии параллельно: В смесь соединения Int-1-2 (10,00 г, 33,98 ммоль, 1 экв.) в DCM (100 мл) добавляли DMP (43,24 г, 101,94 ммоль, 3 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 15°C в течение 4 ч. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали. Остаток разбавляли EtOAc (500 мл), и смесь фильтровали. Остаток разбавляли насыщенным NaHCO₃ (300 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (200 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (300 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 3/1) с получением Int-1 (17,00 г, 58,16 ммоль, выход 85,59%) в виде белого твердого вещества.

¹ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.00-7.91 (m, 2H), 7.65-7.53 (m, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 6.15 (d, J=4,4 Гц, 1H), 4.78-4.67 (m, 2H), 4.54-4.41 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.44 (s, 3H)

Синтез 2-хлорхинолин-7-ола (Int-2).

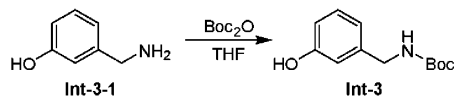


В смесь хинолин-2,7-диола (Int-2-1, 5,00 г, 31,03 ммоль, 1 экв.) в DMF (50 мл) добавляли по каплям тионилхлорид (14,76 г, 124,10 ммоль, 4 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин и затем перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали до остатка. Остаток раз-

бавляли насыщенным раствором NaHCO_3 (100 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (30 мл $\times$ 4). Объединенные органические слои промывали рассолом (40 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 3/1) с получением соединения Int-2 (5,30 г, 29,51 ммоль, выход 95,11%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 8.03 (d, J =8,4 Гц, 1H), 7.73 (d, J =8,8 Гц, 1H), 7.34 (d, J =2,3 Гц, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20 (dd, J =2.5, 8,9 Гц, 1H), 5.45 (s, 1H).

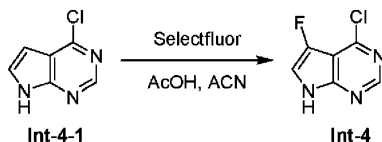
Синтез Int-3.



В смесь соединения Int-3-1 (200 мг, 1,62 ммоль, 1 экв.) в THF (тетрагидрофуран) (6 мл) добавляли Boc_2O (425,32 мг, 1,95 ммоль, 447,71 мкл, 1,2 экв.) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. ЖХ/МС (жидкостная хроматография/масс-спектрометрия) показала, что соединение Int-3-1 израсходовано, и что наблюдался желаемый МС (масс-спектр). Реакцию гасили насыщенным раствором NaHCO_3 (10 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 1/1) с получением соединения Int-3 (180 мг, 789,36 мкмоль, выход 48,61%, чистота согласно ЖХ/МС 97,91%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 7.20 (t, J =7,8 Гц, 1H), 6.91-6.69 (m, 3H), 4.81 (s, 1H), 4.28 (br d, J =5,5 Гц, 2H), 1.47 (s, 9H).

Синтез Int-4.

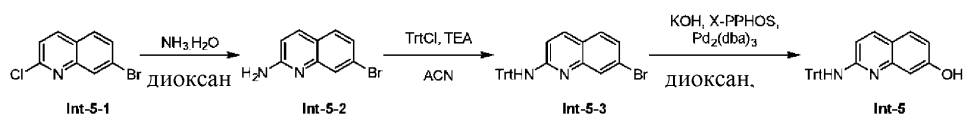


Смесь соединения Int-4-1 (14,5 г, 94,42 ммоль, 1 экв.) и Selectfluor (электрофильный фторирующий агент) (50,17 г, 141,63 ммоль, 1,5 экв.) добавляли ACN (ацетонитрил) (725 мл), AcOH (152,25 г, 2,54 моль, 145 мл, 26,85 экв.) и дегазировали и продували N_2 3 раза, и затем смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . ЖХ/МС показала отсутствие соединения Int-4-1. Несколько новых пиков показано на ЖХ/МС, и обнаружено 45% целевого соединения. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли толуолом (200 мл) и дважды концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 30/1 до 8/1) с получением соединения Int-4 (10 г, 54,46 ммоль, выход 57,68%, чистота согласно ЖХ/МС 93,43%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ мл $^{-1}$ 12.49 (br s, 1H) 8.55-8.67 (m, 1H) 7.71 (t, J =2.63 Гц, 1H);

ЖХ/МС: ($\text{M}+\text{H}^+$): 171,9.

Синтез Int-5.



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

В раствор соединения Int-5-1 (6 г, 24,74 ммоль, 1 экв.) в $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (80 мл) и диоксане (80 мл) перемешивали при 120°C в течение 6 ч (50 фунт/кв.дюйм). ТСХ (тонкослойная хроматография) показала, что соединение Int-1-1 осталось и что образовалось одно новое пятно. Реакционная смесь была чистой согласно ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 5:1, R_f = 0,08). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли H_2O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 50:1 до 1:1). Соединение Int-5-2 (3,25 г, 14,29 ммоль, выход 57,77%, чистота 98,11%) было получено в виде желтого твердого вещества.

ЖХ/МС: ($\text{M}+\text{H}^+$): 223,0; ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) R_f = 0,08.

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

В раствор соединения Int-5-2 (0,2 г, 896,58 мкмоль, 1 экв.) в ACN (10 мл) добавляли TEA (181,45 мг, 1,79 ммоль, 249,59 мкл, 2 экв.) и TrtCl (третилхлорид) (299,93 мг, 1,08 ммоль, 1,2 экв.) при 25°C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 0,5 ч. ТСХ показала, что соединение Int-5-2 осталось, и что образовалось одно новое пятно (петролейный эфир:этилацетат = 3:1, R_f = 0,68). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли H_2O (15 мл) и экстрагировали DCM (10 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл $\times$ 2), сушили над

Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 5:1) и на основе ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 3:1, R_f = 0,68). Соединение Int-5-3 (2 г, 3,45 ммоль, выход 76,90%, чистота 80,22%) было получено в виде белого твердого вещества. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) R_f = 0,68; ЖХ/МС: (M+H⁺): 467,0. Чистота согласно ЖХ/МС 80,22%;

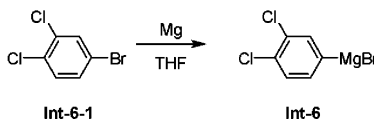
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7.69 (s, 1H), 7.39 (d, J=9,04 Гц, 1H), 7.13-7.35 (m, 15 H), 6.46 (s, 1H), 6.15 (d, J=9,04 Гц, 1H).

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

В раствор соединения Int-5-3 (0,6 г, 1,29 ммоль, 1 экв.) в диоксане (3 мл) и H₂O (3 мл) добавляли КОН (289,36 мг, 5,16 ммоль, 4 экв.), X-PPHOS (5-бром-4-хлор-3-индолилфенилфосфонат, соль с паратолуидином) (95,48 мг, 193,39 мкмоль, 0,15 экв.) и Pd₂(dba)₃ (трис(дибензилиденацетон)дипалладий) (118,06 мг, 128,93 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N₂ при 25°C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. ЖХ/МС показала, что соединения Int-5-3 не осталось. Один главный пик был показан на ЖХ/МС, и было обнаружено целевое соединение. Реакционную смесь фильтровали и раствор концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали DCM (15 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл × 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 1:1, 5% TEA) и на основе ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:1, R_f = 0,21, 5% TEA). Соединение Int-5 (0,23 г, неочищенное) было получено в виде желтого твердого вещества. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:1, 5% TEA) R_f = 0,21;

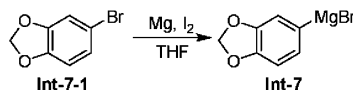
ЖХ/МС: (M+H⁺): 403,1.

Синтез Int-6.



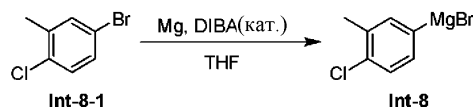
В раствор Mg (979,09 мг, 40,28 ммоль, 1,3 экв.) добавляли соединение Int-6-1 (7 г, 30,99 ммоль, 1 экв.) в THF (26 мл) при 40°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 40°C в течение 0,5 ч. Mg израсходовался. Соединение Int-6 (7,75 г, неочищенное) в THF (26 мл) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки в виде желтой жидкости.

Синтез Int-7.



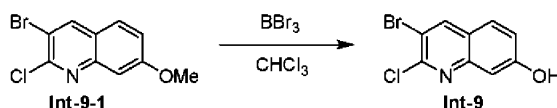
В смесь Mg (362,73 мг, 14,92 ммоль, 1,5 экв.) и I₂ (252,52 мг, 994,94 мкмоль, 200,42 мкл, 0,1 экв.) добавляли соединение Int-7-1 (2 г, 9,95 ммоль, 1,19 мл, 1 экв.) в THF (20 мл) при 25°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Mg израсходовался. Соединение Int-7 (2,24 г, неочищенное) в THF (20 мл) было получено в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии.

Синтез Int-8.



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

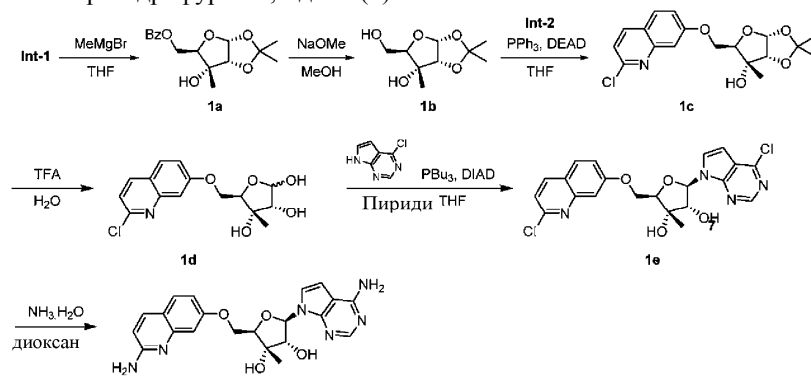
Синтез Int-9.



В раствор 3-бром-2-хлор-7-метокси-хинолина (Int-9-1, WO2017/032840 A1) (640. мг, 2,35 ммоль) в хлороформе (70 мл) добавляли трибромид бора (4,4 мл, 46,97 ммоль) при 0°C и эту реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. ТСХ (PE:EA = 1:1, R_f = 0,5) и ЖХ/МС показала, что осталось

12% SM (исходное вещество). Реакционную смесь медленно гасили MeOH при 0°C, добавляли EA и доводили до pH 8 водным NaHCO₃. Органическую фазу отделяли и промывали рассолом. Органическую фазу концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (РЕ (петролейный эфир):EA (этилацетат) = от 2:1 до РЕ:EA = 1:1) с получением 3-бром-2-хлор-хинолин-7-ола (Int-9) (339 мг, 1,2852 ммоль, выход 54,727%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС M+H⁺: 258/260,1/262.

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



Пр. 1

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

В смесь Int-1 (17,00 г, 58,16 ммоль, 1 экв.) в THF (200 мл) по каплям добавляли MeMgBr (3 M, 58,16 мл, 3 экв.) при -78°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч в атмосфере N₂. Объединенную смесь гасили насыщенным NH₄Cl (200 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 15/1 до 5/1) с получением соединения 1a в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8.13-8.01 (m, 2H), 7.64-7.51 (m, 1H), 7.48-7.38 (m, 2H), 5.83 (d, J=4.0 Гц, 1H), 4.57 (dd, J=3.1, 11,9 Гц, 1H), 4.38 (dd, J=8.2, 11,9 Гц, 1H), 4.21-4.06 (m, 2H), 2.71 (s, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).

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

Смесь соединения 1a (2,30 г, 7,46 ммоль, 1 экв.) и MeONa (806,00 мг, 14,92 ммоль, 2 экв.) в MeOH (20 мл) перемешивали при 15°C в течение 0,5 ч. Смесь гасили твердым NH₄Cl (4 г) и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 1/3) с получением соединения 1b (1,30 г, 6,37 ммоль, выход 85,34%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 5.80 (d, J=4.0 Гц, 1H), 4.13 (d, J=3.7 Гц, 1H), 3.96-3.71 (m, 3H), 2.67 (s, 1H), 1.81-1.69 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).

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

Смесь PPh₃ (трифенилфосфин) (3,50 г, 13,35 ммоль, 3 экв.) и DEAD (диэтилазодикарбоксилат) (1,55 г, 8,90 ммоль, 1,62 мл, 2 экв.) в THF (15 мл) перемешивали при 20°C в течение 30 мин в атмосфере N₂. В эту смесь добавляли 2-хлорхинолин-7-ол (Int-2, 799,51 мг, 4,45 ммоль, 1 экв.), затем добавляли соединение 1b (1,00 г, 4,90 ммоль, 1,1 экв.) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 3:1) с получением соединения 1c (1,4 г, неочищенное) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС: (M+H⁺): 366,1.

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

Смесь соединения 1c (900 мг, 2,46 ммоль, 1 экв.) в TFA (трифторуксусная кислота) (10 мл) и H₂O (1 мл) перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали, и остаток растворяли в EtOAc (15 мл). Насыщенный раствор NaHCO₃ (30 мл) добавляли в смесь, и органический слой отделяли. Смесь экстрагировали EtOAc (15 мл × 4). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 3/1 до 0/1) с получением соединения 1d (280 мг, 845,67 мкмоль, выход 34,37%, чистота 98,38%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 8.26 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7.88 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.45-7.25 (m, 3H),

5.39-5.20 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.40 (dd, $J=3.4, 5.6$ Гц, 1H), 4.35-4.07 (m, 3H), 3.86 (d, $J=4.4$ Гц, 1H), 3.68 (d, $J=3.5$ Гц, 1H), 1.37 (d, $J=17.5$ Гц, 3H).

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

В смесь 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (127,29 мг, 828,87 мкмоль, 1 экв.) в THF (10 мл) добавляли пиридин (65,56 мг, 828,87 мкмоль, 66,90 мкл, 1 экв.) при 25°C. Добавляли DIAD (диизопропилазодикарбоксилат) (335,21 мг, 1,66 ммоль, 322,32 мкл, 2 экв.), затем добавляли трибутилфосфан (335,39 мг, 1,66 ммоль, 409,01 мкл, 2 экв.) при 25°C в атмосфере N₂. Добавляли соединение 1d при 25°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Смесь концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл). В смесь добавляли воду (100 мл). Органический слой отделяли. Смесь экстрагировали EtOAc (50 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 1/3) с получением соединения 1e (130 мг, неочищенное) в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС: (M+H⁺): 462,9.

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

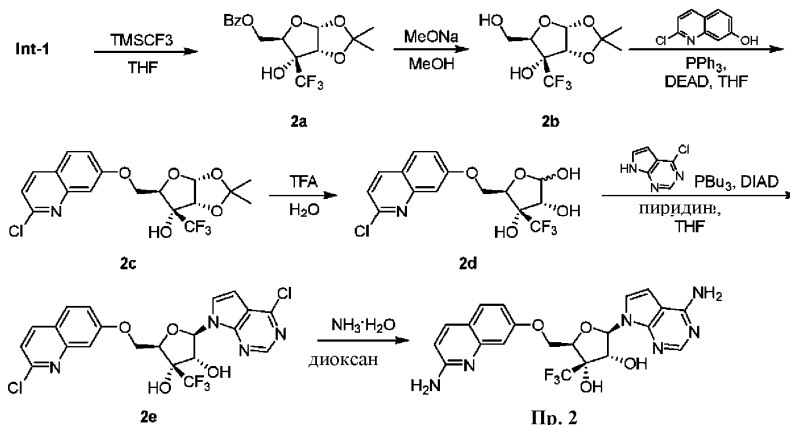
Смесь соединения 1e (80 мг, 173,42 мкмоль, 1 экв.) и NH₃·H₂O (36,40 г, 259,66 ммоль, 40,00 мл, 1497,27 экв.) в диоксане (2 мл) перемешивали при 145°C в течение 48 ч. Смесь концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) ([вода(10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 20-50%) с получением соединения 1 (9,13 мг, 21,33 мкмоль, выход 12,30%, чистота 98,71%) в виде светло-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР(400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8.07 (s, 1H), 7.80 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.55 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.41 (d, $J=3.7$ Гц, 1H), 7.04-6.92 (m, 3H), 6.87 (dd, $J=2.4, 8.7$ Гц, 1H), 6.64-6.57 (m, 2H), 6.33 (s, 2H), 6.17 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 5.37 (d, $J=7.2$ Гц, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.42 (t, $J=7.5$ Гц, 1H), 4.27-4.13 (m, 3H), 1.30 (s, 3H);

¹H ЯМР(400 МГц, DMSO-d₆ + D₂O) δ = 8.07 (s, 1H), 7.81 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.56 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.40 (d, $J=3.8$ Гц, 1H), 6.99-6.84 (m, 2H), 6.67-6.57 (m, 2H), 6.17 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 4.42 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 4.24-4.12 (m, 3H), 1.30 (s, 3H).

ЖХ/МС: (M+H⁺): 423,1.

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



Пр. 2

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

Смесь соединения Int-1 (4,00 г, 13,69 ммоль, 1 экв.) в THF (40 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, затем смесь охлаждали до 0°C, и затем в смесь добавляли TMSCF₃ (трифторметилтриметилсилан) (4,09 г, 28,74 ммоль, 2,1 экв.), TBAF (фторид тетрабутиламмония) (1 M, 13,69 мл, 1 экв.), затем смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч в атмосфере N₂. ТСХ показала, что соединение Int-1 израсходовалось полностью, и что образовались новые пятна. Реакционная смесь была чистой согласно ТСХ. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (10 мл), экстрагировали EtOAc (10 мл × 2), и затем органическую фазу концентрировали в вакууме. Соединение 2a (4 г, неочищенное) было получено в виде желтого масла. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 3:1)

R_f = 0,29.

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

В раствор соединения 2a (4,00 г, 11,04 ммоль, 1 экв.) в MeOH (20 мл) добавляли NaOMe (1,19 г, 22,08 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. ТСХ показала, что соединение 2a

израсходовалось полностью, и что образовались новые пятна. Реакционная смесь была чистой согласно ТСХ. Реакцию гасили NH_4Cl (20 г) и фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 4/1 до 0:1). Соединение 2b (2,6 г, неочищенное) было получено в виде белого твердого вещества. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 3:1)

$R_f = 0,07$.

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

Смесь PPh_3 (5,28 г, 20,14 ммоль, 2 экв.) в THF (20 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, затем смесь охлаждали до 0°C и затем в смесь добавляли DEAD (3,51 г, 20,14 ммоль, 3,66 мл, 2 экв.), перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавляли соединение 2b (2,6 г, 10,07 ммоль, 1 экв.) и 2-хлорхинолин-7-ол (2,17 г, 12,08 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C . Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . ЖХ/МС показала, что соединение 2b израсходовалось полностью, и что был обнаружен один главный пик с желаемой массой. ТСХ показала, что соединение 2b израсходовалось полностью, и что образовались новые пятна. Реакционная смесь была чистой согласно ТСХ. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 4/1 до 1:1). Соединение 2c (1,5 г, неочищенное) было получено в виде желтого масла.

ЖХ/МС: ($\text{M}+\text{H}^+$): 420,0;

ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) $R_f = 0,36$.

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

К соединению 2c (1,50 г, 3,57 ммоль, 1 экв.) добавляли TFA (452,71 мг, 3,57 ммоль, 293,97 мкл, чистота 90%, 1 экв.), и смесь перемешивали при 25°C в течение 20 мин. ТСХ показала, что соединение 2c израсходовалось полностью, и что образовались новые пятна. Реакционная смесь была чистой согласно ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO_3 (30 мл) и затем экстрагировали EtOAc (10 мл $\times$ 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт соединения 2d (1 г, неочищенное) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки в виде желтого масла. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:1) $R_f = 0,24$.

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

В раствор 4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (161,77 мг, 1,05 ммоль, 1 экв.) в THF (10 мл) добавляли пиридин (83,33 мг, 1,05 ммоль, 85,03 мкл, 1 экв.), DIAD (426,02 мг, 2,11 ммоль, 409,64 мкл, 2 экв.), трибутилфосфан (426,26 мг, 2,11 ммоль, 519,83 мкл, 2 экв.), соединение 2d (400 мг, 1,05 ммоль, 1 экв.), все сразу. Эту смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . ЖХ/МС показала, что соединение 2d израсходовалось полностью, и что был обнаружен один главный пик с желаемой массой.

Смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в H_2O (10 мл) и затем экстрагировали EtOAc (10 мл $\times$ 3), и органическую фазу концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 4:1). Соединение 2e (300 мг, неочищенное) было получено в виде белого твердого вещества. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:1) $R_f = 0,58$.

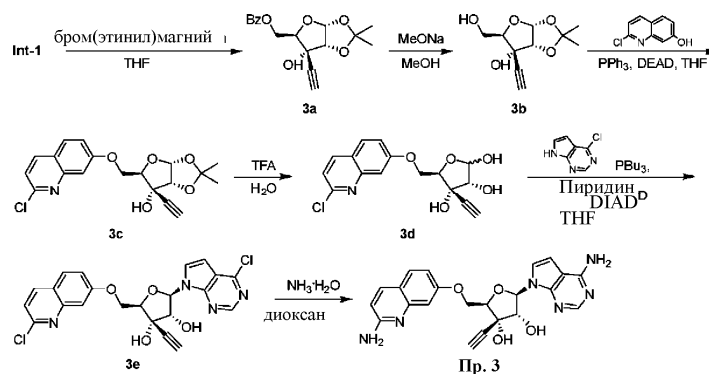
Стадия 6. Получение (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(((2-аминохинолин-7-ил)окси)метил)-3-(трифторметил)тетрагидрофуран-3,4-диола (2)

В раствор соединения 2e (300 мг, 582,22 мкмоль, 1 экв.) в диоксане (3 мл) добавляли $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (19,98 г, 142,50 ммоль, 21,95 мл, чистота 25%, 244,75 экв.) и эту смесь перемешивали при 145°C в течение 12 ч. ЖХ/МС показала, что соединение 2e израсходовалось полностью, и что был обнаружен один главный пик с желаемым МС. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (основные условия, ВЭЖХ: колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 $\times$ 30 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)-ACN]; В%: 10%-40%, 10 мин). Соединение 3 (15,73 мг, 32,58 мкмоль, выход 5,60%, и чистота согласно ЖХ/МС 98,67%) было получено в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.08 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7.52 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7.44 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7.08 (br s, 2H), 6.86 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6.82-6.76 (m, 2H), 6.65 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6.59 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6.35 (s, 2H), 6.21 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6.15 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 4.99 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 4.41-4.25 (m, 3H);

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ = 8.05 (s, 1H), (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7.51 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7.41 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6.84 (d, J = 2,2 Гц, 1H), (dd, J = 2,5, 8,7 Гц, 1H), 6.63 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.58 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6.12 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4.97 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 4.39-4.22 (m, 3H); ЖХ/МС: ($\text{M}+\text{H}^+$): 477,1; чистота согласно ВЭЖХ: 100,0%.

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



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

Смесь соединения Int-1 (4,00 г, 13,69 ммоль, 1 экв.) в THF (40 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, затем смесь охлаждали до 0°C, и затем в смесь добавляли бром(этинил)магний (0,5 М, 41,06 мл, 1,5 экв.), затем смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч в атмосфере N₂. ТСХ показала, что соединение Int-1 израсходовалось полностью, и что образовалось одно новое пятно. Реакционная смесь была чистой согласно ТСХ. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (4 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл × 3). Органическую фазу концентрировали в вакууме. Соединение 3a (4 г, неочищенное) было получено в виде желтого масла. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 2:1) R_f = 0,43.

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

В раствор соединения 3a (4,00 г, 12,57 ммоль, 1 экв.) в MeOH (30 мл) добавляли NaOMe (1,36 г, 25,13 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. ТСХ показала, что Соединение 3a израсходовалось полностью и что образовались новые пятна. Реакционная смесь была чистой согласно ТСХ. Реакционную смесь гасили NH₄Cl (20 г) и затем фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме при 25°C. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 4/1 до 1:1). Соединение 3b (2,6 г, неочищенное) было получено в виде белого твердого вещества. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:1) R_f = 0,24.

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

Смесь PPh₃ (6,37 г, 24,27 ммоль, 2 экв.) в THF (20 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, затем смесь охлаждали до 0°C, и затем в смесь добавляли DEAD (4,23 г, 24,27 ммоль, 4,41 мл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем в смесь добавляли 2-хлорхинолин-7-ол (2,62 г, 14,56 ммоль, 1,2 экв.), затем в смесь добавляли соединение 3b (2,60 г, 12,14 ммоль, 1 экв.) при 0°C, затем смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. ТСХ показала, что соединение 3b израсходовалось полностью, и что образовались новые пятна. Реакционная смесь была чистой согласно ТСХ. Реакционную смесь концентрировали в вакууме при 25°C. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 4/1 до 4:1). Соединение 3c (2,4 г, неочищенное) было получено в виде белого твердого вещества. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) R_f = 0,62.

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

В раствор соединения 3c (2,40 г, 6,39 ммоль, 1 экв.) добавляли TFA (809,08 мг, 6,39 ммоль, 525,38 мкл, чистота 90%, 1 экв.), и эту смесь перемешивали при 25°C в течение 20 мин. ТСХ показала, что соединение 3c израсходовалось полностью, и что образовались новые пятна. Реакционная смесь была чистой согласно ТСХ. Реакцию гасили насыщенным NaHCO₃ (30 мл) и затем экстрагировали EtOAc (10 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт соединения 3d (1,9 г, неочищенное) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки в виде желтого масла. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:1) R_f = 0,24.

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

В раствор 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (182,96 мг, 1,19 ммоль, 1 экв.) в THF (10 мл) добавляли пиридин (94,24 мг, 1,19 ммоль, 96,16 мкл, 1 экв.), DIAD (481,83 мг, 2,38 ммоль, 463,29 мкл, 2 экв.), трибутилфосфан (482,09 мг, 2,38 ммоль, 587,91 мкл, 2 экв.), соединение 3d (400 мг, 1,19 ммоль, 1 экв.), все сразу, и эту смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. ЖХ/МС показала, что соединение 3d израсходовалось полностью, и что был обнаружен один главный пик с желаемым МС. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в H₂O (10 мл), затем экстрагировали EtOAc (10 мл × 3) и органическую фазу концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией

(SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 4/1). Соединение 3е (300 мг, неочищенное) было получено в виде белого твердого вещества. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 2:1) R_f = 0,12;

ЖХ/МС: (M+H⁺): 473,0.

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

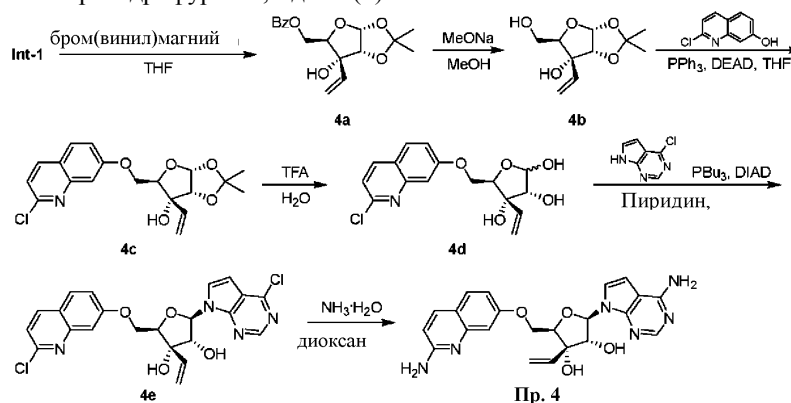
В раствор соединения 3е (300 мг, 636,55 мкмоль, 1 экв.) в диоксане (3 мл) добавляли NH₃·H₂O (5,46 г, 155,80 ммоль, 6 мл, 244,75 экв.). Смесь перемешивали при 145°C в течение 12 ч. ЖХ/МС показала, что Соединение 3е израсходовалось полностью, и что был обнаружен один главный пик с желаемым МС. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (HCl условия, колонка: Luna C18 100 × 30, 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 1-20%, 10 мин). Соединение 3 (3,32 мг, 6,30 мкмоль, выход 0,99%, чистота согласно ЖХ/МС 95,96%, 2HCl) было получено в виде белой смолы.

¹H ЯМР(400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8.42 (s, 1H), 8.28 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.86 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7.70 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23-7.16 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.03(d, J = 3,5 Гц, 1H), 6.92(d, J = 9,5 Гц, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.15 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 4.72 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 4.42-4.35 (m, 2H), 3.61 (s, 1H);

¹H ЯМР(400 МГц, DMSO-d₆ + D₂O) δ = 8.37 (s, 1H), 8.28 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.85 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7.67 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7.21-7.16 (m, 2H), 6.98 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.89 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6.15 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 4.70 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 4.41-4.35 (m, 3H);

ЖХ/МС: (M+H⁺): 433,0; чистота согласно ВЭЖХ: 100,0%.

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



Стадия 1. Получение ((3aR,5R,6R,6aR)-6-гидрокси-2,2-диметил-6-винилтетрагидрофурано[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метилбензоата (4a)

Смесь соединения Int-1 (3,00 г, 10,26 ммоль, 1 экв.) в THF (20 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, затем смесь охлаждали до -78°C, и затем в смесь добавляли бром(винил)магний (1 М, 20,53 мл, 2 экв.), затем смесь перемешивали при -78°C в течение 3 ч в атмосфере N₂. ЖХ/МС показала, что соединение Int-1 израсходовалось полностью, и что был обнаружен один главный пик с желаемой массой. Реакцию гасили насыщенным водным NH₄Cl (10 мл) и затем экстрагировали EtOAc (10 мл × 3) и органическую фазу концентрировали в вакууме. Очистку не проводили. Соединение 4а (3,29 г, неочищенное) было получено в виде желтого твердого вещества.

ЖХ/МС: (M+H⁺): 319,1.

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

В раствор соединения 4а (3,29 г, 10,27 ммоль, 1 экв.) в MeOH (30 мл) добавляли NaOMe (1,11 г, 20,54 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. ТСХ показала, что соединение 4а израсходовалось полностью, и что образовались новые пятна. Реакционная смесь была чистой согласно ТСХ. Реакцию гасили NH₄Cl (20 г) и фильтровали, фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат = от 5/1 до 1/1). Соединение 4b (1,9 г, неочищенное) было получено в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ = 5.85 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 5.81-5.71 (m, 1H), 5.53 (dd, J = 1,2, 17,2 Гц, 1H), 5.30 (dd, J = 1,1, 11,0 Гц, 1H), 4.23 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 4.00 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 3.69 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.37 (s, 2H), 1.40-1.33 (m, 1H).

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

Смесь PPh₃ (4,65 г, 17,74 ммоль, 2 экв.) в THF (20 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, затем смесь охлаждали до 0°C и затем в смесь добавляли DEAD (3,09 г, 17,74 ммоль, 3,22 мл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем в смесь добавляли 2-хлорхинолин-7-ол (1,91 г, 10,64 ммоль, 1,2 экв.), затем в смесь добавляли соединение 4b (1,92 г, 8,87 ммоль, 1 экв.) при 0°C, затем смесь

перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. ЖХ/МС показала, что соединение 4b израсходовалось полностью, и что был обнаружен один главный пик с желаемым МС. Реакционную смесь концентрировали в вакууме при 25°C. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 4/1 до 4:1). Соединение 4с (1,2 г, неочищенное) было получено в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8.01 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7.73-7.64 (m, 1H), 7.33 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7.27 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 5.95 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 5.87-5.76 (m, 1H), 5.70-5.58 (m, 1H), 5.38 (dd, J = 1.4, 10,9 Гц, 1H), 4.36-4.31 (m, 1H), 4.29 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 4.17 (dd, J = 1.9, 10,7 Гц, 1H), 4.10-4.06 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.40 (s, 3H);

ЖХ/МС: (M+H⁺): 378,1.

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

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

ЖХ/МС: (M+H⁺): 338,2.

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

В раствор 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (136,40 мг, 888,22 мкмоль, 1 экв.) в THF (10 мл) добавляли пиридин (70,26 мг, 888,22 мкмоль, 71,69 мкл, 1 экв.), DIAD (359,21 мг, 1,78 ммоль, 345,39 мкл, 2 экв.), трибутилфосфан (359,40 мг, 1,78 ммоль, 438,30 мкл, 2 экв.), соединение 4d (300 мг, 888,22 мкмоль, 1 экв.), все сразу и эту смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. ЖХ/МС показала, что соединение 4d израсходовалось полностью, и что был обнаружен один главный пик с желаемым МС. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в H₂O (10 мл) и затем экстрагировали EtOAc (10 мл × 3), и органическую фазу концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат = 3:1). Соединение 4e (400 мг, неочищенное) было получено в виде желтого масла. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) R_f = 0,37;

ЖХ/МС: (M+H⁺): 473,0.

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

В раствор соединения 4e (20 мг, 42,26 мкмоль, 1 экв.) в диоксане (3 мл) добавляли NH₃·H₂O (5,46 г, 38,95 ммоль, 6 мл, 25%, 921,74 экв.). Смесь перемешивали при 145°C в течение 12 ч. ЖХ/МС показала, что соединение 4e израсходовалось полностью, и что был обнаружен один главный пик с желаемым МС. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (основные условия; колонка: YMC-Actus Triart C18 100 × 30 мм 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 15%-35%, 12 мин). Соединение 4 было получено как партия 1 (2,7 мг, 98,93%) и партия 2 (9,29 мг, 95%) в виде белого твердого вещества. (Партия 1)

¹H ЯМР(400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8.07 (s, 1H), 7.80 (brd, J = 8.7 Гц, 1H), 7.55 (br d, J = 8,6 Гц, 1H), 7.44 (br d, J = 3,4 Гц, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.93-6.82 (m, 2H), 6.64-6.55 (m, 2H), 6.34 (br s, 2H), 6.25 (br d, J = 8,1 Гц, 1H), 6.01 (brdd, J = 10.6, 17,0 Гц, 1H), 5.61-5.46 (m, 2H), 5.28 (br d, J = 11,1 Гц, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.70 (br t, J = 7,5 Гц, 1H), 4.20-4.09 (m, 3H); (Партия 1)

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆ + D₂O) δ = 8.06 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.57 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7.42 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6.91-6.86 (m, 2H), 6.63-6.58 (m, 2H), 6.24 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 5.99 (dd, J = 10.9, 17,1 Гц, 1H), 5.54 (dd, J = 1.7, 17.1 Гц, 1H), 5.30-5.25 (m, 1H), 4.70 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4.18 -4.16 (m, 1H), 4.14-4.08 (m, 1H); (Партия 1)

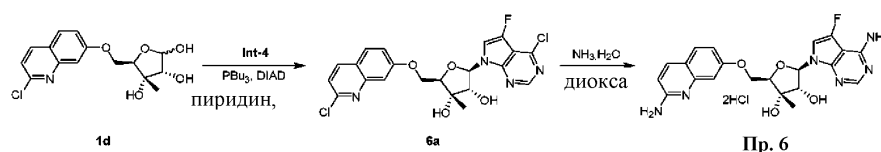
ЖХ/МС: (M+H⁺): 435,1; (Партия 1) чистота согласно ВЭЖХ: 100,0%; (Партия 2)

¹H ЯМР(400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8.07 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7.55 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7.44 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.94-6.82 (m, 2H), 6.66-6.55 (m, 2H), 6.33 (s, 2H), 6.25 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6.01 (dd, J = 10.7, 17,3 Гц, 1H), 5.60-5.46 (m, 2H), 5.28 (br d, J = 12,2 Гц, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.70 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 4.21-4.13 (m, 3H), 4.13-4.08 (m, 1H); (Партия 2)

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆ + D₂O) δ = 8.06 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7.57 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7.43 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.93-6.83 (m, 2H), 6.64-6.56 (m, 2H), 6.24 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 5.99 (dd, J = 10.8, 17,1 Гц, 1H), 5.57-5.49 (m, 1H), 5.28 (br d, J = 11,6 Гц, 1H), 4.70 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 4.20-4.03 (m, 3H); (Партия 2)

ЖХ/МС: (M+H⁺): 435,1; (Партия 2) чистота согласно ВЭЖХ: 100,0%.

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



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

В смесь соединения Int-4 (94,80 мг, 552,58 мкмоль, 1,2 экв.) в THF (4 мл) добавляли пиридин (36,42 мг, 460,48 мкмоль, 37,17 мкл, 1 экв.) при 25°C. Добавляли DIAD (186,23 мг, 920,97 мкмоль, 179,07 мкл, 2 экв.), затем добавляли трибутилфосфан (186,33 мг, 920,97 мкмоль, 227,23 мкл, 2 экв.) при 25°C в атмосфере N₂. Добавляли соединение Id (150,00 мг, 460,48 мкмоль, 1 экв.) при 25°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. ЖХ/МС показала, что соединение Id израсходовалось, и что наблюдался желаемый МС. Смесь концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл). В смесь добавляли воду (20 мл). Органический слой отделяли. Смесь экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 1/3) с получением соединения 6a (100 мг, 140,99 мкмоль, выход 30,62%, чистота согласно ЖХ/МС 67,6%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС: (M+H⁺): 479,0.

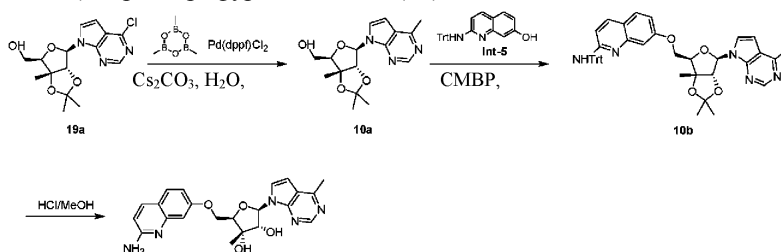
Стадия 2. Получение (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-5-фтор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(((2-аминохинолин-7-ил)окси)метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диола (6)

Смесь соединения 6a (50 мг, 104,32 мкмоль, 1 экв.) и NH₃·H₂O (3,64 г, 25,97 ммоль, 4 мл, 248,91 экв.) в диоксане (3 мл) перемешивали при 145°C в течение 24 ч. ЖХ/МС показала, что соединение 6a израсходовалось. Смесь концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: UniSil 120 × 30 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 1%-20%, 11 мин). Соединение 6 (7,24 мг, 15,27 мкмоль, выход 14,64%, чистота согласно ЖХ/МС 92,88%) было получено в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 13.95 (br s, 1H), 8.49-8.17 (m, 4H), 7.89 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.27-7.16 (m, 2H), 6.93 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 6.24-6.17 (m, 1H), 4.44-4.11 (m, 5H), 1.31 (s, 3H);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆ + D₂O) δ = 8.37-8.27 (m, 2H), 7.89 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.29-7.16 (m, 2H), 6.92 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6.21 (dd, J = 1.8, 8,0 Гц, 1H), 4.39-4.21 (m, 4H), 1.30 (s, 3H); ЖХ/МС: (M+H⁺): 441,2.

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



Пр. 10

Стадия 1. Получение ((3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-триметил-6-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанола (10a)

В раствор соединения 19a (150 мг, 441,47 мкмоль, 1 экв.) в H₂O (0,3 мл) и диоксане (30 мл) добавляли CS₂CO₃ (431,52 мг, 1,32 ммоль, 3 экв.) и 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (2,69 г, 10,73 ммоль, 3,00 мл, 24,31 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ ([1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)) (32,30 мг, 44,15 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. ЖХ/МС показала, что соединения 19a не осталось. Несколько новых пиков было показано на ЖХ/МС и примерно 58% целевого соединения 10a было обнаружено. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали DCM (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл × 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 0:1). Соединение 10a (70 мг, 219,19 мкмоль, выход 49,65%) было получено в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8.69 (s, 1H), 7.21-7.15 (m, 3H), 7.13 -7.06 (m, 1H), 6.52 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.13 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 4.78 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 4.21 (dd, J = 3,4, 4,8 Гц, 1H), 3.92-3.81 (m, 1H), 3.79-3.69 (m, 1H), 3.47 (br s, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.28 (s, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.38 (s, 3H); ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 0:1): R_f = 0,45; ЖХ/МС: (M+H⁺): 320,1.

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

В смесь соединения 10a (120 мг, 375,76 мкмоль, 1 экв.) и соединения Int-5 (196,61 мг, 488,48 мкмоль, 1,3 экв.) в толуоле (3 мл) добавляли 2-(трибутил-фосфаниден)ацетонитрил (181,38 мг, 751,52 мкмоль, 2 экв.) одной порцией при 25°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. ЖХ/МС показала, что соединения 10a не осталось. Несколько новых пиков было показано на ЖХ/МС, и 55% целевого соединения 10b было обнаружено. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc 20 мл (10 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом 10 мл, сушили над Na₂CO₃, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 5:1). Соединение 10b (100 мг, 133,56 мкмоль, выход 35,54%, чистота 94%) было получено в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ = 8.80 (s, 1H), 7.39-7.34 (m, 7H), 7.30-7.22 (m, 10 H), 6.98 (s, 1H), 6.84 (dd, J = 2.2, 8.8 Гц, 1H), 6.58 (d, J = 3.5 Гц, 1H), 6.44 (br s, 1H), 6.41 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 6.02 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 4.87 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 4.54 (dd, J = 3.5, 7.0 Гц, 1H), 4.34-4.27 (m, 1H), 4.23-4.16 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.66 (d, J = 11.0 Гц, 6 H), 1.44 (s, 3H); ЖХ/МС: (M+H⁺): 704,5; ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 5/1): R_f = 0,75.

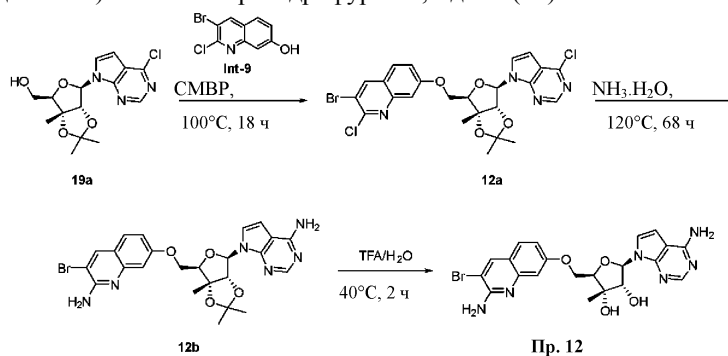
Стадия 3. Получение (2R,3S,4R,5R)-2-(((2-аминохинолин-7-ил)окси)метил)-3-метил-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (10)

В раствор соединения 10b (0,1 г, 142,08 мкмоль, 1 экв.) добавляли TFA (1,54 г, 12,16 ммоль, 1 мл, чистота 90%, 85,55 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 5 мин. ЖХ/МС показала, что соединения 10b не осталось. Несколько новых пиков было показано на ЖХ/МС и было обнаружено целевое соединение 10. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. К остатку добавляли NH₃·H₂O для доведения pH до примерно 8. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (основные условия: колонка: Waters Xbridge 150 × 25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 5%-35%, 10 мин). Соединение 10 (27,28 мг, 64,54 мкмоль, выход 45,42%, чистота 99,70%) было получено в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР(400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8.66 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 2.4, 6,4 Гц, 2H), 7.55 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6.95 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6.87 (dd, J = 2.6, 8,8 Гц, 1H), 6.78 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 6.59 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6.33 (s, 2H), 6.30(d, J=8.3 Гц, 1H), 5.46 (br d, J = 6,6 Гц, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.48 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 4.27-4.16 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.31 (s, 3H);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆ + D₂O) δ = 8.64 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7.75 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7.57 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6.96-6.86 (m, 2H), 6.77 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 6.61 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6.28 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4.47 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4.24-4.17 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.30 (s, 3H); ЖХ/МС: (M+H⁺): 422,2; чистота согласно ЖХ/МС 99,69%; чистота согласно ВЭЖХ: 100,00%.

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



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

В раствор [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметил-6,6a-дигидро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метанола (19a) (137,5 мг, 0,40 ммоль) и 3-бром-2-хлорхинолин-7-ола (Int-9) (95,0 мг, 0,37 ммоль) в толуоле (5,0 мл) добавляли цианометилентрибутилфосфоран (0,14 мл, 0,55 ммоль) при к.т. Смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч в атмосфере N₂. Смесь разбавляли DCM (50,0 мл) и промывали рассолом (20,0 мл × 3), сушили над Na₂SC₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA:PE = 2:1) с получением 7-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметил-6,6a-дигидро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метокси]-3-бром-2-хлор-хинолина (19a) (38,0 мг, 0,06 ммоль, выход 17,5%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС [M+H]: 579,0.

Стадия 2. Получение соединения 12b

Раствор 7-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметил-6,6a-дигид-

ро-4Н-фуоро[3,4-д][1,3]диоксол-4-ил]метокси]-3-бром-2-хлор-хинолина (12а) (38,0 мг, 0,07 ммоль) в 1,4-диоксане (1,0 мл) и гидроксиде аммония (1,5 мл, 39,69 ммоль) перемешивали при 140°C в течение 68 ч в автоклаве. ЖХ/МС показала, что реакция прошла, и что осталось 16,0% SM. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта 12b (37,0 мг), который напрямую использовали на следующей стадии.

ЖХ/МС [M+H]: 541,1.

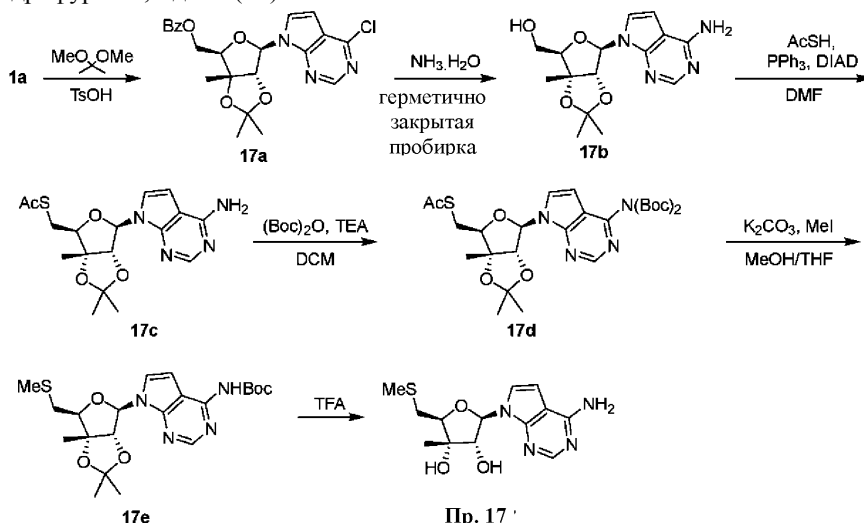
Стадия 3. Получение (2R,3S,4R,5R)-2-(((2-амино-3-бромхинолин-7-ил)окси)метил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диола (12)

Раствор 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-аминопирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметил-6,6a-дигидро-4Н-фуоро[3,4-д][1,3]диоксол-4-ил]метокси]-3-бромхинолин-2-амина (12b) (37,0 мг, 0,07 ммоль) в воде (1,0 мл) и TFA (1,5 мл, 20,19 ммоль) перемешивали при 40°C в течение 2 ч. ЖХ/МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ, элюируя MeCN в H₂O (0,1% NH₃·H₂O) от 10,0 до 95,0% с получением (2R,3S,4R,5R)-2-[(2-амино-3-бром-7-хинолил)оксиметил]-5-(4-аминопирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-3-метил-тетрагидрофуран-3,4-диола (Пр. 12) (3,1 мг, 0,0061 ммоль, выход 8,9%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [M+H]: 501,1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.29 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7.39 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6.93-6.99 (m, 4 H), 6.55-6.60 (m, 3H), 6.16 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5.11-5.33 (m, 2H), 4.41 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4.17-4.25 (m, 3H), 1.30 (s, 3H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆ + D₂O) 8.30 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Гц 1H), 7.39 (d, J = 3.6 Гц, 1H), 6.95-6.98 (m, 2H), 6.61 (d, J = 3.6 Гц, 1H), 6.17 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 4.42(d, J=8.0 Гц, 1H), 4.19-4.25 (m, 3H), 1.30 (s, 3H).

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



Стадия 1. Получение ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-и]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметилтетрагидрофуоро[3,4-д][1,3]диоксол-4-ил)метилбензоата (17a)

В раствор соединения 1a (1 г, 2,48 ммоль, 1 экв.) в 2,2-диметоксипропане (12,75 г, 122,42 ммоль, 15 мл, 49,44 экв.) добавляли TsOH·H₂O (141,31 мг, 742,91 мкмоль, 0,3 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. ЖХ/МС показала, что соединения 1a не осталось. Несколько новых пиков было показано на ЖХ/МС, и было обнаружено целевое соединение. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. ТСХ показала, что соединение 1a израсходовалось полностью, и что образовались новые пятна. Реакционная смесь была чистой согласно ТСХ. Реакцию гасили NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Органическую фазу концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 4/1). Соединение 17a (730 мг, неочищенное) было получено в виде желтого масла. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:1) R_f = 0,79.

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

В раствор соединения 17a (200 мг, 450,57 мкмоль, 1 экв.) в THF (2 мл) добавляли NH₃·H₂O (7,28 г, 51,93 ммоль, 8,00 мл, чистота 25%, 115,26 экв.). Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч в герметично закрытой пробирке. ТСХ показала, что соединение 17a израсходовалось полностью, и что образовались новые пятна. Реакционная смесь была чистой согласно ТСХ. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат = 0:1). Соединение 17b (140 мг, неочищенное) было получено в виде белого твердого вещества. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 0:1) R_f = 0,14.

Стадия 3. Получение S-(((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметилтетрагидрофуоро[3,4-д][1,3]диоксол-4-ил)метил)этантоата (17c)

В раствор PPh_3 (229,26 мг, 874,06 мкмоль, 2 экв.) в THF (4 мл) добавляли DIAD (176,74 мг, 874,06 мкмоль, 169,95 мкл, 2 экв.) при 0°C. Этот раствор перемешивали в течение 10 мин при 0°C, затем добавляли этантио-S-кислоту (66,53 мг, 874,06 мкмоль, 62,18 мкл, 2 экв.) и затем после перемешивания раствора в течение 10 мин при 0°C добавляли соединение 17b (140 мг, 437,03 мкмоль, 1 экв.), затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. ЖХ/МС показала, что соединение 17b израсходовалось полностью, и что был обнаружен один главный пик с желаемым МС. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO_2 , петroleйный эфир:этилацетат = 1:1).

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

Стадия 4. Получение S-(((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-(N,N-ди(трет-бутоксикарбонил))амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил)этантатио-ата (17d)

В раствор соединения 17с (165 мг, 435,99 мкмоль, 1 экв.) в DCM (5 мл) добавляли TEA (352,95 мг, 3,49 ммоль, 485,48 мкл, 8 экв.) и Woc_2O (380,62 мг, 1,74 ммоль, 400,66 мкл, 4 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. ЖХ/МС показала, что обнаружен один главный пик с желаемым МС. Реакцию гасили H_2O (5 мл) и затем экстрагировали TBME (трет-бутилметиловый эфир) (5 мл $\times$ 3), и органическую фазу концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт соединения 17d (252 мг, неочищенное) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки в виде желтого масла.

ЖХ/МС: ($\text{M}+\text{H}^+$): 579,2.

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

В раствор соединения 17d (252 мг, 435,48 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (2 мл) и THF (2 мл) добавляли K_2CO_3 (120,37 мг, 870,95 мкмоль, 2 экв.) и MeI (309,06 мг, 2,18 ммоль, 135,55 мкл, 5 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. ЖХ/МС показала, что соединение 17d израсходовалось полностью, и что был обнаружен один главный пик с желаемым МС. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO_2 , петroleйный эфир:этилацетат = 3:1). Неочищенный продукт соединения 17e (100 мг, неочищенное) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки в виде желтого масла. ТСХ (петroleйный эфир:этилацетат = 3:1) $R_f = 0,24$.

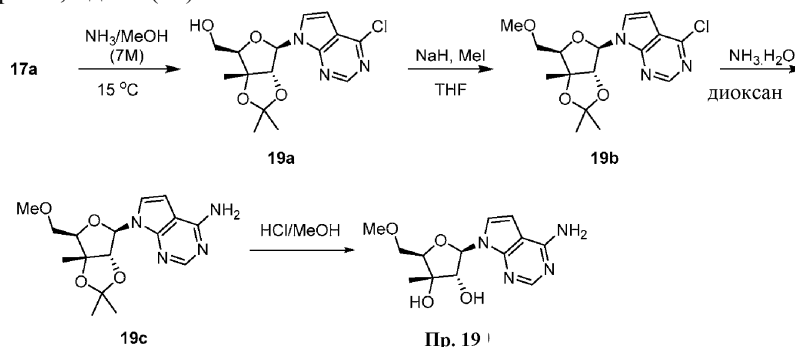
Стадия 6. Получение (2S,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-метил-2-((метилтио)метил)тетрагидрофуран-3,4-диола (17)

В раствор соединения 17e (100 мг, 221,95 мкмоль, 1 экв.) в TFA (3,08 г, 24,31 ммоль, 2 мл, чистота 90%, 109,53 экв.), Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. ЖХ/МС показала, что соединение 17e израсходовалось полностью, и что был обнаружен один главный пик с желаемым МС. Реакционную смесь концентрировали в вакууме при 25°C. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ. Соединение 17 (46,96 мг, 135,40 мкмоль, выход 61,00%, чистота 100%, HCl соль) было получено в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР(400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 9.41$ (br s, 1H), 8.80-8.48 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 3,7$ Гц, 1H), 7.06 (d, $J = 3,5$ Гц, 1H), 6.08 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5.49 (br s, 1H), 4.28 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 3.99 (dd, $J = 4.3, 8,9$ Гц, 1H), 2.85-2.71 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.23 (s, 3H);

^1H ЯМР(400 МГц, $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$) $\delta = 8.38$ (s, 1H), 7.73 (d, $J = 3,7$ Гц, 1H), 7.02 (d, $J = 3,7$ Гц, 1H), 6.08 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 4.27 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 3.99 (dd, $J = 4.3, 8,9$ Гц, 1H), 2.83-2.69 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.22 (s, 3H); ЖХ/МС: ($\text{M}+\text{H}^+$): 311,1.

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



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

Смесь соединения 17a (600 мг, 1,35 ммоль, 1 экв.) и NH_3 в MeOH (7 М, 10 мл, 51,79 экв.) перемешивали при 25°C в течение 12 ч. ЖХ/МС показала, что наблюдался желаемый МС. Смесь концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петroleйный эфир/этилацетат = от 1/0 до 3:1). Со-

единение 19a (450 мг, 1,32 ммоль, выход 97,98%) было получено в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ = 8.60 (s, 1H), 7.29 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.60 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.17 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 4.74 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 4.20 (dd, J = 3.5, 5,6 Гц, 1H), 3.89-3.71 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.38 (s, 3H); ЖХ/МС: (M+H⁺): 340,1.

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

В смесь соединения 19a (150 мг, 441,47 мкмоль, 1 экв.) и MeI (4,56 г, 32,13 ммоль, 2 мл, 72,77 экв.) в THF (1 мл) добавляли NaN (26,49 мг, 662,21 мкмоль, чистота 60%, 1,5 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. ТСХ показала, что соединение 19a израсходовалось, и что образовалось новое главное пятно. Смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl (10 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO₂, петroleйный эфир/этилацетат = 2:1). Соединение 19b (140 мг, 395,70 мкмоль, выход 89,63%) было получено в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ = 8.67 (s, 1H), 7.42 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.65 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.35-6.31 (m, 1H), 4.75 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4.26 (dd, J = 4.0, 7,1 Гц, 1H), 3.67-3.53 (m, 2H), 3.42-3.37 (m, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.42 (s, 3H); ЖХ/МС: (M+H⁺): 354,0; ТСХ (петroleйный эфир/этилацетат = 2:1) Rf = 0,50.

Стадия 3. Получение 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(метоксиметил)-2,2,6a-

триметилтетрагидрофуру[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-4-амин (19c)

Смесь соединения 19b (119,10 мг, 336,64 мкмоль, 1 экв.) и NH₃·H₂O (47,19 мг, 336,64 мкмоль, 51,86 мкл, чистота 25%, 1 экв.) в диоксане (5 мл) перемешивали при 120°C в течение 12 ч. ЖХ/МС показала, что соединение 19b израсходовалось, и что наблюдался желаемый МС. Смесь концентрировали. Дополнительную очистку не осуществляли. Соединение 19c (120 мг, неочищенное) было получено в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии с очисткой.

^1H ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ = 8.26 (s, 1H), 7.08 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.36 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6.23 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 5.30 (br s, 2H), 4.65 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4.16 (dd, J = 4.3, 7,2 Гц, 1H), 3.59-3.46 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.34 (s, 3H);

ЖХ/МС: (M+H⁺): 335,1.

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

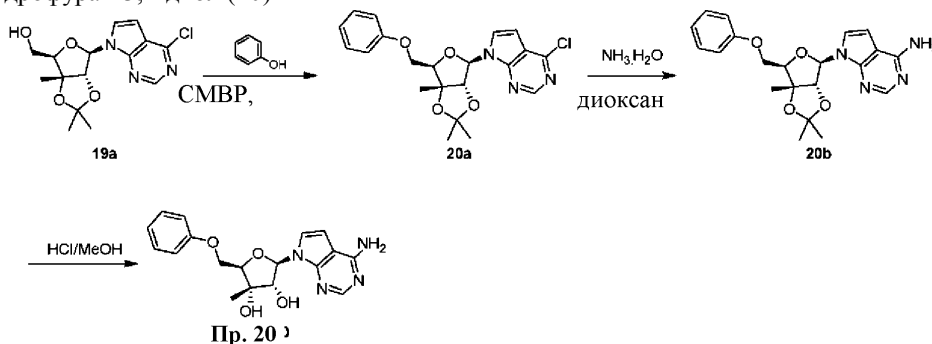
Смесь соединения 19c (120 мг, 358,88 мкмоль, 1 экв.) и HCl/MeOH (7 М, 1 мл, 19,50 экв.) перемешивали при 25°C в течение 10 мин. ЖХ/МС показала, что соединение 19c израсходовалось, и что наблюдался желаемый МС. Смесь концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (HCl условия). Соединение 19 (50,11 мг, 150,54 мкмоль, выход 41,95%, чистота 99,37%, HCl соль) было получено в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР(400 МГц, DMSO-d₆) δ = 13.66 (br s, 1H), 9.12 (br s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.66 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 7.01 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.12 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 5.40 (br s, 1H), 5.01 (br s, 1H), 4.19 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 3.95 (t, J = 3,5 Гц, 1H), 3.57-3.42 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.24 (s, 3H);

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆ + D₂O) δ = 8.36 (s, 1H), 7.65 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.98(d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.12 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 4.18 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 3.94 (t, J = 3,4 Гц, 1H), 3.57-3.39 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.23 (s, 3H);

ЖХ/МС: (M+H⁺): 295,2.

Пример 20. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-метил-2-(феноксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диол (20)



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

В смесь соединения 19a (200 мг, 588,63 мкмоль, 1 экв.) и фенола (60,94 мг, 647,49 мкмоль, 56,95 мкл, 1,1 экв.) в толуоле (1 мл) добавляли CMBP (цианометилтрибутилфосфоран) (213,10 мг, 882,94 мкмоль, 1,5 экв.) при 25°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. ЖХ/МС показала, что соединение 19a израсходовалось, и что наблюдался желаемый МС. Смесь концен-

трировали. Остаток растворяли в воде (5 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 3/1). Соединение 20a (130 мг, неочищенное) было получено в виде коричневого масла. ЖХ/МС: (M+H⁺): 416,2;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8.70 (s, 1H), 7.46 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 6.99 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 6.94-6.88 (m, 2H), 6.84 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6.65 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.39 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 4.86 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4.52 (dd, J = 3,7, 6,8 Гц, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.47 (s, 3H).

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

Смесь соединения 20a (130 мг, 312,60 мкмоль, 1 экв.) и NH₃·H₂O (2,73 г, 19,47 ммоль, 3 мл, 62,30 экв.) в диоксане (3 мл) перемешивали при 120°C в течение 12 ч. ЖХ/МС показала, что соединение 20a израсходовалось, и что наблюдался желаемый МС. Смесь концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение 20b (123 мг, неочищенное) было получено в виде коричневого масла.

ЖХ/МС: (M+H⁺): 397,2.

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

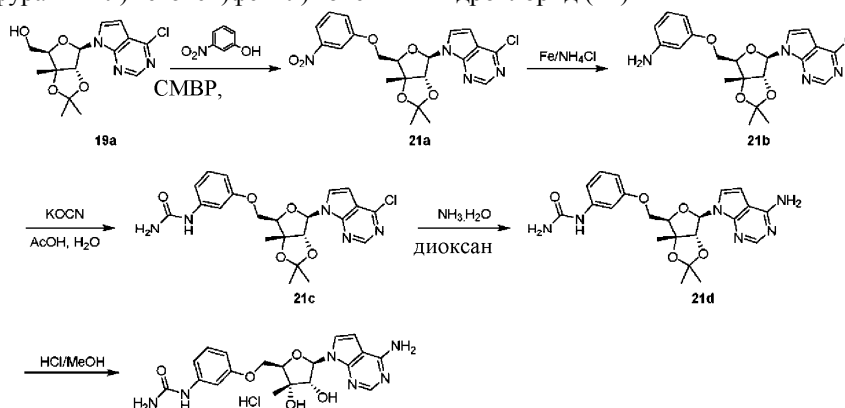
Смесь соединения 20b (123 мг, 310,26 мкмоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (4 M, 4 мл, 51,57 экв.) перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. ЖХ/МС показала, что соединение 20b израсходовалось, и что наблюдался желаемый МС. Смесь концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: UniSil 120 × 30 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 5%-35%, 11 мин). Соединение 20 (4,49 мг, 11,26 мкмоль, выход 3,63%, чистота согласно ЖХ/МС 98,518%, HCl соль) было получено в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8.39 (s, 1H), 7.68 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 7.37-7.25 (m, 2H), 7.07-6.91 (m, 4H), 6.18 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4.38 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4.24-4.04 (m, 3H), 1.28 (s, 3H);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆ + D₂O) δ = 8.38 (s, 1H), 7.67 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 7.40-7.24 (m, 2H), 7.08-6.90 (m, 4H), 6.19 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4.38 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4.23-4.03 (m, 3H), 1.28 (s, 3H);

ЖХ/МС: (M+H⁺): 357,1; чистота согласно ЖХ/МС 98,52%; чистота согласно ВЭЖХ: 100,00%.

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



Пр. 21

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

В смесь соединения 19a (300 мг, 882,94 мкмоль, 1 экв.) и 3-нитрофенола (122,82 мг, 882,94 мкмоль, 175,46 мкл, 1 экв.) в толуоле (3 мл) добавляли CMBP (426,20 мг, 1,77 ммоль, 2 экв.) при 25°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. ТСХ показала, что соединение 19a израсходовалось, и что наблюдалось новое главное пятно. Реакционный раствор концентрировали. Остаток растворяли в воде (15 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=3/1). Соединение 21a (410 мг, неочищенное) было получено в виде коричневого масла. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) R_f = 0,6.

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

Смесь соединения 21a (410 мг, 889,63 мкмоль, 1 экв.), Fe (248,41 мг, 4,45 ммоль, 5 экв.) и NH₄Cl (475,88 мг, 8,90 ммоль, 311,03 мкл, 10 экв.) в EtOH (5 мл) и H₂O (1 мл) перемешивали при 75°C в течение 1 ч. ЖХ/МС показала, что соединение 21a израсходовалось и что наблюдался желаемый МС. Смесь

фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в воде (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (5 мл × 4). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 1/3).

Соединение 21b (100 мг, 168,91 мкмоль, выход 26,09%) было получено в виде коричневого масла.

¹H ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ = 8.69 (s, 1H), 7.46 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 7.06 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 6.65 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.39 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6.32 (ddd, J = 2.4, 5.0, 7,5 Гц, 2H), 6.24-6.20 (m, 1H), 4.86 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 4.50 (dd, J = 3.9, 6,5 Гц, 1H), 4.22 (dd, J = 3.8, 10,5 Гц, 1H), 4.10-4.05 (m, 1H), 1.66 (d, J = 3,3 Гц, 6H), 1.46 (s, 3H);

ЖХ/МС: (M+H⁺): 431,1; ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:3) Rf = 0,8.

Стадия 3. Получение 1-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3а-триметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)фенил)мочевины (21с)

В смесь соединения 21b (100 мг, 232,08 мкмоль, 1 экв.) в AcOH (1,6 мл) и H₂O (0,2 мл) добавляли смесь цианата калия (28,24 мг, 348,12 мкмоль, 13,71 мкл, 1,5 экв.) в H₂O (0,3 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. ЖХ/МС показала, что соединение 1с израсходовалось, и что наблюдался желаемый МС. Смесь гасили насыщенным раствором NaHCO₃ до pH = 8-9. Смесь экстрагировали EtOAc (10 мл × 4). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 1/3). Соединение 21с (80 мг, 168,81 мкмоль, выход 72,74%) было получено в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ = 8.70 (s, 1H), 7.44 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.85 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.69-6.65 (m, 2H), 6.38 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.87 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 4.60 (br s, 2H), 4.53-4.46 (m, 2H), 4.30-4.23 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.46 (s, 3H); ЖХ/МС: (M+H⁺): 474,2; ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:3) Rf = 0,5.

Стадия 4. Получение 1-(3-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3а-триметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)фенил)мочевины (21d)

Смесь соединения 21с (75 мг, 158,26 мкмоль, 1 экв.) в NH₃·H₂O (910,00 мг, 6,49 ммоль, 1 мл, чистота 25%, 41,02 экв.) и диоксане (1 мл) перемешивали при 60°C в течение 12 ч. ЖХ/МС показала, что соединение 21с осталось и смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. ТСХ показала, что соединение 21с израсходовалось. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без очистки. Соединение 21d (70 мг, неочищенное) было получено в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки. ЖХ/МС: (M+H⁺): 455,2; ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:3) Rf = 0,4.

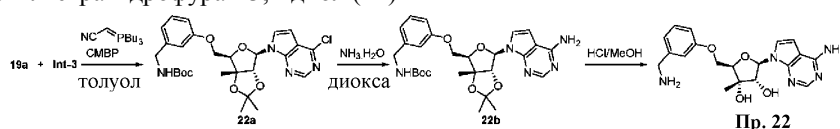
Стадия 5. Получение 1-(3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3,4-дигидрокси-3-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)фенил)мочевины (21)

Смесь соединения 21d (70 мг, 154,02 мкмоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (4 М, 2 мл, 51,94 экв.) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. ЖХ/МС показала, что соединение 21d израсходовалось и что наблюдался желаемый МС. Смесь концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: UniSil 120 × 30 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 1-30%, 11 мин). Соединение 21 (33,54 мг, 74,39 мкмоль, выход 48,30%, чистота согласно ЖХ/МС 100%, HCl) было получено в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР(400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8.61 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17-7.11 (m, 1H), 7.01 (br s, 1H), 6.86 (br d, J = 7,9 Гц, 1H), 6.55 (br d, J = 7,3 Гц, 1H), 6.18 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5.84 (br s, 2H), 4.37 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.15-4.02 (m, 2H), 1.28 (s, 3H);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆ + D₂O) δ = 8.39 (s, 1H), 7.67 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 6.98 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.84 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6.57 (br d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.18 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4.36 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 4.12-4.01 (m, 2H), 1.27 (s, 3H); ЖХ/МС: (M+H⁺): 415,1; чистота согласно ЖХ/МС 100,00%; чистота согласно ВЭЖХ: 100,00%.

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



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

В смесь соединения 19a (80 мг, 235,45 мкмоль, 1 экв.) и соединения Int-3 (57,83 мг, 259,00 мкмоль, 1,1 экв.) в толуоле (2 мл) добавляли CMBP (85,24 мг, 353,18 мкмоль, 1,5 экв.) при 25°C в атмосфере N₂. ЖХ/МС показала, что соединение 19a израсходовалось, и что наблюдался желаемый МС. Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Смесь концентрировали, и остаток растворяли в воде (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (5 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением соединения 22a (90 мг, 165,13 мкмоль, выход 70,13%) в виде коричне-

невого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 8.70 (s, 1H), 7.45 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 6.93-6.73 (m, 4H), 6.66 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.39 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 4.85 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 4.50 (dd, J = 3.6, 6,7 Гц, 1H), 4.34-4.19 (m, 4H), 1.69 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.48-1.46 (m, 12H); ЖХ/МС: ($M+H^+$): 545,1.

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

Смесь соединения 22a (90 мг, 165,13 мкмоль, 1 экв.) и $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2,73 г, 19,47 ммоль, 3 мл, 117,94 экв.) в диоксане (3 мл) перемешивали при 120°C в течение 12 ч. ЖХ/МС показала, что соединение 22a израсходовалось, и что наблюдался желаемый МС. Смесь концентрировали с получением соединения 22b (86 мг, неочищенное) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС: ($M+H^+$): 526,2

Стадия 3. Получение (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7-ил)-2-((3-(аминометил)фенокс)метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диола (22)

Смесь соединения 22b (80 мг, 152,21 мкмоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (4 М, 4 мл, 105,12 экв.) перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. ЖХ/МС показала, что соединение 22b израсходовалось и что наблюдался желаемый МС. Смесь концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (часть на колонке UniSil 120 $\times$ 30 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)- ACN]; В%: 1-15%), 11 мин, с получением HCl соли, а другую часть на колонке Agela Durashell C18 150 $\times$ 25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)- ACN]; В%: 5-35%, 10 мин) с получением свободного основания.

Соединение 22 (HCl соль) (7,85 мг, 18,61 мкмоль, выход 12,22%, HCl соль, чистота согласно ЖХ/МС 100,0%) было получено в виде серого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.39 (s, 1H), 8.33 (br s, 3H), 7.69 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 7.37 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.10-7.00 (m, 3H), 6.19 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 5.53 (br s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.39 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 4.24-4.09 (m, 3H), 4.02 (br d, J = 5,7 Гц, 2H), 1.30 (s, 3H);

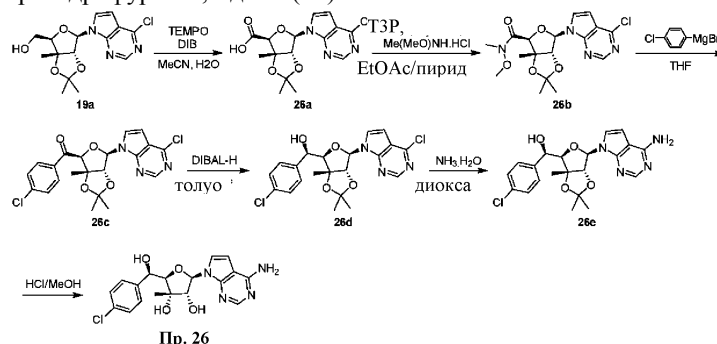
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ = 8.38 (s, 1H), 7.66 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 7.38 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.10-7.03 (m, 2H), 6.98 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 6.19 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4.38 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 4.24-4.08 (m, 3H), 4.05-3.98 (m, 2H), 1.29 (s, 3H); ЖХ/МС: ($M+H^+$): 386,2.

Соединение 22 (свободное основание) (21,67 мг, 55,74 мкмоль, выход 36,62%, чистота согласно ЖХ/МС 99,13%) было получено в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.06 (s, 1H), 7.37 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 7.22 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 6.99 (br s, 3H), 6.91 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6.82 (dd, J = 2,3, 8,1 Гц, 1H), 6.60 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.15 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 5.38 (br s, 1H), 5.01 (br s, 1H), 4.38 (br d, J = 7,6 Гц, 1H), 4.17-4.02 (m, 3H), 3.69 (s, 2H), 1.28 (s, 3H);

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ = 8.05 (s, 1H), 7.35 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 7.21 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.90 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6.81 (dd, J = 2,1, 7,9 Гц, 1H), 6.59 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.14 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 4.37 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 4.16-4.01 (m, 3H), 3.65 (s, 2H), 1.26 (s, 3H); ЖХ/МС: ($M+H^+$): 386,3.

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



Пр. 26

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

В смесь соединения 19a (500 мг, 1,47 ммоль, 1 экв.), диацетоксийодбензола (DAIB) (1,04 г, 3,24 ммоль, 2,2 экв.) в MeCN (2 мл) и H_2O (2 мл) добавляли ТЕМПО ((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил) (46,28 мг, 294,31 мкмоль, 0,2 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. ТСХ показала, что соединение 19a израсходовалось. Смесь концентрировали. Остаток растворяли в толуоле (10 мл). Смесь концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение 26a (520 мг, неочищенное) было получено в виде коричневого масла. ТСХ (SiO_2 , этилацетат/этанол = 1/1): R_f = 0,5.

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

В смесь соединения 26a (520 мг, 1,47 ммоль, 1 экв.), N-метоксиметанамина (215,07 мг, 2,20 ммоль, 1,5 экв., HCl), пиридина (348,82 мг, 4,41 ммоль, 355,93 мкл, 3 экв.) в EtOAc (5 мл) добавляли ТЗР (2,4,6-

трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана 2,4,6-триоксид) (1,87 г, 2,94 ммоль, 1,75 мл, чистота 50%, 2 экв.) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. ТСХ показала, что соединение 26а израсходовалось. Смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (25 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 1/1). Соединение 26b (450 мг, 1,13 ммоль, выход 77,15%) было получено в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР(400 МГц, хлороформ-d₆) δ = 8.67 (s, 1H), 8.21 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.69-6.63 (m, 2H), 5.26 (s, 1H), 4.60 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.46 (d, J = 3,5 Гц, 6H);

ЖХ/МС: (M+H⁺): 397,2; ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 1/1): Rf = 0,6.

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

В смесь соединения 26b (200 мг, 504,00 мкмоль, 1 экв.) в THF (2 мл) добавляли бром-(4-хлорфенил)магний (1 М, 1,01 мл, 2 экв.) при -10°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч в атмосфере N₂. ТСХ показала, что соединение 26b израсходовалось. Смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl (10 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 3/1). Соединение 26с (200 мг, 446,13 мкмоль, выход 88,52%) было получено в виде бесцветного масла. ЖХ/МС: (M+H⁺): 448,1; ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 3/1): Rf = 0,6.

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

В смесь соединения 26с (200 мг, 446,13 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (2 мл) добавляли DIBAL-H (1 М, 892,26 мкл, 2 экв.) при -70°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при -70°C в течение 0,5 ч в атмосфере N₂. ТСХ показала, что соединение 26с израсходовалось. Смесь гасили водой (0,5 мл), 15% раствором NaOH (0,5 мл), водой (0,5 мл), и смесь перемешивали в течение 10 мин. Смесь сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 3/1). Соединение 26d (190 мг, 421,93 мкмоль, выход 94,57%) было получено в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ = 8.68 (s, 1H), 7.39-7.30 (m, 5H), 6.68 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.19 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 4.84 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4.72 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 4.14 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 2.64 (br d, J = 0,7 Гц, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.43 (s, 3H); ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 1/1): Rf = 0,4.

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

Смесь соединения 26d (140 мг, 310,89 мкмоль, 1 экв.) в NH₃·H₂O (1,59 г, 11,36 ммоль, 1,75 мл, чистота 25%, 36,54 экв.) и диоксане (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 12 ч. ЖХ/МС показала, что соединение 26d израсходовалось, и что наблюдался желаемый МС. Смесь концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение 26е (133 мг, неочищенное) было получено в виде светло-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ/МС: (M+H⁺): 431,1.

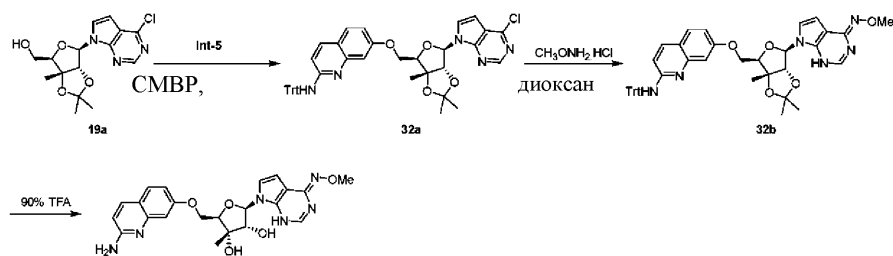
Стадия 6. Получение (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((R)-(4-хлорфенил)(гидроксид)метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диола (26)

Смесь соединения 26е (133 мг, 308,67 мкмоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (4 М, 1,77 мл, 22,98 экв.) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. ЖХ/МС показала, что соединение 26е израсходовалось, и что наблюдался желаемый МС. Смесь концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 × 25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O + 10 mM, NH₄HCO₃-ACN)]; В%: 10%-40%, 10 мин). Соединение 26 (56,96 мг, 145,24 мкмоль, выход 47,05%, чистота согласно ЖХ/МС 99,65%) было получено в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8.04 (s, 1H), 7.45-7.37 (m, 3H), 7.31 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7.08 (br s, 2H), 6.63-6.55 (m, 2H), 5.84 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 5.24 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 4.87-4.79 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.43 (br t, J = 7,5 Гц, 1H), 4.06 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 1.15 (s, 3H);

¹H ЯМР(400 МГц, DMSO-d₆ + D₂O) δ = 8.02 (s, 1H), 7.43-7.26 (m, 5H), 6.58 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5.82 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 4.79 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 4.39 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4.06 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 1.13 (s, 3H); ЖХ/МС: (M+H⁺): 391,0; чистота согласно ЖХ/МС 99,65%; чистота согласно ВЭЖХ: 100,00%.

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



Пр. 32

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

В раствор соединения 19a (150 мг, 441,47 мкмоль, 1 экв.) и соединения Int-5 (230 мг, 571,45 мкмоль, 1,29 экв.) в толуоле (3 мл) добавляли 2-(трибутил-фосфанилиден)ацетонитрил (213,10 мг, 882,94 мкмоль, 2 экв.) в атмосфере N_2 при 25°C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. ЖХ/МС показала, что соединения 19a не осталось. Несколько новых пиков было показано на ЖХ/МС, и было обнаружено целевое соединение 32a. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 3:1) и на основе ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 3:1, R_f = 0,37). Соединение 32a (0,13 г, неочищенное) было получено в виде желтого твердого вещества. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) R_f = 0,37;

ЖХ/МС: $(\text{M}+\text{H}^+)$: 724,2.

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

В раствор соединения 32a (120 мг, 165,69 мкмоль, 1 экв.) в t-BuOH (2 мл) добавляли О-метилгидроксилamina гидрохлорид (110,70 мг, 1,33 ммоль, 100,64 мкл, 8 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. ЖХ/МС показала, что соединение 32a почти израсходовалось. Несколько новых пиков было показано на ЖХ/МС, и было обнаружено целевое соединение 32b. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. К остатку добавляли водн. NaHCO_3 и экстрагировали DCM (5 мл $\times$ 2) и EtOAc (5 мл $\times$ 2). Органический слой промывали рассолом (10 мл $\times$ 2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 2:3, R_f = 0,57) и на основе ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 2:3 R_f = 0,57). Соединение 32b (0,1 г, 134,67 мкмоль, выход 81,28%, чистота 98,96%) было получено в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС1: $(\text{M}+\text{H}^+)$: 735,2; ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 2:3) R_f = 0,57; ЖХ/МС2: $(\text{M}+\text{H}^+)$: 735,5. Чистота согласно ЖХ/МС 98,96%.

^1H ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ = 7.35-7.44 (m, 6.6 H), 7.28-7.33 (m, 3.6 H), 7.19-7.26 (m, 3H), 7.01 (br s, 0.7 H), 6.83-6.91 (m, 1H), 6.66 (br d, J = 3.67 Гц, 0.4 H), 6.39-6.52 (m, 1.5 H), 6.25 (s, 0.4 H), 6.04 (d, J = 8.93 Гц, 0.7 H), 4.81 (s, 0.4 H), 4.66 (s, 0.4 H), 4.42-4.58 (m, 0.9 H), 4.18-4.39 (m, 1.8 H), 3.88 (d, J = 5.62 Гц, 2.4 H), 1.52-1.73 (m, 4.7 H), 1.44 (br d, J = 5.75 Гц, 3H), 0.80-0.93 (m, 1H).

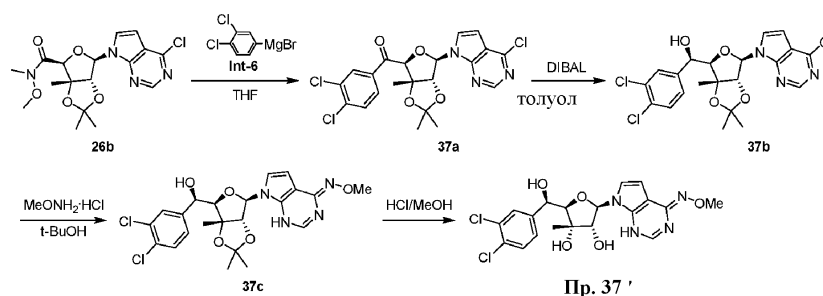
Стадия 3. Получение 7-((2R,3R,4S,5R)-5-(((2-аминохинолин-7-ил)окси)метил)-3,4-дигидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4(7Н)-она О-метилоксима (32)

В раствор соединения 32b (0,1 г, 13,08 мкмоль, 1 экв.) добавляли TFA (1,54 г, 12,16 ммоль, 1 мл, чистота 90%, 89,32 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. ЖХ/МС показала, что соединение 32b израсходовалось полностью, и что был обнаружен один главный пик целевого продукта соединения 32. В реакционную смесь добавляли $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, доводили до pH около 8 и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (основные условия, колонка: Waters Xbridge 150 $\times$ 25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ + 10 mM NH_4HCO_3 -ACN]; В%: 5%-35%, 10 мин). Соединение 32 (8,59 мг, 18,25 мкмоль, выход 13,41%, чистота согласно ЖХ/МС 96,15%) было получено в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР(400 МГц, DMSO- d_6) δ = 7.79 (d, J = 8.77 Гц, 0.6H), 7.54 (d, J = 9.21 Гц, 0.7H), 7.48 (s, 0.4H), 7.21 (d, J = 3.51 Гц, 0.4H), 6.92 (br d, J = 7.45 Гц, 0.6H), 6.81-6.89 (m, 0.6H), 6.56-6.62 (m, 0.9H), 6.33 (s, 1.5H), 6.25 (d, J = 3.07 Гц, 0.6H), 6.00 (d, J = 8.33 Гц, 0.4H), 5.41 (br d, J = 6.58 Гц, 0.6H), 4.99-5.06 (m, 0.5H), 4.33 (t, J = 7.89 Гц, 0.4H), 4.10-4.24 (m, 2.2H), 3.71 (s, 2.2H), 3.32 (br s, 1.1H), 1.23-1.34 (m, 3H);

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 + D_2O) δ = 7.82 (s, 0.3H), 7.80 (s, 0.3H), 7.56 (d, J = 9.21 Гц, 0.7H), 7.51 (s, 0.4H), 7.19 (d, J = 3.07 Гц, 0.4H), 6.90-6.94 (m, 0.7H), 6.84-6.90 (m, 0.7H), 6.62 (s, 0.3H), 6.57-6.60 (m, 0.6H), 6.27 (d, J = 3.07 Гц, 0.5H), 5.99 (d, J = 7.89 Гц, 0.4H), 4.33 (d, J = 7.89 Гц, 0.5H), 4.18 (br s, 0.8H), 4.14 (br s, 1.1H), 4.09-4.13 (m, 0.5H), 1.24-1.30 (m, 3H); ЖХ/МС1: $(\text{M}+\text{H}^+)$: 453,2; ЖХ/МС: $(\text{M}+\text{H}^+)$: 453,3; чистота согласно ЖХ/МС 96,15%; чистота согласно ВЭЖХ: 100,00%.

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



Стадия 1. Получение ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-2,2,3а-триметилтетрагидрофуоро[3,4-*d*][1,3]диоксол-4-ил)(3,4-дихлорфенил)метанона (37a)

В раствор соединения 26b (1 г, 2,52 ммоль, 1 экв.) в THF (15 мл) добавляли соединение Int-6 (1 М, 10,08 мл, 4 экв.) при -10°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин. ТСХ показала, что соединение 26b израсходовалось полностью, и что образовалось много новых пятен. Реакционная смесь была чистой согласно ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 3:1, R_f = 0,48). В раствор добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl (15 мл) и экстрагировали DCM (10 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл × 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 15/1) и на основе ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 3:1, R_f = 0,48). Соединение 37a (660 мг, 1,27 ммоль, выход 50,42%, чистота согласно ЖХ/МС 92,94%) было получено в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 8.64-8.73 (m, 1H), 8.28 (d, J = 2.19 Гц, 1H), 7.99 (dd, J = 8.33, 2.19 Гц, 1H), 7.89 (d, J = 3.95 Гц, 1H), 7.63 (d, J = 8.33 Гц, 1H), 6.72 (d, J = 3.95 Гц, 1H), 6.59 (d, J = 1.32 Гц, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.70 (d, J = 1.32 Гц, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.36 (s, 3H); ЖХ/МС: (M+H⁺): 483,9, чистота согласно ЖХ/МС 92,94%; ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) R_f = 0,48.

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

В раствор соединения 37a (660 мг, 1,37 ммоль, 1 экв.) в толуоле (10 мл) добавляли DIBAL-H (1 М, 2,73 мл, 2 экв.) при -70°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при -70°C в течение 5 мин. ТСХ показала, что соединение 37a израсходовалось полностью, и что образовалось одно новое пятно. Реакционная смесь была чистой согласно ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 3:1 R_f = 0,30). В реакционный раствор добавляли насыщенный водный раствор сегетовой соли (30 мл) и МТВЕ (20 мл), перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч и экстрагировали МТВЕ (10 мл × 4), промывали рассолом (10 мл × 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 1/1) и на основе ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 3:1 R_f = 0,30). Соединение 37b (310 мг, 513,06 мкмоль, выход 37,53%, чистота согласно ЖХ/МС 80,23%) было получено в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 8.67 (s, 1H), 7.52 (d, J = 1,75 Гц, 1H), 7.40 (d, J = 8.33 Гц, 1H), 7.31 (d, J = 3.51 Гц, 1H), 7.22 (dd, J = 8.33, 1,75 Гц, 1H), 6.69 (d, J = 3,95 Гц, 1H), 6.17 (d, J = 2.63 Гц, 1H), 4.83 (d, J = 8.33 Гц, 1H), 4.76 (d, J = 2.63 Гц, 1H), 4.05-4.18 (m, 1H), 2.94 (br s, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.43 (s, 3H); ЖХ/МС: (M+H⁺): 484,3. Чистота согласно ЖХ/МС 80,23%; ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) R_f = 0,30.

Стадия 3. Получение 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((R)-(3,4-дихлорфенил)-(гидроксид)метил)-2,2,6а-триметилтетрагидрофуоро[3,4-*d*][1,3]диоксол-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4(7Н)-она О-метилоксима (37c)

В раствор соединения 37b (0,1 г, 206,29 мкмоль, 1 экв.) в *t*-BuOH (1 мл) добавляли О-метилгидроксиламина гидрохлорид (137,83 мг, 1,65 ммоль, 125,30 мкл, 8 экв.) в атмосфере N₂ при 25°C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. ЖХ/МС показала, что соединения 37b не осталось. Несколько новых пиков было показано на ЖХ/МС, и было обнаружено целевое соединение. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Соединение 37c (100 мг, неочищенное) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки в виде розового твердого вещества.

ЖХ/МС: (M+H⁺): 495,4.

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

В раствор соединения 37c (100,00 мг, 201,88 мкмоль, 1 экв.) добавляли HCl/MeOH (4 М, 5 мл, 99,07 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 10 мин. ЖХ/МС показала, что соединение 1b израсходовалось полностью, и что был обнаружен один главный пик с желаемым МС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя при 25°C. К остатку добавляли NH₃·H₂O для доведения pH до примерно 8. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (основные условия,

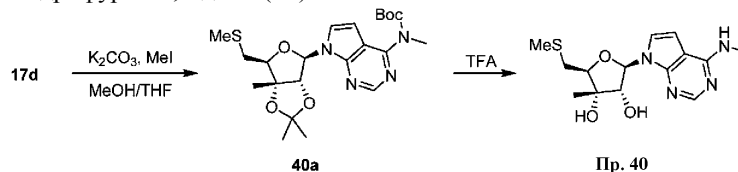
колонка: Waters Xbridge 150 × 25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O + 10 мМNH₄HCO₃)-ACN]; В%: 10%-40%, 10 мин). Соединение 37 (18,03 мг, 39,00 мкмоль, выход 19,32%, чистота согласно ЖХ/МС 98,48%) было получено в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР(400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10.93 (br s, 0.6H), 10.64 (br s, 0.4H), 7.43-7.63 (m, 3H), 7.31-7.40 (m, 1H), 7.28 (br s, 0.6H), 6.57 (br s, 0.3H), 6.24 (br s, 1H), 5.97 (br s, 1H), 5.78 (br d, J = 8.33 Гц, 0.6H), 5.30 (br s, 1H), 4.78-4.88 (m, 1.3H), 4.74 (br s, 0.6H), 4.40 (br s, 0.4H), 4.27 (br s, 0.6H), 3.97 (br d, J = 6.58 Гц, 0.3H), 3.89 (br d, J = 7,02 Гц, 0.5H), 3.65-3.79 (m, 3H), 1.24 (br s, 3H);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆ + D₂O) δ = 7.51 (br d, J = 19.73 Гц, 2.5H), 7.28-7.39 (m, 1H), 7.23 (br s, 0.6H), 6.57 (br s, 0.3H), 6.26 (br s, 0.5H), 5.92 (br s, 0.2H), 5.75 (br d, J = 8.33 Гц, 0.5H), 4.67-4.81 (m, 0.8H), 4.39 (br s, 0.3H), 4.25-4.26 (m, 0.5H), 3.96 (br s, 0.5H), 3.89 (br d, J = 7,45 Гц, 0.8H), 1.22 (br s, 3H);

ЖХ/МС: (M+H⁺): 455,1. Чистота согласно ЖХ/МС 98,48%; чистота согласно ВЭЖХ: 98,50%.

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



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

В раствор соединения 17d в MeOH (1 мл) и THF (1 мл) добавляли K₂CO₃ (95,53 мг, 691,23 мкмоль, 2 экв.) и MeI (245,28 мг, 1,73 ммоль, 107,58 мкл, 5 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. ЖХ/МС показала, что соединение 17d израсходовалось полностью, и что был обнаружен один главный пик с желаемым МС. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат = 3:1). Неочищенный продукт соединения 40a (60 мг, неочищенное) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки в виде желтого масла. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) R_f = 0,24.

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

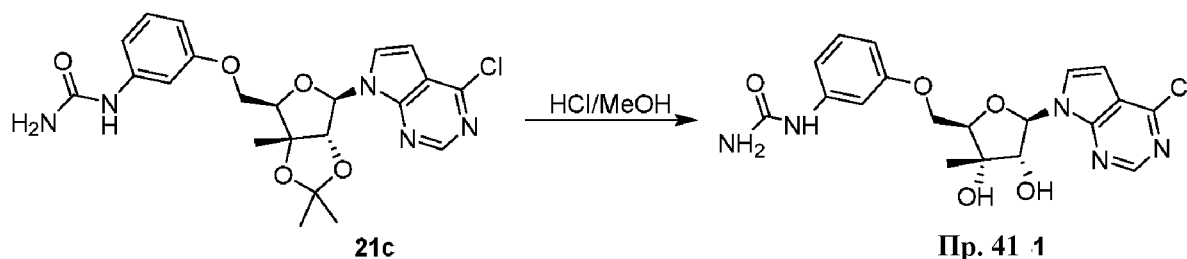
Раствор соединения 40a (103,11 мг, 221,95 мкмоль, 1 экв.) в TFA (3,08 г, 24,31 ммоль, 2,00 мл, чистота 90%, 109,53 экв.), смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. ЖХ/МС показала, что соединение 40a израсходовалось полностью, и что был обнаружен один главный пик с желаемым МС. Реакционную смесь концентрировали в вакууме при 25°C. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ. Соединение 40 (6,78 мг, 19,77 мкмоль, выход 8,91%, чистота 94,59%) было получено в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР(400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8.15 (s, 1H), 7.47 (br s, 1H), 7.35 (br s, 1H), 6.60 (br s, 1H), 6.02 (br d, J = 7,7 Гц, 1H), 5.32 (br d, J = 6,6 Гц, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.30 (br t, J = 6,6 Гц, 1H), 3.93 (br s, 1H), 2.95 (br s, 3H), 2.83-2.70 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.22 (s, 3H);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆ + D₂O) δ = 8.13 (s, 1H), 7.33 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.59 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.01 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 4.28 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 3.92 (dd, J = 4.2, 8,8 Гц, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.80-2.67 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.21 (s, 3H);

ЖХ/МС: (M+H⁺): 325,1.

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

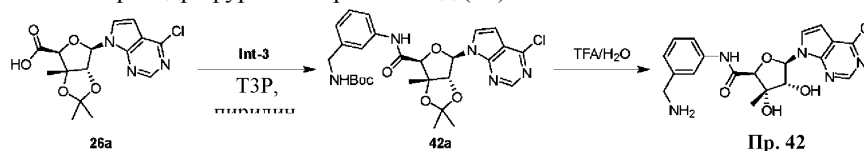


Смесь соединения 21c (50 мг, 105,51 мкмоль, 1 экв.) в TFA (1 мл) и H₂O (0,2 мл) перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. ЖХ/МС показала, что соединение 21c израсходовалось, и что наблюдался желаемый МС. Смесь концентрировали. Остаток растворяли в насыщенном водном растворе NaHCO₃ (10 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (5 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 × 25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; В%: 5-30%, 11 мин). Соединение 41 (11,81 мг, 27,22 мкмоль, выход 25,80%, чистота согласно ЖХ/МС 100%, свободное основание) было получено в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР(400 МГц, DMSO- d_6) δ = 8.69 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.95 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.14 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 6.88 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6.77 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 6.56 (dd, J = 2.1, 8,2 Гц, 1H), 6.28 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 5.85 (s, 2H), 5.54 (br s, 1H), 5.13 (br s, 1H), 4.45 (br d, J = 7,9 Гц, 1H), 4.24-4.02 (m, 3H), 1.29 (s, 3H);

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 8.66 (s, 1H), 7.89 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.15 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 6.85 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.76 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 6.57 (dd, J = 2.2, 8,2 Гц, 1H), 6.26 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4.43 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 4.21-4.16(m, 1H), 4.14-4.02 (m, 2H), 1.27 (s, 3H); ЖХ/МС: (M+H $^+$): 434,2; чистота согласно ЖХ/МС 100,00%; чистота согласно ВЭЖХ: 100,00%.

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



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

В смесь соединения 26a (300 мг, 848,04 мкмоль, 1 экв.), соединения Int-3 (282,76 мг, 1,27 ммоль, 1,5 экв.) и пиридина (201,24 мг, 2,54 ммоль, 205,35 мкл, 3 экв.) в EtOAc (3 мл) добавляли T3P (2,16 г, 3,39 ммоль, 2,02 мл, чистота 50%, 4 экв.) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. ТСХ показала, что соединение 26a израсходовалось. Смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 1/1). Соединение 42a (360 мг, 645,13 мкмоль, выход 76,07%) было получено в виде коричневого твердого вещества. ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 1/1): R_f = 0,6;

^1H ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ = 8.70 (s, 1H), 8.50-8.37 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.07 (br d, J = 7,6 Гц, 1H), 6.76 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.28 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 4.88 (br d, J = 2,8 Гц, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.29 (br d, J = 5,5 Гц, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.45 (s, 12H).

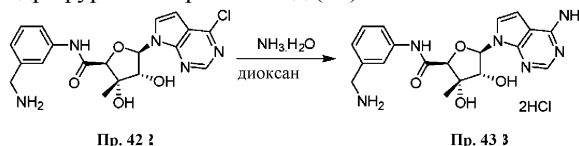
Стадия 2. Получение (2S,3S,4R,5R)-N-(3-(аминометил)фенил)-5-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3,4-дигидрокси-3-метилтетрагидрофуран-2-карбоксамид (42)

Смесь соединения 42a (100 мг, 179,20 мкмоль, 1 экв.) в TFA (2 мл) и H₂O (0,2 мл) перемешивали при 25°C в течение 12 ч. ЖХ/МС показала, что соединение 42a израсходовалось, и что наблюдался желаемый МС. Смесь гасили насыщенным раствором NaHCO₃ до pH = 8-9. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 $\times$ 25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O)-ACN]; В%: 1%-30%, 10 мин). Соединение 42 (22,04 мг, 58,56 мкмоль, выход 32,68%, чистота согласно ЖХ/МС 97,87%) было получено в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 10.41 (s, 1H), 8.71-8.66 (m, 1H), 8.44 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58-7.45 (m, 1H), 7.28 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7.09 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6.84 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6.41 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 5.73-5.44 (m, 2H), 4.56 (s, 1H), 4.40 (br d, J = 7,5 Гц, 1H), 3.72 (s, 2H), 1.24 (s, 3H);

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 8.66 (s, 1H), 8.37 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (br d, J = 8,2 Гц, 1H), 7.29 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7.10 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.82 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.38 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.40 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 1.22 (s, 3H); ЖХ/МС: (M+H $^+$): 418,0; чистота согласно ЖХ/МС: 97,87%; чистота согласно ВЭЖХ: 99,08%.

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



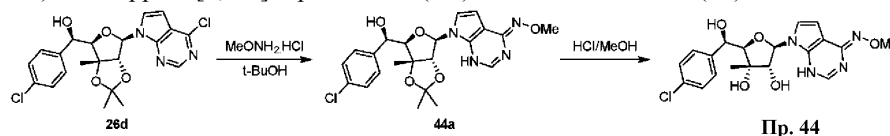
В смесь соединения 42 (89 мг, 213,00 мкмоль, 1 экв.) в насыщенном растворе NaHCO₃ (5 мл) и диоксане (2 мл) добавляли NH₃·H₂O (1,82 г, 12,98 ммоль, 2 мл, чистота 25%, 60,95 экв.) при 25°C. Смесь перемешивали при 67°C в течение 12 ч. ЖХ/МС показала, что соединение 42 израсходовалось, и что наблюдался желаемый МС. Смесь концентрировали. Остаток растворяли в MeCN (10 мл), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: UniSil 120 $\times$ 30 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 1-15%, 11 мин). Соединение 43 (12,61 мг, 26,21 мкмоль, выход 12,31%, чистота согласно ЖХ/МС 97,98%, 2HCl) было получено в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 10.66 (s, 1H), 8.49-8.32 (m, 5H), 8.16 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.58 (br d, J = 8,2 Гц, 1H), 7.41 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.09 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.29 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 5.92-5.28 (m, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.36 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4.05-3.98 (m, 2H), 3.85 (s, 1H), 1.23 (s, 3H);

^1H ЯМР(400 МГц, DMSO- d_6 + D₂O) δ = 10.65 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.13 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 7.77 (d, J =

1,7 Гц, 1H), 7.57 (br d, J = 8,1 Гц, 1H), 7.41 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7.02 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.28 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.35 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4.01 (s, 2H), 1.23 (s, 3H); ЖХ/МС: (M+H⁺): 399,1; чистота согласно ЖХ/МС 97,98%; чистота согласно ВЭЖХ: 98,57%.

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



Пр. 44

Стадия 1. Получение 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((R)-(4-хлорфенил)-(гидрокси)метил)-2,2,6a-триметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4(7H)-она О-метилоксима (44a)

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

ЖХ/МС: (M+H⁺): 461,1.

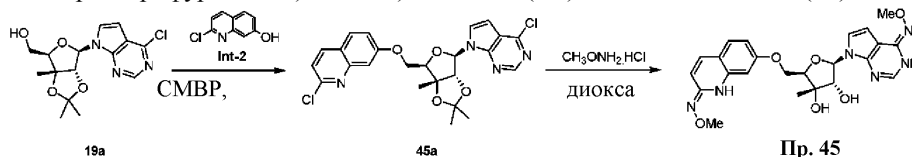
Стадия 2. Получение 7-((2R,3R,4S,5R)-5-((R)-(4-хлорфенил)-(гидрокси)метил)-3,4-дигидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4(7H)-она О-метилоксима (44)

Смесь соединения 44a (133,00 мг, 288,56 мкмоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (4 М, 2,00 мл, 27,72 экв.) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. ЖХ/МС показала, что соединение 44a израсходовалось. Смесь концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 × 25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 10-40%, 10 мин). Соединение 44 (28,44 мг, 65,98 мкмоль, выход 22,87%, чистота согласно ЖХ/МС 97,6%) было получено в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 11.13 -10.34 (m, 1H), 8.12 (br s, 0.2H), 7.59-7.20 (m, 5H), 6.58 (br d, J = 3,1 Гц, 0.3H), 6.31-6.10 (m, 0.8H), 6.03-5.70 (m, 1H), 5.34 -5.17 (m, 1H), 4.85-4.70 (m, 2H), 4.39 (br s, 0.3H), 4.26 (br t, J = 7,5 Гц, 0.5H), 4.02 (br d, J = 6,4 Гц, 0.4H), 3.95 (br d, J = 6,8 Гц, 0.6H), 3.78-3.70 (m, 3H), 1.30-1.17 (m, 3H);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆ + D₂O) δ = 8.08 (br s, 0.2H), 7.54-7.12 (m, 5H), 6.57 (d, J = 3,5 Гц, 0.3H), 6.27 (d, J = 3,4 Гц, 0.5H), 5.91 (br d, J = 8,2 Гц, 0.3H), 5.74 (d, J = 8,2 Гц, 0.5H), 4.81-4.63 (m, 1H), 4.35 (br d, J = 8,3 Гц, 0.3H), 4.23 (d, J = 8,1 Гц, 0.6H), 4.03 (br d, J = 6,2 Гц, 0.3H), 3.96 (d, J = 7,0 Гц, 0.5H), 3.77-3.64 (m, 3H), 1.19 (s, 3H); ЖХ/МС: (M+H⁺): 421,1; чистота согласно ЖХ/МС 97,64%; чистота согласно ВЭЖХ: 98,24%.

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



Пр. 45

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

В раствор соединения 19a (0,2 г, 588,63 мкмоль, 1 экв.) и соединения Int-2 (158,58 мг, 882,94 мкмоль, 1,5 экв.) в толуоле (4 мл) добавляли 2-(трибутилфосфанилиден)ацетонитрил (284,13 мг, 1,18 ммоль, 2 экв.) в атмосфере N₂ при 25°C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 10 ч. ЖХ/МС показала, что соединения 19a не осталось. Несколько новых пиков было показано на ЖХ/МС и было обнаружено целевое соединение. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 3:1) и на основе ТСХ (Пластина 1 петролейный эфир/этилацетат = 3:1 R_f = 0,21). Соединение 45a (220 мг, неочищенное) было получено в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС: (M+H⁺): 501,1; ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) R_f = 0,21.

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

В раствор соединения 45a (0,22 г, 438,81 мкмоль, 1 экв.) в t-BuOH (1 мл) добавляли О-метилгидроксиламина гидрохлорид (293,18 мг, 3,51 ммоль, 266,53 мкл, 8 экв.) в атмосфере N₂ при 25°C. Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. ЖХ/МС показала, что соединение 1с израсходовалось полностью, и что был обнаружен один главный пик с желаемым МС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток добавляли насыщенный водный

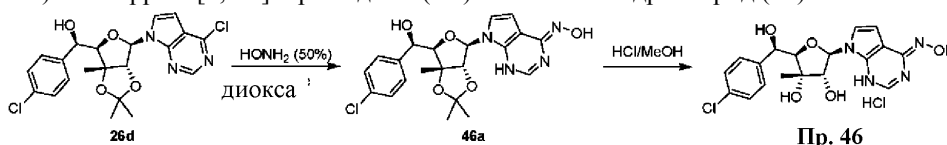
раствор NaHCO_3 и экстрагировали DCM (5 мл $\times$ 2) и EtOAc (5 мл $\times$ 2). Органические слой промывали рассолом (10 мл $\times$ 2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (основные условия, колонка: YMC-Actus Triart C18 100 $\times$ 30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (0,04% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 10 мМ NH_4HCO_3)-ACN В%: 20% - 40%, 12 мин). Соединение 45 (57,41 мг, 114,87 мкмоль, выход 26,18%, чистота согласно ЖХ/МС 96,54%) было получено в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 10.91 (br s, 0.6H), 10.55 (s, 0.3H), 9.84 (s, 1H), 7.46 (d, J = 3.51 Гц, 0.7H), 7.16-7.26 (m, 0.8H), 7.13 (d, J = 3.51 Гц, 0.5H), 6.93-7.05 (m, 1.8H), 6.48-6.62 (m, 1.1H), 6.23 (d, J = 3.51 Гц, 0.7H), 5.90-6.11 (m, 1.3H), 5.31-5.46 (m, 1H), 4.92-5.07 (m, 1H), 4.22-4.43 (m, 1H), 3.96-4.16 (m, 2.6H), 3.70 (d, J = 10.09 Гц, 5.5H), 3.28 (br s, 1H), 1.17-1.30 (m, 3H);

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ = 7.51 (s, 0.5H), 7.23-7.25 (m, 0.4H), 7.20-7.23 (m, 0.6H), 7.13 (d, J = 3.51 Гц, 0.6H), 7.06 (s, 0.4H), 7.04 (s, 0.5H), 6.93-6.98 (m, 1H), 6.55-6.62 (m, 1.2H), 6.28 (d, J = 3.51 Гц, 0.5H), 6.09 (s, 0.4H), 6.07 (s, 0.4H), 5.96 (d, J = 7.89 Гц, 0.5H), 4.27 (d, J = 7.89 Гц, 0.6H), 3.99-4.17 (m, 2.7H), 3.75 (s, 1.6H), 3.69-3.72 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 1.19-1.29 (m, 3H);

ЖХ/МС: ($\text{M}+\text{H}^+$): 483,3. чистота согласно ЖХ/МС 96,54%; чистота согласно ВЭЖХ: 100,00%.

Пример 46. 7-((2R,3R,4S,5R)-5-((R)-(4-хлорфенил)(гидроксиметил)-3,4-дигидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4(7H)-она оксимагидрохлорид (46)



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

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

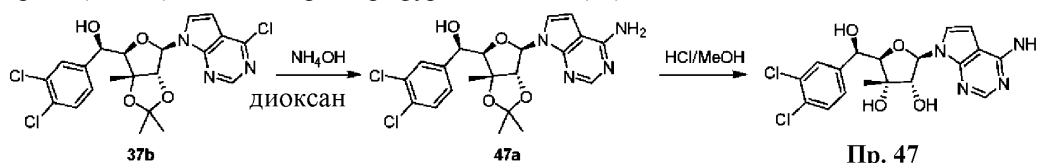
Стадия 2. Получение (Z)-7-((2R,3R,4S,5R)-5-((R)-(4-хлорфенил)-(гидроксиметил)-3,4-дигидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4(7H)-она оксима гидрохлорида (46)

Смесь соединения 46a (79,00 мг, 176,78 мкмоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (4 М, 2 мл, 45,25 экв.) перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. ЖХ/МС показала, что соединение 46a израсходовалось, и что наблюдался желаемый МС. Смесь концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: UniSil 120 $\times$ 30 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 5%-30%, 11 мин). Соединение 46 (17,12 мг, 38,08 мкмоль, выход 21,54%, чистота согласно ЖХ/МС 98,587%, HCl) было получено в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 10.99 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.83 (brd, J = 3,1 Гц, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 2H), 6.87 (br s, 1H), 6.01 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 4.77 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4.32 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 3.98 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 1.32-1.19 (m, 3H);

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ = 8.28 (s, 1H), 7.79 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 7.41-7.25 (m, 4H), 6.82 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.01 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 4.74 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4.30 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 3.99 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 1.30-1.19 (m, 3H); ЖХ/МС: ($\text{M}+\text{H}^+$): 407,1; чистота согласно ЖХ/МС 98,59%; чистота согласно ВЭЖХ: 99,35%.

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



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

В раствор соединения 37b (90 мг, 185,66 мкмоль, 1 экв.) в диоксане (5 мл) добавляли $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (26,03 мг, 185,66 мкмоль, 28,60 мкл, чистота 25%, 1 экв.) при 25°C. Смесь герметично закрывали и перемешивали при 100°C в течение 12 ч (30 фунт/кв.дюйм). ЖХ/МС показала, что соединение 37b израсходовалось полностью, и что был обнаружен один главный пик целевого продукта. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Соединение 47a (80 мг, неочищенное) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки в виде желтого твердого вещества.

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

дихлорфенил)(гидроксиметил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диола (47)

В раствор соединения 47a (80 мг, 171,92 мкмоль, 1 экв.) добавляли HCl/MeOH (4 М, 4,26 мл, 99,07 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 10 мин. ЖХ/МС показала, что соединения 47a не осталось. Несколько новых пиков было показано на ЖХ/МС, и было обнаружено целевое соединение. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. К остатку добавляли NH₃·H₂O для доведения pH до примерно 8. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (основные условия, колонка: Waters Xbridge 150 × 25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O + 10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 15%-45%, 10 мин). Соединение 47 (29,83 мг, 69,48 мкмоль, выход 40,41%, чистота согласно ЖХ/МС 99,05%) было получено в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР(400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8.04 (s, 1H), 7.61 (d, J = 1,75 Гц, 1H), 7.51 (d, J = 8.77 Гц, 1H), 7.42 (d, J = 3.51 Гц, 1H), 7.38 (dd, J = 8.33, 1,75 Гц, 1H), 7.07 (br s, 2H), 6.55-6.64 (m, 2H), 5.85 (d, J = 8.33 Гц, 1H), 5.27 (d, J = 7,45 Гц, 1H), 4.78-4.86 (m, 2H), 4.43 (t, J = 7.89 Гц, 1H), 4.01 (d, J = 6.14 Гц, 1H), 1.18 (s, 3H);

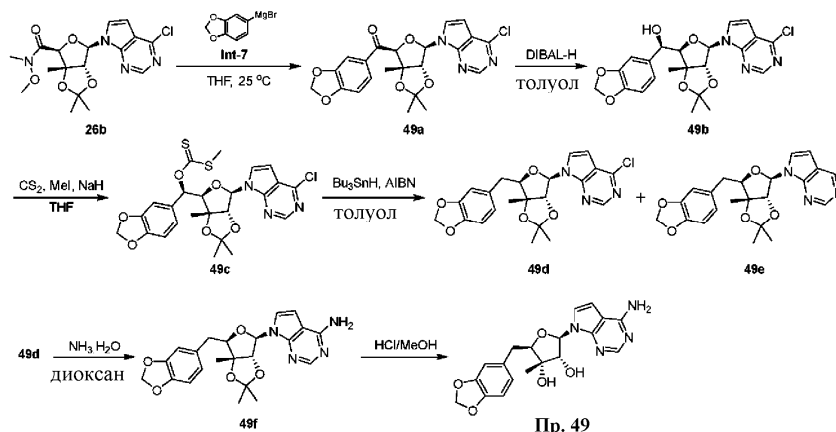
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆+ D₂O) δ = 8.03 (s, 1H), 7.58 (d, J = 1.54 Гц, 1H), 7.50 (d, J = 8.16 Гц, 1H), 7.34-7.41 (m, 2H), 6.58 (d, J = 3.53 Гц, 1H), 5.84 (d, J = 8.16 Гц, 1H), 4.80 (d, J = 6.39 Гц, 1H), 4.41 (d, J = 8.16 Гц, 1H), 4.00 (d, J = 6.39 Гц, 1H), 1.18 (s, 3H); ЖХ/МС: (M+H⁺): 425,1. чистота согласно ЖХ/МС 99,05%; чистота согласно ВЭЖХ: 100,00%.

Пример 48. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((R)-(3,4-дихлорфенил)(гидроксиметил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диола бисульфат (48)

(2R,3S,4R,5R)-5-(4-Аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-[(R)-(3,4-дихлорфенил)-гидроксиметил]-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол (100 мг, 0,24 ммоль) в IPA (5 мл) обрабатывали ультразвуком при 50°C до получения прозрачного раствора и затем добавляли сульфмочевую кислоту (2,14 мл, 0,24 ммоль) и снова обрабатывали ультразвуком при 50°C в течение 5 мин. Смесь оставляли медленно охлаждаться, и полученное твердое вещество центрифугировали, промывали минимальным количеством воды и сушили в глубоком вакууме с получением 95 мг игольчатых кристаллов; т.пл. 216-219°C.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.21 (s, 1H), 7.65 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 7.60 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7.51 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7.37 (dd, J = 1,9, 8,3 Гц, 1H), 6.79 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6.24 (br s, 1H), 5.94 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 5.33 (br s, 1H), 4.90 (br s, 1H), 4.80 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 4.44-4.33 (m, 1H), 3.98 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 1.25 (s, 3H).

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



Пр. 49

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

В смесь соединения 26b (1 г, 2,52 ммоль, 1 экв.) в THF (10 мл) добавляли соединение Int-7 (0,5 М, 15,12 мл, 3 экв.) при 25°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч в атмосфере N₂. ТСХ показала, что соединение 26b израсходовалось. Смесь гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (30 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 30/1). Соединение 49a (900 мг, 1,97 ммоль, выход 78,00%) было получено в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ = 8.69 (s, 1H), 8.07 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7.79 (dd, J = 1.8, 7,9 Гц, 1H), 7.61 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6.93 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6.71 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 6.63 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.60 (s, 1H), 4.64 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.34 (s, 3H); ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат= 2/1): R_f = 0,7.

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

В смесь соединения 49a (200 мг, 436,81 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (2 мл) добавляли DIBAL-H (1 М,

873,62 мкл, 2 экв.) при -70°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при -70°C в течение 0,5 ч в атмосфере N_2 . ТСХ показала, что соединение 49a израсходовалось. Смесь гасили водой (0,5 мл), 15% раствором NaOH (0,5 мл), водой (0,5 мл), и смесь перемешивали в течение 10 мин. Смесь сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 1/1). Соединение 49b (190 мг, 413,15 мкмоль, выход 94,58%) было получено в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8.67 (s, 1H), 7.33 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 6.93 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6.89-6.84 (m, 1H), 6.79-6.74 (m, 1H), 6.67 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.24 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.73 (dd, J = 2,8, 8,7 Гц, 1H), 4.67 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 4.15-4.09 (m, 1H), 2.31 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.44 (s, 3H); ТСХ (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 1/1): R_f = 0,4.

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

Смесь соединения 49b (150 мг, 326,17 мкмоль, 1 экв.), CS_2 (1,74 г, 22,83 ммоль, 1,38 мл, 70 экв.) и MeI (3,24 г, 22,83 ммоль, 1,42 мл, 70 экв.) в THF (3 мл) перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч в атмосфере N_2 . Добавляли NaN (27,40 мг, 684,96 мкмоль, чистота 60%, 2,1 экв.) при 0°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. ЖХ/МС показала, что соединение 49b израсходовалось, и что наблюдался желаемый МС. Смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 5/1). Соединение 49c (160 мг, неочищенное) было получено в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8.69 (s, 1H), 7.30 (br d, J = 3,8 Гц, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.51 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 6.30-6.18 (m, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.60-4.48 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.45 (s, 3H); ЖХ/МС: ($\text{M}+\text{H}^+$): 550,1; ТСХ (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 5/1): R_f = 0,5.

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

Смесь соединения 49c (150 мг, 272,70 мкмоль, 1 экв.), Bu_3SnH (396,87 мг, 1,36 ммоль, 360,79 мкл, 5 экв.) и AIBN (азобисизобутиронитрил) (134,34 мг, 818,11 мкмоль, 3 экв.) в толуоле (2 мл) перемешивали при 120°C в течение 0,5 ч. ЖХ/МС показала, что соединение 49c израсходовалось и что наблюдался желаемый МС. Смесь концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 3/1). Соединение 49d (45 мг, 101,38 мкмоль, выход 37,18%) было получено в виде белого твердого вещества. Соединение 1f (20 мг, неочищенное) было получено в виде желтого масла. ЖХ/МС соединения 49d: ($\text{M}+\text{H}^+$): 444,0; ЖХ/МС соединения 49e: ($\text{M}+\text{H}^+$): 410,0; ТСХ (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 3/1): R_f (соединение 1e) = 0,4, и R_f (соединение 1f) = 0,3.

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

Смесь соединения 49d (45 мг, 101,38 мкмоль, 1 экв.) в $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1,82 г, 12,98 ммоль, 2 мл, чистота 25%, 128,06 экв.) и диоксана (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 12 ч. ТСХ показала, что соединение 49d израсходовалось. Смесь концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение 49f (43 мг, неочищенное) было получено в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС: ($\text{M}+\text{H}^+$): 425,1; ТСХ (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 5/1): R_f = 0,0.

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

Смесь соединения 49f (40 мг, 94,24 мкмоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (4 М, 2 мл, 84,89 экв.) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. ЖХ/МС показала, что соединение 49f израсходовалось. Смесь концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 $\times$ 25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ + 10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 5-25%, 10 мин). Соединение 49 (2,43 мг, 6,26 мкмоль, выход 6,65%, чистота согласно ЖХ/МС 99,063%) было получено в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.04 (s, 1H), 7.44 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7.00 (br s, 2H), 6.75-6.67 (m, 2H), 6.66-6.59 (m, 2H), 5.97 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5.88 (dd, J = 0,8, 5,4 Гц, 2H), 5.33 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.37 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 3.93 (dd, J = 3,4, 10,7 Гц, 1H), 2.88-2.72 (m, 2H), 1.25 (s, 3H);

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ = 8.02 (s, 1H), 7.42 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.73-6.57 (m, 4H), 5.95 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5.84 (d, J = 3,7 Гц, 2H), 4.35 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 3.92 (dd, J = 5,0, 9,4 Гц, 1H), 2.82-2.72 (m, 2H), 1.25 (s, 3H); ЖХ/МС: ($\text{M}+\text{H}^+$): 385,0; чистота согласно ЖХ/МС 99,063%; чистота согласно ВЭЖХ: 100,00%.

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

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

триметилтетрагидрофуру[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(3,4-дихлорфенил)метил)-S-метилкарбонитиоата (50a)

В раствор соединения 37b (150 мг, 309,43 мкмоль, 1 экв.) в THF (3 мл) добавляли CS₂ (1,65 г, 21,66 ммоль, 1,31 мл, 70 экв.) и MeI (3,07 г, 21,66 ммоль, 1,35 мл, 70 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. В смесь добавляли NaNH (25,99 мг, 649,81 мкмоль, чистота 60%, 2,1 экв.) и перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. ЖХ/МС показала, что соединение 37b израсходовалось. Несколько новых пиков было показано на ЖХ/МС, и было обнаружено целевое соединение. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли H₂O (15 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (25 мл × 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 3/1) и на основе ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 3/1, R_f = 0,61). Соединение 50a (150 мг, 240,79 мкмоль, выход 77,82%, чистота 92,29%) было получено в виде белого твердого вещества. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) R_f = 0,61; ЖХ/МС1: (M+H)⁺: 575,7; ЖХ/МС2: (M+H)⁺: 575,8, чистота согласно ЖХ/МС 92,29%.

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

В раствор соединения 50a (70 мг, 121,75 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (1 мл) добавляли AIBN (6,00 мг, 36,53 мкмоль, 0,3 экв.) и Bu₃SnH (220,00 мг, 755,86 мкмоль, 200,00 мкл, 6,21 экв.) в атмосфере N₂ при 25°C. Смесь перемешивали при 110°C в течение 1 ч. ЖХ/МС показала, что соединения 50a не осталось. Несколько новых пиков было показано на ЖХ/МС, и были обнаружены целевые соединения 50b и 50c. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат = 3:1) и на основе ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 3:1, R_f (соединение 50b) = 0,54, R_f (соединение 50c) = 0,21). Соединение 50b (40 мг, неочищенное) было получено в виде бесцветного масла. Соединение 50c (10 мг, неочищенное) было получено в виде бесцветного масла. ЖХ/МС соединения 50b: (M+H)⁺: 470,1; ЖХ/МС соединения 50c: (M+H)⁺: 434,0, чистота согласно ЖХ/МС 79,33%.

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

В раствор соединения 50b (40 мг, 85,33 мкмоль, 1 экв.) в диоксане (3 мл) добавляли NH₃·H₂O (2,73 г, 19,47 ммоль, 3 мл, чистота 25%, 228,19 экв.) при 25°C. Смесь герметично закрывали и перемешивали при 100°C в течение 10 ч (30 фунт/кв.дюйм). ЖХ/МС показала, что соединение 50b израсходовалось полностью, и что был обнаружен один главный пик с желаемой массой. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Соединение 50d (40 мг, неочищенное) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС: (M+H)⁺: 449,3.

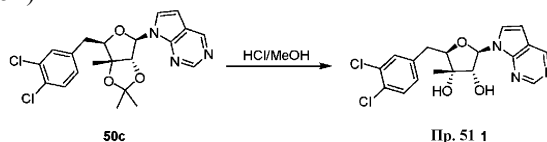
Стадия 4. Получение (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(3,4-дихлорбензил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диола (50)

В раствор соединения 50d (80 мг, 178,04 мкмоль, 1 экв.) добавляли HCl/MeOH (4 M, 4,64 мл, 104,24 экв.) и перемешивали при 25°C в течение 5 мин. ЖХ/МС показала, что соединения 50d не осталось. Несколько новых пиков было показано на ЖХ/МС, и было обнаружено целевое соединение 50. В реакционную смесь добавляли NH₃·H₂O, доводили pH до примерно 8 и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя при 25°C. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (основные условия: колонка: Waters Xbridge 150 × 25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-CAN]; В%: 10%-40%, 10 мин). Соединение 50 (20,04 мг, 48,84 мкмоль, выход 27,43%, чистота 99,75%) было получено в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС1: (M+H)⁺: 409,3;

¹H ЯМР(400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8.05 (s, 1H), 7.42-7.49 (m, 3H), 7.17 (dd, J = 8.38, 1.98 Гц, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.63 (d, J = 3.75 Гц, 1H), 5.98 (d, J = 7.72 Гц, 1H), 5.37 (d, J = 6.84 Гц, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.42 (t, J = 7.39 Гц, 1H), 4.00 (dd, J = 11.25, 3.09 Гц, 1H), 2.93-3.02 (m, 1H), 2.84-2.91 (m, 1H), 1.27 (s, 3H);

¹H ЯМР(400 МГц, DMSO-d₆ + D₂O) δ = 8.03 (s, 1H), 7.37-7.45 (m, 3H), 7.16 (dd, J = 8.27, 1.87 Гц, 1H), 6.63 (d, J = 3.53 Гц, 1H), 5.96 (d, J = 7.94 Гц, 1H), 4.39 (d, J = 7.94 Гц, 1H), 3.99 (dd, J = 10.80, 3.53 Гц, 1H), 2.78-3.00 (m, 2H), 1.27 (s, 3H); ЖХ/МС2: (M+H)⁺: 409,0, чистота согласно ЖХ/МС 99,75%; чистота согласно ВЭЖХ: 100,00%.

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

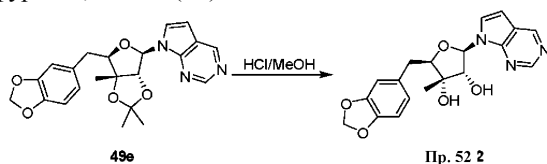


В раствор соединения 50с (20 мг, 46,05 мкмоль, 1 экв.) добавляли HCl/MeOH (4 М, 1,20 мл, 104,24 экв.) и перемешивали при 25°C в течение 5 мин. ЖХ/МС показала, что соединения 50с не осталось. Несколько новых пиков было показано на ЖХ/МС, и было обнаружено целевое соединение 51. В реакционную смесь добавляли NH₃·H₂O, доводили pH до примерно 8 и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя при 25°C. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (основные условия: колонка: Waters Xbridge 150 × 25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O + 10 mM NH₄HCO₃-ACN)]; В%: 15-45%, 10 мин). Соединение 51 (2,31 мг, 5,44 мкмоль, выход 11,82%, чистота согласно ЖХ/МС 92,89%) было получено в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС1: (M+H⁺): 394,3;

¹H ЯМР(400 МГц, DMSO-d₆) δ = 9.03 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.00 (d, J = 3,75 Гц, 1H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 8.38, 1.98 Гц, 1H), 6.76 (d, J = 3,75 Гц, 1H), 6.16 (d, J = 7.94 Гц, 1H), 5.48 (d, J = 6.84 Гц, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.50 (t, J = 7.28 Гц, 1H), 4.07 (dd, J = 11.14, 3.20 Гц, 1H), 2.96-3.08 (m, 1H), 2.83-2.95 (m, 1H), 1.30 (s, 3H);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSC-44+ D₂O) δ = 8.99 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.90 (d, J = 3.95 Гц, 1H), 7.40 (d, J = 7.89 Гц, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.33 Гц, 1H), 6.77 (d, J = 3.51 Гц, 1H), 6.12 (d, J = 8.33 Гц, 1H), 4.47 (d, J = 7.89 Гц, 1H), 4.02-4.08 (m, 1H), 2.88-2.95 (m, 1H), 1.29 (s, 3H); ЖХ/МС2: (M+H⁺): 394,0, чистота согласно ЖХ/МС 92,89%; чистота согласно ВЭЖХ: 95,16%.

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

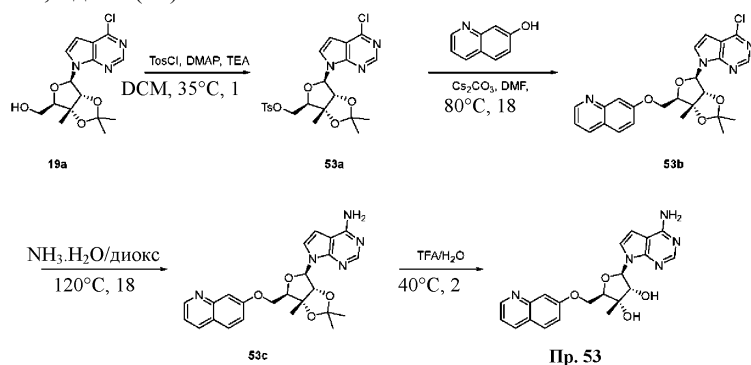


Смесь 49е (20 мг, 48,85 мкмоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (4 М, 2 мл, 163,77 экв.) перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. ЖХ/МС показала, что соединение 49е израсходовалось. Смесь концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 × 25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 10-40%, 10 мин). Соединение 52 (5,25 мг, 14,08 мкмоль, выход 28,83%, чистота согласно ЖХ/МС 99,078%) было получено в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР(400 МГц, DMSO-d₆) δ = 9.02 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.97 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.76 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.74-6.69 (m, 2H), 6.63 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6.15 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 5.88 (d, J = 4,3 Гц, 2H), 5.43 (br s, 1H), 4.93 (br s, 1H), 4.47 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 4.01 (dd, J = 3.2, 10,8 Гц, 1H), 2.93-2.76 (m, 2H), 1.28 (s, 3H);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆ + D₂O) δ = 8.99 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8.75 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7.87 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6.79-6.74 (m, 1H), 6.71-6.58 (m, 3H), 6.11 (dd, J = 2.3, 7,8 Гц, 1H), 5.82 (br d, J = 2,6 Гц, 2H), 4.43 (dd, J = 2.8, 7,9 Гц, 1H), 2.86-2.74 (m, 2H), 1.27 (br s, 3H); ЖХ/МС: (M+H⁺): 370,1; чистота согласно ЖХ/МС 99,078%; чистота согласно ВЭЖХ: 100,00%.

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



Стадия 1. Получение [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметил-6,6a-дигидро-4Н-фуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метил-4-метилбензолсульфоната (53a)

В раствор TEA (0,12 мл, 0,88 ммоль) и тозилхлорида (112,2 мг, 0,59 ммоль) в DCM (15,0 мл) добавляли [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметил-6,6a-дигидро-4Н-фуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метанол (19a) (100,0 мг, 0,29 ммоль) и DMAP (4-диметиламинопиридин) (35,9 мг, 0,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 1 ч. ЖХ/МС показала, что реакция завершилась. Смесь разбавляли DCM (50,0 мл) и промывали рассолом (20,0 мл × 3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (DCM:MeOH = 50:1) с получением [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметил-6,6a-дигидро-4Н-фуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метил-4-метилбензолсульфоната (53a) (150,0 мг, 0,29 ммоль, выход 99,1%). ЖХ/МС

[M+H]: 494,1.

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

В раствор [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметил-6,6a-дигидро-4H-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метил-4-метилбензолсульфоната (53a) (150,0 мг, 0,30 ммоль) в DMF (10,0 мл) добавляли Cs₂CO₃ (296,8 мг, 0,91 ммоль) и хинолин-7-ол (44,1 мг, 0,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и разбавляли EtOAc (10,0 мл × 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ТСХ (MeOH:DCM = 1:15) с получением 7-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметил-6,6a-дигидро-4H-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метокси]хинолина (53b) (30,0 мг, 0,06 ммоль, выход 19,9%). ЖХ/МС [M+H]: 466,9.

Стадия 3. Получение 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-триметил-4-(7-хинолилоксиметил)-6,6a-дигидро-4H-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (53c)

Раствор 7-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметил-6,6a-дигидро-4H-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метокси]хинолина (30,0 мг, 0,06 ммоль) в 1,4-диоксане (5,0 мл) и гидроксиде аммония (5,0 мл, 129,81 ммоль) перемешивали при 120°C в течение 18 ч в герметично закрытой пробирке. ТСХ (PE:EA = 1:1, R_f = 0,1) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-триметил-4-(7-хинолилоксиметил)-6,6a-дигидро-4H-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (53c) (29,9 мг, 0,07 ммоль), который напрямую использовали на следующей стадии.

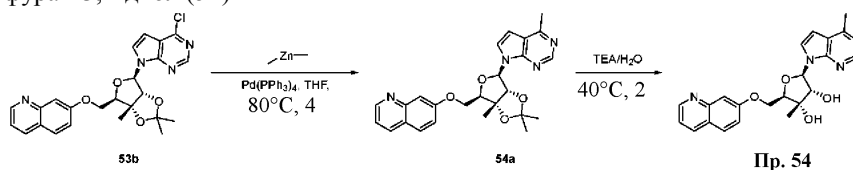
Стадия 4. Получение (2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-метил-2-(7-хинолилоксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диола (53)

Смесь 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-триметил-4-(7-хинолилоксиметил)-6,6a-дигидро-4H-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (29,9 мг, 0,07 ммоль), воды (3,0 мл) и TFA (0,2 мл, 2,73 ммоль) перемешивали при 40°C в течение 2 ч. ЖХ/МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ, элюируя MeCN в H₂O (0,1% NH₃*H₂O) от 10,0 до 95,0%, с получением (2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-метил-2-(7-хинолилоксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диола (Пр. 53) (3,0 мг, 0,007 ммоль, выход 11,0%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [M+H]: 408,2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.66 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.79 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7.60 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6.94-6.98 (m, 2H), 6.77 (d, J = 3.2 Гц, 1H), 6.56 (s, 2H), 6.29 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 5.22-5.55 (m, 2H), 4.48 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4.21-4.29 (m, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆+ D₂O) δ 8.66 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.77 (d, J = 3.2 Гц, 1H), 7.63 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6.97-6.99 (m, 2H), 6.78 (d, J = 3.2 Гц, 1H), 6.29 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4.49 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 4.14-4.27 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).

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



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

В раствор 7-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметил-6,6a-дигидро-4H-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метокси]хинолина (53b) (80,0 мг, 0,17 ммоль) в THF (5,0 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (19,8 мг, 0,02 ммоль) и диметилцинк (1,71 мл, 1,71 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч в атмосфере N₂. ЖХ/МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь вливали в водный NH₄Cl (20,0 мл) и экстрагировали EA (30,0 мл × 3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE:EA = 10:1) с получением 7-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-триметил-6-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-6,6a-дигидро-4H-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метокси]хинолина (54a) (72,0 мг, 0,15 ммоль, выход 88,5%) в виде твердого вещества. ЖХ/МС [M+H]: 447,2.

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

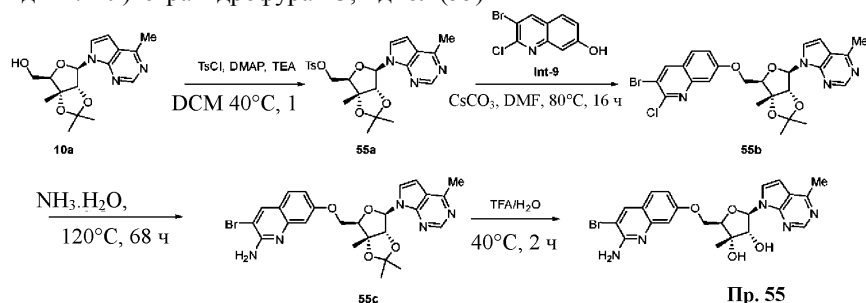
Смесь 7-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-триметил-6-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-6,6a-дигидро-4H-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метокси]хинолина (54a) (72,0 мг, 0,15 ммоль), воды (0,60 мл) и TFA (0,38 мл) перемешивали при 40°C в течение 2 ч. ЖХ/МС показала, что реакция завершилась. Реакцион-

ную смесь очищали препаративной ВЭЖХ, элюируя MeCN в H₂O (0,1% NH₃·H₂O) от 10,0 до 95,0%, с получением (2R,3S,4R,5R)-3-метил-5-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(7-хинолилоксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диола (Пр. 54) (26,0 мг, 0,06 ммоль, выход 42,1%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [M+H]: 407,2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.83-8.84 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8 Гц, 1H), 7.92 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7.83 (d, J = 4 Гц, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34-7.41 (m, 2H), 6.78 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6.31 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6.06 (d, J = 6 Гц, 2H), 4.51-4.53 (m, 1H), 4.34-4.36 (m, 2H), 4.26 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 2.65 (d, J = 10,2 Гц, 3H), 1.34 (s, 3H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆+ D₂O) δ 8.83 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.30-8.32 (m, 1H), 7.93-7.96 (m, 1H), 7.80 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 6.78 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 6.30-6.33 (m, 1H), 4.53 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4.32-4.38 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

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



Пр. 55

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

В раствор TEA (0,46 мл, 3,29 ммоль) и тозилхлорида (417,88 мг, 2,19 ммоль) в DCM (7,0 мл) добавляли [(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-триметил-6-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-6,6a-дигидро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метанол (10a) (350,0 мг, 1,10 ммоль) и DMAP (66,9 мг, 0,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч. ТСХ (ЕА:РЕ = 1:1, R_f = 0,5) показала, что реакция завершилась. Смесь разбавляли DCM (50,0 мл) и промывали рассолом (20,0 мл × 3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ЕА:РЕ = 1:2) с получением [(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-триметил-6-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-6,6a-дигидро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метил-4-метилбензолсульфоната (55a) (476,0 мг, 0,98 ммоль, выход 89,4%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС [M+H]: 474,1.

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

В раствор [(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-триметил-6-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-6,6a-дигидро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метил-4-метилбензолсульфоната (55a) (175,0 мг, 0,37 ммоль) в DMF (2,0 мл) добавляли Cs₂CO₃ (361,2 мг, 1,11 ммоль) и 2-бром-3-хлор-хинолин-7-ол (Int-9) (95,5 мг, 0,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. ЖХ/МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и разбавляли EtOAc (10,0 мл). Смесь промывали рассолом (10,0 мл × 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ЕА:РЕ = 1:1) с получением 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-триметил-6-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-6,6a-дигидро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метокси]-3-бром-2-хлор-хинолина (55b) (75,0 мг, 0,10 ммоль, выход 27,2%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [M+H]: 559,1.

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

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

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

Раствор 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-триметил-6-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-6,6a-дигид-

ро-4Н-фуоро[3,4-д][1,3]диоксол-4-ил]метокси]-3-бром-хинолин-2-амин (110,0 мг, 0,20 ммоль) в воде (1,0 мл) и TFA (1,5 мл, 20,19 ммоль) перемешивали при 40°C в течение 2 ч. ЖХ/МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ, элюируя MeCN в H₂O (0,1% NH₃*H₂O) от 10,0% до 95,0%, с получением (2R,3S,4R,5R)-2-[(2-амино-3-бром-7-хинолил)оксиметил]-3-метил-5-(4-метилпирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (Пр. 55) (11,1 мг, 0,02 ммоль, выход 10,8%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [M+H]: 500,1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.66 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.79 (d, J = 3.6 Гц, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 6.94-6.98 (m, 2H), 6.77 (d, J = 3.2 Гц, 1H), 6.56 (s, 2H), 6.29 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 5.22-5.55 (m, 2H), 4.48 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4.21-4.29 (m, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

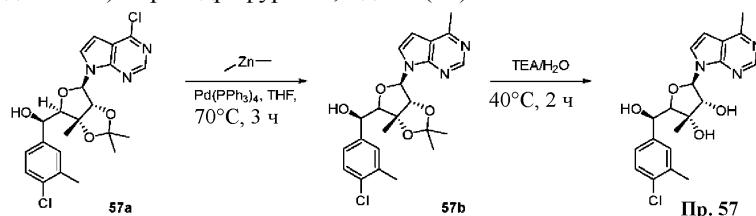
¹H ЯМР(400 МГц, DMSO-d₆+ D₂O) δ 8.66 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.77 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 6.97-6.99 (m, 2H), 6.78 (d, J = 3.2 Гц, 1H), 6.29 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 4.49 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 4.14-4.27 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).

Пример 56. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло [2,3-д] пиримидин-7-ил)-2-((R)-(4-хлор-3-метилфенил)(гидроксиметил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол (56)

Соединение примера 56, не совсем белое твердое вещество, было получено по аналогии с синтезом соединения Пр. 26 за исключением замены 4-хлорбензолмагнийбромида соединением Int-8 на стадии 3.

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8.11 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.27 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.60 (d, J = Гц, 1H), 5.85 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 5.01 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 4.67 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4.37 (d, J = Гц, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.17 (s, 3H). ЖХ/МС (M+H⁺): 404,96/406,9.

Пример 57. (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-хлор-3-метилфенил)(гидроксиметил)-3-метил-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол (57)



Стадия 1. Получение (R)-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-триметил-6-(4-метилпирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-6,6a-дигидро-4Н-фуоро[3,4-д][1,3]диоксол-4-ил]-(4-хлор-3-метил-фенил)метанола (57b)

В сосуд вместимостью 4 мл с резиновой прокладкой, содержащий (R)-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлорпирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметил-6,6a-дигидро-4Н-фуоро[3,4-д][1,3]диоксол-4-ил]-(4-хлор-3-метил-фенил)метанол (57a) (64. мг, 0,14 ммоль) и трифенилфосфанпалладий (8,02 мг, 0,01 ммоль), в атмосфере азота загружали THF (1 мл) и продували азот в течение 10 мин. В сосуд затем загружали диметилцинк (0,3 мл, 0,61 ммоль) и нагревали при 70°C в течение 3 ч. По результатам ЖХ/МС реакция завершилась. Реакционную смесь гасили капельным добавлением насыщенного раствора NaHCO₃ (5 капель) при к.т. в атмосфере азота при интенсивном перемешивании. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc три раза. Органические слои объединяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографии на силикагеле (12 г), используя смесь гексан/EtOAc (0→85%, влажная загрузка в DCM), с получением (R)-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-триметил-6-(4-метилпирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-6,6a-дигидро-4Н-фуоро[3,4-д][1,3]диоксол-4-ил]-(4-хлор-3-метил-фенил)метанола (57b) (27 мг, 0,0608 ммоль, выход 44,1%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС M+H⁺ Найдено: 443,69/444,01.

¹H ЯМР(500 МГц, хлороформ-d₃) δ 8.81 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6.22 (m, 1H), 4.78 (t, J = 10,8 Гц, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.18 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.42 (s,3H).

Стадия 2. Получение (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-хлор-3-метилфенил)(гидроксиметил)-3-метил-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (57)

К (R)-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-триметил-6-(4-метилпирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-6,6a-дигидро-4Н-фуоро[3,4-д][1,3]диоксол-4-ил]-(4-хлор-3-метилфенил)метанолу (57b) (27 мг, 0,06 ммоль) в метаноле (1 мл) добавляли несколько капель конц. HCl при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. ЖХ/МС показала отсутствие исходного вещества, и реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество разбавляли EtOAc, охлаждали до 0°C и осторожно нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc дважды. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали на колонке с 12 г силикагеля, используя смесь CH₂Cl₂/CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ (от 0 до 60% растворителя В), с получением (2R,3S,4R,5R)-2-[(R)-(4-хлор-3-метилфенил)гидроксиметил]-3-метил-5-(4-метилпирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (13,8 мг, 0,03417 ммоль, выход 57%) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ/МС M+H⁺: 403,76/404,01.

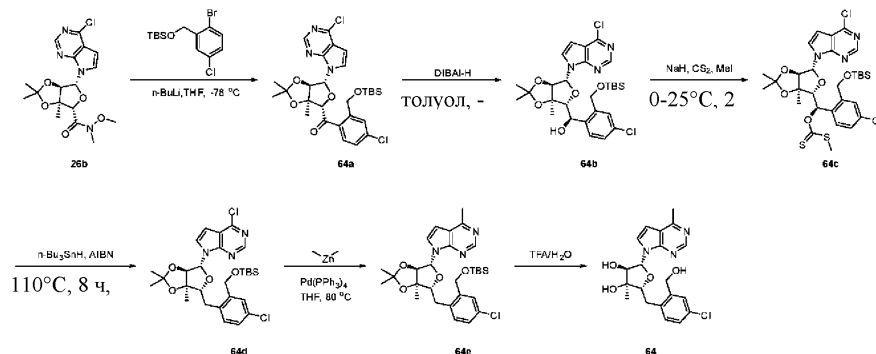
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.64 (s, 1H), 7.85 (d, J = 3,8 Гц, 2H), 7.33 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7.21 (dd, J = 2,0, 8,5 Гц, 1H), 6.76 (d, J = 3,7 Гц, 2H), 6.06 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 5.89 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 5.29 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 4.83 (s, 1H), 4.76 (dd, J = 4,7, 7,1 Гц, 1H), 4.43 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 4.00 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).

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

Соединение примера 58, белое твердое вещество, было получено по аналогии с синтезом соединения примера 57 за исключением замены соединения 57а соединением 37b на стадии 1.

^1H ЯМР (500 МГц, Метанол- d_4) δ 8.65 (s, 1H), 7.67 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 7.61 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7.43 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7.37 (dd, J = 2,0, 8,4 Гц, 1H), 6.75 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6.07 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4.98 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 4.69 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4.29 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.27 (s, 3H).

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



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

В раствор (2-бром-5-хлор-фенил)метокси-трет-бутил-диметил-силана (8,46 г, 25,2 ммоль) в сухом THF (208 мл) добавляли *n*-BuLi (12,6 мл, 20,2 ммоль) при -78°C и перемешивали в течение 5 мин в атмосфере N_2 . Добавляли соединение 26b (4,0 г, 10,1 ммоль) в сухом THF (10 мл) и перемешивали при -78°C в течение 5 мин. ТСХ (РЕ:ЕА = 3:1, R_f = 0,5) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь вливали в водный NH_4Cl и экстрагировали ЕА (300 мл $\times$ 3), и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (РЕ:ЕА = 5:1) с получением соединения 64а (3,09 г, 5,11 ммоль, выход 50,7%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [M+H]: 592,2

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

В раствор соединения 64а (3,0 г, 5,1 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли DIBAL-H (9,5 мл, 15,2 ммоль) при -78°C и перемешивали в течение 1 ч в атмосфере N_2 . ТСХ (РЕ:ЕА = 5:1, R_f = 0,4) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь вливали в водный NH_4Cl (300 мл) и экстрагировали ЕА (300 мл $\times$ 3). Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (РЕ:ЕА = 5:1) с получением соединения 64b (2,50 г, 4,12 ммоль, выход 81,39 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [M+H]: 594,2

Стадия 3. Получение O-[(R)-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлорпирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметил-6,6a-дигидро-4Н-фуоро[3,4-*d*][1,3]диоксол-4-ил]-[2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-4-хлорфенил]метил]метилсульфанилметантиоата (64с)

В раствор соединения 64b (400 мг, 0,67 ммоль) в THF (10 мл) добавляли NaH (48,4 мг, 1,21 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Добавляли CS_2 (153,7 мг, 2,0 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, затем добавляли CH_3I (191 мг, 1,35 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. ТСХ (РЕ:ЕА = 3:1, R_f = 0,7) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь вливали в водный NH_4Cl водный (50 мл) и экстрагировали ЕА (50 мл $\times$ 3). Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (РЕ:ЕА = 20:1) с получением соединения 64с (267 мг, 0,38 ммоль, выход 57%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.93 (s, 1H), 8.14 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7.52-7.65 (m, 3H), 6.99 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6.43-6.47 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 5.15 (d, J = 14,8 Гц, 1H), 4.59-4.65 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 0.95 (s, 9 H), 0.00 (s, 3H), -0.10 (s, 3H).

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

диметилсилана (64d)

В раствор соединения 64с (430 мг, 0,63 ммоль) и AIBN (103 мг, 0,63 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли трибутилолово (183 мг, 0,63 ммоль) в атмосфере N_2 , и эту реакционную смесь перемешивали при 115°C в течение 18 ч в атмосфере N_2 . ЖХ/МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (РЕ:ЕА = 20:1) с получением соединения 64d (260 мг, 0,44 ммоль, выход 70%) в виде твердого вещества.

ЖХ/МС [M+H]: 576,2

Стадия 5. Получение [2-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2,3a-триметил-6-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-6,6a-дигидро-4H-фуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]метил]-5-хлорфенил]метокси-трет-бутилдиметилсилана (64е)

В раствор соединения 64d (150 мг, 0,26 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (30 мг, 0,03 ммоль) в THF (10 мл) добавляли диметилцинк (2,6 мл, 2,59 ммоль) и эту реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. ЖХ/МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь вливали в водный NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали ЕА (50 мл × 3). Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали обращенно-фазовой комби-флэш-хроматографией (нейтральные условия) с получением соединения 64е (110 мг, 0,19 ммоль, выход 74,5%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [M+H]: 558,2

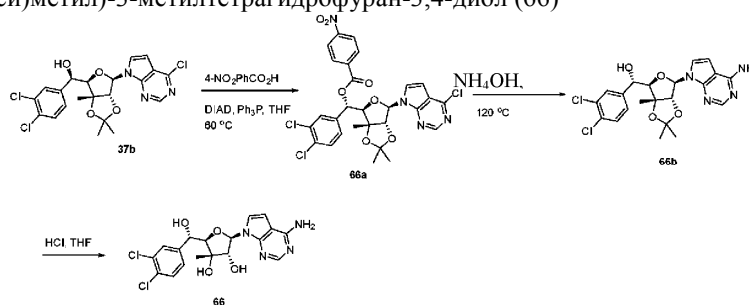
Стадия 4. Получение (2R,3S,4R,5R)-2-[[4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил]метил]-3-метил-5-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-тетрагидрофуран-3,4-диола (64)

Раствор соединения 64е (110 мг, 0,19 ммоль) в воде (3 мл) и TFA (2 мл, 27 ммоль) перемешивали при 40°C в течение 1 ч. ЖХ/МС показала, что реакция завершилась. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ (0,1% $NH_3 \cdot H_2O$), элюируя смесью $H_2O:CH_3CN$ от 90:10 до 5:95, с получением соединения 64 (41 мг, 0,10 ммоль, выход 51%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС [M+H]: 404,1.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8.64 (s, 1H), 7.90 (d, J = 3,6 Гц, 1H), (s, 1H), 7.10 (d, J = 1,2 Гц, 2H), 6.80 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6.10 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5.40 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 5.21 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.44-4.57 (m, 3H), 4.01-4.05 (m, 1H), 2.89-2.91 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6 + D_2O$) δ 8.64 (s, 1H), 7.87 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.11 (d, J = 1,6 Гц, 2H), 6.81 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6.10 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4.45-4.56 (m, 3H), 4.04 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 2.89 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 2.67 (s, 3H), (s, 3H).

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



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

Соединение 37b (18 мг, 0,04 ммоль) добавляли в раствор трифенилфосфина (23,89 мг, 0,09 ммоль), диизопропилазодикарбоксилата (0,01 мл, 0,07 ммоль) и 4-нитробензойной кислоты (9,3 мг, 0,06 ммоль) в THF (1 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем нагревали до 60°C в течение 20 ч. Смесь разбавляли водой и EtOAc, органическую фазу отделяли, промывали водой, рассолом и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель выпаривали в вакууме и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (0-50% EtOAc в гексане) с получением соединения 66a (20 мг, 0,032 ммоль, выход 85%). ЖХ/МС [M+H]: 633,9.

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

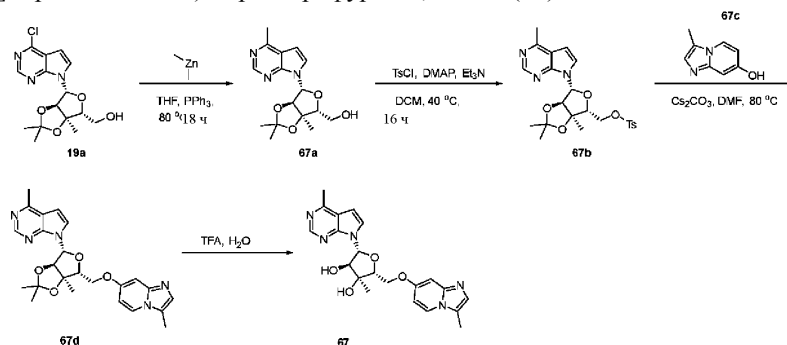
В герметично закупориваемую пробирку помещали соединение 66a (22 мг, 0,03 ммоль) и гидроксид аммония (0,26 мл, 6,85 ммоль) и 1,4-диоксан (1 мл). Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение ночи, охлаждали до к.т. и растворитель выпаривали в вакууме с получением неочищенного соединения 66b (19 мг,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

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

В герметично закупориваемую пробирку помещали соединение 66b (20 мг, 0,04 ммоль) в THF (1 мл), затем 4 н. HCl (0,11 мл, 0,44 ммоль), и эту реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Снова добавляли 4 н. HCl (0,11 мл, 0,44 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. ЖХ/МС показала, что реакция завершилась. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ до тех пор, пока раствор не стал слегка основным. Смесь экстрагировали DCM (3 мл), органическую фазу промывали рассолом и сушили над MgSO₄. Растворитель выпаривали в вакууме, и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (0-40% EtOAc/гексаны) с получением соединения 66 (7,2 мг, 0,017 ммоль, выход 40%). ЖХ/МС [M+H]: 424,9.

¹H ЯМР(500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.08 (s, 1H), 7.55 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7.53-7.43 (m, 2H), 7.36-7.23 (m, 2H), 7.14 (s, 2H), 6.59 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5.79 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 5.28 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 4.80 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.47 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 3.98 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 1.45 (s, 3H).

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



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

В смесь соединения 19a (350 мг, 1,03 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (119 мг, 0,10 ммоль) в THF (10 мл) по каплям добавляли диметилцинк (983,2 мг, 10,30 ммоль) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. ТСХ (PE:EA = 10:1) показала, что реакция завершилась. Смесь вливали в водный NH₄Cl (30 мл) и экстрагировали EA (30 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE:EA = от 50:1 до 5:1) с получением соединения 67a (300 мг, 0,81 ммоль, выход 78%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС: [M+H]: 320,2.

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

В раствор соединения 67a (300 мг, 0,94 ммоль), TEA (0,39 мл, 2,82 ммоль) и DMAP (57,4 мг, 0,47 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли тозилхлорид (358 мг, 1,88 ммоль) и эту реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 16 ч. ТСХ (PE:EA = 1:1, R_f = 0,4) показала, что реакция завершилась. Смесь вливали в H₂O/DCM, промывали H₂O и рассолом и очищали хроматографией на силикагеле (PE:EA = от 10:1 до 2:1) с получением соединения (67b) (220 мг, 0,44 ммоль, выход 46,5%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС: [M+H]: 474,1.

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

В раствор соединения 67b (60 мг, 0,13 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли соединение 67c (полученное согласно WO 2018/065365; 18,8 мг, 0,13 ммоль) и Cs₂CO₃ (124 мг, 0,38 ммоль) и эту реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. ЖХ/МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали досуха, остаток переносили в EtOAc (10 мл), и органический слой промывали водой (2 × 10 мл), затем насыщенным раствором рассола (1 × 20 мл). Органические слои отделяли, сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением неочищенного соединения (67d) (60 мг, 0,11 ммоль, выход 89,5%).

ЖХ/МС: [M+H]: 450,4.

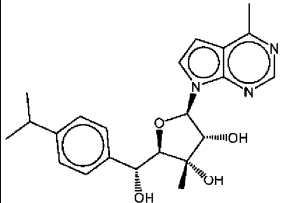
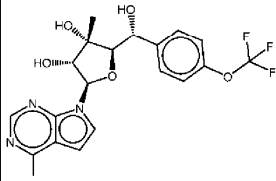
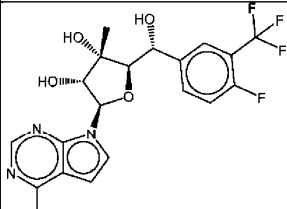
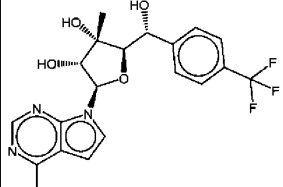
Стадия 4. Получение (2R,3S,4R,5R)-3-метил-2-[(3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)оксиметил]-5-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (67)

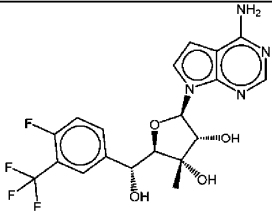
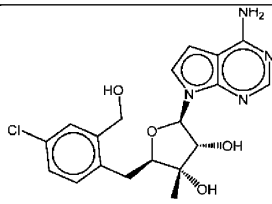
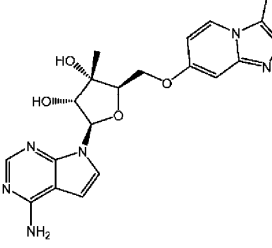
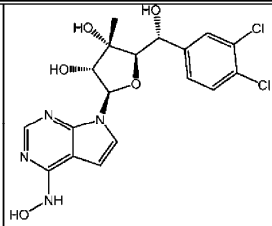
В раствор соединения 67d (100 мг, 0,18 ммоль) в воде (3 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (TFA) (3,43 мл, 44,5 ммоль) и эту смесь перемешивали при 25°C в течение 90 мин. ЖХ/МС показала, что реакция завершилась. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, элюируя CH₃CN в H₂O (0,1% NH₄OH) от 5 до 95%, с получением (2R,3S,4R,5R)-3-метил-2-[(3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)оксиметил]-5-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (27 мг, 0,06 ммоль, выход 37%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС: [M+H]: 410,2.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$): δ 8.66 (s, 1H), 8.25-8.27 (m, 1H), 7.77-7.78 (m, 1H), 7.33-7.34 (m, 1H), 7.08-7.09 (m, 1H), 6.89-6.91 (m, 1H), 6.77-6.78 (m, 1H), 6.27-6.29 (m, 1H), 4.48-4.50 (m, 1H), 4.27-4.29 (m, 2H), 4.22-4.24 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).

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

Таблица В. Синтез соединений дополнительных примеров

Пр. №	Структуры	Синтез, аналогичный	Спектральные данные
59		Пр. 10 и Пр. 47	^1H ЯМР (500 МГц, Метанол- d_4) δ 8.66 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H), 7.38 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7.19 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6.75 (d, $J = 3,7$ Гц, 1H), 6.09 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5.01 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.39 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 2.87 (h, $J = 6,9$ Гц, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.23 (d, 6H). ЖХ/МС (MH^+): 398,0/398,9.
60		Пр. 10 и Пр. 47	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.62 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 3,8$ Гц, 1H), 7.54 -7.38 (m, 2H), 7.29-7.14 (m, 2H), 6.75 (d, $J = 3,7$ Гц, 1H), 6.07 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 5.96 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 5.29 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4.84 (d, $J = 3,3$ Гц, 2H), 4.41 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 4.03 (d, $J = 7,1$ Гц, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.24 (s, 3H). ЖХ/МС (MH^+): 439,9.
61		Пр. 10 и Пр. 47	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.63 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7.70 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 7.35 (t, $J = 9,9$ Гц, 1H), 6.74 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6.04 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 5.98 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 5.33 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 4.96-4.84 (m, 2H), 4.48 (t, $J = 7,3$ Гц, 1H), 3.92 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.31 (s, 3H). ЖХ/МС (MH^+): 441,9.
62		Пр. 10 и Пр. 47	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.63 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 3,7$ Гц, 1H), 7.59 (s, 4H), 6.76 (d, $J = 3,7$ Гц, 1H), 6.13 -5.98 (m, 2H), 5.30 (d, $J = 6,5$ Гц, 1H), 4.97-4.81 (m, 2H), 4.49-4.35 (m, 1H), 4.06 (d,

			J = 7,1 Гц, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.25 (s, 3H). ЖХ/МС (МН ⁺): 423,9.
63		Пр. 47	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.04 (s, 1H), 7.73 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7.42 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.57 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.84 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 5.25 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 4.95-4.85 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.46 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 3.97 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 1.21 (s, 3H). ЖХ/МС (МН ⁺): 442,9.
65		Пр. 64, Пр. 10	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.03 (s, 1H), 7.44 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.11 (s, 2H), 7.00 (br, 2H), 6.63 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5.95 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5.33 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 5.21 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.45-4.57 (m, 2H), 4.37 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 3.97 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 2.85 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 1.31 (s, 3H). ЖХ/МС (МН ⁺): 405,12/407,1.
68		Пр. 67, Пр. 47	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ +D ₂ O): δ 8.14-8.16 (m, 1H), 8.05-8.06 (m, 1H), 7.39-7.40 (m, 1H), 7.18-7.19 (m, 1H), 7.00-7.01 (m, 1H), 6.73-6.75 (m, 1H), 6.60-6.62 (m, 1H), 6.15-6.16 (m, 1H), 4.39-4.41 (m, 1H), 4.16-4.19 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.30 (s, 3H). ЖХ/МС (МН ⁺): 411,2.
73		Пр. 46	

Протокол биохимического анализа

Соединения солибилизировали и 3-кратно разводили в 100% DMSO. Эти разведенные соединения дополнительно разводили в буфере для анализа (50 mM Tris-HCl, pH 8,5, 50 mM NaCl, 5 mM MgCl, 0,01% Brij35, 1 mM DTT (дитиотрейтол), 1% DMSO) по методу 10-дозовой IC₅₀ в концентрации, 10-кратно более высокой, чем желаемая анализируемая концентрация. Стандартные реакции осуществляли в суммарном объеме 50 мкл в буфере для анализа с гистонем H2A (5 мкМ конечная) в качестве субстрата. К этому добавляли комплекс PRMT5/MEP5Q, разведенный до обеспечения конечной анализируемой концентрации 5 нМ, и соединения предварительно инкубировали в течение 15-20 мин при комнатной температуре. Реакцию инициировали добавлением S-[3H-метил]аденозил-L-метионина (PerkinElmer) до конечной концентрации 1 мкМ. После инкубирования в течение 60 мин при 30°C реакцию останавливали добавлением 100 мкл 20% TCA. Каждую реакционную смесь наносили на фильтрационный планшет (MultiScreen FB Filter Plate, Millipore) и промывали 5 раз буфером PBS (забуференный фосфатами физиологический раствор). В фильтрационный планшет добавляли сцинтилляционную жидкость, и производили считывание в счетчике сцинтилляций. Значения IC₅₀ определяли путем аппроксимации данных к стандартным 4 параметрам с угловым коэффициентом Хилла с использованием программного обеспечения GraphPad Prism.

Протокол клеточного анализа

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

Начальный скрининг соединений на клетках A549s: Соединения растворяли в DMSO с получением 10 мМ исходного раствора и дополнительно разводили до 0,1 и 1 мМ. Клетки A549 поддерживали в среде PRMI 1640 (Corning Cellgro, № по каталогу: 10-040-CV), дополненной 10% об./об. FBS (фетальная бычья сыворотка) (GE Healthcare, № по каталогу: SH30910.03). За один день до эксперимента $1,25 \times 10^5$ клеток высевали в 6-луночный планшет в 3 мл среды и инкубировали в течение ночи. На следующий день среду заменяли и добавляли 3 мкл раствора соединения (разведение 1:1000, конечная концентрация 0,1 и 1 мкМ; концентрация DMSO: 0,1%) и инкубировали в течение 3 суток. Клетки, инкубированные с DMSO, использовали в качестве контроля с носителем. Клетки промывали однократно PBS, трипсинизировали в 150 мкл 0,25%-ного трипсина (Corning, № по каталогу: 25-053-CI), нейтрализовали 1 мл полной среды, переносили в микроцентрифужные пробирки и собирали. Клеточный дебрис затем ресуспендировали в 15 мкл PBS, подвергали лизису в 4% SDS (додецилсульфат натрия) и гомогенизировали путем пропускания через колонку гомогенизатора (Omega Biotek, № по каталогу: HCR003). Концентрации общего белка определяли посредством BCA (бицинхониновая кислота)-анализа (ThermoFisher Scientific, № по каталогу: 23225). Лизаты смешивали с 5× буфером Laemmli и кипятили в течение 5 мин. Сорок мкг общего белка разделяли на SDS-PAGE (электрофорез в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия) гелях (Bio-Rad, № по каталогу: 4568083, 4568043), переносили на PVDF (поливинилиденфторидную) мембрану, блокировали 5% сухим молоком (Bio-Rad, № по каталогу: 1706404) в TBS (Tris-забуференный физиологический раствор) с 0,1% об./об. Tween 20 (TBST) в течение 1 ч при комнатной температуре (к.т.) и инкубировали с первичными антителами (sDMA: Cell signaling, № по каталогу: 13222, 1:3000; H3R8me2s: Epigentek, № по каталогу: A-3706-100, 1:2000; β -актин: Abcam, № по каталогу: ab8227, 1:10000) в 5% сухом молоке в TBST при 4°C в течение ночи. На следующий день мембраны промывали TBST, 5×5 мин, и инкубировали с конъюгированным с HRP (пероксидаза хрена) вторичным антителом (GE Healthcare; № по каталогу: NA934-1ML; 1:5000) в течение 2 ч при к.т. с последующими 5×5 мин промывками TBST и инкубировали с субстратами ECL (хемилюминисцентные субстраты) (Bio-Rad, № по каталогу: 1705061, 1705062). Хемилюминисцентный сигнал захватывали с использованием визуализатора Fluorchem TII2 imager (ProteinSimple) и анализировали с помощью ImageJ.

Для определения значений IC_{50} ингибирования фермента с использованием вестерн-блоттинга клетки Granta высевали при плотности 5 x 10 клеток на мл в 3 мл среды (PRMI + 10% об./об. FBS). Девятикратные 3-кратные последовательные разведения соединения добавляли к клеткам (3 мкл, разведение 1:1000, концентрация DMSO составляла 0,1%; конечная высшая концентрация составляла 10 или 1 мкМ в зависимости от силы действия соединений) и инкубировали в течение 3 суток. Клетки, инкубированные с DMSO, использовали в качестве контроля с носителем. Клетки собирали и подвергали вестерн-блоттингу, как описано выше. Полосы SmD3me2s и H3R8me2s количественно определяли с помощью ImageJ. Сигналы нормировали к β -актину и контролю с DMSO. Значения IC_{50} вычисляли с использованием Graphpad Prism.

Анализ клеточной пролиферации для определения IC_{50} на клетках Granta-519

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

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

В День 3 10 мкл раствора из набора для подсчета клеток Cell Counting Kit-8 (ССК-8, Jojindo, СК04-13) добавляли в новый 96-луночный планшет. Клетки, инкубированные с лекарственными средствами в течение 3 суток, ресуспендировали пипетированием вверх-вниз, и 100 мкл клеток переносили в 96-луночный планшет, содержащий реагент ССК-8 для количественного определения жизнеспособных клеток. Планшеты инкубировали в CO_2 инкубаторе в течение 2 ч, и значения OD450 измеряли с использованием микропланшет-ридера (iMark microplate reader, Bio-Rad).

Для пересева исходные рабочие растворы соединений разводили в соотношении 1:50 свежей средой, и 10 мкл разведенных лекарственных средств добавляли в новый 96-луночный планшет. Клетки из планшета День 3 (50 мкл) добавляли в 96-луночный планшет, содержащий свежее лекарственное средство, и дополнительные 150 мкл свежей среды добавляли до достижения объема 200 мкл. Планшет возвращали в CO_2 инкубатор и инкубировали в течение еще 3 суток. Количественное определение

жизнеспособных клеток и пересев повторяли в День 6, и последнее количественное определение жизнеспособных клеток выполняли в День 10.

Процент жизнеспособных клеток относительно контроля с DMSO носителем вычисляли и наносили на график в Graphpad Prism ([Inhibitor] против нормированного ответа - переменный угловой коэффициент) для определения значения IC_{50} пролиферации в День 10.

Соединения примеров, указанные в табл.А (выше), имеют IC_{50} в анализе PRMT5 менее 200 мкМ. Биологическая активность для иллюстративных соединений по изобретению приведена в табл. С.

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

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

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

Растворимость в FaSSIF соединения примера 48

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

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

где С означает концентрацию образца в мкг/мл,

А означает площадь пика и

V означает впрыскиваемый объем.

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

Было измерено, что соединение примера 48 имеет растворимость в FaSSIF 206 мкг/мл.

Фармакокинетические свойства соединения примера 47 in vivo

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

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

Клетки Granta-519 поддерживали в среде DMEM, дополненной 10% фетальной бычьей сыворотки и 2 mM L-глутамин при 37°C в атмосфере с 5% CO₂ в воздухе. Клетки в экспоненциальной фазе роста собирали, и 1 × 10 клеток в 0,1 мл PBS с матригелем (1:1) подкожно инъецировали в нижнюю область бока каждой мыши для развития опухоли. Лечение начинали, когда средний размер опухоли достигал приблизительно 300-400 мм³. Мышей распределяли по группам с использованием программного обеспечения StudyDirector™ (Studylog Systems, Inc. CA, USA) и один оптимальный план рандомизации (сформиро-

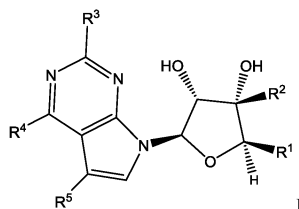
ванный либо методом сопоставительного распределения, либо методом со стратификацией), который показывает минимальную от группы к группе вариацию объема опухоли, был выбран для локализации групп. Соединение примера 47 или носитель (0,5% Na СМС + 0,5% Tween 80, суспензия) вводили перорально (QD (один раз в день) для соединения примера 47, QD для носителя) в дозе 30 мг/кг и 50 мг/кг в течение 19 и 16 дней соответственно. Массу тела и размеры опухоли измеряли каждые 3-4 дня после рандомизации. Животных умерщвляли через 12 ч после последнего введения дозы и образцы крови и опухолей собирали для анализа.

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

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

Дополнительно, настоящее изобретение относится к следующим аспектам:

1. Соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или изотопный вариант;

где

R¹ представляет собой -C₀-C₆алк-C₁-C₆алкил, -C₀-C₆алк-C₁-C₆галогеналкил, -C₁-C₆алк-O-C₁-C₆алкил, -C₁-C₆алк-S-C₁-C₆алкил, -C₁-C₆алк-S-C₁-C₆алк-CO₂H, -C₁-C₆алк-арил, -C₁-C₆алк-O-арил, -C₁-C₆алк-NH-арил, -C₁-C₆алк-S-арил, -C₀-C₆алк-гетероарил, -C₁-C₆алк-O-гетероарил, -C₁-C₆алк-S-гетероарил, -C₁-C₆алк-NH-гетероарил или -C(O)NH-арил;

R² представляет собой -C₁-C₆алкил, -C₁-C₆галогеналкил, -C₂-C₆алкенил или -C₂-C₆алкинил;

R³ представляет собой H, галоген, NH₂ или -C₁-C₆алкил;

R⁴ представляет собой H, галоген, -C₁-C₆алкил, -C₁-C₆алк-O-C₁-C₆алкил, -NR⁶R^{6'}, -NHCONR⁶R^{6'}, -NHC(S)NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ или -NH-NR⁶R^{6'};

R⁵ представляет собой H, галоген, -C₁-C₆алкил, -C₁-C₆галогеналкил, -C₂-C₆алкенил, -C₂-C₆алкинил или -C₁-C₆алк-OH и

каждый из R⁶ и R^{6'} независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил или -C₁-C₆алк-OC₁-C₆алкил;

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

2. Соединение согласно аспекту 1, где R¹ представляет собой -C₁-C₆алк-O-гетероарил.

3. Соединение согласно аспекту 2, где -C₁-C₆алк-O-гетероарил представляет собой ((2-амино-3-бромхиолин-7-ил)окси)метил, ((2-амино-3-хлорхиолин-7-ил)окси)метил, ((2-амино-3-фторхиолин-7-ил)окси)метил, ((2-((циклопропилметил)амино)хиолин-7-ил)окси)метил, ((2-(метиламино)хиолин-7-ил)окси)метил, ((2-аминохиолин-7-ил)окси)метил, ((индол-6-ил)окси)метил или ((индазол-6-ил)окси)метил.

4. Соединение согласно аспекту 1, где R¹ представляет собой -C₁-C₆алк-S-гетероарил.

5. Соединение согласно аспекту 4, где -C₁-C₆алк-S-гетероарил представляет собой ((2-амино-3-бромхиолин-7-ил)тио)метил, ((2-амино-3-хлорхиолин-7-ил)тио)метил, ((2-амино-3-фторхиолин-7-ил)тио)метил, ((2-((циклопропилметил)амино)хиолин-7-ил)тио)метил, ((2-(метиламино)хиолин-7-ил)тио)метил, ((2-аминохиолин-7-ил)тио)метил, ((индол-6-ил)тио)метил или ((индазол-6-ил)тио)метил.

6. Соединение согласно аспекту 1, где R¹ представляет собой -C₁-C₆алк-NH-гетероарил.

7. Соединение согласно аспекту 6, где -C₁-C₆алк-NH-гетероарил представляет собой ((2-амино-3-бромхиолин-7-ил)амино)метил, ((2-амино-3-хлорхиолин-7-ил)амино)метил, ((2-амино-3-фторхиолин-7-ил)амино)метил, ((2-((циклопропилметил)амино)хиолин-7-ил)амино)метил, ((2-(метиламино)хиолин-7-ил)амино)метил, ((2-аминохиолин-7-ил)амино)метил, ((индол-6-ил)амино)метил или ((индазол-6-ил)амино)метил.

8. Соединение согласно аспекту 1, где R¹ представляет собой -C₀-C₆алк-гетероарил.

9. Соединение согласно аспекту 8, где -C₀-C₆алк-гетероарил представляет собой 2-(2-амино-3-бромхиолин-7-ил)этил, 2-(2-амино-3-хлорхиолин-7-ил)этил, 2-(2-амино-3-фторхиолин-7-ил)этил, 2-

(2-((циклопропилметил)амино)хинолин-7-ил)этил, 2-(2-(метиламино)хинолин-7-ил)этил, 2-(2-аминохинолин-7-ил)этил, (индол-S-ил)этил или (индазол-S-ил)этил.

10. Соединение согласно аспекту 1, где R^1 представляет собой $-C_1-C_6\text{алк-S-}C_1-C_6\text{алкил}$.
11. Соединение согласно аспекту 10, где $-C_1-C_6\text{алк-S-}C_1-C_6\text{алкил}$ представляет собой $-CH_2-S-CH_3$.
12. Соединение согласно аспекту 1, где R^1 представляет собой $-C_1-C_6\text{алк-S-}C_1-C_6\text{алк-CO}_2H$.
13. Соединение согласно аспекту 12, где $-C_1-C_6\text{алк-S-}C_1-C_6\text{алк-CO}_2H$ представляет собой $CH_2-S-CH_2CH_2CH(NH_2)-CO_2H$.
14. Соединение согласно аспекту 1, где R^1 представляет собой $-C_1-C_6\text{алк-O-}C_1-C_6\text{алкил}$.
15. Соединение согласно аспекту 14, где $-C_1-C_6\text{алк-O-}C_1-C_6\text{алкил}$ представляет собой $-CH_2-O-CH_3$.
16. Соединение согласно аспекту 1, где R^1 представляет собой $-C_1-C_6\text{алк-O-арил}$.
17. Соединение согласно аспекту 16, где $-C_1-C_6\text{алк-O-арил}$ представляет собой $-CH_2-O\text{-фенил}$, $-CH_2-O\text{-дифторфенил}$, $-CH_2-O\text{-3,4-дифторфенил}$, $-CH_2-O\text{-4-хлорфенил}$, $-CH_2-O\text{-3-хлор-4-фторфенил}$, $-CH_2-O\text{-4-хлор-3-фторфенил}$, $-CH_2-O\text{-дихлорфенил}$, $-CH_2-O\text{-3,4-дихлорфенил}$, $-CH_2-O\text{-3-метил-4-хлорфенил}$, $-CH_2-O\text{-3-фтор-4-трифторметилфенил}$, $-CH_2-O\text{-3-(аминометил)фенил}$ или $-CH_2-O\text{-3-(мочевина)фенил}$.
18. Соединение согласно аспекту 1, где R^1 представляет собой $-C_0-C_6\text{алк-C}_1-C_6\text{галогеналкил}$.
19. Соединение согласно аспекту 18, где $-C_0-C_6\text{алк-C}_1-C_6\text{галогеналкил}$ представляет собой $-CH_2-C_1$.
20. Соединение согласно аспекту 1, где R^1 представляет собой $-C_1-C_6\text{алк-арил}$.
21. Соединение согласно аспекту 20, где $-C_1-C_6\text{алк-арил}$ представляет собой $-CH_2\text{-дифторфенил}$, $-CH_2\text{-3,4-дифторфенил}$, $-CH_2\text{-4-хлорфенил}$, $-CH_2\text{-3-хлор-4-фторфенил}$, $-CH_2\text{-4-хлор-3-фторфенил}$, $-CH_2\text{-дихлорфенил}$, $-CH_2\text{-3,4-дихлорфенил}$, $-CH_2\text{-3-метил-4-хлорфенил}$, $-CH_2\text{-3-фтор-4-трифторметилфенил}$, $-CH(OH)\text{-4-хлорфенил}$, $-CH(OH)\text{-3,4-дихлорфенил}$, $-CH(OH)\text{-3,4-дифторфенил}$, $-CH(OH)\text{-3-фтор-4-хлорфенил}$, $-CH(OH)\text{-3-хлор-4-фторфенил}$, $-CH(OH)\text{-3-метил-4-хлорфенил}$, $-CH(OH)\text{-3-фтор-4-трифторметилфенил}$, $-CH(F)\text{-4-хлорфенил}$, $-CH(F)\text{-3,4-дихлорфенил}$, $-CH(F)\text{-3,4-дифторфенил}$, $-CH(F)\text{-3-фтор-4-хлорфенил}$, $-CH(F)\text{-3-хлор-4-фторфенил}$, $-CH(F)\text{-3-метил-4-хлорфенил}$, $-CH(F)\text{-3-фтор-4-трифторметилфенил}$, $-CH(NH_2)\text{-4-хлорфенил}$, $-CH(NH_2)\text{-3,4-дихлорфенил}$, $-CH(NH_2)\text{-3,4-дифторфенил}$, $-CH(NH_2)\text{-3-фтор-4-хлорфенил}$, $-CH(NH_2)\text{-3-хлор-4-фторфенил}$, $-CH(NH_2)\text{-3-метил-4-хлорфенил}$, $-CH(NH_2)\text{-3-фтор-4-трифторметилфенил}$, $-CH(Me)\text{-4-хлорфенил}$, $-CH(Me)\text{-3,4-дихлорфенил}$, $-CH(Me)\text{-3,4-дифторфенил}$, $-CH(Me)\text{-3-фтор-4-хлорфенил}$, $-CH(Me)\text{-3-хлор-4-фторфенил}$, $-CH(Me)\text{-3-метил-4-хлорфенил}$, $-CH(Me)\text{-3-фтор-4-трифторметилфенил}$, $-C(Me)(OH)\text{-4-хлорфенил}$, $-C(Me)(OH)\text{-3,4-дихлорфенил}$, $-C(Me)(OH)\text{-3,4-дифторфенил}$, $-C(Me)(OH)\text{-3-фтор-4-хлорфенил}$, $-C(Me)(OH)\text{-3-хлор-4-фторфенил}$, $-CH(Me)(OH)\text{-3-метил-4-хлорфенил}$ или $-CH(Me)(OH)\text{-3-фтор-4-трифторметилфенил}$.
22. Соединение согласно любому из аспектов 1-21, где R^2 представляет собой $-C_1-C_6\text{алкил}$, предпочтительно метил.
23. Соединение согласно любому из аспектов 1-21, где R^2 представляет собой $-C_1-C_6\text{галогеналкил}$, предпочтительно $-CF_3$.
24. Соединение согласно любому из аспектов 1-21, где R^2 представляет собой $-C_2-C_6\text{алкенил}$, предпочтительно винил.
25. Соединение согласно любому из аспектов 1-21, где R^2 представляет собой $-C_2-C_6\text{алкинил}$, предпочтительно этинил.
26. Соединение согласно любому из аспектов 1-25, где R^3 представляет собой H.
27. Соединение согласно любому из аспектов 1-26, где R^4 представляет собой $-C_1-C_6\text{алкил}$.
28. Соединение согласно любому из аспектов 1-26, где R^4 представляет собой $-C_1-C_6\text{алк-O-}C_1-C_6\text{алкил}$.
29. Соединение согласно любому из аспектов 1-26, где R^4 представляет собой хлор, фтор, бром или йод.
30. Соединение согласно любому из аспектов 1-26, где R^4 представляет собой $-NR^6R^6$, где R^6 и R^6 оба предпочтительно представляют собой H.
31. Соединение согласно любому из аспектов 1-26, где R^4 представляет собой $-NHCONR^6R^6$, где R^6 и R^6 оба предпочтительно представляют собой $-C_1-C_6\text{алкил}$.
32. Соединение согласно любому из аспектов 1-26, где R^4 представляет собой $NHC(S)NR^6R^6$.
33. Соединение согласно любому из аспектов 1-26, где R^4 представляет собой $-NH-O-R^6$, где R^6 предпочтительно представляет собой $-C_1-C_6\text{алкил}$.
34. Соединение согласно любому из аспектов 1-26, где R^4 представляет собой $-NH-NR^6R^6$, где R^6 и R^6 оба предпочтительно представляют собой $-C_1-C_6\text{алкил}$, или где R^6 предпочтительно представляет собой $-C_1-C_6\text{алкил}$ и R^6 предпочтительно представляет собой H.
35. Соединение согласно любому из аспектов 1-34, где R^5 представляет собой H.
36. Соединение согласно любому из аспектов 1-34, где R^5 представляет собой галоген, предпочтительно фтор.
37. Соединение согласно любому из аспектов 1-34, где R^5 представляет собой $-C_1-C_6\text{алкил}$.
38. Соединение согласно любому из аспектов 1-34, где R^5 представляет собой $-C_1-C_6\text{галогеналкил}$.
39. Соединение согласно любому из аспектов 1-34, где R^5 представляет собой $-C_2-C_6\text{алкенил}$, предпочтительно винил.

40. Соединение согласно любому из аспектов 1-34, где R^5 представляет собой $-C_2-C_6$ алкинил, предпочтительно этинил.

41. Соединение согласно любому из аспектов 1-34, где R^5 представляет собой $-C_1-C_6$ алк-ОН.

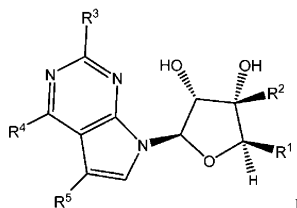
42. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно любому из аспектов 1-41 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

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

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

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

46. Соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где

R^1 представляет собой $-C_0-C_6$ алк- C_1-C_6 алкил, $-C_0-C_6$ алк- C_1-C_6 галогеналкил, $-C_1-C_6$ алк-О- C_1-C_6 алкил, $-C_1-C_6$ алк-S- C_1-C_6 алкил, $-C_1-C_6$ алк-S- C_1-C_6 алк-CO₂H, $-C_1-C_6$ алк-арил, $-C_1-C_6$ алк-О-арил, $-C_1-C_6$ алк-NH-арил, $-C_1-C_6$ алк-S-арил, $-C_0-C_6$ алк-гетероарил, $-C_1-C_6$ алк-О-гетероарил, $-C_1-C_6$ алк-S-гетероарил, $-C_1-C_6$ алк-NH-гетероарил или $-C(O)NH$ -арил;

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

R^3 представляет собой H, галоген, NH₂ или $-C_1-C_6$ алкил;

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

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

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

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

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

48. Соединение согласно аспекту 47, где $-C_1-C_6$ алк-О-гетероарил представляет собой ((2-амино-3-бромхиолин-7-ил)окси)метил, ((2-амино-3-хлорхиолин-7-ил)окси)метил, ((2-амино-3-фторхиолин-7-ил)окси)метил, ((2-((циклопропилметил)амино)хиолин-7-ил)окси)метил, ((2-(метиламино)хиолин-7-ил)окси)метил, ((2-аминохиолин-7-ил)окси)метил, ((индол-6-ил)окси)метил, 2-(метоксиамино)хиолин-7-ил)окси)метил, ((хиолин-7-ил)окси)метил или ((индазол-6-ил)окси)метил.

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

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

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

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

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

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

хинолин-7-ил)этил, (индол-S-ил)этил или (индазол-S-ил)этил.

55. Соединение согласно аспекту 46, где R^1 представляет собой $-C_1-C_6\text{алк-S-}C_1-C_6\text{алкил}$.
56. Соединение согласно аспекту 55, где $-C_1-C_6\text{алк-S-}C_1-C_6\text{алкил}$ представляет собой $-CH_2-S-CH_3$.
57. Соединение согласно аспекту 46, где R^1 представляет собой $-C_1-C_6\text{алк-S-}C_1-C_6\text{алк-CO}_2H$.
58. Соединение согласно аспекту 57, где $-C_1-C_6\text{алк-S-}C_1-C_6\text{алк-CO}_2H$ представляет собой $-CH_2-S-CH_2CH_2CH(NH_2)-CO_2H$.
59. Соединение согласно аспекту 46, где R^1 представляет собой $-C_1-C_6\text{алк-O-}C_1-C_6\text{алкил}$.
60. Соединение согласно аспекту 59, где $-C_1-C_6\text{алк-O-}C_1-C_6\text{алкил}$ представляет собой $-CH_2-O-CH_3$.
61. Соединение согласно аспекту 46, где R^1 представляет собой $-C_1-C_6\text{алк-O-арил}$.
62. Соединение согласно аспекту 61, где $-C_1-C_6\text{алк-O-арил}$ представляет собой $-CH_2-O\text{-фенил}$, $-CH_2-O\text{-дифторфенил}$, $-CH_2-O\text{-3,4-дифторфенил}$, $-CH_2-O\text{-4-хлорфенил}$, $-CH_2-O\text{-3-хлор-4-фторфенил}$, $-CH_2-O\text{-4-хлор-3-фторфенил}$, $-CH_2-O\text{-дихлорфенил}$, $-CH_2-O\text{-3,4-дихлорфенил}$, $-CH_2-O\text{-метил-4-хлорфенил}$, $-CH_2-O\text{-3-фтор-4-трифторметилфенил}$, $-CH_2-O\text{-3-(аминометил)фенил}$ или $-CH_2-O\text{-3-(мочевина)фенил}$.
63. Соединение согласно аспекту 46, где R^1 представляет собой $-C_0-C_6\text{алк-C}_1-C_6\text{галогеналкил}$.
64. Соединение согласно аспекту 63, где $-C_0-C_6\text{алк-C}_1-C_6\text{галогеналкил}$ представляет собой $-CH_2-Cl$.
65. Соединение согласно аспекту 46, где R^1 представляет собой $-C_1-C_6\text{алк-арил}$.
66. Соединение согласно аспекту 65, где $-C_1-C_6\text{алк-арил}$ представляет собой $-CH_2\text{-дифторфенил}$, $-CH_2\text{-3,4-дифторфенил}$, $-CH_2\text{-4-хлорфенил}$, $-CH_2\text{-3-хлор-4-фторфенил}$, $-CH_2\text{-4-хлор-3-фторфенил}$, $-CH_2\text{-дихлорфенил}$, $-CH_2\text{-3,4-дихлорфенил}$, $-CH_2\text{-3-метил-4-хлорфенил}$, $-CH_2\text{-3-фтор-4-трифторметилфенил}$, $\text{бензо}[d][1,3]\text{диоксазол-5-илметил}$, $-CH(OH)\text{-4-хлорфенил}$, $-CH(OH)\text{-3,4-дихлорфенил}$, $-CH(OH)\text{-3,4-дифторфенил}$, $-CH(OH)\text{-3-фтор-4-хлорфенил}$, $-CH(OH)\text{-3-хлор-4-фторфенил}$, $-CH(OH)\text{-3-метил-4-хлорфенил}$, $-CH(OH)\text{-3-фтор-4-трифторметилфенил}$, $-CH(OH)\text{бензо}[d][1,3]\text{диоксазол-5-ил}$, $-CH(F)\text{-4-хлорфенил}$, $-CH(F)\text{-3,4-дихлорфенил}$, $-CH(F)\text{-3,4-дифторфенил}$, $-CH(F)\text{-3-фтор-4-хлорфенил}$, $-CH(F)\text{-3-хлор-4-фторфенил}$, $-CH(F)\text{-3-метил-4-хлорфенил}$, $-CH(F)\text{-3-фтор-4-трифторметилфенил}$, $-CH(F)\text{-бензо}[d][1,3]\text{диоксазол-5-ил}$, $-CH(NH_2)\text{-4-хлорфенил}$, $-CH(NH_2)\text{-3,4-дихлорфенил}$, $-CH(NH_2)\text{-3,4-дифторфенил}$, $-CH(NH_2)\text{-3-фтор-4-хлорфенил}$, $-CH(NH_2)\text{-3-хлор-4-фторфенил}$, $-CH(NH_2)\text{-3-метил-4-хлорфенил}$, $-CH(NH_2)\text{-3-фтор-4-трифторметилфенил}$, $-CH(Me)\text{бензо}[d][1,3]\text{диоксазол-5-ил}$, $-CH(Me)\text{-4-хлорфенил}$, $-CH(Me)\text{-3,4-дихлорфенил}$, $-CH(Me)\text{-3,4-дифторфенил}$, $-CH(Me)\text{-3-фтор-4-хлорфенил}$, $-CH(Me)\text{-3-хлор-4-фторфенил}$, $-CH(Me)\text{-3-метил-4-хлорфенил}$, $-CH(Me)\text{-3-фтор-4-трифторметилфенил}$, $-CH(Me)\text{бензо}[d][1,3]\text{диоксазол-5-ил}$, $-C(Me)(OH)\text{-4-хлорфенил}$, $-C(Me)(OH)\text{-3,4-дихлорфенил}$, $-C(Me)(OH)\text{-3,4-дифторфенил}$, $-C(Me)(OH)\text{-3-фтор-4-хлорфенил}$, $-C(Me)(OH)\text{-3-хлор-4-фторфенил}$, $-CH(Me)(OH)\text{-3-метил-4-хлорфенил}$, $C(Me)(OH)\text{бензо}[d][1,3]\text{диоксазол-5-ил}$ или $-CH(Me)(OH)\text{-3-фтор-4-трифторметилфенил}$.
67. Соединение согласно аспекту 66, где $-C_1-C_6\text{алк-арил}$ представляет собой $-CH(OH)\text{-3,4-дихлорфенил}$.
68. Соединение согласно аспекту 46, где R^1 представляет собой $-C(O)NH\text{-арил}$.
69. Соединения согласно аспекту 46, где $-C(O)NH\text{-арил}$ представляет собой $3\text{-(аминометил)фенил-NH-C(O)-}$.
70. Соединение согласно любому из аспектов 46-69, где R^2 представляет собой $-C_1-C_6\text{алкил}$, предпочтительно метил.
71. Соединение согласно любому из аспектов 46-69, где R^2 представляет собой $-C_1-C_6\text{галогеналкил}$, предпочтительно $-CF_3$.
72. Соединение согласно любому из аспектов 46-69, где R^2 представляет собой $-C_2-C_6\text{алкенил}$, предпочтительно винил.
73. Соединение согласно любому из аспектов 46-69, где R^2 представляет собой $-C_2-C_6\text{алкинил}$, предпочтительно этинил.
74. Соединение согласно любому из аспектов 46-73, где R^3 представляет собой H.
75. Соединение согласно любому из аспектов 46-74, где R^4 представляет собой $-C_1-C_6\text{алкил}$, предпочтительно метил.
76. Соединение согласно любому из аспектов 46-74, где R^4 представляет собой $-C_1-C_6\text{алк-O-}C_1-C_6\text{алкил}$.
77. Соединение согласно любому из аспектов 46-74, где R^4 представляет собой хлор, фтор, бром или йод.
78. Соединение согласно любому из аспектов 46-74, где R^4 представляет собой $-NR^6R^6$, где R^6 и R^6 оба предпочтительно представляют собой H.
79. Соединение согласно любому из аспектов 46-74, где R^4 представляет собой $-NHCONR^6R^6$, где R^6 и R^6 оба предпочтительно представляют собой $-C_1-C_6\text{алкил}$.
80. Соединение согласно любому из аспектов 46-74, где R^4 представляет собой $-NHC(S)NR^6R^6$.
81. Соединение согласно любому из аспектов 46-74, где R^4 представляет собой $-NH-O-R^6$, где R^6 предпочтительно представляет собой $-C_1-C_6\text{алкил}$.
82. Соединение согласно любому из аспектов 46-74, где R^4 представляет собой $-NH-NR^6R^6$, где R^6 и

R^{6'} оба предпочтительно представляют собой -C₁-C₆алкил, или где R⁶ предпочтительно представляет собой -C₁-C₆алкил, и R^{6'} предпочтительно представляет собой H.

83. Соединение согласно любому из аспектов 46-82, где R⁵ представляет собой H.

84. Соединение согласно любому из аспектов 46-82, где R⁵ представляет собой галоген, предпочтительно фтор.

85. Соединение согласно любому из аспектов 46-82, где R⁵ представляет собой -C₁-C₆алкил.

86. Соединение согласно любому из аспектов 46-82, где R⁵ представляет собой -C₁-C₆галогеналкил.

87. Соединение согласно любому из аспектов 46-82, где R⁵ представляет собой -C₂-C₆алкенил, предпочтительно винил.

88. Соединение согласно любому из аспектов 46-82, где R⁵ представляет собой -C₂-C₆алкинил, предпочтительно этинил.

89. Соединение согласно любому из аспектов 46-82, где R⁵ представляет собой -C₁-C₆алк-ОН.

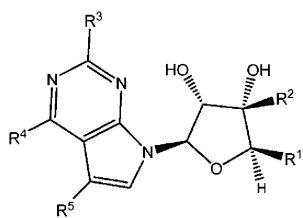
90. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно любому из аспектов 46-89 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

91. Способ ингибирования фермента протеин-аргинин-метилтрансфераза 5 (PRMT5), включающий приведение фермента PRMT5 в контакт с эффективным количеством соединения согласно любому из аспектов 46-89.

92. Способ лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с aberrантной активностью PRMT5, у субъекта, включающий введение субъекту соединения согласно любому из аспектов 46-89.

93. Способ согласно аспекту 92, где заболевание или расстройство, ассоциированное с aberrантной активностью PRMT5, представляет собой рак молочной железы, рак легкого, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак ободочной кишки, рак яичника, рак матки, рак шейки матки, лейкоз такой как острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, миелодисплазию, миелопролиферативные расстройства, острый миелогенный лейкоз (AML), хронический миелогенный лейкоз (CML), мастоцитоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), множественную миелому (MM), миелодиспластический синдром (MDS), эпидермоидный рак или гемоглобинопатии, такие как бета-талассемия и серповидноклеточная болезнь (SCD).

94. Соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемые соль или сольват; где

R¹ представляет собой -C₀-C₆алк-C₁-C₆алкил, -C₀-C₆алк-C₁-C₆галогеналкил, -C₁-C₆алк-O-C₁-C₆алкил, -C₁-C₆алк-S-C₁-C₆алкил, -C₁-C₆алк-S-C₁-C₆алк-CO₂H, -C₁-C₆алк-арил, -C₁-C₆алк-O-арил, -C₁-C₆алк-NH-арил, -C₁-C₆алк-S-арил, -C₀-C₆алк-гетероарил, -C₁-C₆алк-O-гетероарил, -C₁-C₆алк-S-гетероарил, -C₁-C₆алк-NH-гетероарил или -C(O)NH-арил;

R² представляет собой -C₁-C₆алкил, -C₁-C₆галогеналкил, -C₂-C₆алкенил или -C₂-C₆алкинил;

R³ представляет собой H, галоген, NH₂ или -C₁-C₆алкил;

R⁴ представляет собой галоген, -C₁-C₆алкил, -C₁-C₆алк-O-C₁-C₆алкил, -NR⁶R^{6'}, -NHCONR⁶R^{6'}, -NHC(S)NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ или -NH-NR⁶R^{6'};

R⁵ представляет собой H, галоген, -C₁-C₆алкил, -C₁-C₆галогеналкил, -C₂-C₆алкенил-C₁-C₆алкинил или -C₁-C₆алк-ОН; и

R⁶ и R^{6'} независимо представляют собой H, C₁-C₆алкил или -C₁-C₆алк-OC₁-C₆алкил;

или R⁶ и R^{6'}, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C₃-C₆гетероциклоалкил кольцо.

95. Соединение согласно аспекту 94, где R¹ представляет собой -C₁-C₆алк-O-гетероарил.

96. Соединение согласно аспекту 95, где -C₁-C₆алк-O-гетероарил представляет собой ((2-амино-3-бромхиолин-7-ил)окси)метил, ((2-амино-3-хлорхиолин-7-ил)окси)метил, ((2-амино-3-фторхиолин-7-ил)окси)метил, ((2-((циклопропилметил)амино)хиолин-7-ил)окси)метил, ((2-(метиламино)хиолин-7-ил)окси)метил, ((2-аминохиолин-7-ил)окси)метил, ((индол-6-ил)окси)метил, 2-(метоксиамино)хиолин-7-ил)окси)метил, ((хиолин-7-ил)окси)метил или ((индазол-6-ил)окси)метил.

97. Соединение согласно аспекту 94, где R¹ представляет собой -C₁-C₆алк-S-гетероарил.

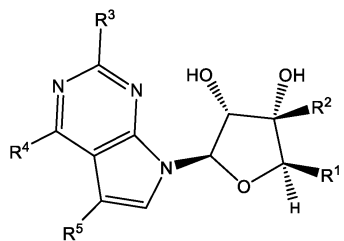
97. Соединение согласно аспекту 97, где -C₁-C₆алк-S-гетероарил представляет собой ((2-амино-3-бромхиолин-7-ил)тио)метил, ((2-амино-3-хлорхиолин-7-ил)тио)метил, ((2-амино-3-фторхиолин-7-ил)тио)метил, ((2-((циклопропилметил)амино)хиолин-7-ил)тио)метил, ((2-(метиламино)хиолин-7-ил)тио)метил, ((2-аминохиолин-7-ил)тио)метил, ((индол-6-ил)тио)метил или ((индазол-6-ил)тио)метил.

98. Соединение согласно аспекту 94, где R^1 представляет собой $-C_1-C_6$ алк- NH -гетероарил.
100. Соединение согласно аспекту 99, где $-C_1-C_6$ алк- NH -гетероарил представляет собой ((2-амино-3-бромхинолин-7-ил)амино)метил, ((2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)амино)метил, ((2-амино-3-фторхинолин-7-ил)амино)метил, ((2-((циклопропилметил)амино)хинолин-7-ил)амино)метил, ((2-(метиламино)хинолин-7-ил)амино)метил, ((2-аминохинолин-7-ил)амино)метил, ((индол-6-ил)амино)метил или ((индазол-6-ил)амино)метил.
101. Соединение согласно аспекту 94, где R^1 представляет собой $-C_0-C_6$ алк-гетероарил.
102. Соединение согласно аспекту 101, где $-C_0-C_6$ алк-гетероарил представляет собой 2-(2-амино-3-бромхинолин-7-ил)этил, 2-(2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)этил, 2-(2-амино-3-фторхинолин-7-ил)этил, 2-(2-((циклопропилметил)амино)хинолин-7-ил)этил, 2-(2-(метиламино)хинолин-7-ил)этил, 2-(2-аминохинолин-7-ил)этил, (индол- S -ил)этил или (индазол- S -ил)этил.
103. Соединение согласно аспекту 94, где R^1 представляет собой $-C_1-C_6$ алк- $S-C_1-C_6$ алкил.
104. Соединение согласно аспекту 103, где $-C_1-C_6$ алк- $S-C_1-C_6$ алкил представляет собой $-CH_2-S-CH_3$.
105. Соединение согласно аспекту 94, где R^1 представляет собой $-C_1-C_6$ алк- $S-C_1-C_6$ алк- CO_2H .
106. Соединение согласно аспекту 105, где $-C_1-C_6$ алк- $S-C_1-C_6$ алк- CO_2H представляет собой $-CH_2-S-CH_2CH_2CH(NH_2)-CO_2H$.
107. Соединение согласно аспекту 94, где R^1 представляет собой $-C_1-C_6$ алк- $O-C_1-C_6$ алкил.
108. Соединение согласно аспекту 107, где $-C_1-C_6$ алк- $O-C_1-C_6$ алкил представляет собой $-CH_2-O-CH_3$.
109. Соединение согласно аспекту 94, где R^1 представляет собой $-C_1-C_6$ алк- O -арил.
110. Соединение согласно аспекту 109, где $-C_1-C_6$ алк- O -арил представляет собой $-CH_2-O$ -фенил, $-CH_2-O$ -дифторфенил, $-CH_2-O$ -3,4-дифторфенил, $-CH_2-O$ -4-хлорфенил, $-CH_2-O$ -3-хлор-4-фторфенил, $-CH_2-O$ -4-хлор-3-фторфенил, $-CH_2-O$ -дихлорфенил, $-CH_2-O$ -3,4-дихлорфенил, $-CH_2-O$ -3-метил-4-хлорфенил, $-CH_2-O$ -3-фтор-4-трифторметилфенил, $-CH_2-O$ -3-(аминометил)фенил или $-CH_2-O$ -3-(мочевина)фенил.
111. Соединение согласно аспекту 94, где R^1 представляет собой $-C_0-C_6$ алк- C_1-C_6 галогеналкил.
112. Соединение согласно аспекту 111, где $-C_0-C_6$ алк- C_1-C_6 галогеналкил представляет собой $-CH_2-Cl$.
113. Соединение согласно аспекту 94, где R^1 представляет собой $-C_1-C_6$ алк-арил.
114. Соединение согласно аспекту 113, где $-C_1-C_6$ алк-арил представляет собой $-CH_2$ -дифторфенил, $-CH_2$ -3,4-дифторфенил, $-CH_2$ -4-хлорфенил, $-CH_2$ -3-хлор-4-фторфенил, $-CH_2$ -4-хлор-3-фторфенил, $-CH_2$ -дихлорфенил, $-CH_2$ -3,4-дихлорфенил, $-CH_2$ -3-метил-4-хлорфенил, $-CH_2$ -3-фтор-4-трифторметилфенил, бензо[d][1,3]диоксазол-5-илметил, $CH(OH)$ -4-хлорфенил, $-CH(OH)$ -3,4-дихлорфенил, $-CH(OH)$ -3,4-дифторфенил, $-CH(OH)$ -3-фтор-4-хлорфенил, $-CH(OH)$ -3-хлор-4-фторфенил, $-CH(OH)$ -3-метил-4-хлорфенил, $CH(OH)$ -3-фтор-4-трифторметилфенил, $-CH(OH)$ бензо[d][1,3]диоксазол-5-ил, $-CH(F)$ -4-хлорфенил, $-CH(F)$ -3,4-дихлорфенил, $-CH(F)$ -3,4-дифторфенил, $-CH(F)$ -3-фтор-4-хлорфенил, $-CH(F)$ -3-хлор-4-фторфенил, $-CH(F)$ -3-метил-4-хлорфенил, $-CH(F)$ -3-фтор-4-трифторметилфенил, $-CH(F)$ бензо[d][1,3]диоксазол-5-ил, $-CH(NH_2)$ -4-хлорфенил, $CH(NH_2)$ -3,4-дихлорфенил, $-CH(NH_2)$ -3,4-дифторфенил, $-CH(NH_2)$ -3-фтор-4-хлорфенил, $-CH(NH_2)$ -3-хлор-4-фторфенил, $-CH(NH_2)$ -3-метил-4-хлорфенил, $-CH(NH_2)$ -3-фтор-4-трифторметилфенил, $-CH(Me)$ бензо[d][1,3]диоксазол-5-ил, $-CH(Me)$ -4-хлорфенил, $-CH(Me)$ -3,4-дихлорфенил, $-CH(Me)$ -3,4-дифторфенил, $-CH(Me)$ -3-фтор-4-хлорфенил, $-CH(Me)$ -3-хлор-4-фторфенил, $-CH(Me)$ -3-метил-4-хлорфенил, $-CH(Me)$ -3-фтор-4-трифторметилфенил, $-CH(Me)$ бензо[d][1,3]диоксазол-5-ил, $-C(Me)(OH)$ -4-хлорфенил, $-C(Me)(OH)$ -3,4-дихлорфенил, $-C(Me)(OH)$ -3,4-дифторфенил, $-C(Me)(OH)$ -3-фтор-4-хлорфенил, $-C(Me)(OH)$ -3-хлор-4-фторфенил, $-CH(Me)(OH)$ -3-метил-4-хлорфенил, $-C(Me)(OH)$ -бензо[d][1,3]диоксазол-5-ил или $-CH(Me)(OH)$ -3-фтор-4-трифторметилфенил.
115. Соединение согласно аспекту 114, где $-C_1-C_6$ алк-арил представляет собой $-CH(OH)$ -3,4-дихлорфенил.
116. Соединение согласно аспекту 94, где R^1 представляет собой $-C(O)NH$ -арил.
117. Соединения согласно аспекту 94, где $-C(O)NH$ -арил представляет собой 3-(аминометил)фенил- $NH-C(O)-$.
118. Соединение согласно любому из аспектов 94-117, где R^2 представляет собой $-C_1-C_6$ алкил, предпочтительно метил.
119. Соединение согласно любому из аспектов 94-117, где R^2 представляет собой $-C_1-C_6$ галогеналкил, предпочтительно $-CF_3$.
120. Соединение согласно любому из аспектов 94-117, где R^2 представляет собой $-C_2-C_6$ алкенил, предпочтительно винил.
121. Соединение согласно любому из аспектов 94-117, где R^2 представляет собой $-C_2-C_6$ алкинил, предпочтительно этинил.
122. Соединение согласно любому из аспектов 94-121, где R^3 представляет собой H .
123. Соединение согласно любому из аспектов 94-122, где R^4 представляет собой $-C_1-C_6$ алкил, предпочтительно метил.

124. Соединение согласно любому из аспектов 94-122, где R^4 представляет собой $-C_1-C_6$ алк-О- C_1-C_6 алкил.
125. Соединение согласно любому из аспектов 94-122, где R^4 представляет собой хлор, фтор, бром или йод.
126. Соединение согласно любому из аспектов 94-122, где R^4 представляет собой $-NR^6R^6$, где R^6 и R^6 оба предпочтительно представляют собой H.
127. Соединение согласно любому из аспектов 94-122, где R^4 представляет собой $-NHCONR^6R^6$, где R^6 и R^6 оба предпочтительно представляют собой $-C_1-C_6$ алкил.
128. Соединение согласно любому из аспектов 94-122, где R^4 представляет собой $-NHC(S)NR^6R^6$.
129. Соединение согласно любому из аспектов 94-122, где R^4 представляет собой $-NH-O-R^6$, где R^6 предпочтительно представляет собой $-C_1-C_6$ алкил.
130. Соединение согласно любому из аспектов 94-122, где R^4 представляет собой $-NH-NR^6R^6$, где R^6 и R^6 оба предпочтительно представляют собой $-C_1-C_6$ алкил, или где R^6 предпочтительно представляет собой $-C_1-C_6$ алкил и R^6 предпочтительно представляет собой H.
131. Соединение согласно любому из аспектов 94-130, где R^5 представляет собой H.
132. Соединение согласно любому из аспектов 94-130, где R^5 представляет собой галоген, предпочтительно фтор.
133. Соединение согласно любому из аспектов 94-130, где R^5 представляет собой $-C_1-C_6$ алкил.
134. Соединение согласно любому из аспектов 94-130, где R^5 представляет собой $-C_1-C_6$ галогеналкил.
135. Соединение согласно любому из аспектов 94-37, где R^5 представляет собой $-C_2-C_6$ алкенил, предпочтительно винил.
136. Соединение согласно любому из аспектов 94-130, где R^5 представляет собой $-C_2-C_6$ алкинил, предпочтительно этинил.
137. Соединение согласно любому из аспектов 94-130, где R^5 представляет собой $-C_1-C_6$ алк-ОН.
138. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно любому из аспектов 94-137 и фармацевтически приемлемый эксципиент.
139. Способ ингибирования фермента протеин-аргинин-метилтрансфераза 5 (PRMT5), включающий приведение фермента PRMT5 в контакт с эффективным количеством соединения согласно любому из аспектов 94-137.
140. Способ лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с aberrантной активностью PRMT5, у субъекта, включающий введение субъекту соединения согласно любому из аспектов 94-137.
141. Способ согласно аспекту 140, где заболевание или расстройство, ассоциированное с aberrантной активностью PRMT5, представляет собой рак молочной железы, рак легкого, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак ободочной кишки, рак яичника, рак матки, рак шейки матки, лейкоз, такой как острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, миелодисплазию, миелопролиферативные расстройства, острый миелогенный лейкоз (AML), хронический миелогенный лейкоз (CML), мастоцитоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), множественную миелому (MM), миелодиспластический синдром (MDS), эпидермоидный рак или гемоглобинопатии, такие как бета-талассемия и серповидноклеточная болезнь (SCD).
142. Способ согласно аспекту 140 или аспекту 141, где соединение вводят в комбинации с одним или более другими агентами.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемая соль;

где

R^1 представляет собой $-C_0-C_6$ алк- C_1-C_6 алкил, $-C_0-C_6$ алк- C_1-C_6 галогеналкил, $-C_1-C_6$ алк-О- C_1-C_6 алкил, $-C_1-C_6$ алк-S- C_1-C_6 алкил, $-C_1-C_6$ алк-S- C_1-C_6 алк-CO₂H, $-C_1-C_6$ алк-арил, $-C_1-C_6$ алк-О-арил, $-C_1-C_6$ алк-NH-арил, $-C_1-C_6$ алк-S-арил, $-C_0-C_6$ алк-гетероарил, $-C_1-C_6$ алк-О-гетероарил, $-C_1-C_6$ алк-S-гетероарил, $-C_1-C_6$ алк-NH-гетероарил или $-C(O)NH$ -арил;

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

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

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

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

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

или R^6 и R^6 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_3-C_6 гетероциклоалкильное кольцо, где указанное гетероциклоалкильное кольцо содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, N и S;

где указанный арил относится к моно- или бициклической ароматической углеводородной кольцевой структуре, имеющей 6 или 10 атомов углерода в кольце, где один или более атомов углерода в кольце возможно замещены атомом галогена, $-C_1-C_3$ алкильной группой, аминзамещенной $-C_1-C_3$ алкильной группой, метиламинзамещенной $-C_1-C_3$ алкильной группой, гидроксизамещенной $-C_1-C_3$ алкильной группой, C_1-C_3 галогеналкильной группой, группой $-O-C_1-C_3$ галогеналкил или $-NH-C(O)-NH_2$;

где указанный гетероарил относится к моно- или бициклической ароматической кольцевой структуре, содержащей 5, 6, 9 или 10 кольцевых атомов и содержащей вплоть до четырех гетероатомов, выбранных из атомов азота, кислорода и серы, где указанная гетероарильная группировка может быть незамещенной или один или более атомов углерода в кольце могут быть замещены атомом галогена; амингруппой; амингруппой, замещенной $-C_1-C_6$ циклоалкильной группой, $-O-C_1-C_3$ алкильной группой или $-C_1-C_6$ алкильной группой; или $-C_1-C_3$ алкильной группой; и

где указанный $-C_1-C_6$ алк может быть замещен $-OH$, $-NH_2$ или галогеном.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой $-C_1-C_6$ алк-О-гетероарил.

3. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, где $-C_1-C_6$ алк-О-гетероарил представляет собой ((2-амино-3-бромхиолин-7-ил)окси)метил, ((2-амино-3-хлорхиолин-7-ил)окси)метил, ((2-амино-3-фторхиолин-7-ил)окси)метил, ((2-((циклопропилметил)амино)хиолин-7-ил)окси)метил, ((2-(метиламино)хиолин-7-ил)окси)метил, ((2-аминохиолин-7-ил)окси)метил, ((индол-6-ил)окси)метил, (2-(метоксиамино)хиолин-7-ил)окси)метил, ((хиолин-7-ил)окси)метил, ((3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)окси)метил или ((индазол-6-ил)окси)метил.

4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой $-C_1-C_6$ алк-арил.

5. Соединение по п.4 или его фармацевтически приемлемая соль, где $-C_1-C_6$ алк-арил представляет собой $-CH_2$ -дифторфенил, $-CH_2$ -3,4-дифторфенил, $-CH_2$ -4-хлорфенил, $-CH_2$ -3-хлор-4-фторфенил, $-CH_2$ -4-хлор-3-фторфенил, $-CH_2$ -дихлорфенил, $-CH_2$ -3,4-дихлорфенил, $-CH_2$ -3-метил-4-хлорфенил, $-CH_2$ -3-фтор-4-трифторметилфенил, бензо[d][1,3]диоксазол-5-илметил, $-CH_2$ -(4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил), $-CH_2$ -(4-хлор-2-(аминометил)фенил), $-CH_2$ -(4-хлор-2-((метиламино)метил)фенил), $-CH_2$ -4-трифторметилфенил, $-CH_2$ -4-(трифторметокси)фенил, $-CH_2$ -4-фтор-3-трифторметилфенил, $-CH_2$ -4-изопропилфенил, $-CH(OH)$ -4-хлорфенил, $-CH(OH)$ -3,4-дихлорфенил, $-CH(OH)$ -3,4-дифторфенил, $-CH(OH)$ -3-фтор-4-хлорфенил, $-CH(OH)$ -3-хлор-4-фторфенил, $-CH(OH)$ -3-метил-4-хлорфенил, $-CH(OH)$ -3-фтор-4-трифторметилфенил, $-CH(OH)$ бензо[d][1,3]диоксазол-5-ил, $-CH(OH)$ -(4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил), $-CH(OH)$ -(4-хлор-2-(аминометил)фенил), $-CH(OH)$ -(4-хлор-2-((метиламино)метил)фенил), $-CH(OH)$ -4-трифторметилфенил, $-CH(OH)$ -4-(трифторметокси)фенил, $-CH(OH)$ -4-фтор-3-трифторметилфенил, $-CH(OH)$ -4-изопропилфенил, $-CH(F)$ -4-хлорфенил, $-CH(F)$ -3,4-дихлорфенил, $-CH(F)$ -3,4-дифторфенил, $-CH(F)$ -3-фтор-4-хлорфенил, $-CH(F)$ -3-хлор-4-фторфенил, $-CH(F)$ -3-метил-4-хлорфенил, $-CH(F)$ -3-фтор-4-трифторметилфенил, $-CH(F)$ бензо[d][1,3]диоксазол-5-ил, $-CH(F)$ -(4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил), $-CH(F)$ -(4-хлор-2-(аминометил)фенил), $-CH(F)$ -(4-хлор-2-((метиламино)метил)фенил), $-CH(F)$ -4-трифторметилфенил, $-CH(F)$ -4-(трифторметокси)фенил, $-CH(F)$ -4-фтор-3-трифторметилфенил, $-CH(F)$ -4-изопропилфенил, $-CH(NH_2)$ -4-хлорфенил, $-CH(NH_2)$ -3,4-дихлорфенил, $-CH(NH_2)$ -3,4-дифторфенил, $-CH(NH_2)$ -3-фтор-4-хлорфенил, $-CH(NH_2)$ -3-хлор-4-фторфенил, $-CH(NH_2)$ -3-метил-4-хлорфенил, $-CH(NH_2)$ -3-фтор-4-трифторметилфенил, $-CH(NH_2)$ бензо[d][1,3]диоксазол-5-ил, $-CH(NH_2)$ -(4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил), $-CH(NH_2)$ -(4-хлор-2-(аминометил)фенил), $-CH(NH_2)$ -(4-хлор-2-((метиламино)метил)фенил), $-CH(NH_2)$ -4-трифторметилфенил, $-CH(NH_2)$ -4-(трифторметокси)фенил, $-CH(NH_2)$ -4-фтор-3-трифторметилфенил, $-CH(NH_2)$ -4-изопропилфенил, $-CH(Me)$ -4-хлорфенил, $-CH(Me)$ -3,4-дихлорфенил, $-CH(Me)$ -3,4-дифторфенил, $-CH(Me)$ -3-фтор-4-хлорфенил, $-CH(Me)$ -3-хлор-4-фторфенил, $-CH(Me)$ -3-метил-4-хлорфенил, $-CH(Me)$ -3-фтор-4-трифторметилфенил, $-CH(Me)$ бензо[d][1,3]диоксазол-5-ил, $-CH(Me)$ -(4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил), $-CH(Me)$ -(4-хлор-2-(аминометил)фенил), $-CH(Me)$ -(4-хлор-2-((метиламино)метил)фенил), $-CH(Me)$ -4-трифторметилфенил, $-CH(Me)$ -4-(трифторметокси)фенил, $-CH(Me)$ -4-фтор-3-трифторметилфенил, $-CH(Me)$ -4-изопропилфенил, $-C(Me)(OH)$ -4-хлорфенил, $-C(Me)(OH)$ -3,4-дихлорфенил, $-C(Me)(OH)$ -3,4-дифторфенил, $-C(Me)(OH)$ -3-фтор-4-хлорфенил, $-C(Me)(OH)$ -3-хлор-4-фторфенил, $-C(Me)(OH)$ -3-метил-4-хлорфенил, $-C(Me)(OH)$ бензо[d][1,3]диоксазол-5-ил, $-C(Me)(OH)$ -3-фтор-4-трифторметилфенил, $-C(Me)(OH)$ -(4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил), $-C(Me)(OH)$ -(4-хлор-2-(аминометил)фенил), $-C(Me)(OH)$ -(4-хлор-2-((метилами-

но)метил)фенил), -C(Me)(OH)-4-трифторметилфенил, -C(Me)(OH)-4-(трифторметокси)фенил, -C(Me)(OH)-4-фтор-3-трифторметилфенил или -C(Me)(OH)-4-изопропилфенил.

6. Соединение по любому из пп.1-5, где R² представляет собой -C₁-C₆алкил, предпочтительно метил.

7. Соединение по любому из пп.1-6, где R³ представляет собой H.

8. Соединение по любому из пп.1-7, где R⁴ представляет собой H.

9. Соединение по любому из пп.1-7, где R⁴ представляет собой -C₁-C₆алкил, предпочтительно метил.

10. Соединение по любому из пп.1-7, где R⁴ представляет собой -NR⁶R^{6'}, где R⁶ и R^{6'}, оба, представляют собой H.

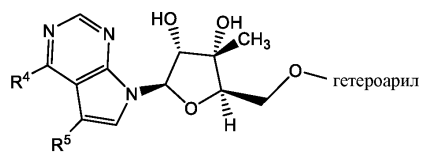
11. Соединение по любому из пп.1-7, где R⁴ представляет собой -NH-O-R⁶, где R⁶ представляет собой -C₁-C₆алкил.

12. Соединение по любому из пп.1-7, где R⁴ представляет собой -NH-NR⁶R^{6'}, где R⁶ и R^{6'}, оба, представляют собой -C₁-C₆алкил, или где R⁶ представляет собой -C₁-C₆алкил и R^{6'} представляет собой H.

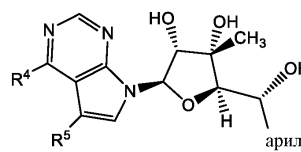
13. Соединение по любому из пп.1-12, где R⁵ представляет собой H.

14. Соединение по любому из пп.1-12, где R⁵ представляет собой галоген, предпочтительно фтор.

15. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой соединение формулы I-C или формулы I-D



(I-C)



(I-D)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R⁴ представляет собой -NR⁶R^{6'}, -NH-O-R⁶ или -NH-NR⁶R^{6'};

R⁵ представляет собой H или F;

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

гетероарил представляет собой хинолинил, замещенный хинолинил, индолил, замещенный индолил, индазолил, замещенный индазолил, имидазо[1,2-а]пиридилил или замещенный имидазо[1,2-а]пиридилил и

арил представляет собой фенил или замещенный фенил.

16. Соединение по п.15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -NH₂, -NH-OH, -NH-O-CH₃ или -NH-NHCH₃.

17. Соединение по п.15 или его фармацевтически приемлемая соль, где арил представляет собой -4-хлорфенил, -3,4-дихлорфенил, -3,4-дифторфенил, -3-фтор-4-хлорфенил, -3-хлор-4-фторфенил, -3-метил-4-хлорфенил, -3-фтор-4-трифторметилфенил или -4-фтор-3-трифторметилфенил.

18. Соединение по п.15 или его фармацевтически приемлемая соль, где гетероарил представляет собой хинолин-7-ил, (2-амино-3-бромхинолин-7-ил), (2-амино-3-хлорхинолин-7-ил), (2-амино-3-фторхинолин-7-ил), (2-(метиламино)хинолин-7-ил), (2-аминохинолин-7-ил), 2-(метоксиамино)хинолин-7-ил, (индол-6-ил), (индазол-6-ил) или (3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил).

19. Соединение по п.15 или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение представляет собой

(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(((2-аминохинолин-7-ил)окси)метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол;

(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(((2-аминохинолин-7-ил)окси)метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол;

(2R,3S,4R,5R)-2-(((2-амино-3-бромхинолин-7-ил)окси)метил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол;

(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-метил-2-((хинолин-7-илокси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-метил-2-(((3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)окси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((R)-(4-хлорфенил)(гидроксид)метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол;

(Z)-7-((2R,3R,4S,5R)-5-((R)-(4-хлорфенил)(гидроксид)метил)-3,4-дигидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-она оксима;

(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((R)-(3,4-дихлорфенил)(гидроксид)метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол;

(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((R)-(4-хлор-3-метилфенил)(гидроксид)метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол или

(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((R)-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)(гидрокси)метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол.

20. Соединение по п.19 или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение представляет собой (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((R)-(3,4-дихлорфенил)(гидрокси)метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол.

21. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-20 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

22. Фармацевтическая композиция по п.21, где соединение представляет собой (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((R)-(3,4-дихлорфенил)(гидрокси)метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол или его фармацевтически приемлемую соль.

23. Способ ингибирования фермента протеин-аргинин-метилтрансфераза 5 (PRMT5), включающий приведение фермента PRMT5 в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп.1-20 или его фармацевтически приемлемой соли.

24. Способ лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с aberrантной активностью PRMT5, у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из пп.1-20 или его фармацевтически приемлемой соли.

25. Способ по п.24, где заболевание или расстройство, ассоциированное с aberrантной активностью PRMT5, представляет собой рак молочной железы, рак легкого, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак ободочной кишки, рак яичника, рак матки, рак шейки матки, лейкоз, такой как острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, миелодисплазию, миелопролиферативные расстройства, острый миелогенный лейкоз (AML), хронический миелогенный лейкоз (CML), мастоцитоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), множественную миелому (MM), миелодиспластический синдром (MDS), эпидермоидный рак или гемоглобинопатии, такие как бета-талассемия и серповидноклеточная болезнь (SCD).

26. Способ по п.24 или 25, где соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с одним или более другими терапевтическими агентами.

27. Способ по любому из пп.23-26, где соединение представляет собой (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((R)-(3,4-дихлорфенил)(гидрокси)метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол или его фармацевтически приемлемую соль.

