

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 041648

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.11.17

(21) Номер заявки
201892498

(22) Дата подачи заявки
2017.06.03

(51) Int. Cl. C07D 239/42 (2006.01)
C07D 239/84 (2006.01)
C07D 251/18 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ КАРБОНУКЛЕОЗИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ, ПРИЕМЛЕМЫЕ В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВОРАКОВЫХ АГЕНТОВ

(31) 62/346,226; 62/376,856; 62/431,714;
62/506,076

(32) 2016.06.06; 2016.08.18; 2016.12.08;
2017.05.15

(33) US

(43) 2019.06.28

(86) PCT/IB2017/053295

(87) WO 2017/212385 2017.12.14

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ПФАЙЗЕР ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Кумпф Роберт Арнольд, МакАлпин
Индраван Джеймс, МакТигью
Мишель Энн, Пэтмен Райан, Руй
Юджин Юэнджин, Татлок Джон

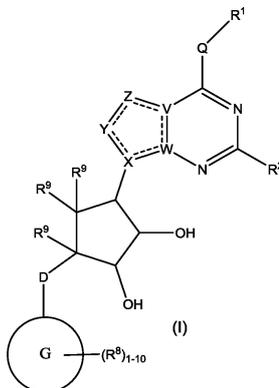
Говард, Трэн-Дубе Мишель Бич, Уитес
Мартин Джеймс (US)

(74) Представитель:
Суюндуков М.Ж. (KZ)

(56) SUBHA R. DAS ET AL.: "The 5'-Nor Aristeromycin Analogues of 5'-Deoxy-5'-Methylthioadenosine and 5'-Deoxy-5'-Thiophenyladenosine", NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES AND NUCLEIC ACIDS., vol. 33, no. 10, 3 October 2014 (2014-10-03), pages 668-677, XP055404805, US, ISSN: 1525-7770, DOI: 10.1080/15257770.2014.917671, compound 3-figure 1

WO-A2-2015200680
WO-A2-2014100719
WO-A1-2015013256
WO-A1-2017032840

(57) Изобретение предусматривает соединения общей формулы



и его фармацевтически приемлемые соли, где значения D, G, Q, X, Y, Z, V, W, R¹, R², R⁸, R⁹ являются такими, как определено в формуле изобретения, а также способы получения данных соединений, композиции, содержащие данные соединения, и применение данных соединений в лечении рака у млекопитающих.

041648 B1

041648 B1

Область изобретения

Изобретение касается новых карбонуклеозидных производных, полезных в лечении патологического роста клеток, такого как рак, у млекопитающих. Данное изобретение также касается способа применения таких соединений в лечении патологического роста клеток у млекопитающих, в частности людей, и фармацевтических композиций в качестве противораковых агентов.

Предпосылки создания изобретения

Посттрансляционная модификация аргининовых остатков путем метилирования является важной для многих критических клеточных процессов, включая ремоделирование хроматина, транскрипцию генов, трансляцию протеина, сигнальную трансдукцию, сплайсинг РНК и клеточную пролиферацию. Метилирование аргинина катализируется протеиновыми аргинин-метилтрансферазами (PRMT) ферментами. Существует всего девять членов PRMT, и восемь имеют репортерную ферментативную активность на целевых субстратах.

Протеиновая аргинин-метилтрансферазная (PRMT) семья ферментов использует S-аденозилметионин (SAM) для переноса метильных групп к остаткам аргинина на целевых протеинах. PRMT типа I катализируют образование моно-метиларгинина и асимметричных диметиларгининов, тогда как PRMT типа II катализируют моно-метиларгинин и симметричные диметиларгинины. PRMT5 представляет собой фермент типа II, который вдвойне переносит метильную группу из SAM на два гуанидиновых атома азота аргинина, что приводит к ω -NG, N'G дисимметричному метилированию протеиновых субстратов.

Протеин PRMT5 содержится как в ядре, так и в цитоплазме и имеет множество протеиновых субстратов, таких как гистоны, транскрипционные факторы и сплайсеосомные протеины. PRMT5 имеет партнера связывания Мер50 (метилосомный протеин 50) и функционирует во множестве протеиновых комплексов. PRMT5 связывается с комплексами ремоделирования хроматина (SWI/SNF, NuRD) и эпигенетически контролирует гены, вовлеченные в развитие, клеточную пролиферацию и дифференциацию, включая опухолевые супрессоры, путем метилирования гистонов (Karkhanis, V. et al., Versatility of PRMT5 Induced Methylation in Growth Control and Development, Trends Biochem Sci 36(12) 633-641 (2011)). PRMT5 также контролирует генную экспрессию через связь с протеиновыми комплексами, которые рекрутируют PRMT5 для метилирования нескольких транскрипционных факторов p53 (Jansson, M. et al., Arginine Methylation Regulates the p53 Response, Nat. Cell Biol. 10, 1431-1439 (2008)); E2F1 (Zheng, S. et al., Arginine Methylation-Dependent Reader-Writer Interplay Governs Growth Control by E2F-1, Mol Cell 52(1), 37-51 (2013)); HOXA9 (Bandyopadhyay, S. et al., HOXA9 Methylation by PRMT5 is Essential for Endothelial Cell Expression of Leukocyte Adhesion Molecules, Mol. Cell. Biol. 32(7): 1202-1213 (2012)); hNF κ B (Wei, H. et al., PRMT5 dimethylates R30 of the p65 Subunit to Activate NF κ B, PNAS 110(33), 13516-13521 (2013)). В цитоплазме PRMT5 имеет разнообразный набор субстратов, вовлеченных в другие клеточные функции, включая сплайсинг РНК (Sm-протеины), собирание golgi (gm130), рибосомный биогенез (RPS10), опосредованное пиРНК сайлесинг гена (Piwi протеины) и сигнализация EGFR (Karkhanis 2011).

Дополнительные статьи, касающиеся PRMT5, включают Aggarwal, P. et al., (2010) Nuclear Cyclin D1/CDK4 Kinase Regulates CUL4B Expression and Triggers Neoplastic Growth via Activation of the PRMT5 Methyltransferase, Cancer Cell 18: 329-340; Bao, X. et al., Overexpression of PRMT5 Promotes Tumor Cell Growth and is Associated with Poor Disease Prognosis in Epithelial Ovarian Cancer, J Histochem Cytochem 61: 206-217 (2013); Cho E. et al., Arginine Methylation Controls Growth Regulation by E2F1, EMBO J. 31(7) 1785-1797 (2012); Gu, Z. et al., Protein Arginine Methyltransferase 5 Functions in Opposite Ways in the Cytoplasm and Nucleus of Prostate Cancer Cells, PLoS One 7(8) e44033 (2012); Gu, Z. et al., Protein Arginine Methyltransferase 5 is Essential for Growth of Lung Cancer Cells, Biochem J. 446: 235-241 (2012); Kim, J. et al., Identification of Gastric Cancer Related Genes Using a cDNA Microarray Containing Novel Expressed Sequence Tags Expressed in Gastric Cancer Cells, Clin Cancer Res. 11(2) 473-482 (2005); Nicholas, C. et al., PRMT5 is Upregulated in Malignant and Metastatic Melanoma and Regulates Expression of MITF and p27(Kip1), PLoS One 8(9) e74710 (2012); Powers, M. et al., Protein Arginine Methyltransferase 5 Accelerates Tumor Growth by Arginine Methylation of the Tumor Suppressor Programmed Cell Death 4, Cancer Res. 71(16) 5579-5587 (2011); Wang, L. et al., Protein Arginine Methyltransferase 5 Suppresses the Transcription of the RB Family of Tumor Suppressors in Leukemia and Lymphoma Cells, Mol Cell Biol. 28(20), 6262-6277 (2008).

PRMT5 сверхэкспрессируется во многих видах рака и наблюдается в образцах пациентов и клеточных линиях, включающих В-клеточную лимфому и лейкемию (Wang, 2008) и последующие солидные опухоли: желудка (Kim 2005), пищевода (Aggarwal, 2010), молочной железы (Powers, 2011), легкого (Gu, 2012), предстательной железы (Gu, 2012), меланому (Nicholas 2012), толстой кишки (Cho, 2012) и яичников (Bao, 2013). У многих из данных видов рака, сверхэкспрессия PRMT5 коррелировала с плохим прогнозом. Аберрантное метилирование аргинина субстратов PRMT5 было связано с другими показаниями в дополнение к раку, такими как нарушение обмена веществ, воспалительные и аутоиммунные заболевания и гемоглобинопатии.

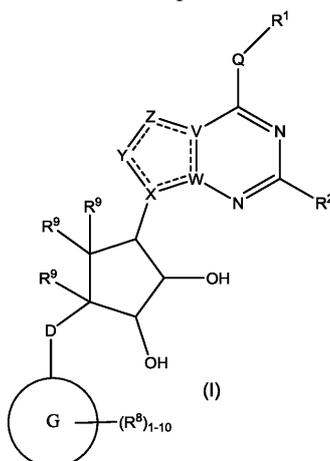
Сущность изобретения

Принимая во внимание его роль в регулировании различных биологических процессов, PRMT5 является привлекательной мишенью для модуляции ингибиторами малой молекулы. На сегодняшний день было разработано несколько эффективных ингибиторов PRMT5, и ни один из ингибиторов PRMT5 не попал в клинику.

Каждый из вариантов осуществления соединений по представленному изобретению, описанных ниже, может быть совмещен с любым другим вариантом осуществления соединений по представленному изобретению, описанным в данном документе, не противоречащий варианту осуществления, с которым он совмещается. Кроме того, каждый из вариантов осуществления ниже, описывающий изобретение, предусматривает в пределах своего объема фармацевтически приемлемые соли соединений по изобретению. Соответственно, фраза "или его фармацевтически приемлемая соль" подразумевает в описании все соединения, описанные в данном документе.

Изобретение включает варианты осуществления, в которых предусмотрено соединение формулы (I).

Варианты осуществления представленного изобретения включают соединения формулы (I)



или их фармацевтически приемлемую соль, в котором

R^1 выбирают из группы, состоящей из (C_1-C_8) алкила и $N(R^4)_2$, причем каждый R^4 независимо представляет собой $A-R^{14}$, где A отсутствует, и R^{14} представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород, (C_1-C_8) алкил или $N(R^5)_2$, причем каждый R^5 независимо представляет собой водород;

каждый R^3 независимо выбран из водорода, гидрокси, (C_1-C_8) алкила, или когда D представляет собой $C(R^3)_2$, R^3 является дополнительно выбранным из фтора;

каждый R^9 независимо представляет собой водород;

D представляет собой $C(R^3)_2$ или O ;

G представляет собой фенил или 9-11-членную гетероциклическую кольцевую систему, имеющую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из азота или кислорода;

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из H , (C_1-C_8) алкила, (C_1-C_8) галогеналкила, гидрокси, (C_1-C_8) алкокси, 5-членного гетероарила, имеющего от 2 до 3 гетероатомов, выбранных из N , O и S , CN , галогена и $CON(R^4)_2$, и где необязательно соединенные два R^8 образуют карбонил;

Q отсутствует;

V представляет собой N или C , если Z присутствует, причем, если V образует двойную связь, V представляет собой углерод, или V представляет собой N или CH и образует двойную связь с W , если Z отсутствует;

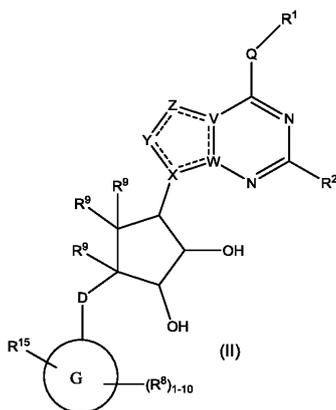
W представляет собой C , в случае, если W образует двойную связь, если W представляет собой углерод;

X представляет собой N , если Y присутствует, в случае, если X образует двойную связь, X представляет собой углерод, или X представляет собой NR^{16} , если Y отсутствует, где R^{16} представляет собой H или метил;

Y отсутствует или представляет собой CR^{10} ;

Z отсутствует или представляет собой CR^{12} , причем каждый R^{12} независимо выбран из водорода, фтора, хлора, брома.

Варианты осуществления представленного изобретения также включают соединения формулы (II)



или их фармацевтически приемлемую соль, в котором R^1 выбирают из группы, состоящей из (C_1-C_8) алкила и $N(R^4)_2$, причем каждый R^4 независимо представляет собой $A-R^{14}$, где A отсутствует, и R^{14} представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород или (C_1-C_8) алкил;

каждый R^3 независимо выбран из водорода, гидроксид;

D представляет собой $C(R^3)_2$ или O ;

G представляет собой фенил;

R^{15} представляет собой гетероалкил, имеющий от 2 до 4 атомов с 1-2 гетероатомами, выбранными из азота и кислорода, связанный с атомом на G , или R^{15} представляет собой гетероалкилен, имеющий от 2 до 6 атомов с 1-2 гетероатомами, выбранными из азота и кислорода, связанный с атомом на G , необязательно замещенный 1-2 R^8 , и связанный с соседним атомом на G ;

каждый R^8 выбирают из группы, состоящей из (C_1-C_8) алкила, (C_1-C_8) галогеналкила, гидроксид, (C_1-C_8) алкокси, 5-членного гетероарила, имеющего от 2 до 3 гетероатомов, выбранных из N , O и S , CN , галогена, и где необязательно два R^8 соединены с образованием карбонила;

причем каждый R^4 независимо представляет собой $A-R^{14}$, где A отсутствует, и R^{14} представляет собой водород;

Q отсутствует;

V представляет собой C , причем, если V образует двойную связь, V представляет собой углерод;

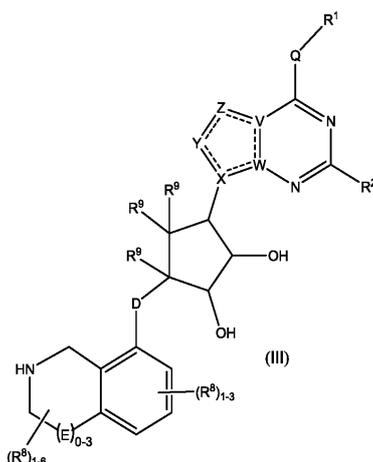
W представляет собой C , причем, если W образует двойную связь, W представляет собой углерод;

X представляет собой N ;

Y представляет собой CR^{10} , причем каждый R^{10} независимо выбран из водорода;

Z представляет собой CR^{12} , причем каждый R^{12} независимо выбран из водорода, (C_1-C_8) алкила, фтора, хлора или брома.

Дополнительные варианты осуществления представленного изобретения включают соединения формулы (III)



или их фармацевтически приемлемую соль, в котором:

каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из (C_1-C_8) алкила и $N(R^4)_2$, причем каждый R^4 независимо представляет собой $A-R^{14}$, где A отсутствует, и R^{14} представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород или (C_1-C_8) алкил;

каждый R^3 независимо представляет собой водород или гидроксид;

D представляет собой $C(R^3)_2$, O или $S(O)_{1-2}$;

E представляет собой CH_2 , $C(R^1)_2$ или O ;

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из H , (C_1-C_8) алкила, (C_1-C_8) галогеналкила,

гидрокси, 5-членного гетероарила, имеющего от 2 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, $N(R^4)_2$, CN, и где два R^8 необязательно соединены с образованием карбонила;

причем каждый R^4 независимо представляет собой $A-R^{14}$, где A отсутствует, и R^{14} представляет собой водород;

Q отсутствует;

V представляет собой C, причем, если V образует двойную связь, V представляет собой углерод;

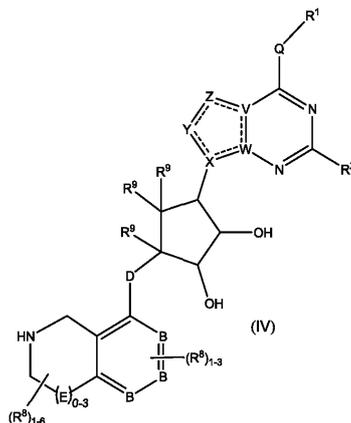
W представляет собой C, причем, если W образует двойную связь, W представляет собой углерод;

X представляет собой N;

Y представляет собой CR^{10} , причем каждый R^{10} независимо выбран из водорода;

Z представляет собой CR^{12} , причем каждый R^{12} независимо выбран из водорода, (C_1-C_8) алкила, фтора, хлора или брома.

Дополнительные варианты осуществления представленного изобретения включают соединения формулы (IV)



или его фармацевтически приемлемую соль, в котором:

каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из (C_1-C_8) алкила и $N(R^4)_2$, причем каждый R^4 независимо представляет собой $A-R^{14}$, где A отсутствует, и R^{14} представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород или (C_1-C_8) алкил;

D представляет собой $C(R^3)_2$, O или $S(O)_{1-2}$;

каждый R^3 независимо представляет собой водород или гидрокси;

B представляет собой N или C;

E представляет собой CH_2 , $C(R^1)_2$, O;

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из H, (C_1-C_8) алкила, (C_1-C_8) галогеналкила, гидрокси, (C_1-C_8) алкокси, 5-членного гетероарила, имеющего от 2 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, $N(R^4)_2$, CN, и где два R^8 необязательно соединены с образованием карбонила;

причем каждый R^4 независимо представляет собой $A-R^{14}$, где A отсутствует, и R^{14} представляет собой водород;

Q отсутствует;

V представляет собой C, причем, если V образует двойную связь, V представляет собой углерод;

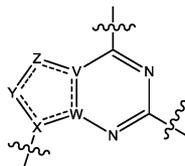
W представляет собой C, причем, если W образует двойную связь, W представляет собой углерод;

X представляет собой N;

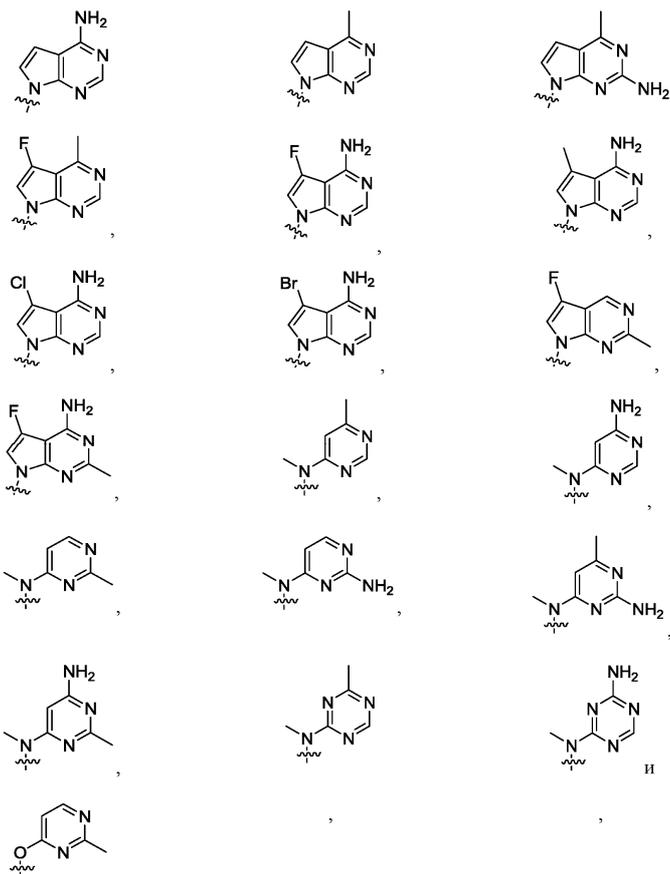
Y представляет собой CR^{10} , причем каждый R^{10} независимо выбран из водорода;

Z представляет собой CR^{12} , причем каждый R^{12} независимо выбран из водорода, (C_1-C_8) алкила, фтора, хлора или брома.

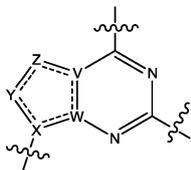
Последующие варианты осуществления представленного изобретения включают соединения как описано в данном документе, где



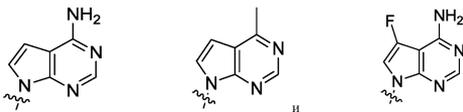
выбран из:



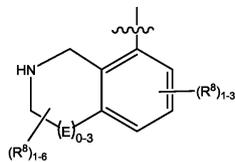
В определенных вариантах осуществления:



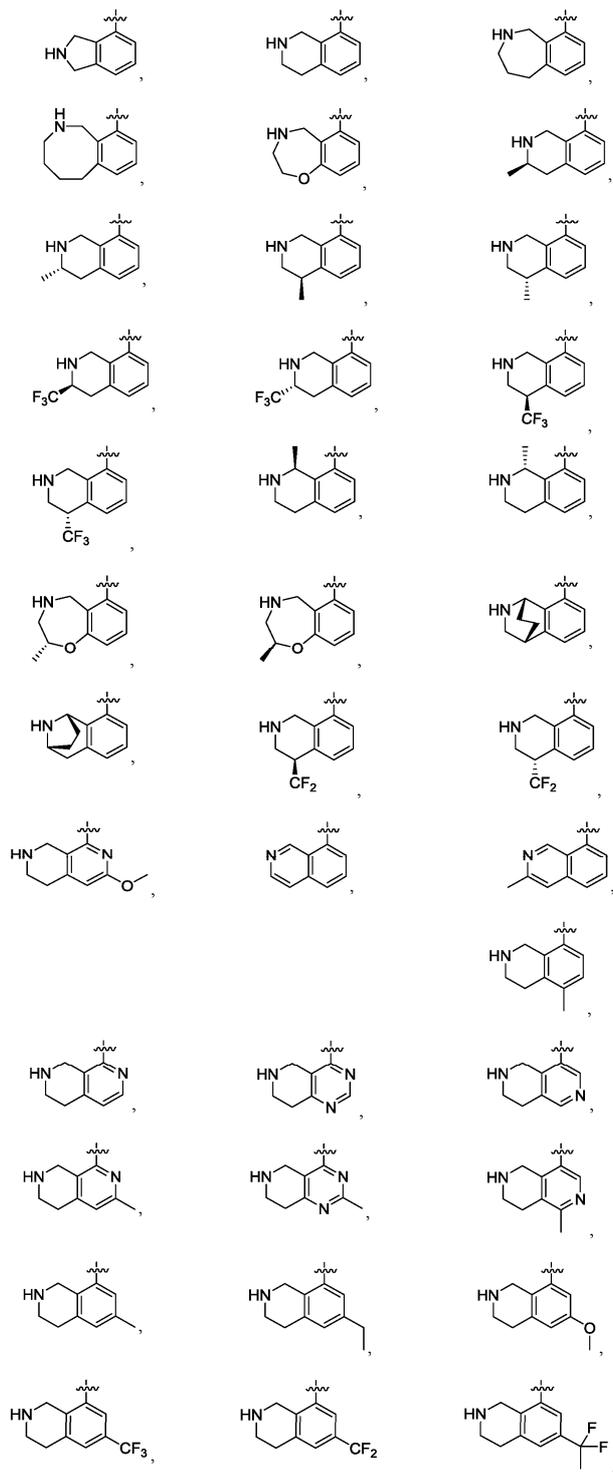
выбран из:

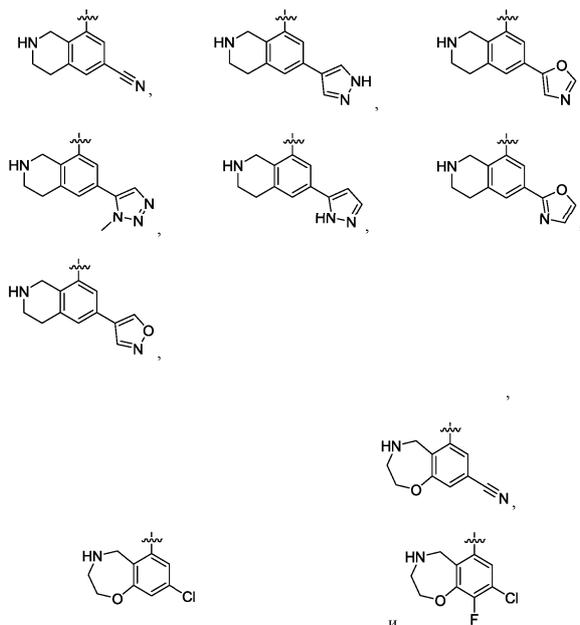


Последующие варианты осуществления представленного изобретения включают соединения, как описано в данном документе, где

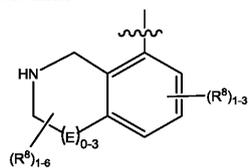


выбран из:

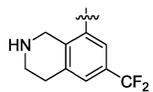




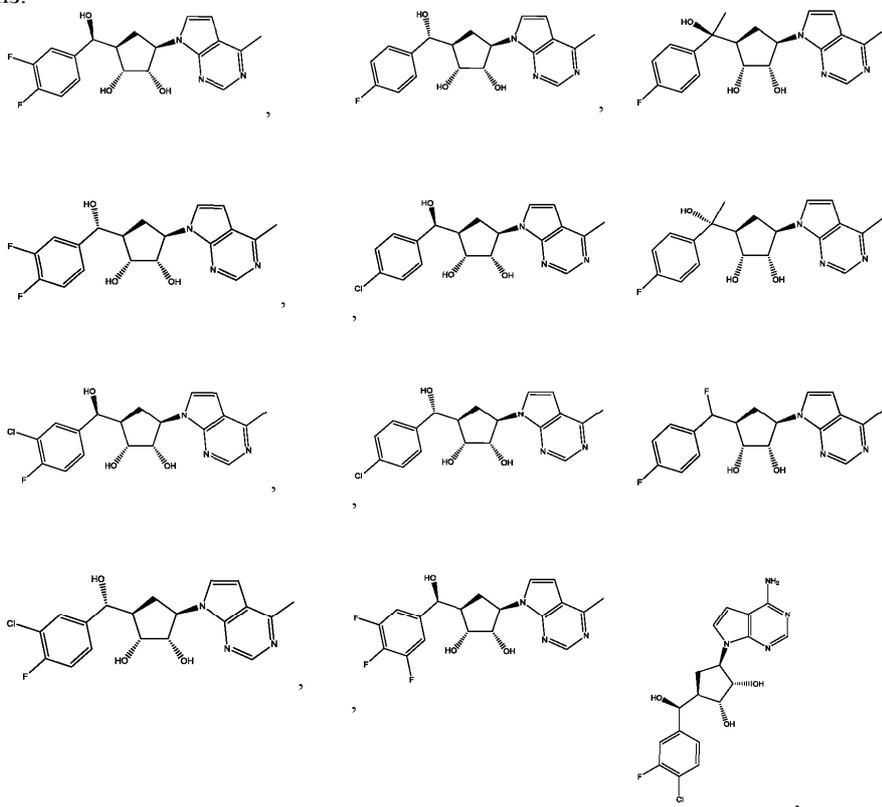
В определенных вариантах осуществления



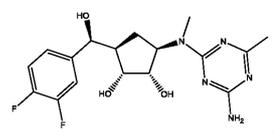
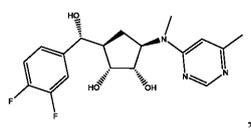
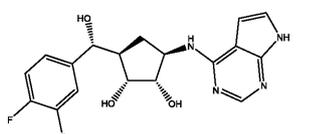
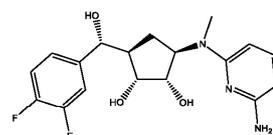
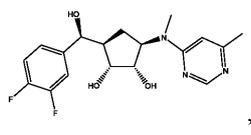
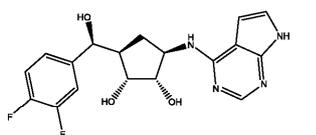
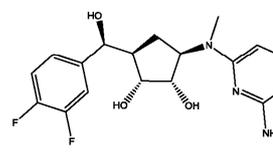
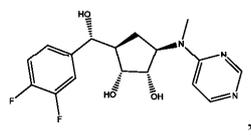
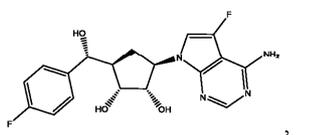
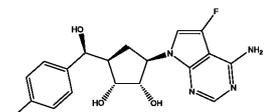
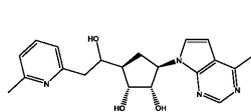
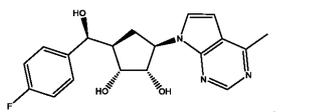
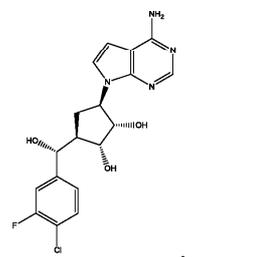
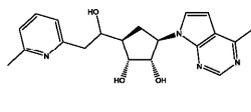
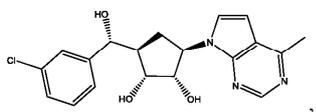
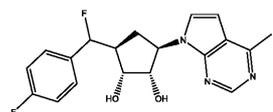
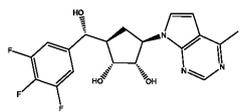
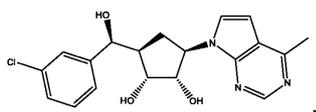
представляет собой:



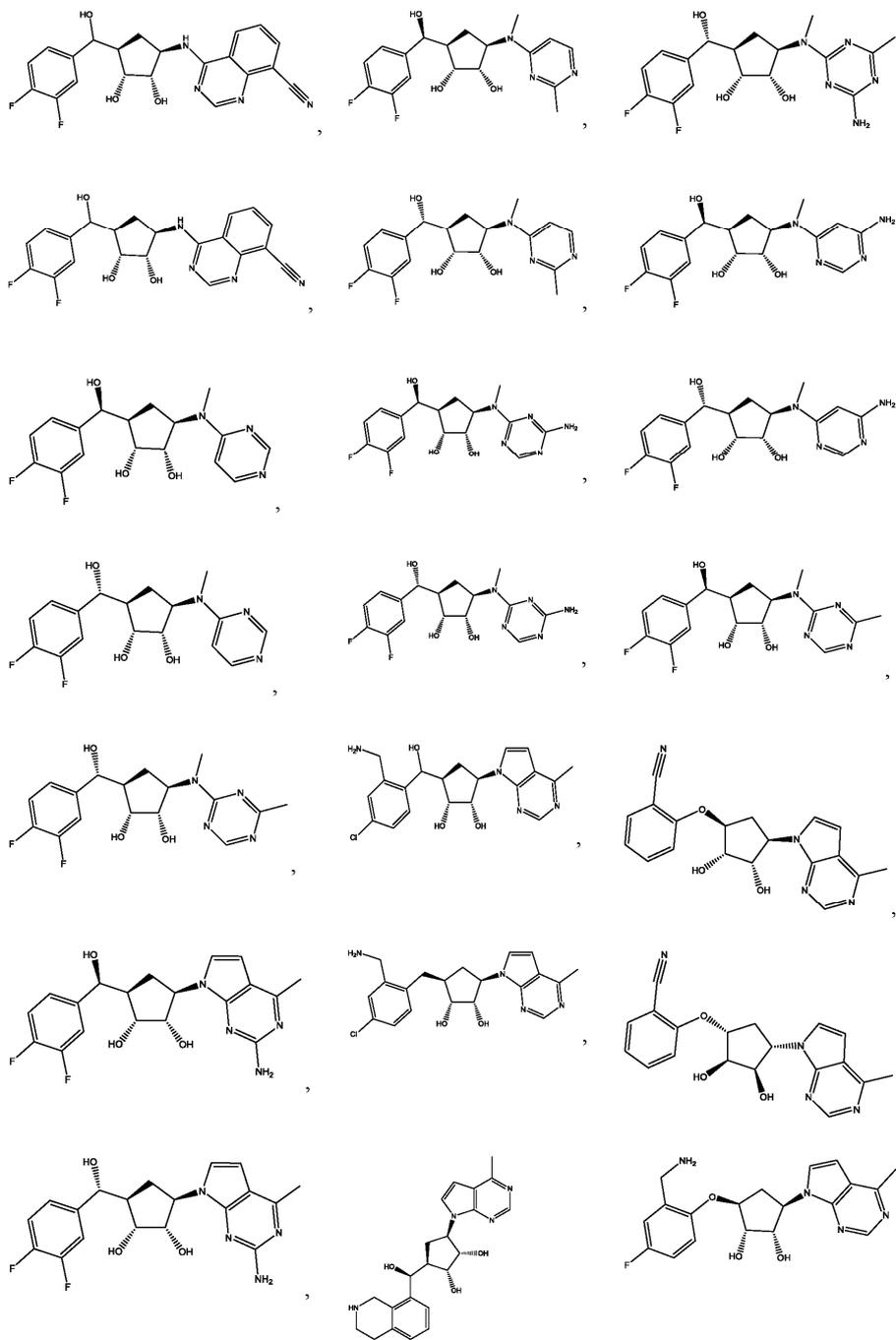
Дополнительные варианты осуществления представленного изобретения включают соединения, выбранные из:



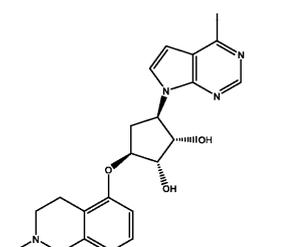
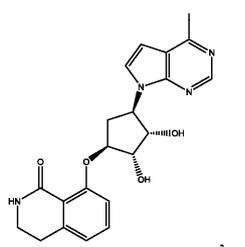
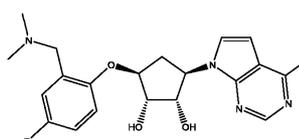
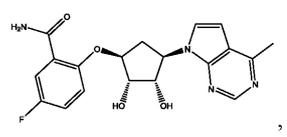
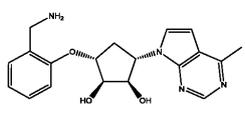
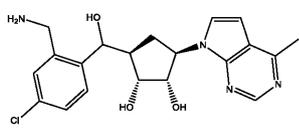
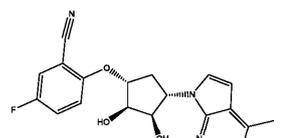
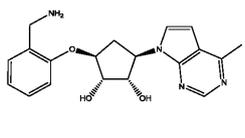
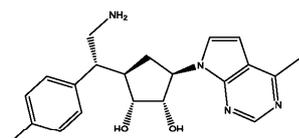
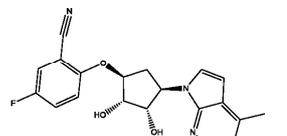
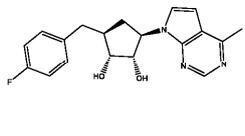
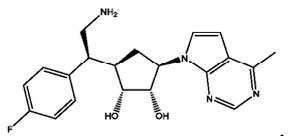
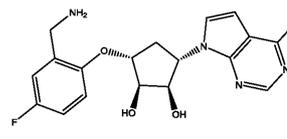
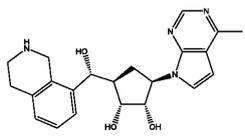
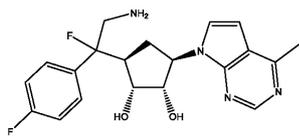
041648

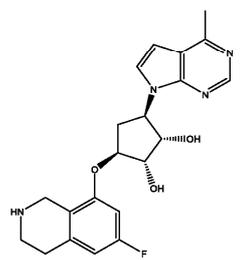
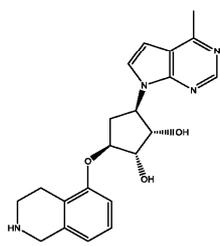
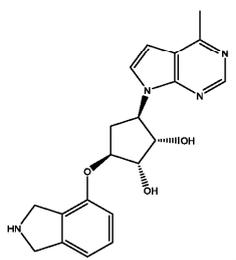
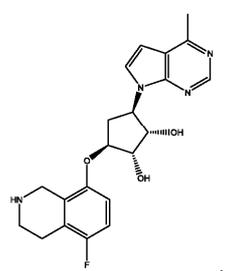
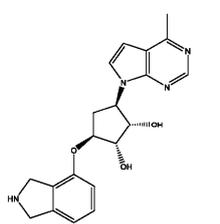
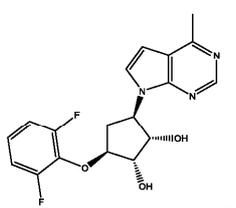
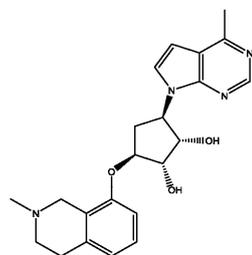
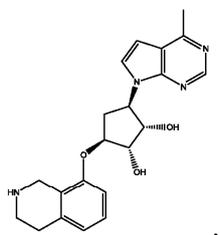
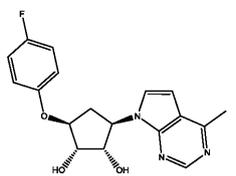
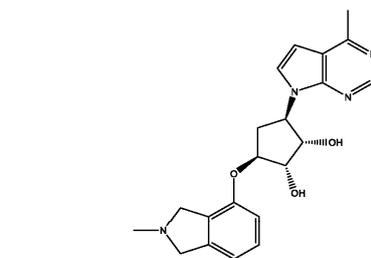
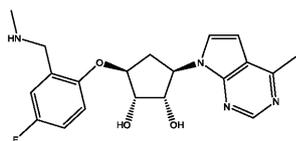


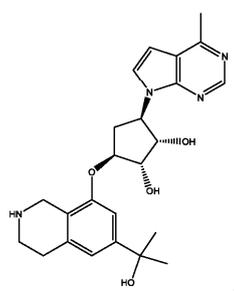
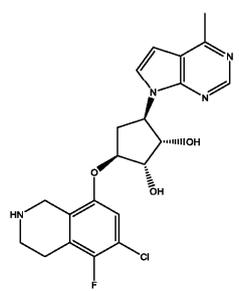
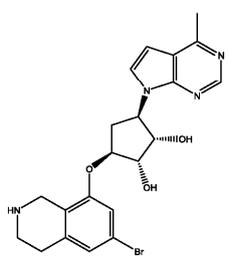
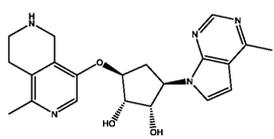
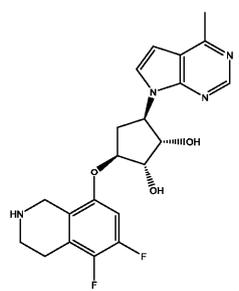
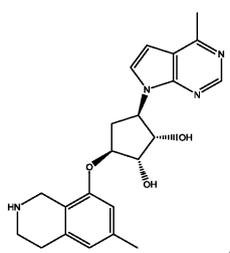
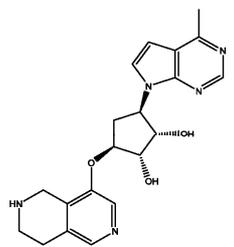
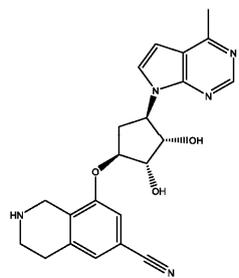
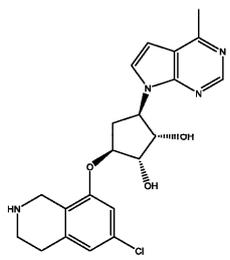
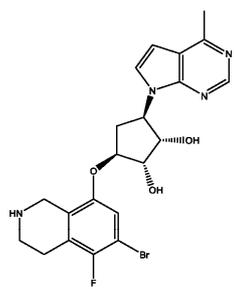
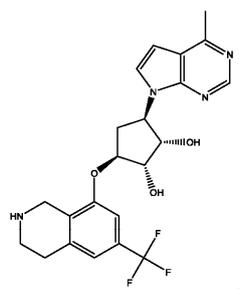
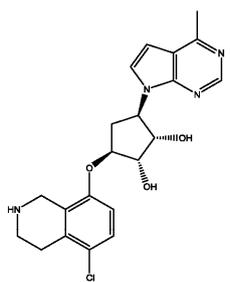
041648



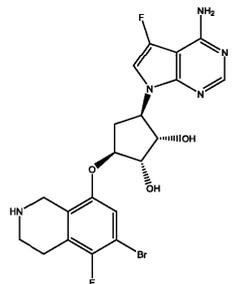
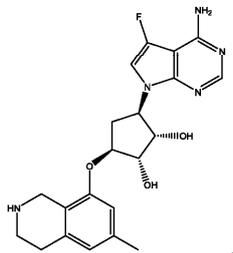
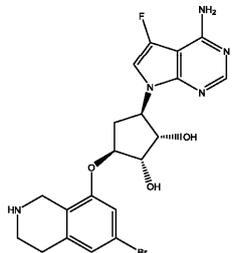
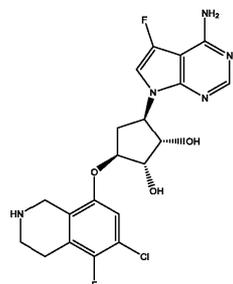
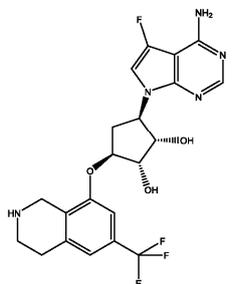
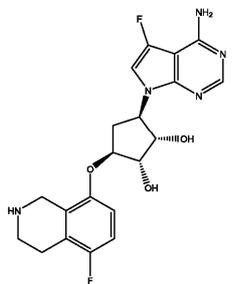
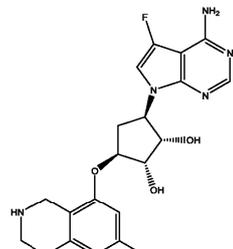
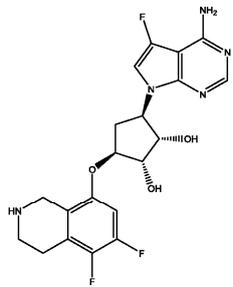
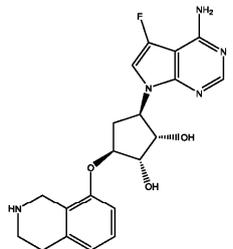
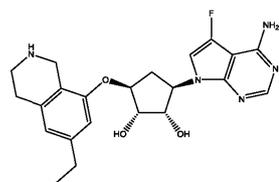
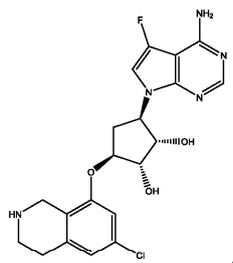
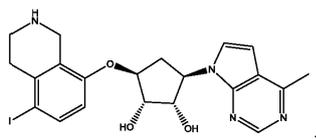
041648

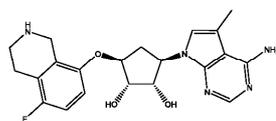
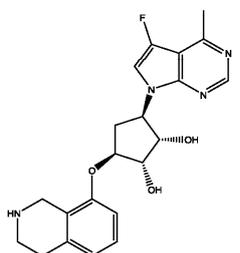
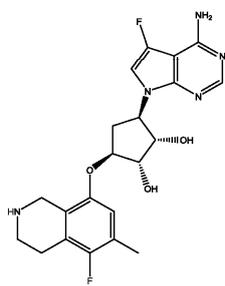
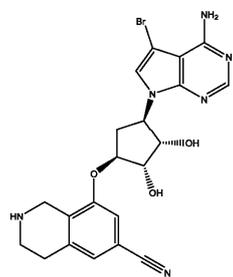
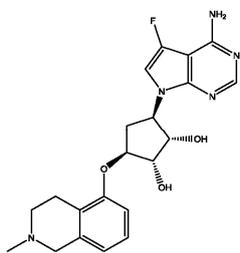
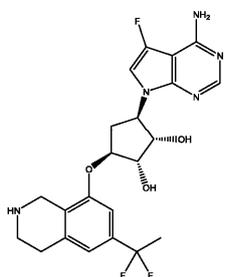
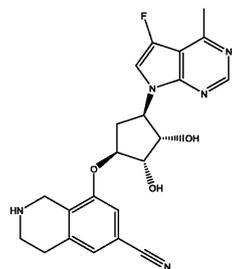
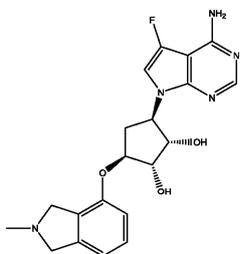
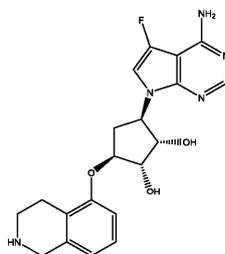
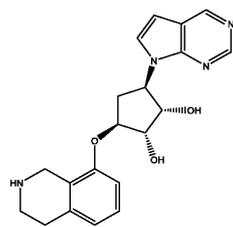
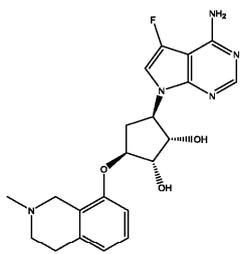
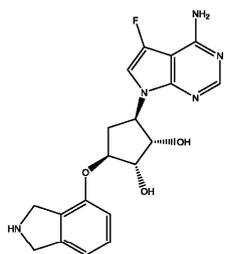




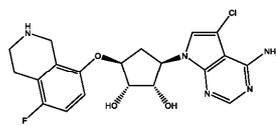
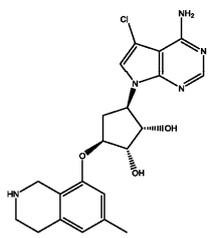
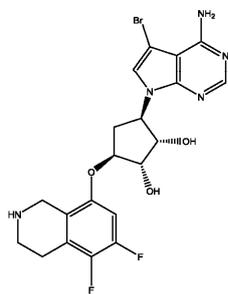
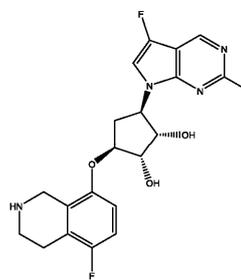
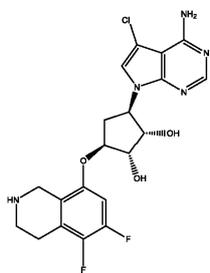
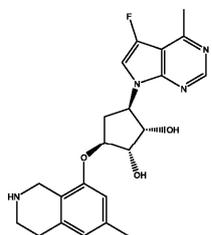
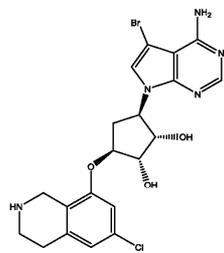
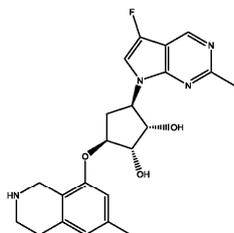
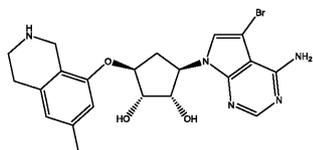
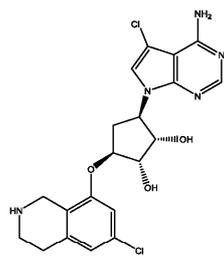
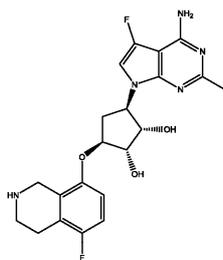
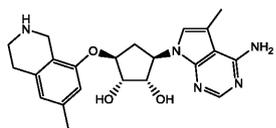


041648

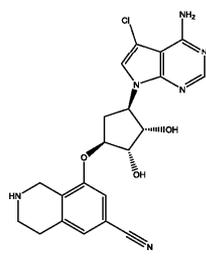
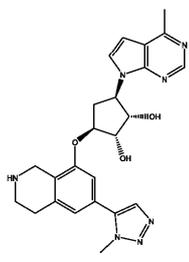
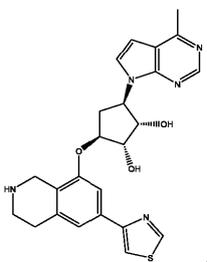
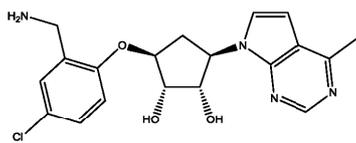
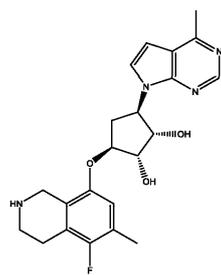
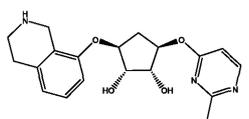
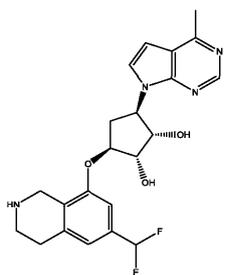
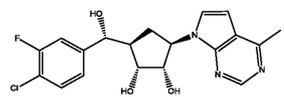
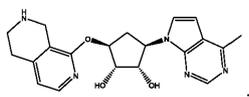
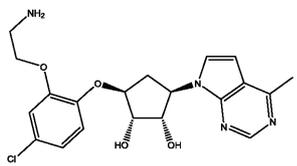
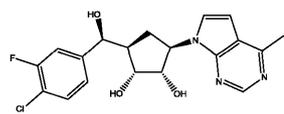
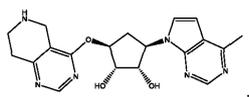
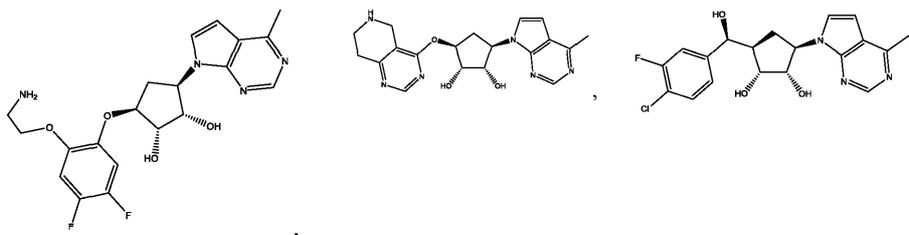




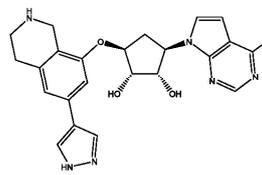
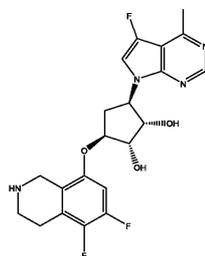
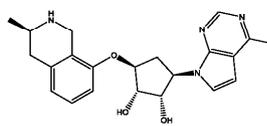
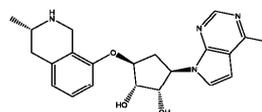
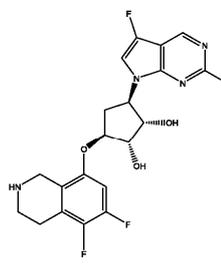
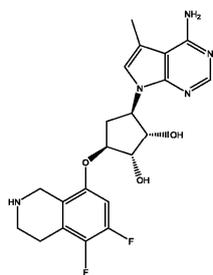
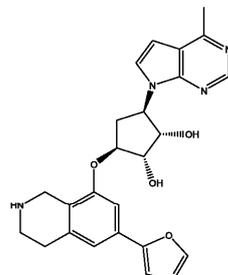
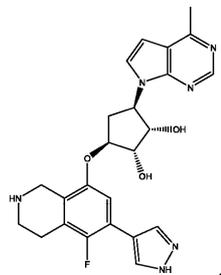
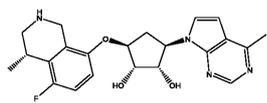
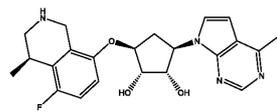
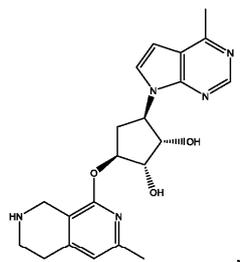
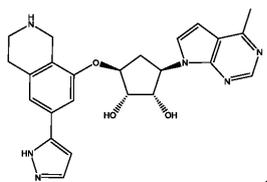
041648

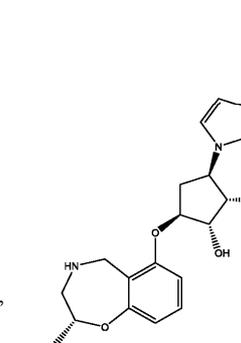
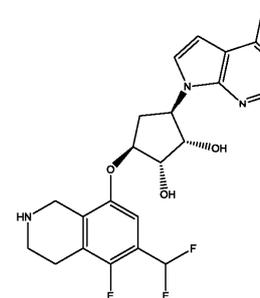
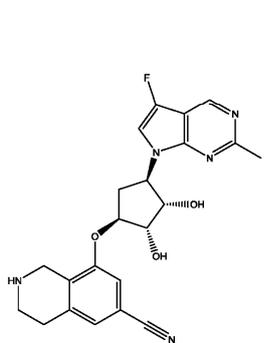
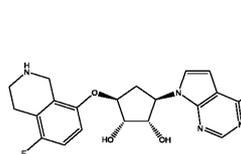
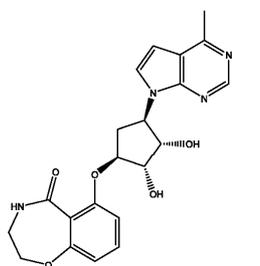
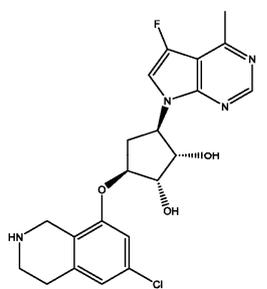
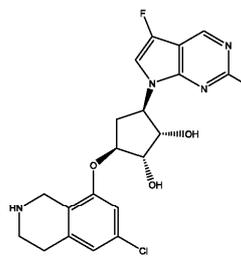
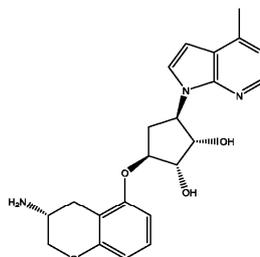
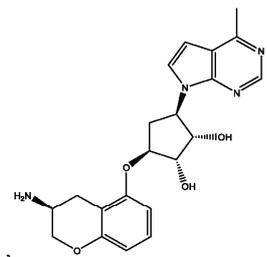
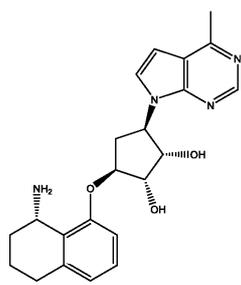
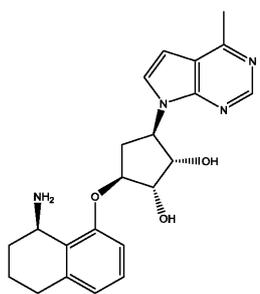
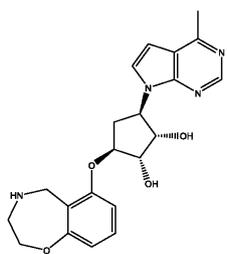


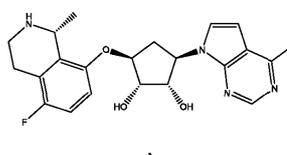
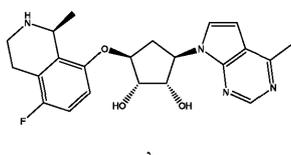
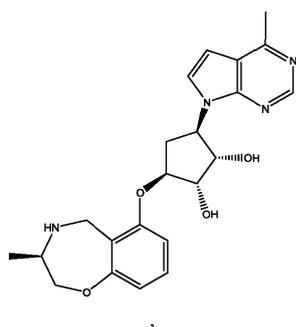
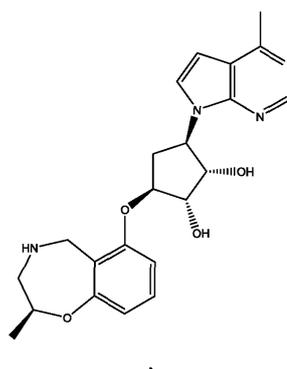
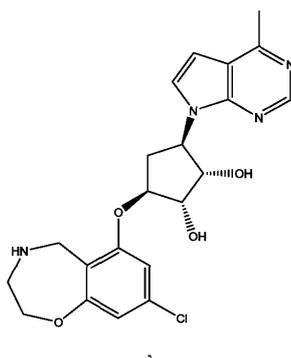
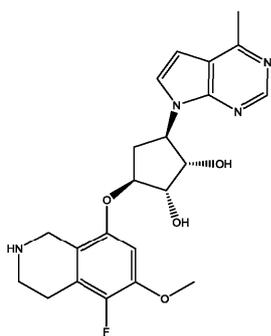
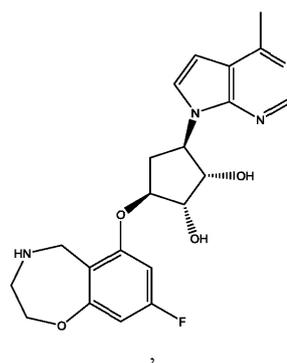
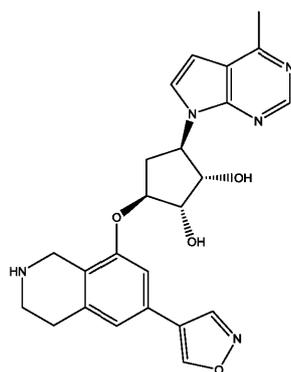
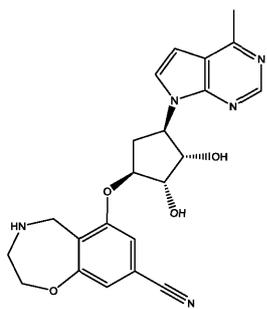
041648



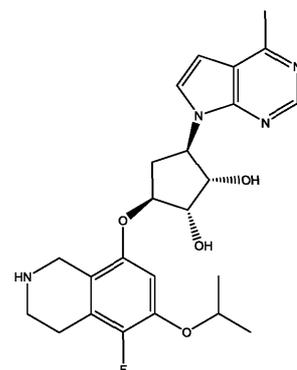
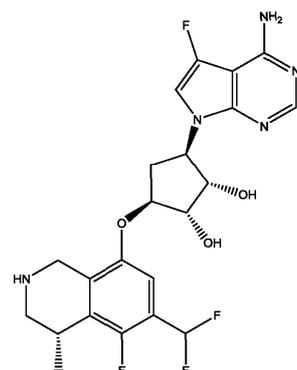
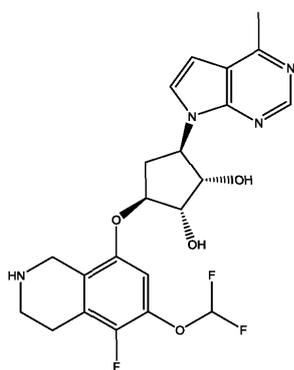
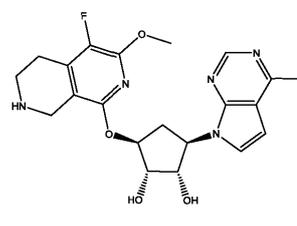
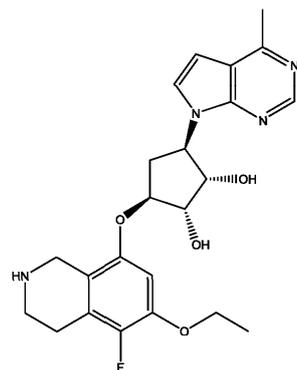
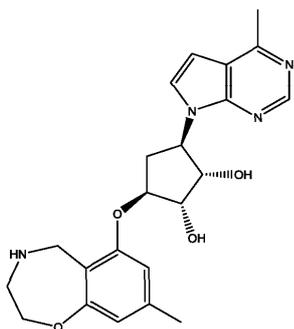
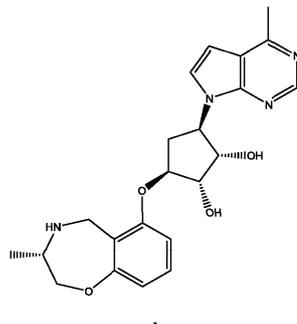
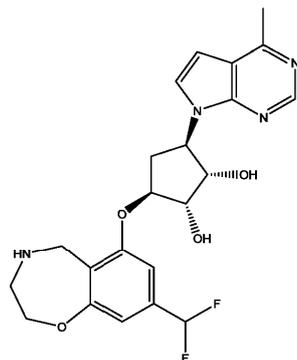
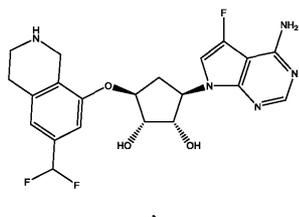
041648

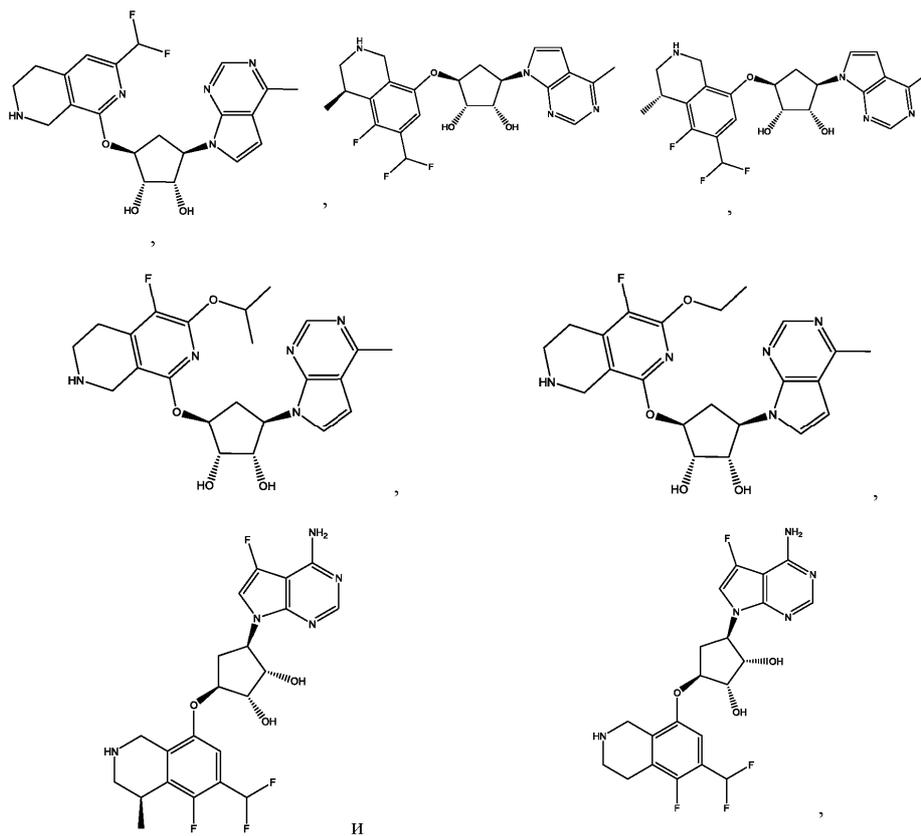






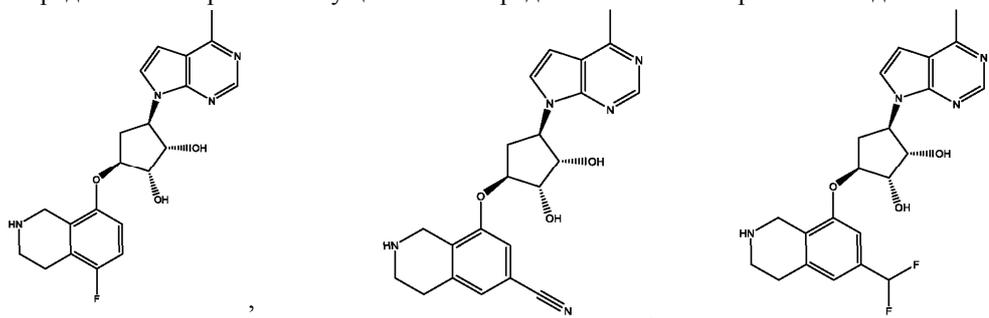
041648

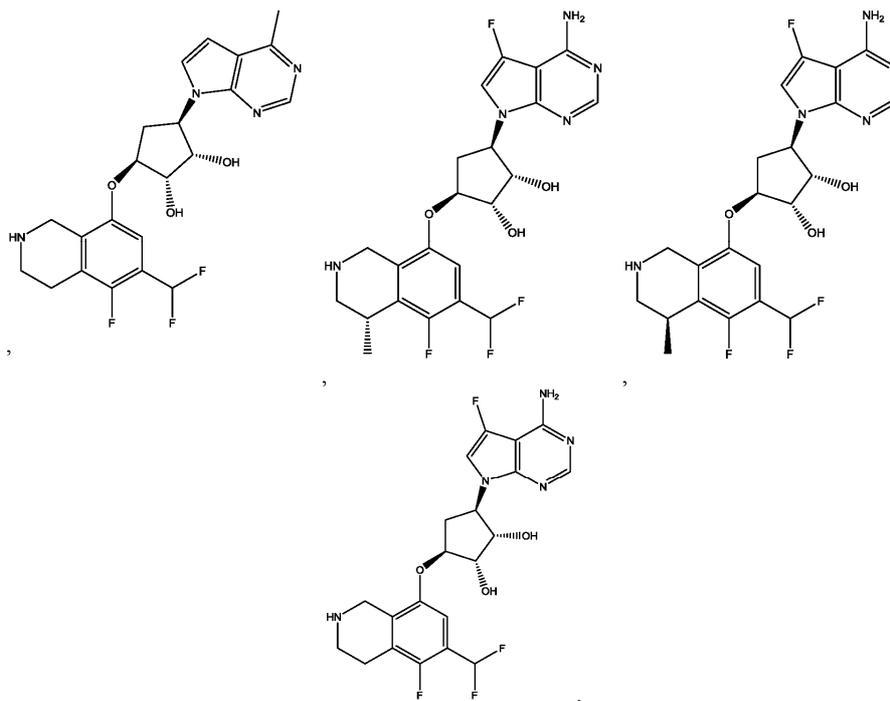




или его фармацевтически приемлемая соль.

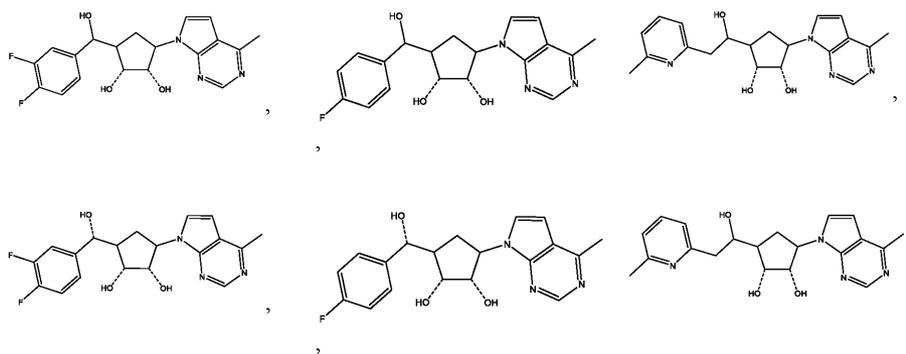
В определенных вариантах осуществления представленного изобретения соединение выбрано из:



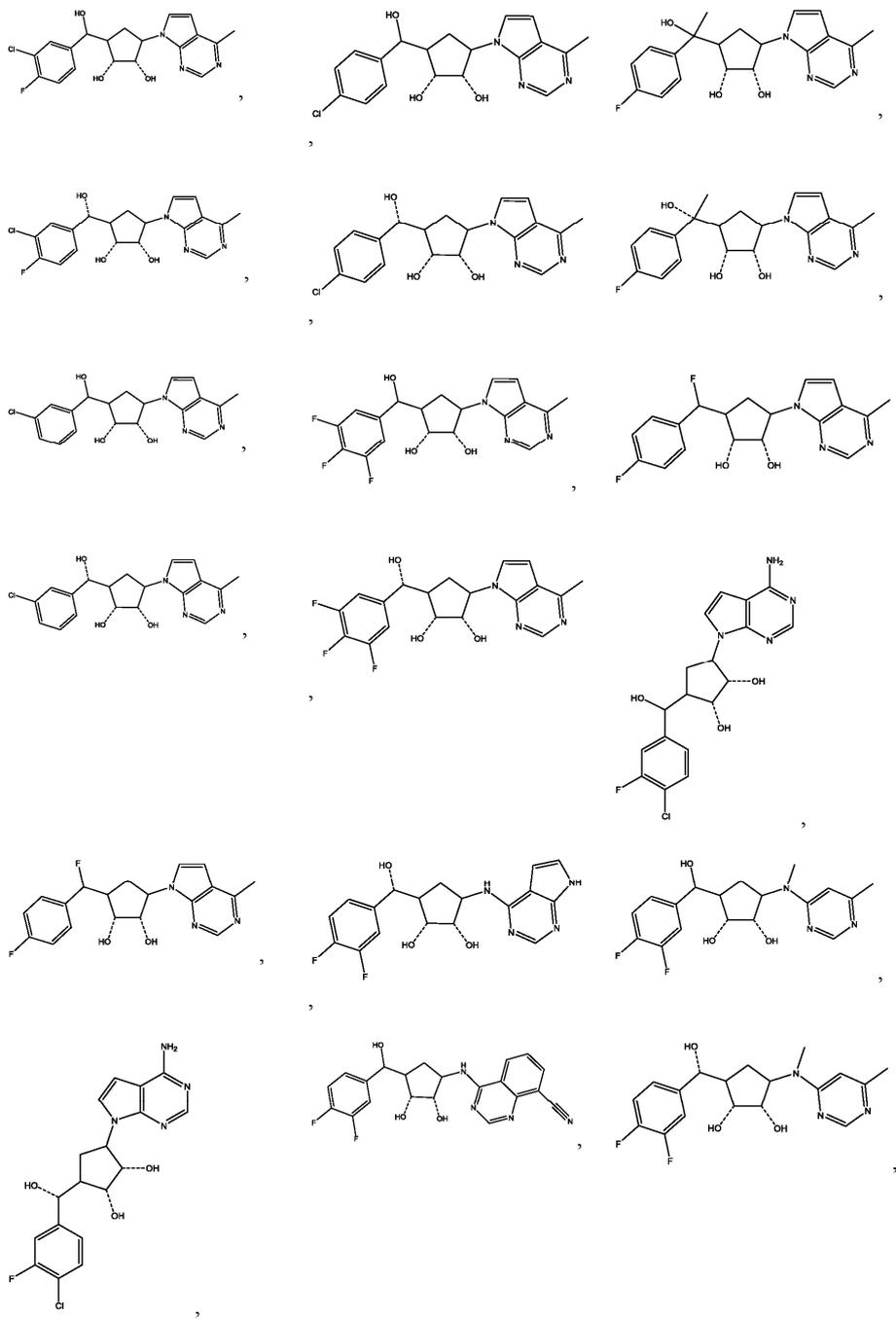


или его фармацевтически приемлемой соли.

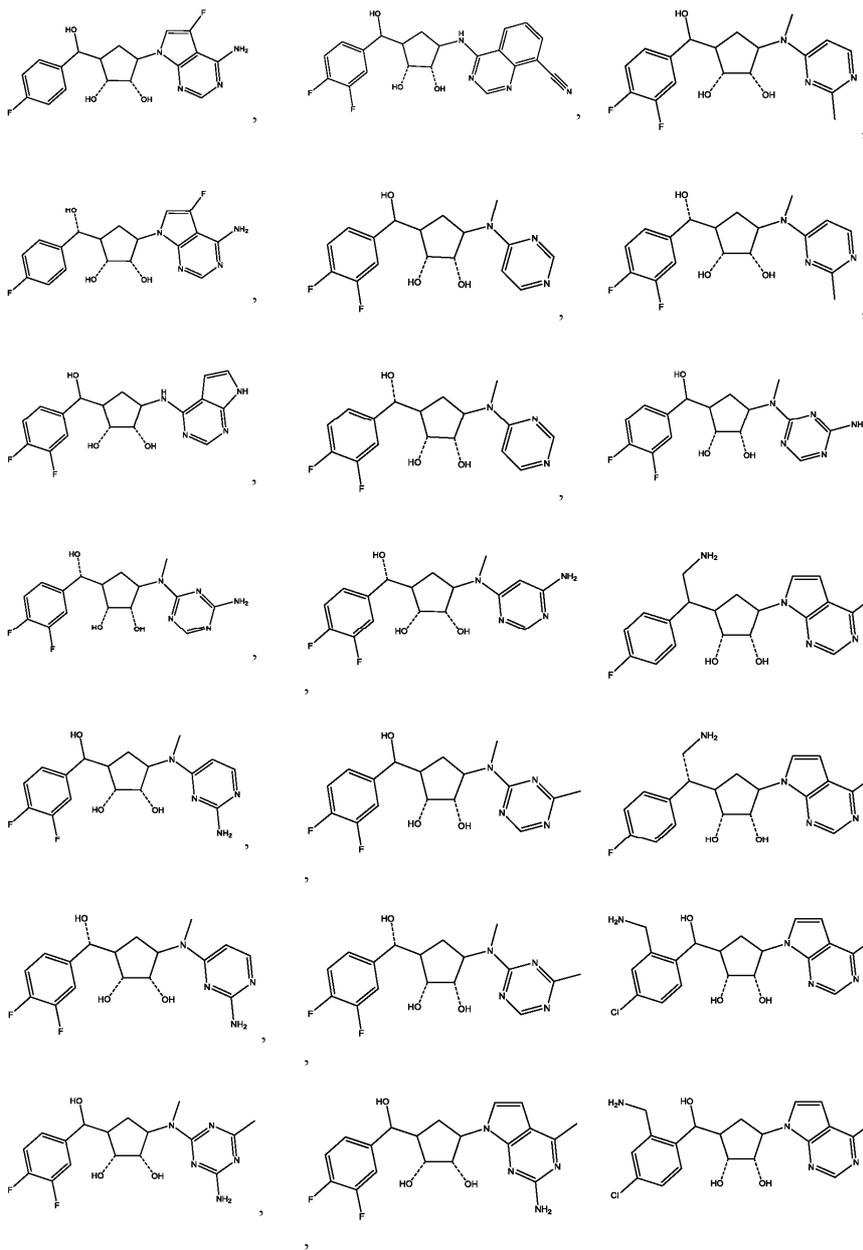
Последующие варианты осуществления представленного изобретения включают соединения, выбранные из:



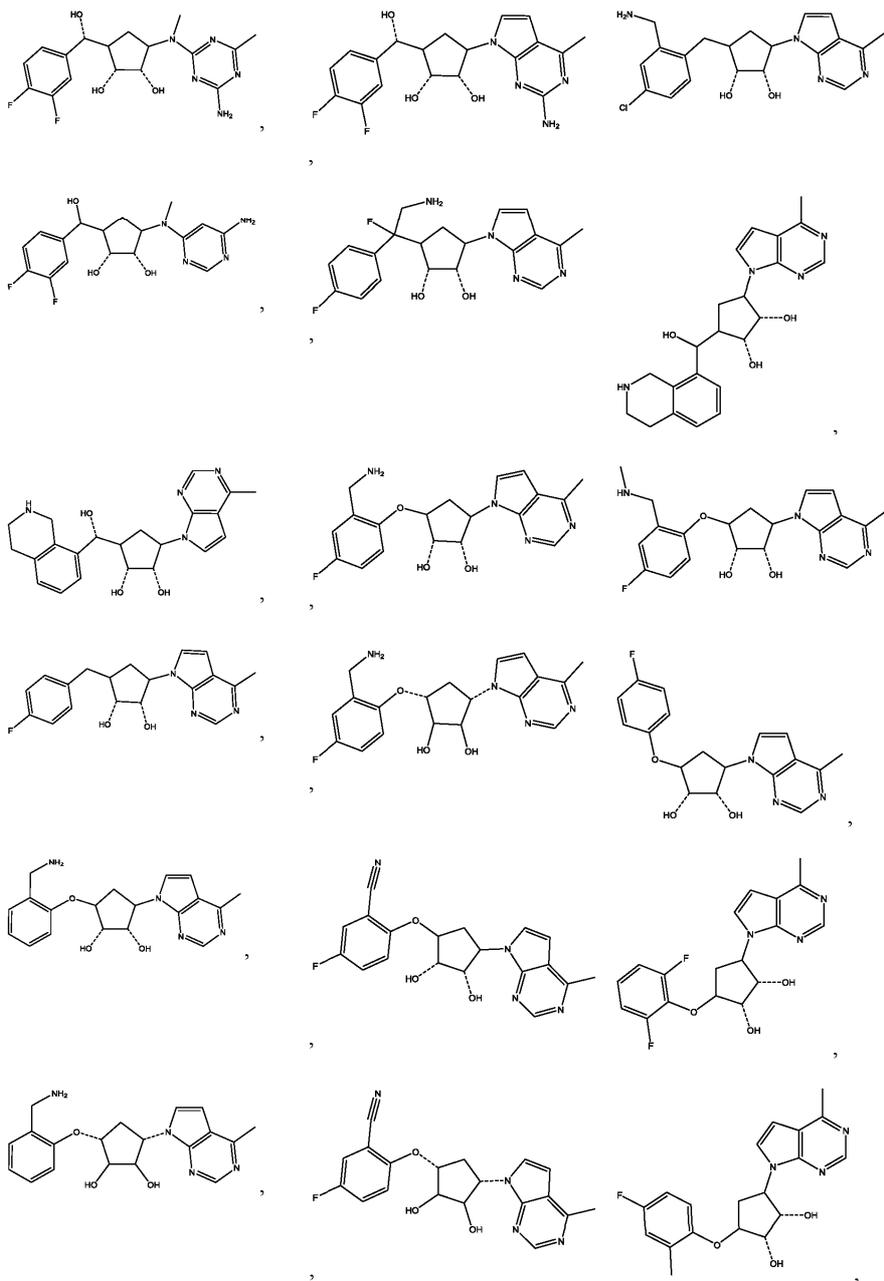
041648



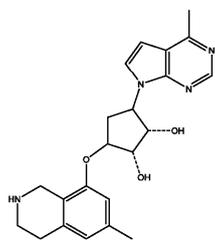
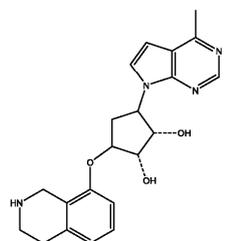
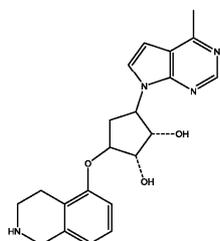
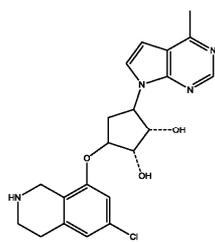
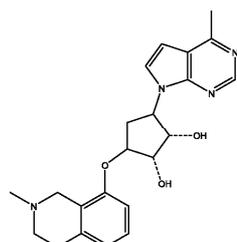
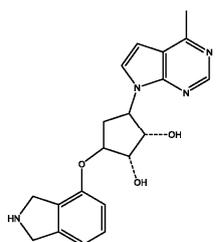
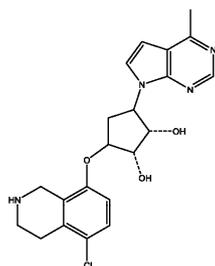
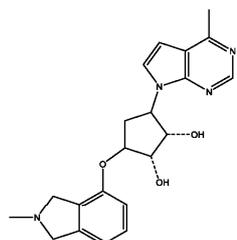
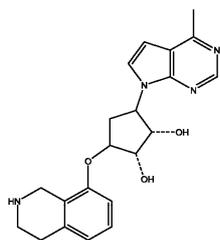
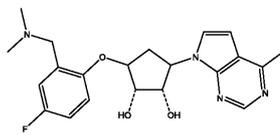
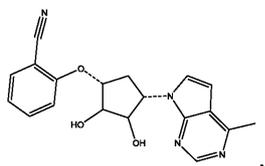
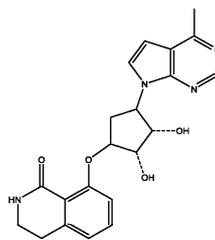
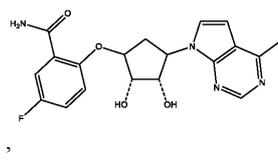
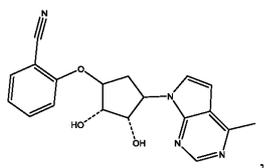
041648

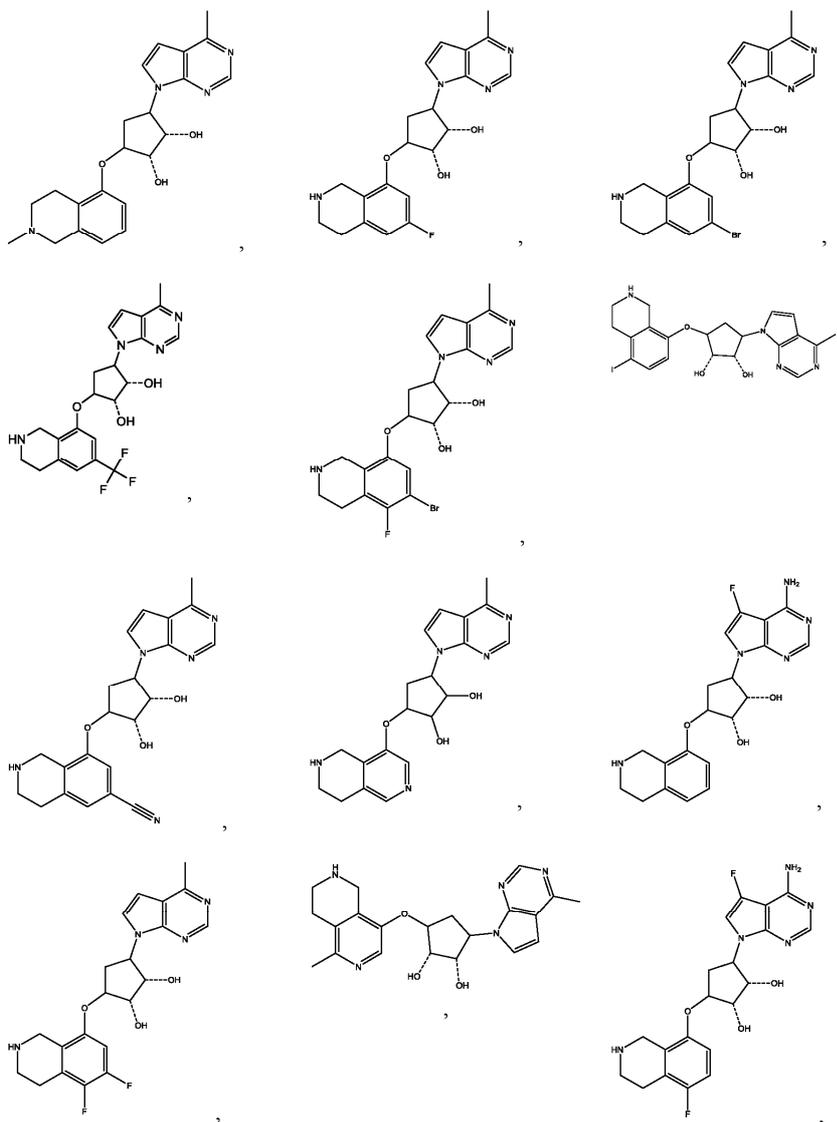


041648

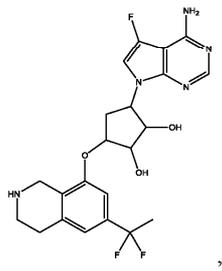
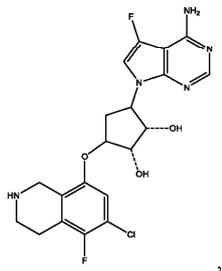
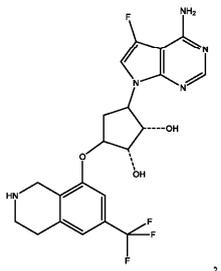
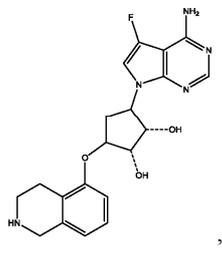
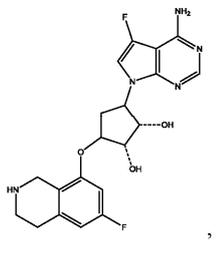
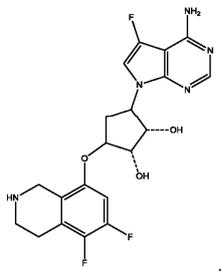
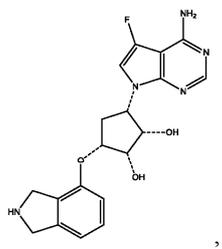
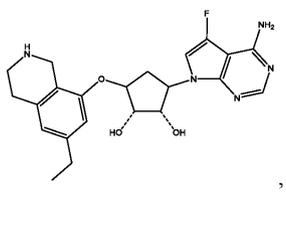
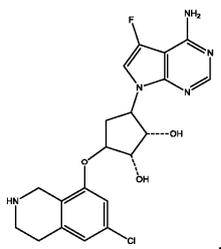
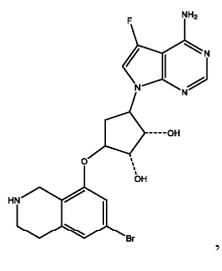
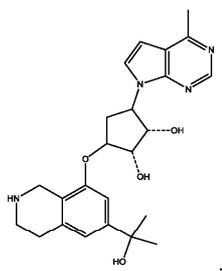
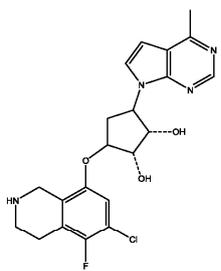


041648

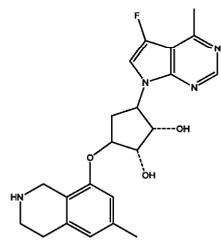
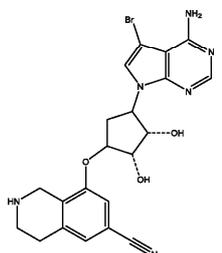
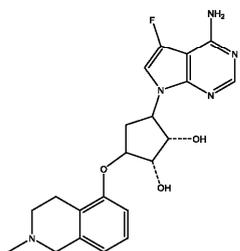
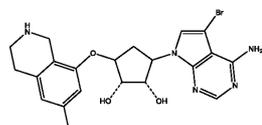
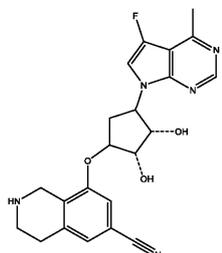
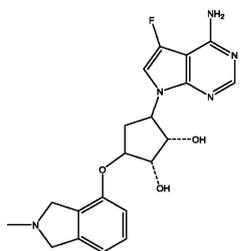
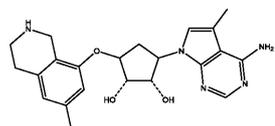
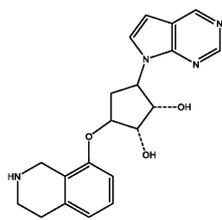
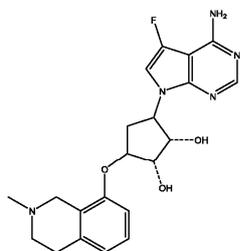
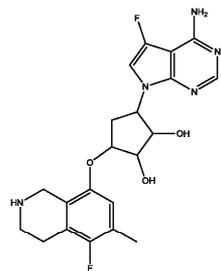
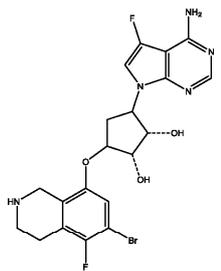
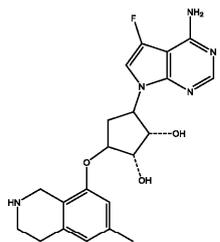


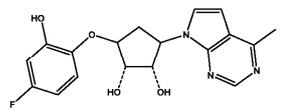
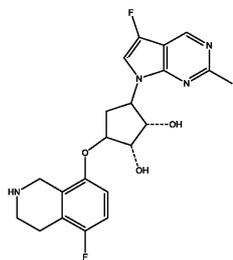
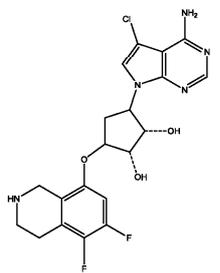
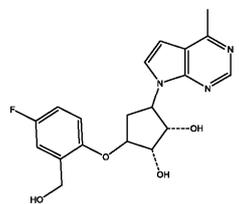
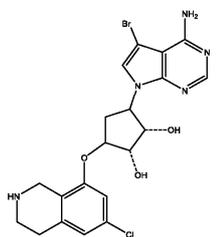
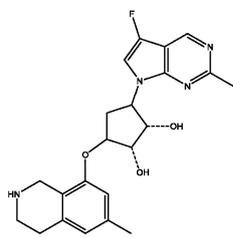
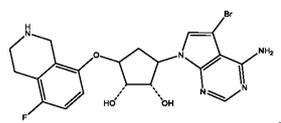
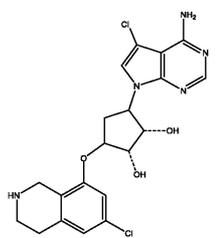
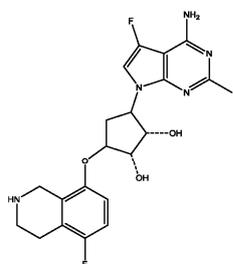
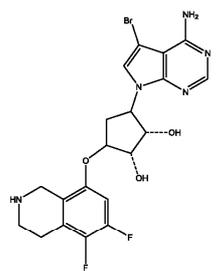
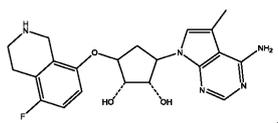
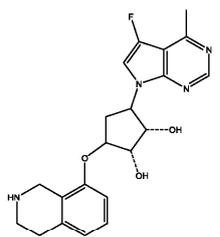


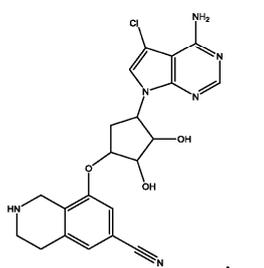
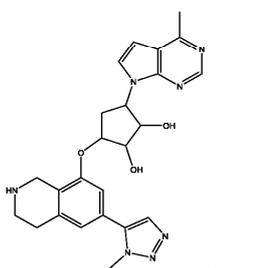
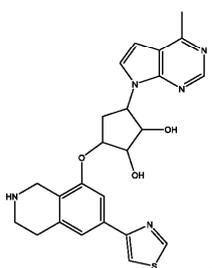
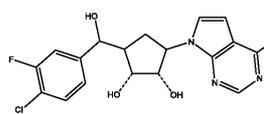
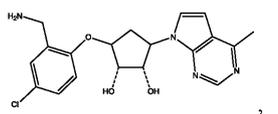
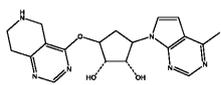
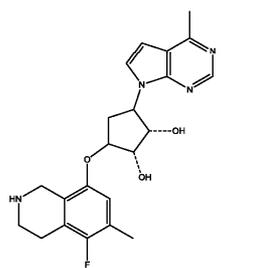
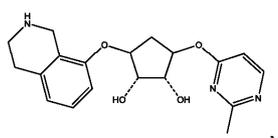
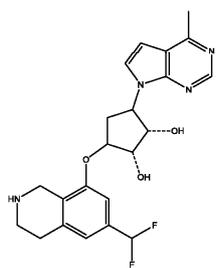
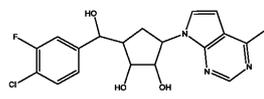
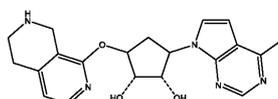
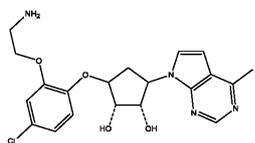
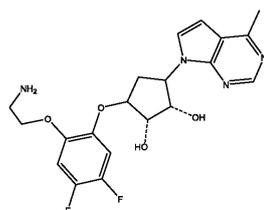
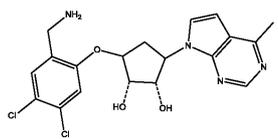
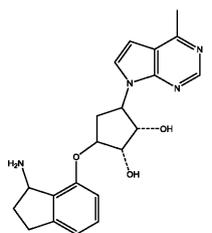
041648



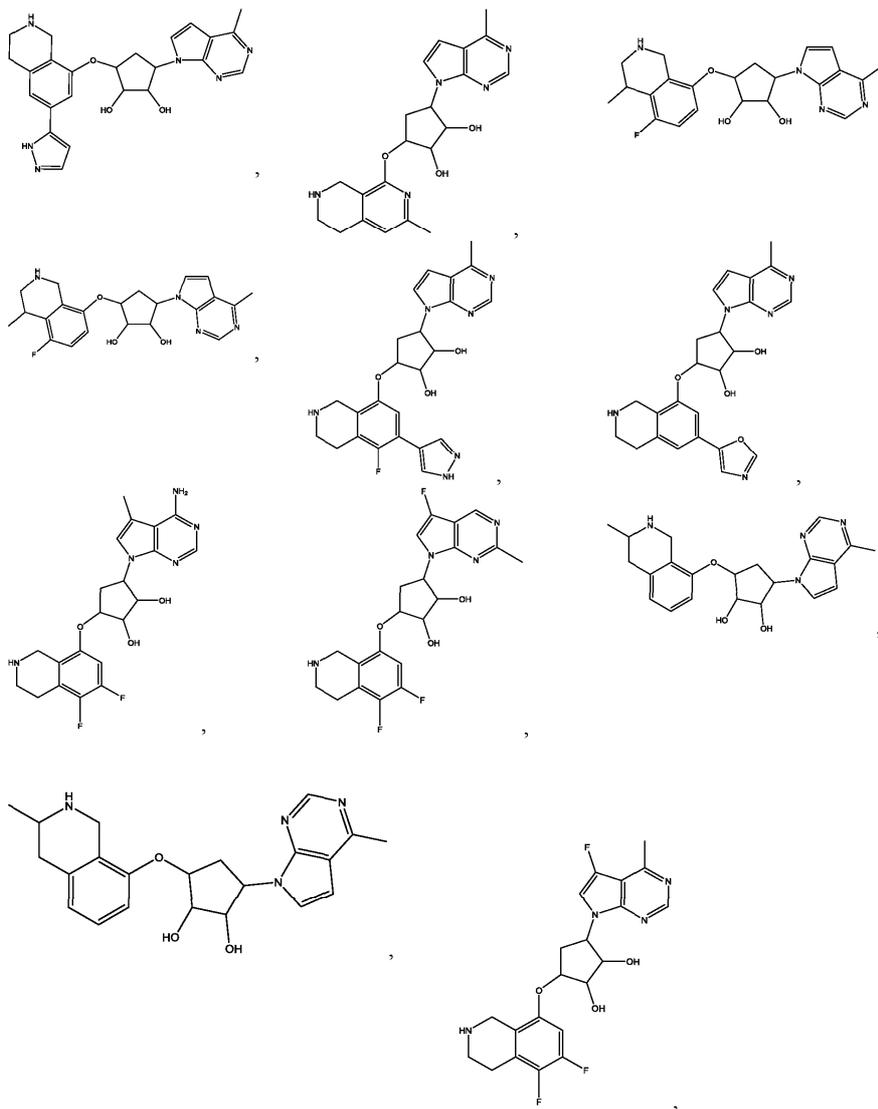
041648



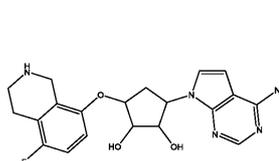
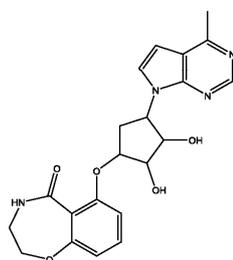
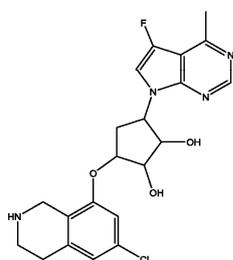
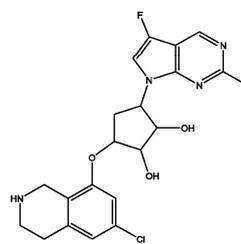
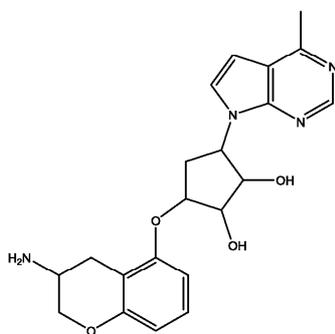
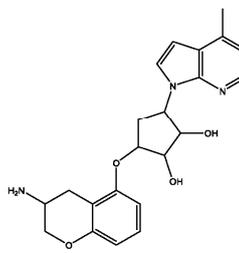
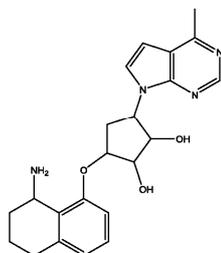
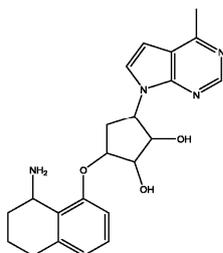
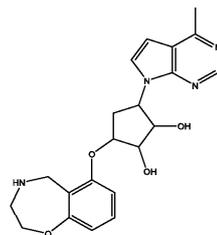
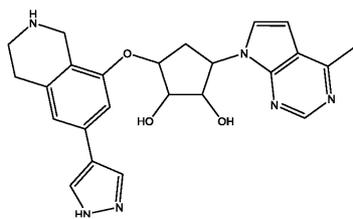




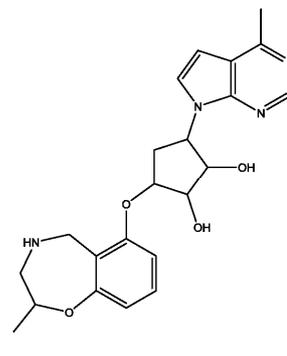
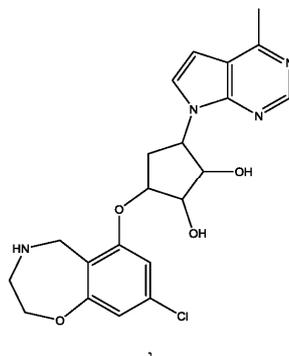
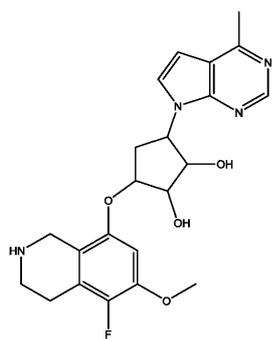
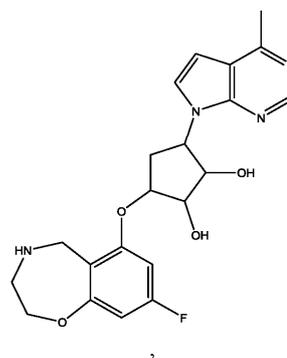
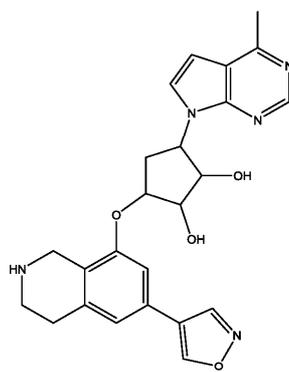
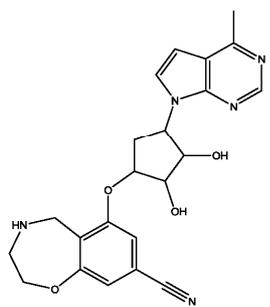
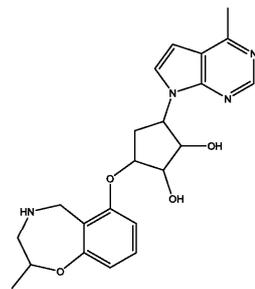
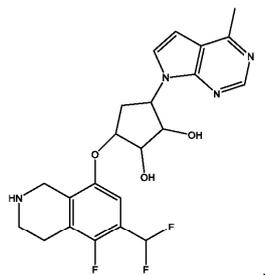
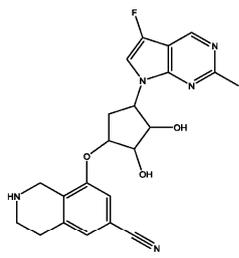
041648

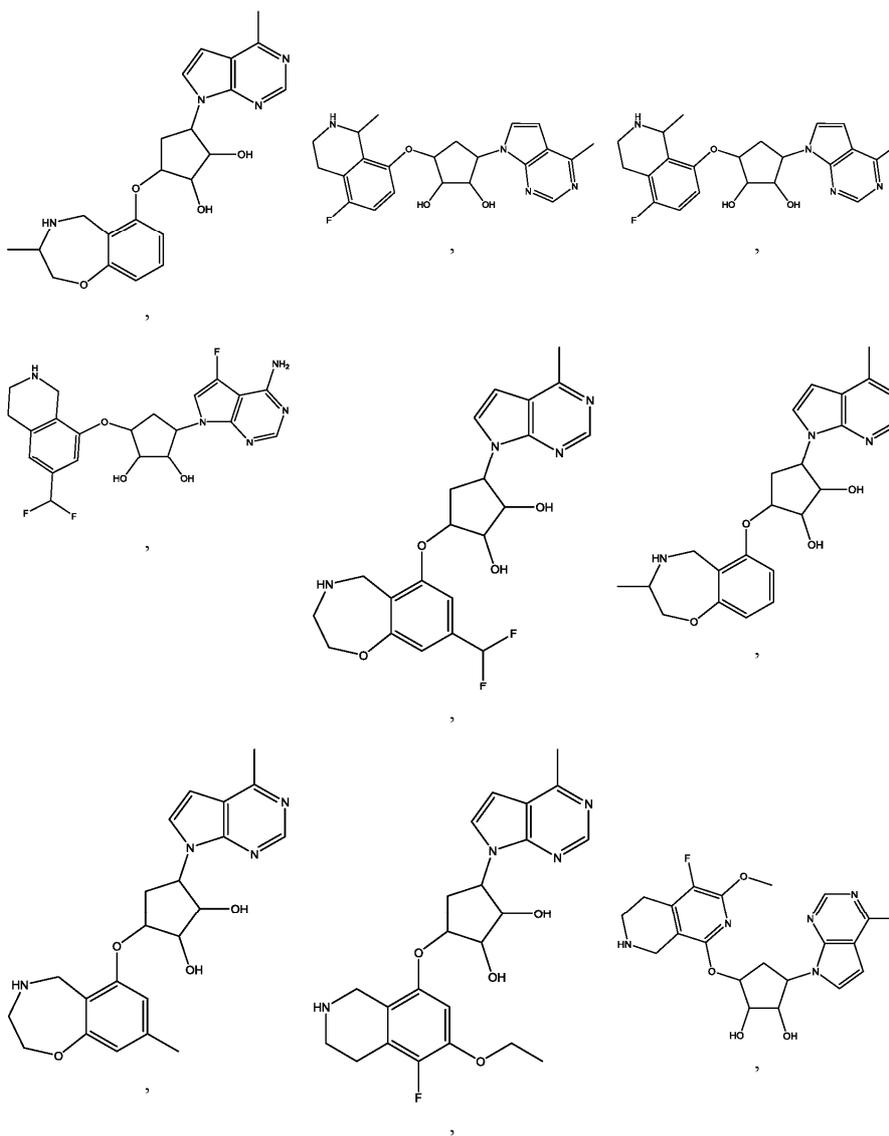


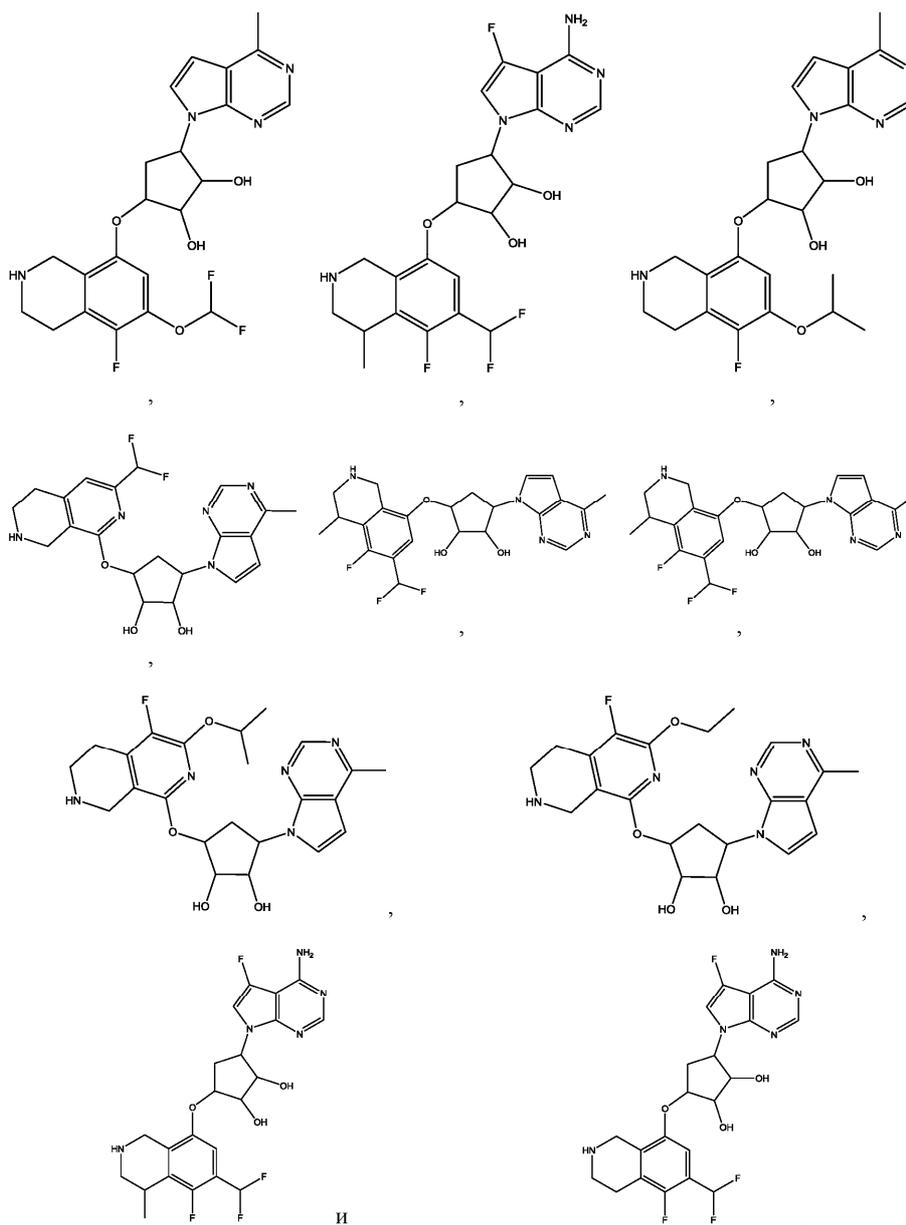
041648



041648







или их фармацевтически приемлемую соль.

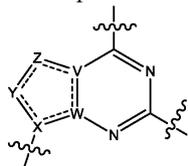
Кроме того, предусмотренными в представленном изобретении являются фармацевтические композиции, содержащие соединение, как описано в данном документе и фармацевтически приемлемый носитель.

Кроме того, предусмотренными в представленном изобретении являются способы лечения патологического роста клеток у млекопитающих, которые включают введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения, как описано в данном документе. Патологический рост клеток представляет собой рак. Рак, указанный в данном документе, может представлять собой рак легких, рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или внутриглазную меланому, рак матки, рак яичников, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак матки, карциному маточных труб, карциному эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному вульвы, болезнь Ходжкина, рак пищевода, рак тонкого кишечника, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечниковой железы, саркому мягких тканей, рак мочеиспускательного канала, рак полового члена, рак предстательной железы, хроническую или острую лейкемию, лимфоцитарные лимфомы, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеточника, почечно-клеточную карциному, карциному почечной лоханки, новообразование центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, опухоли оси позвоночника, глиому ствола головного мозга или аденому гипофиза.

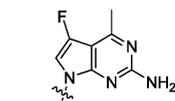
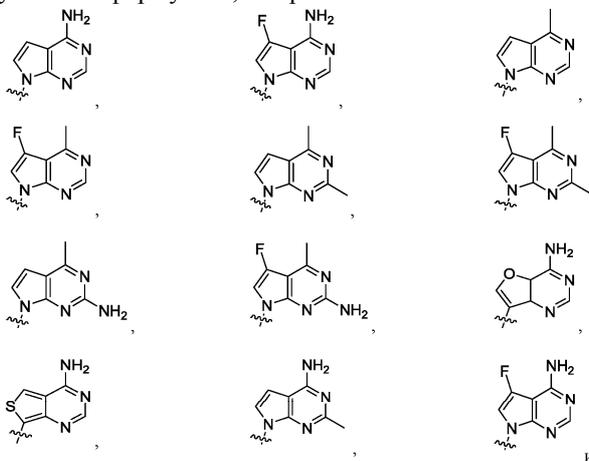
Более того, представленное изобретение предусматривает применение соединения, как описано в данном документе, для получения лекарственного средства, приемлемого в лечении патологического роста клеток у млекопитающих. Патологический рост клеток представляет собой рак. Рак, указанный в

данном документе, может представлять собой рак легких, рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или внутриглазную меланому, рак матки, рак яичников, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак матки, карциному маточных труб, карциному эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному вульвы, болезнь Ходжкина, рак пищевода, рак тонкого кишечника, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечниковой железы, саркому мягких тканей, рак мочеиспускательного канала, рак полового члена, рак предстательной железы, хроническую или острую лейкемию, лимфоцитарные лимфомы, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеточника, почечно-клеточную карциному, карциному почечной лоханки, новообразование центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, опухоли оси позвоночника, глиому ствола головного мозга или аденому гипофиза.

Изобретение, кроме того, предусматривает варианты осуществления, в которых



как выявлено в формуле I или формуле II, выбрано из:



Дополнительные варианты осуществления изобретения включают фармацевтическую композицию, содержащую соединение, описанное в данном документе или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель.

Дополнительные варианты осуществления изобретения включают способы лечения патологического роста клеток у млекопитающих, где способ включает введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемого носителя.

Дополнительные варианты осуществления изобретения включают такие способы лечения, как те, что описаны в данном документе, в которых патологический рост клеток представляет собой рак. В частности, такими способами являются те, в которых рак представляет собой рак легких, рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или внутриглазную меланому, рак матки, рак яичников, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак матки, карциному маточных труб, карциному эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному вульвы, болезнь Ходжкина, рак пищевода, рак тонкого кишечника, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечниковой железы, саркому мягких тканей, рак мочеиспускательного канала, рак полового члена, рак предстательной железы, хроническую или острую лейкемию, лимфоцитарные лимфомы, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеточника, почечно-клеточную карциному, карциному почечной лоханки, новообразование центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, опухоли оси позвоночника, глиому ствола головного мозга или аденому гипофиза.

Кроме того, предусмотренным является вариант осуществления изобретения, который представляет собой применение соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства, полезного в лечении патологического роста клеток у мле-

копитающих, в частности, в котором патологический рост клеток представляет собой рак, и более конкретно, в котором рак представляет собой рак легких, рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или внутриглазную меланому, рак матки, рак яичников, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак матки, карциному маточных труб, карциному эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному вульвы, болезнь Ходжкина, рак пищевода, рак тонкого кишечника, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак парашитовидной железы, рак надпочечниковой железы, саркому мягких тканей, рак мочеиспускательного канала, рак полового члена, рак предстательной железы, хроническую или острую лейкемию, лимфоцитарные лимфомы, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеточника, почечно-клеточную карциному, карциному почечной лоханки, новообразование центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, опухоли оси позвоночника, глиому ствола головного мозга или аденому гипофиза.

В другом варианте осуществления, изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель.

В другом варианте осуществления, изобретение предусматривает способ лечения патологического роста клеток у млекопитающих, включая человека, где способ включает введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления, патологический рост клеток представляет собой рак. В другом варианте осуществления, рак представляет собой рак легких, рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или внутриглазную меланому, рак матки, рак яичников, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак матки, карциному маточных труб, карциному эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному вульвы, болезнь Ходжкина, рак пищевода, рак тонкого кишечника, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак парашитовидной железы, рак надпочечниковой железы, саркому мягких тканей, рак мочеиспускательного канала, рак полового члена, рак предстательной железы, хроническую или острую лейкемию, лимфоцитарные лимфомы, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеточника, почечно-клеточную карциному, карциному почечной лоханки, новообразование центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, опухоли оси позвоночника, глиому ствола головного мозга или аденому гипофиза.

Определения

Если не указано иное, следующие термины, используемые в описании и формуле изобретения имеют значения, которые обсуждаются ниже. Переменные, определенные в данном разделе, такие как R, X, n и подобные, представлены для ссылки только в пределах данного раздела, и не означает, что имеет такое же значение, как может быть использовано за пределами данного раздела определений. Кроме того, большинство групп, определенных в данном документе, необязательно могут быть замещены. Перечень определений типичных заместителей в данном разделе является иллюстративным, и не предназначен для ограничения заместителей, определенных где-либо в рамках данного описания и формулы изобретения.

"Алкенил" касается алкильной группы, как определено в данном документе, состоящий из по меньшей мере двух атомов углерода и по меньшей мере одной углерод-углеродной двойной связи. Представленные примеры включают, но не ограничиваются этим, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-, 2- или 3-бутенил, и подобные. "Алкенилен" касается двухвалентной формы алкенила.

"Алкокси" касается -O-алкила, где алкил предпочтительно представляет собой C₁-C₈, C₁-C₇, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂ или C₁ алкил.

"Алкил" касается насыщенного, алифатического углеводородного радикала, который включает линейные цепные и разветвленные цепные группы с от 1 до 20 атомов углерода ("(C₁-C₂₀)алкил"), предпочтительно от 1 до 12 атомов углерода ("(C₁-C₁₂)алкил"), более предпочтительно от 1 до 8 атомов углерода ("(C₁-C₈)алкил"), или от 1 до 6 атомов углерода ("(C₁-C₆)алкил"), или от 1 до 4 атомов углерода ("(C₁-C₄)алкил"). Примеры алкильных групп включают метил, этил, пропилен, 2-пропил, n-бутил, изо-бутил, трет-бутил, пентил, неопентил и подобные. Алкил может быть замещенным или незамещенным. Типичные группы заместителей включают циклоалкил, арил, гетероарил, гетероалициклил, гидроксил, алкокси, арилокси, меркапто, алкилтио, арилтио, циано, галоген, карбонил, тиокарбонил, O-карбамил, N-карбамил, O-тиокарбамил, N-тиокарбамил, C-амидо, N-амидо, C-карбоксил, O-карбоксил, нитро, силил, амино и -NR^xR^y, где R^x и R^y, например, представляют собой водород, алкил, циклоалкил, арил, карбонил, ацетил, сульфонил, трифторметансульфонил и, комбинированное, пяти- или шести-членное гетероалициклильное кольцо. "Галогеналкил", например (C₁-C₈)галогеналкил, касается алкила, который имеет один или несколько, галогеновых заместителей. "Алкилен" касается двухвалентной формы алкила. "Алкинил" касается алкильной группы, как определено в данном документе, состоящей из по меньшей мере двух атомов углерода и по меньшей мере одной углерод-углеродной тройной связи. Представленные примеры включают, но не ограничиваются этим, этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-, 2- или 3-бутинил, и подобные. "Алкинилен" касается двухвалентной формы алкинила.

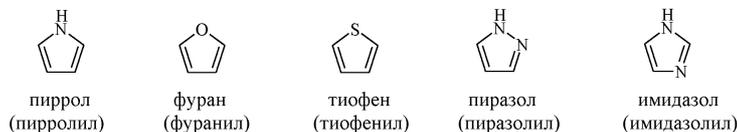
"Амино" касается $-NR^xR^y$ группы, в котором R^x и R^y оба представляют собой водород. "(C_6 - C_{12})арил" касается полностью углеродных моноциклических или аннелированных кольцевых полициклических групп с от 6 до 12 атомов углерода, имеющих полностью конъюгированную пи-электронную систему. Примеры, без ограничения, арильных групп включают фенил, нафталил и антраценил. Арильная группа может быть замещенной или незамещенной. Типичные заместители включают галоген, тригалогенметил, алкил, гидрокси, алкокси, арилокси, меркапто, алкилтио, арилтио, циано, нитро, карбонил, тиокарбонил, С-карбоксы, О-карбоксы, О-карбамил, N-карбамил, О-тиокарбамил, N-тиокарбамил, С-амидо, N-амидо, сульфинил, сульфонил, амино и $-NR^xR^y$, с R^x и R^y , как определено выше.

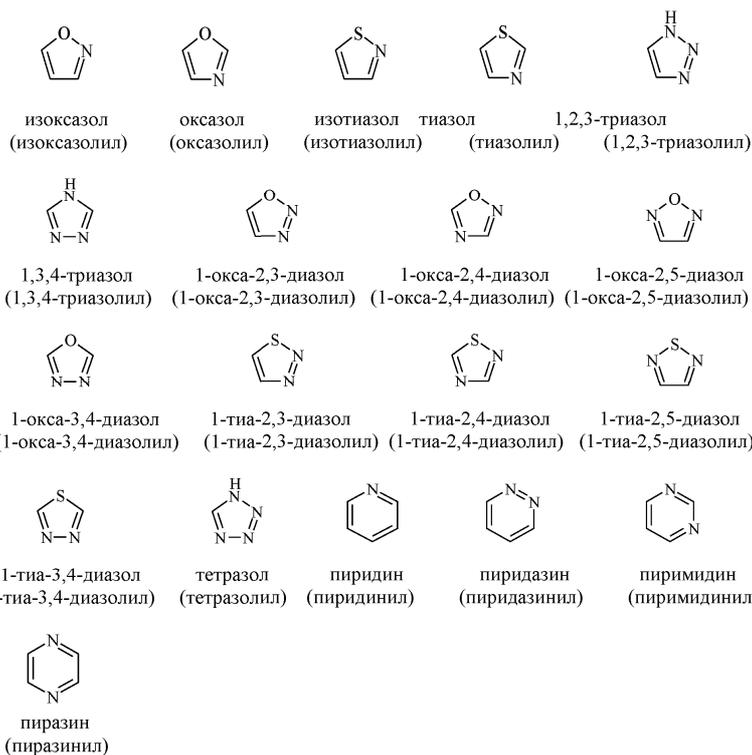
"Циано" касается $-C\equiv N$ группы. Циано могут быть представлены как CN. "(C_3 - C_{10})циклоалкил" касается от 3- до 10-членной полностью углеродной моноциклической кольцевой, от 3- до 10-членной полностью углеродной бициклической кольцевой, полностью углеродной 5-членной/6-членной или 6-членной/6-членной аннелированной бициклической кольцевой, полициклической аннелированной кольцевой ("аннелированная" кольцевая система означает, что каждое кольцо в системе предоставляет в совместное пользование смежную пару атомов углерода из каждого другого кольца в системе) системы, в которых одно или более из колец могут содержать одну или более двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью конъюгированной пи-электронной системы, и мостиковой полностью углеродной кольцевой системы. Примеры, без ограничения, циклоалкильных групп включают циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклопентен, циклогексан, циклогексадиен, адамантан, циклогептан, циклогептапентен, и подобные. Циклоалкильные группы могут быть замещенными или незамещенными. Типичные группы заместителей включают алкил, арил, гетероарил, гетероалициклил, гидрокси, алкокси, арилокси, меркапто, алкилтио, арилтио, циано, галоген, карбонил, тиокарбонил, С-карбоксы, О-карбоксы, О-карбамил, N-карбамил, С-амидо, N-амидо, нитро, амино и $-NR^xR^y$, с R^x и R^y , как определено выше.

"Галоген" или префикс "галоген" касается фтора, хлора, брома и йода. Предпочтительно галоген касается фтора или хлора.

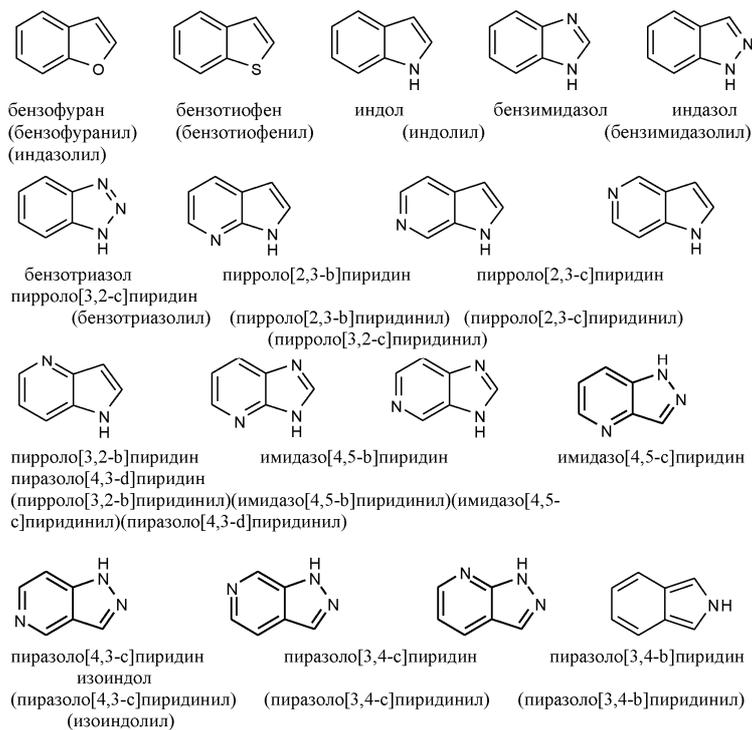
"Гетероалкил" касается алкильной группы с линейной цепью или разветвленной цепью от 1 до 20 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 12 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 8 атомов углерода, или от 1 до 6 атомов углерода, или от 1 до 4 атомов углерода, в которых один, два или три атома углерода замещены на гетероатом, выбранный из NR^x , O и $S(O)_n$ (где n равен 0, 1 или 2). Как правило гетероатомы, когда присутствуют более одного гетероатома, не являются соседними друг с другом. Иллюстративные гетероалкилы включают алкиловые простые эфиры, вторичные и третичные алкаламины, амиды, алкилсульфиды, и подобные. Группа может представлять собой терминальную группу или мостиковую группу. Как используется в данном документе, ссылки на нормальную цепь, когда используется в контексте мостиковой группы, касается линейной цепи атомов, которые связывают два терминальных положения мостиковой группы. Как и в случае "алкила", типичные группы заместителей на "гетероалкиле" включают циклоалкил, арил, гетероарил, гетероалициклил, гидрокси, алкокси, арилокси, меркапто, алкилтио, арилтио, циано, галоген, карбонил, тиокарбонил, О-карбамил, N-карбамил, О-тиокарбамил, N-тиокарбамил, С-амидо, N-амидо, С-карбоксы, О-карбоксы, нитро, силл, амино и $-NR^xR^y$, где R^x и R^y , например, представляют собой водород, алкил, циклоалкил, арил, карбонил, ацетил, сульфонил, трифлуорометансульфонил и, комбинированные, пяти- или шести-членное гетероалициклильное кольцо. "Гетероалкенил" касается гетероалкила, который имеет одну или более углерод-углеродных двойных связей. "Гетероалкилен" касается двухвалентной формы гетероалкила.

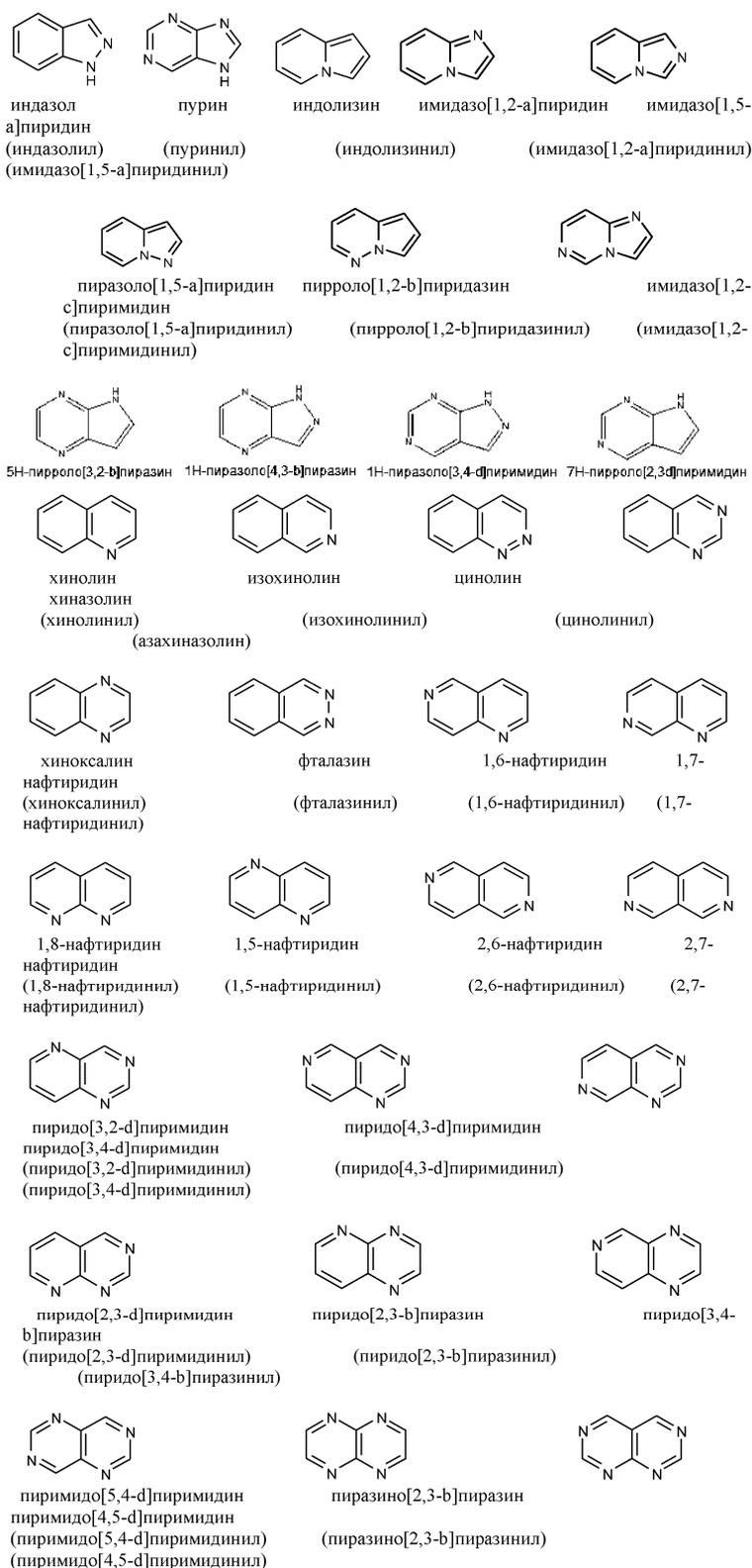
"Гетероарил" касается моноциклической или аннелированной кольцевой группы из от 5 до 12 кольцевых атомов углерода, которая содержит один, два, три или четыре кольцевых гетероатома, выбранных из NR^x , N, O и $S(O)_n$ (где n равен 0, 1 или 2) и, кроме того, которые имеют полностью конъюгированную пи-электронную систему. Предпочтительные гетероарильные группы включают (C_2 - C_7)гетероарил согласно определению выше. Примеры, без ограничения, незамещенных гетероарильных групп включают пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, тиазол, пиразол, пиридин, пиримидин, хинолин, изохинолин, пурин, тетразол, триазин и карбазол. Гетероарильная группа может быть замещенной или незамещенной. Типичные заместители включают алкил, циклоалкил, галоген, тригалогенметил, гидрокси, алкокси, арилокси, меркапто, алкилтио, арилтио, циано, нитро, карбонил, тиокарбонил, сульфониамидо, С-карбоксы, О-карбоксы, сульфинил, сульфонил, О-карбамил, N-карбамил, О-тиокарбамил, N-тиокарбамил, С-амидо, N-амидо, амино и $-NR^xR^y$ с R^x и R^y , как определено выше. Фармацевтически приемлемый гетероарил является одним из тех, который является достаточно стабильным, чтобы быть присоединенным к соединению по изобретению, формулированным в фармацевтическую композицию и далее введенным пациенту, который в этом нуждается. Примеры типичных моноциклических гетероарильных групп включают, но не ограничиваются этим:



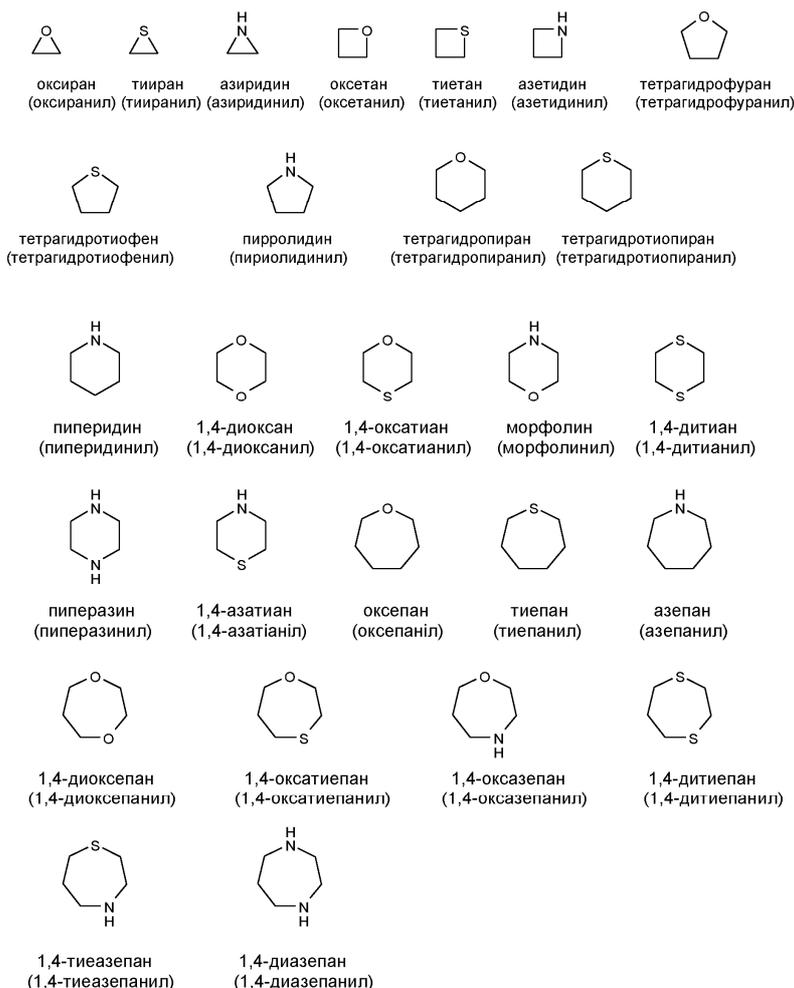


Примеры приемлемых аннелированных кольцевых гетероарильных групп включают, но не ограничиваются этим

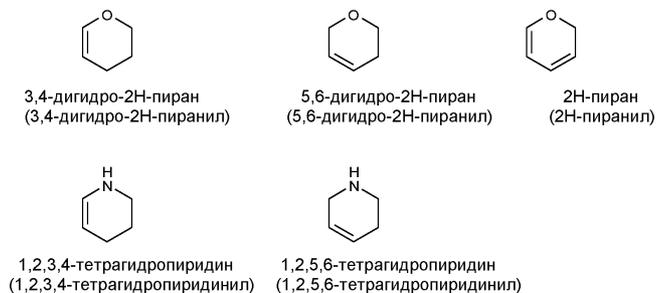




"Гетероцикл" касается моноциклической или аннелированной кольцевой системы, которая имеет от 3 до 12 кольцевых атомов, содержащих один, два, три или четыре кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_n (где n равен 0, 1 или 2), и 1-9 атомов углерода. Кольца также могут иметь одну или более двойных связей. Однако, кольца не имеют полностью конъюгированную пи-электронную систему. Предпочтительные гетероциклы включают (C₂-C₆)гетероциклы согласно определению выше. Примеры приемлемых насыщенных гетероалициклических групп включают, но не ограничиваются этим:



Примеры приемлемых частично насыщенных гетероалициклических групп включают, но не ограничиваются этим:



Гетероциклическая группа необязательно замещена одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, низшего алкила, низшего алкила, замещенного карбокси, сложноэфирного гидрокси, или моно или диалкиламино. Кроме того, гетероцикл может содержать мостиковое включение, в том числе мостиковое включение между несоседними углеродами на гетероцикле, с мостиком, содержащим 1-2 углерода и 0-1 гетероатом, выбранный из NR^x , O и $S(O)_n$ (где n равен 0, 1 или 2). "Гидрокси" или "гидроксил" касается -ОН группы.

"In vitro" касается процедуры, которую осуществляют в искусственной окружающей среде, такой как, например, без ограничения, в тестовой пробирке или культуральной среде. "In vivo" касается процедуры, которую осуществляют в живом организме, таком как, без ограничения, мышь, крыса или кролик.

"Необязательный" или "необязательно" означает, что далее описанный результат или обстоятельство может, но не является необходимым, состояться, и описание включает примеры, где результат или обстоятельство осуществляется, и примеры, в которых нет. Например, "гетероциклическая группа необязательно замещенная алкильной группой" означает, что алкил может, но не является необходимым, присутствовать, и описание включает ситуации где гетероциклическая группа замещена алкильной группой, и ситуации где гетероциклическая группа не замещена алкильной группой. "Организм" касается какого-либо живого объекта, содержащего, по меньшей мере, одну клетку. Живой организм может быть как простым как, например, одна эукариотическая клетка, или так и сложным, как млекопитающее, включая человека.

"Фармацевтически приемлемый эксципиент" касается инертного вещества, приложенного к фармацевтической композиции для дальнейшего облегчения введения соединения. Примеры, без ограничения, эксципиентов включают кальция карбонат, кальция фосфат, различные сахара и виды крахмала, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли.

Как используется в данном документе, термин "фармацевтически приемлемая соль" касается тех солей, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства родительского соединения. Такие соли включают:

(i) кислотные аддитивные соли, которые могут получать в ходе реакции свободного основания родительского соединения с неорганической кислотой, такой как гидрохлоридная кислота, гидробромидная кислота, нитратная кислота, фосфатная кислота, сульфатная кислота, и перхлорная кислота и подобные, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, (D) или (L) яблочная кислота, малеиновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота и подобные; или

(ii) соли, образованные, когда кислотный протон, присутствует в родительском соединении или замещен на ион металла, например, ион щелочного металла, ион щелочноземельного металла, или ион алюминия; или координируется с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтиламин, триэтиламин, трометамин, N-метилглюкамин, и подобные. "Фармацевтическая композиция" касается смеси из одного или более соединений, описанных в данном документе, или их физиологически/фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов или пролекарств, с другими химическими компонентами, такими как физиологически/фармацевтически приемлемыми носителями или эксципиентами. Целью фармацевтической композиции является содействие введению соединения в организм.

Как используется в данном документе, "физиологически/фармацевтически приемлемый носитель" касается носителя или разбавителя, который не вызывает значительного раздражения организма и не угнетает биологическую активность и свойства соединения, которое вводится.

"Терапевтически эффективное количество" касается такого количества соединения, которое вводится, в определенной степени облегчит один или более симптомов расстройства, которое лечат. Относительно лечения рака, то терапевтически эффективное количество касается того количества, которое имеет по меньшей мере один из следующих эффектов:

уменьшение размера опухоли;

ингибирование (т.е. в некоторой степени, замедление распространения, предпочтительно прекращение) метастазы опухоли;

ингибирование до определенной степени (т.е. в некоторой степени, замедление распространения, предпочтительно прекращение) роста опухоли, и ослабление до некоторой степени (или, предпочтительно, устранение) одного или нескольких симптомов, связанных с раком.

"Лечить", "лечащий" и "лечение" касаются способа облегчения или подавления клеточного расстройства, опосредованного метилтрансферазой и/или его сопутствующих симптомов. Что касается рака, то данные термины просто означают, что ожидаемая продолжительность жизни индивидуума, что пострадает от рака, будет увеличена, либо, что один или несколько симптомов заболевания будут уменьшаться.

Детальное описание

Общие схемы синтеза соединений по изобретению могут быть найдены в разделе Примеры, приведенном в данном документе.

Если не указано иное, все ссылки в данном документе на соединения по изобретению включают ссылки на их соли, сольваты, гидраты и комплексы, а также на сольваты, гидраты и комплексы их солей, включая полиморфы, стереоизомеры и их изотопные меченые варианты.

Фармацевтически приемлемые соли включают кислотно-аддитивные и основные соли (включая ди-соли). Приемлемые кислотно-аддитивные соли образуются из кислот, которые образуют нетоксичные соли. Примеры включают ацетатные, аспартатные, бензоатные, безилатные, бикарбонат/карбонатные, бисульфат/сульфатные, боратные, камзилатные, цитратные, эдизилатные, эзилатные, формиатные, фумаратные, глюцептатные, глюконатные, глюкуронатные, гексафторфосфатные, гибензатные, гидрохлорид/хлоридные, гидробромид/бромидные, гидройодид/йодидные, изетионатные, лактатные, малатные, малеатные, малонатные, мезилатные, метансульфонатные, метилсульфатные, нафтилатные, 2-напсилатные, никотинатные, нитратные, оротатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфатные, сахаратные, стеаратные, сукцинатные, тартратные, тозилатные и трифторацетатные соли.

Приемлемые основные соли образуются из оснований, которые образуют нетоксичные соли. Примеры включают соли алюминия, аргинина, бензатина, кальция, холина, диэтиламина, диоламина, глицина, лизина, магния, меглумина, оламина, калия, натрия, трометамин и цинка. Для обзора приемлемых солей, смотрите "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002), раскрытие которого включено в данный документ в виде ссылки во всей его полноте.

Тозилатные, гидрохлоридные и мезилатные соли вызывают интерес.

Фармацевтически приемлемую соль соединений по изобретению могут легко получать путем смешивания вместе растворов соединения и желаемой кислоты или основания соответственно. Соль может осаждаться из раствора и быть собранной фильтрацией, или могут выделять путем выпаривания растворителя. Степень ионизации соли может варьировать от полностью ионизированного до почти неионизированного.

Соединения по изобретению могут существовать, как в несольватированной, так и сольватированной формах. Термин "сольват" применяют в данном документе, чтобы описать молекулярный комплекс, содержащий соединение по изобретению и одну или более молекул фармацевтически приемлемого растворителя, например, этанола. Термин "гидрат" применяют, когда растворителем является вода. Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с изобретением включают гидраты и сольваты, причем растворитель кристаллизации может быть изотопно замещенным, например D₂O, d₆-ацетон, d₆-ДМСО.

Кроме того, включенными в пределы объема изобретения являются комплексы, такие как хелаты, комплексы включения лекарственного средство-хозяин, где, в отличие от указанных выше сольватов, лекарственное средство и хозяин присутствует в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Кроме того, включенными являются комплексы лекарственного средства, содержащие два или более органических и/или неорганических компонентов, которые могут быть в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Полученные в результате комплексы могут быть ионизированными, частично ионизированными или неионизированными. Для обзора таких комплексов, смотрите Haleblan, J. Pharm. Sci., 1975, 64(8):1269-1288, раскрытие которого включено в данный документ в полном объеме.

Кроме того, включенными в пределы объема изобретения являются полиморфы, пролекарства, и изомеры (включая оптические, геометрические и таутомерные изомеры) соединений по изобретению.

Производные соединений по изобретению, которые могут иметь небольшую или не иметь фармакологическую активность сами, могут, когда их вводят пациенту, преобразовываться в соединения по изобретению, например, за счет гидролитического расщепления. Такие производные называются "пролекарствами". Дополнительная информация по применению пролекарств может быть найдена в "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) и "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association), раскрытие которых включено в данный документ в виде ссылки в полном объеме.

Пролекарства согласно изобретению могут, например, получать путем замещения соответствующих функциональностей, присутствующих в соединениях по изобретению, на определенные фрагменты, известные квалифицированному специалисту в данной области из уровня техники как "про-фрагменты", как описано, например, в "Design of Prodrugs" by H Bundgaard (Elsevier, 1985), раскрытие которого включено в данный документ в виде ссылки в полном объеме.

Некоторые примеры пролекарств согласно изобретению включают:

(i) когда соединение содержит функциональность карбоновой кислоты (-COOH), его сложного эфира, например, замещения водорода на (C₁-C₈)алкил;

(ii) когда соединение содержит спиртовую функциональность (-OH), его простого эфира, например, замещения водорода на (C₁-C₆)алканоилоксиметил; и

(iii) когда соединение содержит первичную или вторичную аминфункциональность (-NH₂ или -NHR, где R≠H), его амид, например, замещения одного или обоих водородов на (C₁-C₁₀)алканоил.

Дополнительные примеры замещения групп в соответствии с указанными выше примерами и примерами других типов пролекарств могут быть найдены в указанных выше ссылках.

В конце концов, определенные соединения по изобретению могут сами действовать в качестве пролекарств других соединений по изобретению.

Соединения по изобретению, содержащие один или более асимметричных атомов углерода могут существовать в качестве двух или более стереоизомеров. Когда соединения в соответствии с данным изобретением имеют по меньшей мере один хиральный центр, они могут соответственно существовать в качестве энантиомеров. Когда соединения имеют два или более хиральных центра, они могут, кроме того, существовать в качестве диастереомеров. Аналогичным образом, когда соединение по изобретению содержит циклопропильную группу или другую циклическую группу, в которой существует хиральность, и алкенильную или алкениленовую группу, возможными являются геометрические цис/транс (или Z/E) изомеры. Когда соединение содержит, например, кето или оксимную группу или ароматический фрагмент, может возникать таутомерная изомерия ("таутомерия"). Одно соединение может демонстрировать более чем один вид изомерии.

В пределы объема изобретения включены все стереоизомеры, геометрические изомеры и таутомерные формы соединений по изобретению, включая соединения, демонстрирующие более чем один тип изомерии, и смеси одного или более из них. Кроме того, включенными являются кислотные аддитивные или основные соли, в которых противоион оптически активен, например, D-лактат или L-лизин, или рацемические, например, DL-тарtrat или DL-аргинин.

Цис/транс изомеры могут быть разделены обычными способами, хорошо известными специалистам в данной области, например, применяя хроматографию и фракционную кристаллизацию.

Традиционные способы получения/выделения индивидуальных энантиомеров включают хиральный синтез из соответствующего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производной) с использованием, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (ВЭЖХ) или сверхкритической жидкостной хроматографии (SFC).

Как альтернатива, рацемат (или рацемический предшественник) могут подвергать взаимодействию с соответствующим оптически активным соединением, например, спиртом или, в том случае, когда соединение содержит кислотный или основной фрагмент, кислота или основание, такое как винная кислота или 1-фенилэтиламин. Полученная в результате диастереомерная смесь может быть разделена с помощью хроматографии и/или фракционной кристаллизации, и один или оба диастереоизомеры преобразуются в соответствующий(е) чистый(е) энантиомер(ы) способами, хорошо известными квалифицированному специалисту в данной области.

Стереоизомерные конгломераты могут быть разделены традиционными способами, известными квалифицированному специалисту в данной области; смотрите, например, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E L Eliel (Wiley, New York, 1994), раскрытие которого включено в данный документ в виде ссылки во всей своей полноте.

Изобретение также включает изотопно-меченные соединения по изобретению, в которых один или более атомов заменено атомами, имеющими такое же атомное число, но атомную массу или массовое число, отличающееся от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе. Примеры изотопов приемлемые для включения в соединения по изобретению включают изотопы водорода, такие как ^2H и ^3H , карбона, такие как ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C , хлора, такие как ^{36}Cl , фтора, такие как ^{18}F , йода, такие как ^{123}I и ^{125}I , азота, такие как ^{13}N и ^{15}N , кислорода, такие как ^{15}O , ^{17}O и ^{18}O , фосфора, такой как ^{32}P , и серы, такой как ^{35}S . Некоторые изотопно-меченные соединения по изобретению, например, те в которые включены радиоактивные изотопы, полезны в исследованиях распределения лекарственного средства и/или субстрата в ткани. Радиоактивные изотопы трития, ^3H , и карбона-14, ^{14}C , особенно полезны для этих целей учитывая легкость их включения и имеющихся средств обнаружения. Замещения тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, например, ^2H , могут давать некоторые терапевтические преимущества, что в результате приводит к большей метаболической стабильности, например, увеличение периода полувыведения *in vivo*, или уменьшение необходимого дозирования и, поэтому, в некоторых случаях может быть предпочтительным. Замещения излучающими позитрон изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может быть полезным в исследованиях позитрон-эмиссионной томографии (ПЭТ) для определения блокирования рецептора субстратом.

Изотопно-меченные соединения по изобретению в целом получают, применяя обычные методики, известные квалифицированному специалисту в данной области или по методикам аналогичным тем, которые описаны в данном документе, используя соответствующий изотопно-меченный реагент вместо немеченого реагента, используемого для этого.

Фармацевтически приемлемые сольваты согласно изобретению включают те, в которых растворитель кристаллизации может быть изотопно-замещенным, например D_2O , d_6 -ацетон, d_6 -ДМСО.

Соединения по изобретению, предназначенные для фармацевтического применения, могут быть введены как кристаллические или аморфные продукты или их смеси. Они могут быть получены, например, в виде твердой прессованной массы, порошков или пленок в ходе способов, таких как осаждение, кристаллизация, высушивание при замораживании, высушивание при распылении или высушивание при выпаривании. С этой целью могут быть использованы микроволновые или радиочастотные сушилки.

Соединения могут вводить самостоятельно или в комбинации с одним или несколькими другими соединениями по изобретению. Как правило, их будут вводить в виде композиции в сочетании с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами. Термин "эксципиент" используется в данном документе для описания какого-либо ингредиента, отличающегося от соединения(й) по изобретению. Выбор эксципиента будет в значительной степени зависеть от таких факторов, как конкретный способ введения, влияние эксципиента на растворимость и стабильность и характер лекарственной формы.

Фармацевтические композиции, приемлемые для доставки соединений по изобретению, и способы их получения будут легко очевидными для квалифицированных специалистов в данной области. Такие композиции и способы их получения могут быть найдены, например, в "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995), раскрытие которого включено в данный документ в виде ссылки во всей своей полноте.

Пероральное введение: соединения по изобретению могут быть введены перорально. Пероральное введение может включать глотание, таким образом, что соединение попадает в желудочно-кишечный тракт, или может использоваться буккальное или сублингвальное введение, с помощью которого соединение поступает в кровоток непосредственно из ротовой полости.

Препараты, приемлемые для перорального введения, включают твердые препараты, такие как таблетки, капсулы, содержащие частицы, жидкости или порошки, пастилки (включая наполненные жидкостью), жевательные резинки, мульти- и наночастицы, гели, твердый раствор, липосому, пленки (в том числе муко-адгезивы), гранулы, спреи и жидкие композиции.

Жидкие препараты включают суспензии, растворы, сиропы и эликсиры. Такие композиции могут

быть использованы в качестве наполнителей в мягких или твердых капсулах и обычно включают носитель, например, воду, этанол, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, метилцеллюлозу или приемлемое масло, и один или более эмульгирующих агентов и/или суспендирующих агентов. Жидкие препараты также могут быть получены путем восстановления твердого вещества, например, из саше.

Соединения по изобретению могут также использоваться в быстрорастворимых быстродезинтегрирующихся формах, таких как те, что описаны в Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, Liang and Chen (2001), раскрытие которых включено в данный документ в виде ссылки во всей своей полноте.

Для таблетированных дозированных форм в зависимости от дозы лекарственное средство может составлять от 1 до 80 мас.% дозированной формы, более типично от 5 до 60 мас.% дозированной формы. В дополнение к лекарственному средству, таблетки обычно содержат разрыхлитель. Примеры разрыхлителей включают натрия крахмалгликолят, натрия карбоксиметилцеллюлозу, кальция карбоксиметилцеллюлозу, кроскармелозу натрия, кросповидон, поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, замещенную низшим алкилом гидроксипропилцеллюлозу, крахмал, предварительно желатинированный крахмал и натрия альгинат. Как правило, разрыхлитель будет составлять от 1 до 25 мас.%, предпочтительно от 5 до 20 мас.% дозированной формы.

Связующие вещества, как правило, используются для предоставления когезивных свойств таблетированному препарату. Соответствующие связующие вещества включают микрокристаллическую целлюлозу, желатин, сахара, полиэтиленгликоль, природные и синтетические смолы, поливинилпирролидон, предварительно желатинированный крахмал, гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу. Таблетки также могут содержать разбавители, такие как лактоза (моногидрат, высушенный при распылении моногидрат, безводный и подобные), маннит, ксилит, декстрозу, сахарозу, сорбит, микрокристаллическую целлюлозу, крахмал и дигидрат двухосновного кальция фосфата.

Таблетки также могут необязательно включать поверхностно-активные агенты, такие как лаурилсульфат натрия и полисорбат 80, а также скользящие вещества, такие как диоксид кремния и тальк. В случае присутствия, количество поверхностно-активных агентов, как правило, составляет от 0,2 до 5 мас.% таблетки, и скользящих веществ, как правило, от 0,2 до 1 мас.% таблетки.

Таблетки также, как правило, содержат смазывающие агенты, такие как стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, стеарилфумарат натрия и смеси стеарата магния с лаурил сульфатом натрия. Смазывающие агенты, как правило, присутствуют в количестве от 0,25 до 10 мас.%, предпочтительно от 0,5 до 3 мас.% таблетки. Другие общепринятые ингредиенты включают антиоксиданты, красители, ароматизирующие агенты, консерванты и агенты, маскирующие вкус.

Иллюстративные таблетки содержат до приблизительно 80 мас.% лекарственного средства, от приблизительно 10 до 90 мас.% связующего вещества, от приблизительно 0 мас.% до приблизительно 85 мас.% разбавителя, от приблизительно 2 мас.% до приблизительно 10 мас.% разрыхлителя, и от приблизительно 0,25 мас.% до приблизительно 10 мас.% смазывающего агента.

Таблеточные смеси могут быть спрессованы непосредственно или с помощью ролика для образования таблеток. Таблеточные смеси или порции смесей могут быть, альтернативно, влажно гранулированными, гранулированными сухими или расплавленными, расплавлено замороженными или экструдированными перед таблетированием. Окончательный препарат может содержать один или несколько слоев и может быть покрыт или не покрыт; или инкапсулирован.

Формулирование таблеток подробно обсуждается в "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", by H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X), раскрытие которого включено в данный документ в виде ссылки во всей своей полноте.

Твердые композиции для перорального введения могут быть сформулированы в качестве немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препараты с модифицированным высвобождением включают отсроченное, замедленное, прерывистое, контролируемое, направленное и программируемое высвобождение.

Приемлемые препараты с модифицированным высвобождением описаны в патенте США № 6106864. Детали других приемлемых технологий высвобождения, такие как высоко энергетические дисперсии, осмотические и покрытые частицы, могут быть найдены в Verma et al., Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). Использование жевательной резинки для достижения контролируемого высвобождения описано в WO 00/35298. Раскрытие данных ссылок включено в данный документ в виде ссылок во всей своей полноте. Парентеральное введение

Соединения по изобретению, кроме того, могут вводиться непосредственно в кровоток, в мышцу или во внутренний орган. Приемлемые способы парентерального введения включают внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное, интратекальное, внутрижелудочковое, внутриуретральное, интрастернальное, внутричерепное, внутримышечное и подкожное. Приемлемые устройства для парентерального введения включают игольные (включая микроиглы) шприцы, безыгольные шприцы и инфузионные устройства.

Парентеральные препараты, как правило, являются водными растворами, которые могут содержать эксципиенты, такие как соли, углеводы и буферные агенты (предпочтительно с pH от 3 до 9), но для некоторых применений, они могут быть более приемлемо сформулированы, как стерильный неводный рас-

твор или как высушенная форма, чтобы быть примененной в сочетании с приемлемым носителем, таким как стерильная, апиrogenная вода.

Приготовление парентеральных композиций в стерильных условиях, например, путем лиофилизации, может быть легко осуществлено, применяя стандартные фармацевтические способы, хорошо известные квалифицированному специалисту в данной области из уровня техники.

Растворимость соединений по изобретению, которую применяют в приготовлении парентеральных растворов, может быть увеличена путем применения соответствующих способов формуляции, таких как введение агентов, повышающих растворимость. Препараты для парентерального введения могут быть сформулированы такими, которые имеют немедленное и/или модифицированное высвобождение. Модифицированное высвобождение композиций включает отсроченное, замедленное, прерывистое, контролируемое, направленное и программируемое высвобождение. Таким образом соединения по изобретению могут быть сформулированы в виде твердой, полутвердой или тиксотропной жидкости для введения в качестве имплантированных депо, что обеспечивает модифицированное высвобождение активного соединения. Примеры таких композиций включают покрытые лекарственным средством стенты и PGLA микросферы.

Местное введение

Соединения по изобретению, кроме того, могут вводиться местно на кожу или слизистую, т.е. дермально или трансдермально. Типичные препараты для данной цели включают гели, гидрогели, лосьоны, растворы, кремы, мази, присыпки, накладные повязки, пены, пленки, кожные пластыри, капсулы-имплантаты, имплантаты, губки, волокна, биндажи и микроэмульсии. Кроме того, могут применять липосомы. Типичные носители включают спирт, воду, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, глицерин, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль. Усилители проницаемости могут вводиться; смотри, например, *J Pharm Sci*, 88 (10), 955-958 by Finin and Morgan (October 1999). Другие способы местного введения включают доставку с помощью электропорации, ионофореза, фонофореза, сонофореза и микроигольной или безыгольной (например, Powderject™, Bioject™ и т.д.) инъекции. Раскрытие данных ссылок включены в данный документ путем ссылки в своем полном объеме.

Препараты для местного введения могут быть сформулированы таким образом, что обеспечивают немедленное и/или модифицированное высвобождение. Модифицированное высвобождение композиций включает отсроченное, замедленное, прерывистое, контролируемое, направленное и программируемое высвобождение. Ингаляционное/интраназальное введение

Соединения по изобретению также могут вводить интраназально или путем ингаляции, как правило, в форме сухого порошка (или самостоятельно, в виде смеси, например, в сухой смеси с лактозой, или в виде как смешанной компонентной частицы, например, смешанные с фосфолипидами, такими как фосфатидилхолин) из ингалятора сухого порошка или в виде аэрозольного спрея из контейнера под давлением, насоса, спрея, аэрозольного ингалятора (предпочтительно аэрозольного ингалятора с использованием электрогидродинамики для получения мелкодисперсного тумана) или небулайзера, с или без применения приемлемого пропеллента, такого как 1,1,1,2-тетрафторэтан или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан. Для интраназального применения порошок может включать биоадгезивный агент, например хитозан или циклодекстрин.

Контейнер под давление, насос, спрей, аэрозольный распылитель или небулайзер содержит раствор или суспензию соединения(й) по изобретению, что содержит, например, этанол, водный этанол или приемлемый альтернативный агент для диспергирования, солюбилизации или продления высвобождения активного вещества, пропеллент(ы), в качестве растворителя и необязательное поверхностно-активное вещество, такое как сорбитана триолеат, олеиновая кислота или олигомолочная кислота.

Перед использованием в композиции сухого порошка или суспензии, продукт действующего вещества микронизируют до размера приемлемого для доставки путем ингаляции (как правило, меньше, чем 5 микрон). Это могут достигать каким-либо приемлемым способом измельчения, таким как размол на спиральной струйной мельнице, на струйной мельнице с псевдооживленным слоем, обработка сверхкритической жидкости с образованием наночастиц, гомогенизация высокого давления или сушка распылением.

Капсулы (изготовленные, например, из желатина или ГПМЦ), блистеры и картриджи для применения в ингаляторе или инсуффляторе могут быть сформулированы так, чтобы содержать порошкообразную смесь соединения по изобретению, приемлемую порошковую основу, такую как лактоза или крахмал, и модификатор активности, такой как L-лейцин, манит или стеарат магния. Лактоза может быть безводной или в форме моногидрата, предпочтительно последняя. Другие приемлемые эксципиенты включают декстран, глюкозу, мальтозу, сорбит, ксилит, фруктозу, сахарозу и трегалозу.

Приемлемый препарат в виде раствора для применения в аэрозольном распылителе, применяя электрогидродинамику для получения мелкодисперсного тумана может содержать от 1 мкг до 20 мг соединения по изобретению на одно нажатие и объем нажатия может варьировать от 1 мкл до 100 мкл. Типичный препарат включает соединение по изобретению, пропиленгликоль, стерильную воду, этанол и хлорид натрия. Альтернативные растворители, которые могут применять вместо пропиленгликоля, включают глицерин и полиэтиленгликоль.

Приемлемые ароматизаторы, такие как ментол и левоментол, или подсластители, такие как сахарин

или сахарин натрия, могут быть добавлены в данные препараты по изобретению, предназначенных для ингаляционного/интраназального введения.

Препараты для ингаляционного/интраназального введения могут быть сформулированы таким образом, чтобы обеспечивать немедленное и/или модифицированное высвобождение, применяя, например, поли(DL-сополимер молочной и гликолевой кислот (PGLA)). Модифицированное высвобождение композиций включает отсроченное, замедленное, прерывистое, контролируемое, направленное и программируемое высвобождение.

В случае сухих порошковых ингаляторов и аэрозолей, дозированная единица определяется с помощью клапана, который выпускает отмеренное количество. Единицы в соответствии с изобретением, как правило, подготовлены для введения отмеренной дозы или "впрыскивания", что содержит желаемое количество соединения по изобретению. Общую суточную дозу могут вводить в виде разовой дозы или, чаще, в виде разделенных доз в течение дня.

Ректальное/вагинальное введение: соединения по изобретению могут вводить ректально или вагинально, например, в форме суппозитория, пессария или клизмы. Масло-какао является традиционной основой для суппозитория, но в случае необходимости могут применять различные альтернативы. Препараты для ректального/вагинального введения могут быть сформулированы таким образом, чтобы обеспечивать немедленное и/или модифицированное высвобождение. Модифицированное высвобождение композиций включает отсроченное, замедленное, прерывистое, контролируемое, направленное и программируемое высвобождение.

Глазное введение: соединения по изобретению также могут вводить непосредственно в глаз или ухо, как правило, в форме капель микронизированной суспензии или раствора в изотоническом, pH-регулируемом, стерильном солевом растворе. Другие препараты, приемлемые для глазного и ушного введения включают мази, способные к биологическому разложению (например, способные к абсорбированию гелевые губки, коллаген) и не способные к биологическому разложению (например, силикон) имплантаты, капсулы-имплантаты, линзы и аэрозольные или везикулярные системы, такие как нисомы или липосомы. Полимер, такой как шитая полиакриловая кислота, поливиниловый спирт, гиалуроновая кислота, целлюлозный полимер, например, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксизтилцеллюлоза или метилцеллюлоза, или гетерополисахаридный полимер, например, желатиновая камедь, могут быть введены вместе с консервантом, таким как бензалкония хлорид. Такие препараты, кроме того, могут доставляться с помощью ионофореза.

Препараты для глазного/ушного введения могут быть сформулированы таким образом, чтобы обеспечивать немедленное и/или модифицированное высвобождение. Модифицированное высвобождение композиций включает отсроченное, замедленное, прерывистое, контролируемое, направленное и программируемое высвобождение. Другие технологии

Соединения по изобретению могут комбинироваться с растворимыми макромолекулярными частицами, такими как циклодекстрин и его приемлемые производные, или полимерами, содержащими полиэтиленгликоль, для улучшения их растворимости, скорости растворения, маскировки вкуса, биодоступности и/или стабильности для применения в каком-либо из указанных выше способов введения. Обнаружено, что комплексы лекарственное средство-циклодекстрин, например, как правило, полезны для большинства лекарственных форм и путей введения. Могут применяться как комплексы включения, так и комплексы не включения. Как альтернатива непосредственному комплексообразованию с лекарственным средством, циклодекстрин могут применять в качестве вспомогательной добавки, т.е. в качестве носителя, разбавителя или солюбилизатора. Наиболее широко примененными для данных целей являются альфа-, бета- и гамма-циклодекстрины, примеры которых могут быть найдены в публикациях РСТ № WO 91/11172, WO 94/02518 и WO 98/55148, раскрытие которых включено в данный документ в виде ссылки в полном объеме.

Дозирование: количество активного соединения, которое вводят, будет зависеть от млекопитающего, которого подвергают лечению, тяжести расстройства или состояния, скорости введения, природы соединения и решения врача относительно назначения. Однако, эффективная доза, как правило, находится в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 100 мг на кг массы тела на день, преимущественно от приблизительно 0,01 до приблизительно 35 мг/кг/день, в виде одноразовой или разделенной дозы. Для человека весом 70 кг это количество составляло бы от приблизительно 0,07 до приблизительно 7000 мг/день, преимущественно от приблизительно 0,7 до приблизительно 2500 мг/день. В некоторых случаях, уровни дозирования ниже нижнего предела вышеуказанного диапазона могут быть более чем достаточными, тогда как в других случаях могут применять еще более высокие дозы, не вызывая никаких вредных побочных эффектов, где такие большие дозы, как правило, разделяют на несколько меньших доз для введения в течение дня. Набор из частей: поскольку желаемым может быть введение комбинации активных соединений, например, с целью лечения конкретного заболевания или состояния, находящегося в пределах объема представленного изобретения, то две или более фармацевтических композиций, по меньшей мере, одна из которых содержит соединение согласно изобретению с целью удобства, могут быть объединены в форме набора, приемлемого для совместного введения композиций. Таким образом, набор по изобретению включает две или более отдельные фармацевтические композиции, по

меньшей мере одна из которых содержит соединение по изобретению, и средство для отдельного хранения указанных композиций, такое как контейнер, разделенный флакон или разделенный пакет из фольги. Примером такого набора является обычное блистерное упаковывание, которое применяют для упаковки таблеток, капсул и т.д.

Набор по изобретению является особенно приемлемым для введения различных дозированных форм, например, пероральных и парентеральных, для введения отдельных композиций с различными интервалами дозирования, или для капельного введения отдельных композиций против друг друга. Чтобы способствовать соответствию, набор, как правило, включает инструкции по введению и может быть обеспечен памяткой.

Примеры

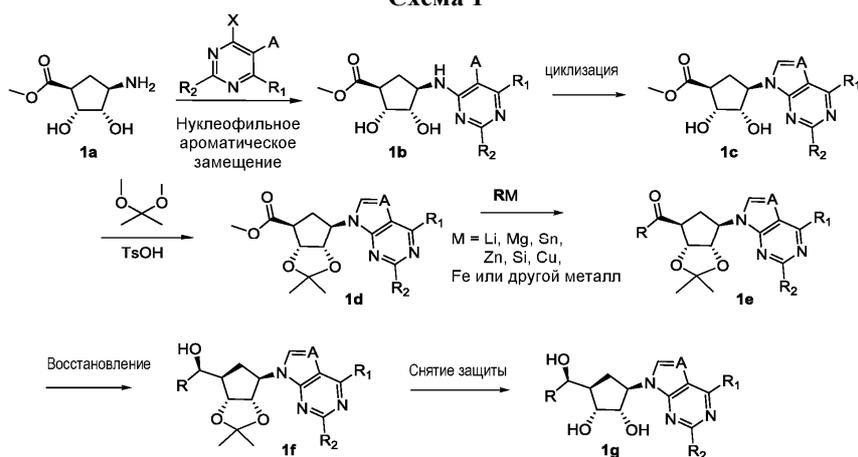
Для некоторых из описанных стадий необходимым может быть введение защитных групп для потенциально реакционноспособных функциональностей, относительно которых не желательно, чтобы они взаимодействовали, и отщепление указанных защитных групп в дальнейшем. В таком случае какой-либо совместимый защитный радикал может использоваться. В частности способы введения защитных групп и снятие защиты, такие как описано Т.В. Greene (Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication, 1981) у Р. J. Kocienski (Protecting groups, Georg Thieme Verlag, 1994), могут использоваться.

Все реакции в данном документе и получение новых исходных веществ, которые используются в данном документе, являются общепринятыми и соответствуют реагентам и условиям реакции для их осуществления или получения, а также процедуры относительно выделения желаемых продуктов будут хорошо известными квалифицированному специалисту в данной области со ссылкой на прецеденты, описанные в литературе, и примеры и получения данного документа.

Следующие сокращения могут использоваться в данном документе:

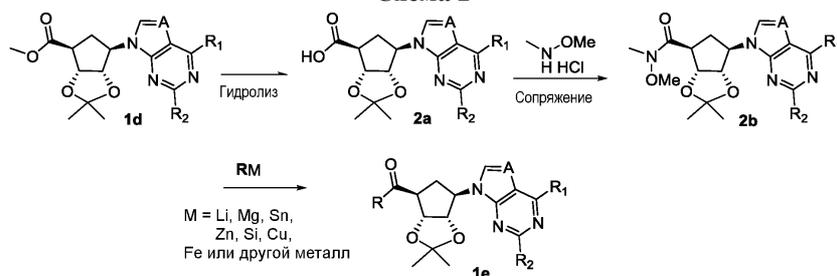
Ac (ацетил); AcCl (ацетилхлорид); AcOH или HOAc (уксусная кислота); Ac₂O (уксусный ангидрид); водн. (водный); Boc или boc (трет-бутоксикарбонил); прибл. (приблизительно или примерно); CDCl₃ (дейтерированный хлороформ); CH₂Cl₂ и/или ДХМ (дихлорметан); DAST (диэтиламиносульфур трифторид); ДХЭ (дихлорэтан); DEA (диэтиламин); DIBAL или DIBAL-H (диизобутилалюминия гидрид); DIC (диизопропилкарбодимид); ДИПЭА или основа Хунига (N,N-диизопропилэтиламин); DMA (диметилацетамид); ДМФ (диметилформамид); DME (этиленгликоль); DMP (перйодинан Деса-Мартина); DMAP (4-диметиламинопиридин); ДМСО (диметилсульфоксид); ДМСО-d₆ (дейтерированный диметилсульфоксид); EDC или EDCI (1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид); Et (этил); Et₃N или ТЭА (триэтиламин); EtOH (этанол); EtOAc (этилацетат); Et₂O (диэтиловый простой эфир); г (грамм или граммы); НАТУ (2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуруния гексафторфосфат); НВТУ (о-(бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуруния гексафторфосфат); НМРТ (три(диметиламино)фосфин); ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография); НОВТ (1-гидрокси бензотриазол); ч (час или часов, при необходимости); iBu (изобутил); ИПС (изо-пропиловый спирт); iPr (изопропил); iPrOAc (изо-пропилацетат); КНМДС (калия бис(триметилсилил)амид); KOAc (калия ацетат); ЖХ-МС (жидкостная хроматография-масс-спектрометрия); LiHMDS (лития бис(триметилсилил)амид); Me (метил); MeOH (метанол); MeOD (дейтерированный метанол); MeCN (ацетонитрил); мин (минута или минут, при необходимости); мг (миллиграмм или миллиграммы); Ms (метилсульфонил); MsCl (метансульфонил хлорид); N (нормальный); NBS (N-бромсукцинимид); NFSI (N-фтордибензолсульфонимид); ЯМР (ядерно-магнитный резонанс); nBu (н-бутил); nBuLi (н-бутиллитий); nPr (н-пропил); Pd/C (палладий на угле); Pd₂(dba)₃ (три(добензилиденацетон)дипалладий (0)); Pd(dppf)Cl₂ ([1,1'-бис(дифенилфосфино)фероцен]дихлорпалладий (II)); Ph (фенил); PTSA или pTSA (п-Толуол сульфоновая кислота); Rt (время удержания); к.т. (комнатная температура); RuCl (п-цимол)[(R,R)-Ts-DPEN] ([N-[(1R,2R)-2-(Амино-κN)-1,2-дифенилэтил]-4-метилбензолсульфонамидато-κN]хлор[(1,2,3,4,5,6-η)-1-метил-4-(1-метилэтил)бензол]-рутений); с (секунда или секунды, при необходимости); Selectfluor (N-хлорметил-N'-фтортриэтилендиаммония бис(тетрафторборат)); SEM (2-триметилсилилэтоксиметокси); SFC (сверхкритическая жидкостная хроматография); Si-Тиол (диоксид кремния 1-пропантиол); ТЗР (пропилфосфоновый ангидрид); TBAF (тетрабутил аммония фторид); TBDMSCl (трет-бутилдиметилсилилхлорид); TBME или MTBE (трет-бутилметилловый простой эфир); t-BuOH (2-метил-2-пропанол, трет-бутанол или трет-бутиловый спирт); TDA-1 (три[2-(2-метоксизтокси)этил]амин или три(3,6-диоксагептил)амин); ТЭА, NEt₃ или Et₃N (триэтиламин); ТФУ (трифторуксусная кислота); ТГФ (тетрагидрофуран); ТНР (тетрагидропиран); ТСХ (тонкослойная хроматография); TMS (триметилсилил); TMSCl (триметилсилилхлорид); TMSCF₃ (триметил(трифторметил)силан); Tos или тозил (4-толуолсульфонил); TOSMIC (п-толуолсульфонилметил изоцианид); УФ (ультрафиолет).

Общая схема синтеза карбонуклеозидных соединений Схема 1



Как проиллюстрировано на схеме 1, соединение, такое как 1a, может быть приобретено или синтезировано (Chem. Rev., 2012, 112 (8), p. 4642-4686). Как правило, метил (1S,2R,3S,4R)-4-амино-2,3-дигидроксициклопентан-1-карбоксилат может взаимодействовать с соответственно функционализированным пиримидином или другим гетероциклом с получением соединений, таких как 1b. Данная реакция может быть осуществлена через стандартное нуклеофильное ароматическое замещение используя условия, такие как диизопропилэтиламин или триметиламин в ДМСО, DMA или ДМФ или условия с использованием цезия фторида в ДМСО. Альтернативные условия реакции могут включать реакции соединения с металлом, такие как соединения с палладием. Циклизация соединений, таких как 1b, в соединения, такие как 1c, может происходить в различных условиях, включая конденсации или соединение с металлом в зависимости от типа атома А. Защита диола для того, чтобы получить 1d, может быть осуществлена, используя ацетон или 2,2-диметоксипропан в слабой кислоте. Сложные эфиры, такие как 1d, преобразовываются в алкил- и арил кетоны, такие как 1e, используя металлалкильные и металларильные реагенты, такие как алкил- и арил-реагенты Гриньяра (M=Mg), реагенты алкил- и ариллития, алкил- и арил-купраты, алкил и арил цинкаты а также другие металлоорганические реагенты. Как правило, данные реакции протекают в растворителях -простых эфирах, таких как ТГФ, MeТГФ, диоксан или аналогичном растворителе при температурах, находящихся в диапазоне от -78 до 60°C. Алкил- и арилкетоны, такие как 1e, могут быть преобразованы во вторичные спирты, такие как 1f используя восстанавливающие реагенты, такие как NaBH₄, LiBH₄, LiAlH₄, DIBAL и другие. Как правило, данные реакции могут протекать в различных растворителях, таких как ДХМ, ТГФ, MeOH, EtOH или другие при разных температурах. Алкил и арил кетоны, такие как 1e, преимущественно могут быть преобразованы в диастеремерно обогащенные вторичные спирты, такие как 1f, используя хиральные восстанавливающие условия, такие как RuCl(п-цимол)[(R,R)-Ts-DPEN] и натрия формиат (J. Org. Chem, 2014, 79, 3238-3243). Как правило, данные реакции осуществляются в растворителе - EtOAc и протекают при комнатной температуре. Наконец, с соединений, таких как 1f, может быть снята защита, чтобы раскрыть триольные соединения, такие как 1g, путем обработки кислотой, такой как ТФУ или разбавленной HCl. Как правило, данные реакции осуществляются в присутствии воды при 0°C или к.т. Соединения на каждой стадии могут быть очищены с использованием стандартных методик, таких как колоночная хроматография, кристаллизация, ВЭЖХ с обращенной фазой или SFC. При необходимости, разделение диастереомеров 1f или 1g может осуществляться стандартными способами, известными в данной области, таким как хиральная SFC или ВЭЖХ, получая единичные диастереомеры.

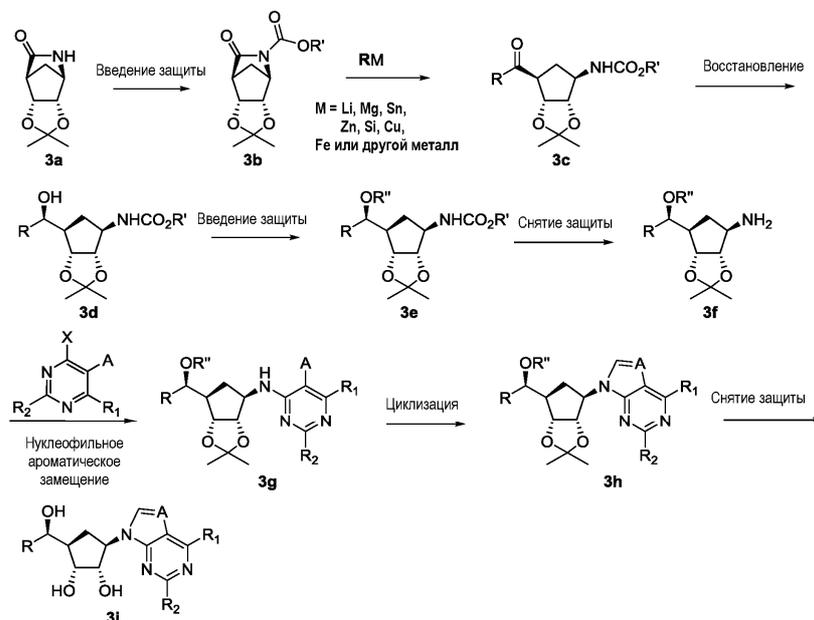
Схема 2



Как проиллюстрировано на схеме 2, соединения, такие как 1d, могут быть гидролизваны основанием с получением кислоты 2a. Как правило, данные реакции протекают, используя некоторые источники гидроксида, такие как литий гидроксид, натрия гидроксид или другие. Соединения, аналогичные карбоновой кислоте 2a, преобразовываются в соединения, такие как амид Вайнреба 2b, за счет обработки N,O-диметилгидроксиламином HCl и с использованием стандартных реагентов амидного соединения,

таких как HOBT и EDCI , T3P или NATU с основанием, таким как DIPЭА или TЭА . Как правило, данные реакции осуществляются в растворителях, таких как DMФ или TГФ , и протекают при температурах, которые находятся в диапазоне от 0 до 60°C . Амиды Вайнреба, такие как **2b**, преобразовываются в алкил- и арилкетоны, такие как **1e**, используя металлалкильные и металларильные реагенты, такие как алкил и арил Гриньяра ($\text{M}=\text{Mg}$), реагенты алкил- и ариллития, алкил- и арил-купраты, алкил- и арил-цинкаты, а также другие металлорганические реагенты. Как правило, данные реакции протекают в растворителях - простых эфирах, таких как TГФ , MeTГФ , диоксан или аналогичном растворителе при температурах, находящихся в диапазоне от -78 до 60°C .

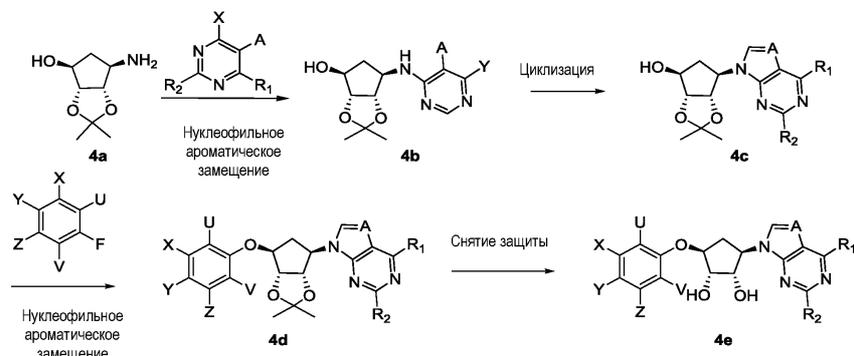
Схема 3



Как проиллюстрировано на схеме 3, соединение такое как **3a** [(3aS,4R,7S,7aR)-2,2-диметилтетрагидро-4,7-метано[1,3]диоксола[4,5-с]пиридин-6(3aH)-он] может быть приобретено или синтезировано (Chem. Rev., 2012, 112 (8), 4642-4686), и может быть введена защитная группа в виде карбамата, используя реагенты, такие как Woc ангидрид или бензоилхлорид, в результате получая, лактамы, такие как **3b**. Данные активированные лактамы (**3b**) преобразовываются в алкил- и арилкетоны, такие как **3c**, используя металлалкильные и металларильные реагенты, такие как алкил- и арил- реагенты Гриньяра ($\text{M}=\text{Mg}$), реагенты алкил- и ариллития, алкил- и арилкупраты, алкил- и арилцинкаты, а также другие металлорганические реагенты. Как правило, данные реакции протекают в растворителях - простых эфирах, таких как TГФ , MeTГФ , диоксан или аналогичных растворителях при температурах, находящихся в диапазоне от -78 до 60°C . Алкил- и арилкетоны, такие как **3c**, могут быть преобразованы во вторичные спирты, такие как **3d**, используя восстановительные реагенты, такие как NaBH_4 , LiBH_4 , LiAlH_4 , DIBAL и другие. Как правило, данные реакции могут протекать в разных растворителях, таких как DХМ , TГФ , MeOH , EtOH или других при разных температурах. Алкил- и арилкетоны, такие как **3c**, преимущественно могут быть преобразованы в диастереомерно обогащенные вторичные спирты, такие как **3d**, используя хиральные восстановительные условия, такие как $\text{RuCl}(\text{п-цимол})[(\text{S},\text{S})\text{-Ts-DPEN}]$ и натрия формиат (J. Org. Chem, 2014, 79, 3238-3243). Как правило, данные реакции осуществляются в растворителе - EtOAc и протекают при комнатной температуре. В полученный в результате вторичный спирт, такой как **3d**, может быть введена защитная группа с использованием различных реагентов, что обеспечивает ортогональные стратегии снятия защиты карбамата, введенного ранее в способе. Такие реагенты включают TMSCl , TESCl , TBDMSCl , TIPSCl , а также другие. С соединений, таких как **3e**, может быть снята защита с получением соединений, таких как **3f**, используя разные способы в зависимости от того, какой карбамат введен. Примеры включают использование разбавленного раствора трифторуксусной кислоты в случае Woc карбамата или гидрогенолиза с Pd катализатором и газообразным водородом в случае бензоилкарбамата. Соединения, такие как **3f**, могут взаимодействовать с соответственно замещенными гетероциклами в нуклеофильном ароматическом замещении, получая соединения, такие как **3g**. Такие реакции, как правило, происходят, используя органические основания, такие как диизопропилэтиламин или триметиламин в DMCO , DMA или DMФ или условиях с использованием цезия фторида в DMCO . Альтернативные условия реакции могут включать реакции соединения с металлом, такие как соединения с палладием. Циклизация соединений, таких как **3g**, в соединения, такие как **3h**, может происходить в различных условиях, включая конденсации или соединения с металлом в зависимости от типа атома A . Наконец, с соединений, таких как **3h**, может быть снята защита, чтобы раскрыть триольные соединения, такие как **3i**, путем обработки кислотой, такой как TФУ или разбавленной HCl . Как правило, данные реакции осуще-

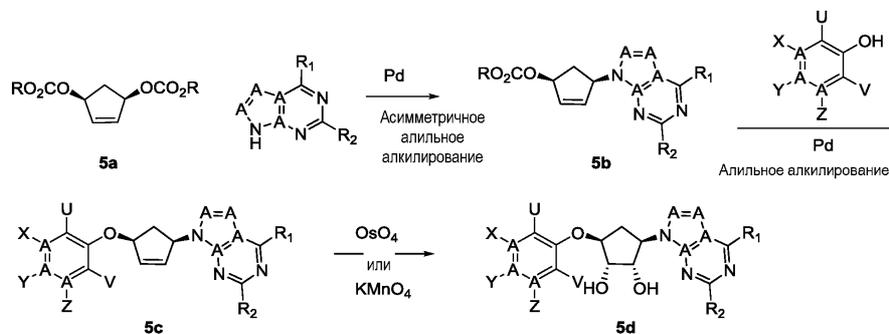
ствляются в присутствии воды при 0°C или к.т. Соединения на каждой стадии могут быть очищены, применяя стандартные методики, такие как колоночная хроматография, кристаллизация, ВЭЖХ с обращенной фазой или SFC. При необходимости, разделение диастереомеров 3d или какого-либо соединения, после этого может осуществляться по стандартным способам, известным в данной области, таким как хиральные SFC или ВЭЖХ, получая единичные диастереомеры.

Схема 4



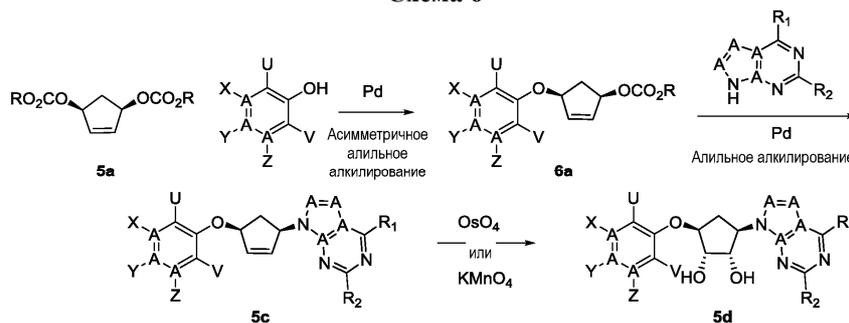
Как проиллюстрировано на схеме 4, соединение, такое как 4a [(3aR,4S,6R,6aS)-6-амино-2,2-диметилтетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ола], может быть приобретено или синтезировано [J. Perkin Trans. I, 1985, 1437; Tempahedron Letters, 2000, (41) 9537-9530]. Соединения, такие как 4a, могут подвергаться нуклеофильному ароматическому замещению с соответственно замещенными гетероциклами, получая соединения, такие как 4b. Циклизация соединений, таких как 4b, в соединения, такие как 4c, может происходить в разных условиях, включая конденсации или соединения с металлом в зависимости от типа атома А. Соединения, такие как 4c, могут подвергаться нуклеофильному ароматическому замещению с соответственно замещенным фторбензолом, получая феноловые, простые эфиры, такие как 4d. Наконец, с соединений, таких как 4d, может быть снята защита, чтобы раскрыть диольные соединения, такие как 4e, за счет обработки кислотой, такой как ТФУ или разбавлено HCl. Как правило, данные реакции осуществляются в присутствии воды при 0°C или к.т. Соединения на каждой стадии могут быть очищены, применяя стандартные методики, такие как колоночная хроматография, кристаллизация, ВЭЖХ с обращенной фазой или SFC. При необходимости, разделение диастереомеров 4a или какого-либо соединения, после этого может осуществляться стандартными способами, известными в данной области, такими как хиральные SFC или ВЭЖХ, получая единичные диастереомеры.

Схема 5



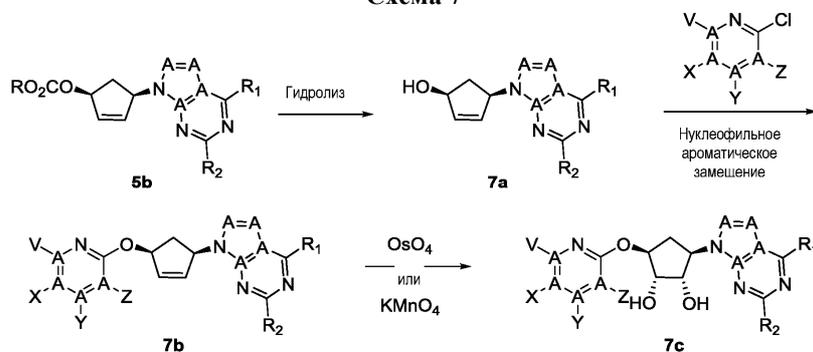
Как проиллюстрировано на схеме 5, соединения, такие как 5a, могут быть приобретены или синтезированы (Chemical Science, 2010, 1, p427; Journal of the American Chemical Society, 2000, 122, p5947; Organic Letters, 2012, 14(9), p2254). Соединения, такие как 5a, могут подвергаться асимметричному алильному алкилированию с соответственно замещенными гетероциклами, используя различные палладиевые катализаторы и хиральные лиганды с образованием соединений, таких как 5b. Соединения, такие как 5b, могут подвергаться алильному алкилированию с соответственно замещенными фенолами или гидроксигетероциклами, используя различные палладиевые катализаторы и лиганды с образованием соединений, таких как 5c. Соединения, такие как 5c, могут быть гидроксильрованы с образованием диолов, таких как 5d, используя реагенты, такие как осмия тетраоксид или калия перманганат. Соединения на каждой стадии могут быть очищены, применяя стандартные методики, такие как колоночная хроматография, кристаллизация, ВЭЖХ с обращенной фазой или SFC. При необходимости, разделение диастереомеров 5d может осуществляться стандартными способами, известными в данной области, такими как хиральные SFC или ВЭЖХ, получая единичные диастереомеры.

Схема 6



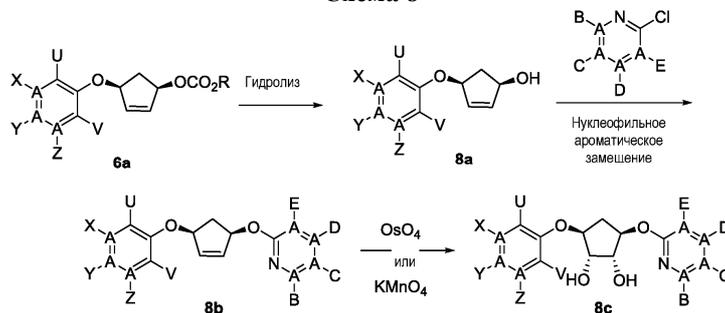
Как проиллюстрировано на схеме 6, соединения, такие как 5a, могут подвергаться асимметричному алильному алкилированию с соответственно замещенными фенолами или гидроксигетероциклами, используя различные палладиевые катализаторы и хиральные лиганды с образованием соединений, таких как 6a. Соединения, такие как 6a, могут подвергаться алильному алкилированию с соответственно замещенными гетероциклами, используя различные палладиевые катализаторы и лиганды с образованием соединений, таких как 5c. Соединения, такие как 5c, могут быть дигидроксилированы с образованием диолов, таких как 5d, используя реагенты, такие как осмия тетраоксид или калия перманганат.

Схема 7



Как проиллюстрировано на схеме 7, соединения, такие как 5b, могут быть гидролизированы в соединения, такие как 7a, используя некоторый источник гидроксида, такой как лития гидроксид, натрия гидроксид или другое. Соединения, такие как 7a, могут подвергаться нуклеофильному ароматическому замещению с соответственным замещенным гетероциклом, получая соединения, такие как 7b. Соединения, такие как 7b, могут быть дигидроксилированы с образованием диолов, таких как 7c, используя реагенты, такие как осмия тетраоксид или калия перманганат. Соединения на каждой стадии могут быть очищены с использованием стандартных методик, таких как колоночная хроматография, кристаллизация, ВЭЖХ с обращенной фазой или SFC. При необходимости, разделение диастереомеров 7c может осуществляться стандартными способами, известными в данной области, такими как хиральные SFC или ВЭЖХ, получая единичные диастереомеры.

Схема 8



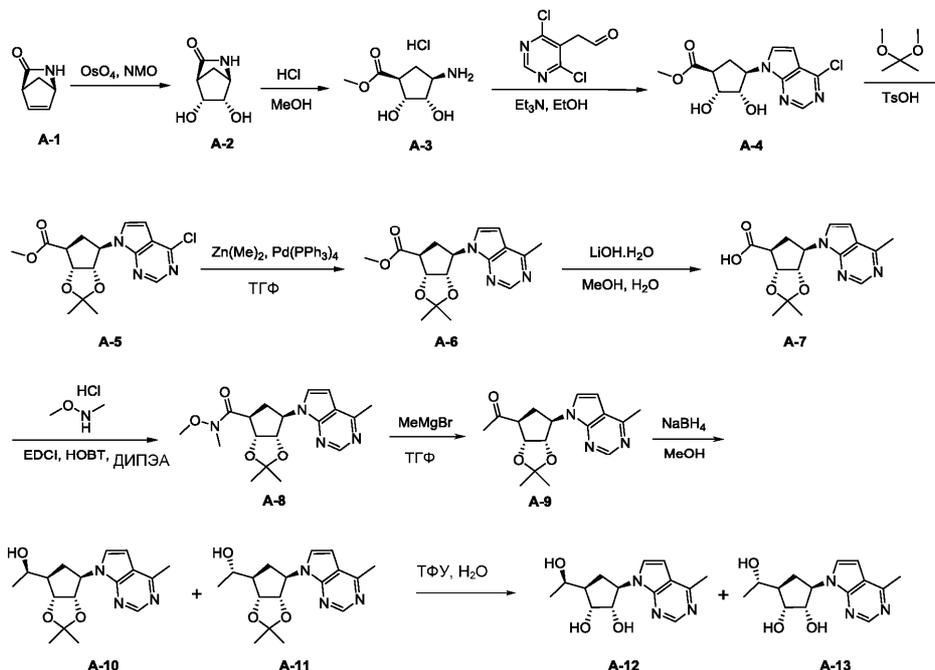
Как проиллюстрировано на схеме 8; соединения, такие как 6a, могут быть гидролизированы в соединения, такие как 8a, используя некоторый источник гидроксида, такой как лития гидроксид, натрия гидроксид или другие. Соединения, такие как 8a, могут подвергаться нуклеофильному ароматическому замещению с соответственно замещенным гетероциклом, получая соединения, такие как 8b. Соединения, такие как 8b, могут быть дигидроксилированы с образованием диолов, таких как 8c, используя реагенты, такие как осмия тетраоксид или калия перманганат. Соединения на каждой стадии могут быть очищены с использованием стандартных методик, таких как колоночная хроматография, кристаллизация, ВЭЖХ с обращенной фазой или SFC. При необходимости, разделение диастереомеров 8c может осуществляться стандартными способами, известными в данной области, такими как хиральные SFC или ВЭЖХ, получая

единичные диастереомеры.

Пример 1 (схема А). Синтез (1S,2R,3R,5R)-3-((R)-1-гидроксиэтил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол (А-12).

Пример 2 (схема А). Синтез (1S,2R,3R,5R)-3-((S)-1-гидроксиэтил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол (А-13).

Схема А



Стадия 1. Синтез (1R,4S,5R,6S)-5,6-дигидрокси-2-азабицикло[2,2,1]гептан-3-она (А-2).

В светло-желтую двухфазную смесь из (1R,4S)-2-азабицикло[2,2,1]гепт-5-ен-3-она А-1 (Chemical Reviews, 2012, 112 (8), p. 4642-4686) (100 г, 916 ммоль) и NMO (118 г, 1,01 моль) в изоамиловом спирте (500 мл) и воде (500 мл) добавляли 2,5% OsO₄ в t-BuOH (1,5 г, 5,9 ммоль, 76 мл) при к.т. (15°C). Смесь нагревали при 70°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до к.т. (15°C). Добавляли NaHSO₃ (12 г) и перемешивали при к.т. (15°C) в течение 45 мин. Смесь концентрировали в вакууме, получая сырой продукт (150 г) в виде темного твердого вещества, которое очищали, применяя силикагелевую хроматографию, элюировали MeOH в ДХМ = 10%, получая А-2 (90 г, 69%) в виде светло-розового твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 7,54 (ш с, 1H), 5,00 (дд, J=21,3, 22,6 Гц, 2H), 3,81 - 3,64 (м, 2H), 3,43 (с, 1H), 2,25 (с, 1H), 1,93 - 1,67 (м, 2H).

Стадия 2. Синтез метил (1S,2R,3S,4R)-4-амино-2,3-дигидроксициклопентан-1-карбоксилата-НCl (А-3).

Соединение А-2 (33 г, 231 ммоль) добавляли в 4N HCl в MeOH (500 мл) при к.т. (15°C). Суспензию перемешивали при к.т. (15°C) в течение 20 ч. Смесь концентрировали в вакууме, и остаток суспендировали в ДХМ и фильтровали. Твердое вещество промывали ДХМ и сушили в вакууме, получая А-3 (45 г, 92%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 176.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.ч. 4,27 (т, J=5,1 Гц, 1H), 4,04 (т, J=6,4 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,55 (кв, J=8,4 Гц, 1H), 2,97 (дт, J=5,0, 8,8 Гц, 1H), 2,49 (тд, J=8,5, 13,8 Гц, 1H), 1,83 (тд, J=9,2, 13,7 Гц, 1H).

Стадия 3. Синтез метил (1S,2R,3S,4R)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,3-дигидроксициклопентан-1-карбоксилата (А-4).

В белую суспензию соединения А-3 (42 г, 200 ммоль) и 2-(4,6-дихлорпиримидин-5-ил)ацетальдегида (40 г, 209 ммоль) в EtOH (400 мл) добавляли Et₃N (40,4 г, 400 ммоль). Полученный в результате желтый раствор перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме до приблизительно 100 мл. Остаток выливали в NH₄Cl водн. (500 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл × 3). Экстракт промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, получая сырой продукт А-4 (60 г, >99%) в виде красной смолы, которую непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХ-МС [M+1] 312.

Стадия 4. Синтез метил (3aR,4S,6R,6aS)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-карбоксилата (А-5).

В раствор сырого соединения А-4 (60 г, 192 ммоль) в 2,2-диметоксипропане (300 мл) и ацетоне (300 мл) добавляли TsOH·H₂O (40 г, 212 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. (15°C) в течение 1 ч. Смесь выливали в NaHCO₃ водн. (1000 мл) и экстрагировали EtOAc (500 мл). Экстракт промывали насыщенным солевым раствором, концентрировали в вакууме, получая сырой продукт, который очищали, приме-

няя силикагелевую хроматографию, элюировали EtOAc в петролейном эфире 0-100%, получая А-5 (42 г, 62%) в виде желтой смолы, которая затвердевала при стоянии. ЖХ-МС [M+1] 352.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,63 (с, 1H), 7,29 (д, J=3,5 Гц, 1H), 6,64 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,15 - 5,04 (м, 2H), 5,03 - 4,98 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,12 (ддд, J=5,3, 7,6, 10,7 Гц, 1H), 2,75 - 2,59 (м, 2H), 1,59 (с, 3H), 1,33 (с, 3H).

Стадия 5. Синтез метил (3aR,4S,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-карбоксилата (А-6).

В раствор А-5 (15 г, 42,6 ммоль) в сухом ТГФ (125 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (1,97 г, 1,71 ммоль). В полученный в результате желтый раствор добавляли 1М раствор Zn(Me)₂ (171 мл, 171 ммоль). Смесь дегазировали N₂ четыре раза. Желтый раствор нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч, который менялся на темный раствор. Смесь осторожно выливали в охлажденный NH₄Cl водн. (200 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл × 3). Экстракт промывали насыщенным соевым раствором (200 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, получая сырой продукт (18 г) в виде желтой смолы. Сырой продукт очищали, применяя силикагелевую хроматографию, элюировали EtOAc в петролейном эфире от 0 до 100% до А-6 (13,5 г, 96%) в виде желтой смолы. [α]²⁰_D -21,57° (с= 8,4 мг/мл, метанол). ЖХ-МС [M+1] 332.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 8,65 (с, 1H), 7,74 (д, J=3,5 Гц, 1H), 6,74 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,18 - 5,06 (м, 1H), 5,01 - 4,90 (м, 2H), 3,65 (с, 3H), 3,15 - 3,03 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,46 - 2,40 (м, 1H), 1,49 (с, 3H), 1,23 (с, 3H).

Стадия 6. Синтез (3aR,4S,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-карбоновой кислоты (А-7).

Смесь из А-6 (13 г, 33 ммоль) и LiOH (2,8 г, 66,7 ммоль) в ТГФ (100 мл)/H₂O (100 мл) перемешивали при к.т. (15°C) в течение 4 ч. ТСХ (ДХМ/MeOH=10/1) показала, что большая часть исходного вещества израсходовалась. Смесь разбавляли водой (50 мл) и промывали EtOAc (100 мл × 2). В водный слой добавляли H₃PO₄ (3,6 г, 37 ммоль), и экстрагировали EtOAc/ТГФ (50 мл/50 мл × 5). Экстракт сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, получая А-7 (8,9 г, 84%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 318.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,77 (с, 1H), 7,26 (ш с, 1H), 6,59 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,25 (т, J=5,3 Гц, 1H), 5,14 - 4,98 (м, 2H), 3,18 (ддд, J=4,8, 7,8, 10,0 Гц, 1H), 2,77 - 2,60 (м, 5H), 1,60 (с, 3H), 1,35 (с, 3H).

Стадия 7. Синтез (3aR,4S,6R,6aS)-N-метокси-N,2,2-триметил-6-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-карбоксамид (А-8).

В суспензию сырого продукта А-7 (7 г, 22,1 ммоль) и N,O-диметилгидроксиламина-HCl (4,30 г, 44,1 ммоль) в ТГФ (140 мл) добавляли ДИПЭА (11,4 г, 88,2 ммоль) и 50% ТЗР (28,1 г, 25,8 мл, 44,1 ммоль) при к.т. (15°C). Полученный в результате красный раствор перемешивали при к.т. (15°C) в течение 20 ч. ЖХ-МС показала, что основной пик представлял собой желаемое соединение. Смесь разбавляли EtOAc и промывали NH₄Cl водн., NaHCO₃ водн., насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме до А-8 (7,3 г, 91,8%) в виде желтой смолы. [α]²⁰_D +27,30° (с= 2,82 мг/мл, метанол); ЖХ-МС [M+1] 361.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,77 (с, 1H), 7,31 (д, J=3,5 Гц, 1H), 6,60 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,36 - 5,27 (м, 1H), 5,11 - 5,03 (м, 1H), 4,91 (дд, J=5,6, 7,2 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,61 - 3,51 (м, 1H), 3,24 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 2,65 - 2,56 (м, 1H), 2,54 - 2,42 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,30 (с, 3H).

Стадия 8. Синтез 1-((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)этан-1-она (А-9).

В светло-желтый раствор А-8 (130 мг, 0,361 ммоль) в ТГФ (5,39 мл) добавляли MeMgBr (3,0 М раствор в диэтиловом эфире, 0,144 мл, 0,433 ммоль) при 0°C. После добавления, смесь перемешивали при 0°C в течение 40 мин. Смесь гасили водн. NH₄Cl (40 мл) на ледяной бане и экстрагировали EtOAc (30 мл × 2). Экстракт промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, получая сырое соединение А-9 (110 мг, 97%) в виде желтого масла и использовали, как есть, на следующей стадии.

Стадия 9. Синтез (R)-1-((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)этан-1-ола (А-10) и (S)-1-((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)этан-1-ола (А-11).

В желтый раствор А-9 (110 мг, 0,349 ммоль) в сухом MeOH (6 мл) добавляли NaBH₄ (26 мг, 0,698 ммоль) при 0°C. После добавления, смесь перемешивали при 0°C в течение 60 мин. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением белого твердого вещества (150 мг), которое разделяли применяя хиральную SFC с получением А-10 (62 мг, 56%) и А-11 (61 мг, 55%) и использовали, как есть.

Стадия 10. Синтез (1S,2R,3R,5R)-3-((R)-1-гидроксиэтил)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (А-12) и (1S,2R,3R,5R)-3-((S)-1-гидроксиэтил)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (А-13).

В желтую суспензию А-10 (74 мг, 0,02 ммоль) в H₂O (1 мл) добавляли ТФУ (1 мл) при 0°C. Смесь

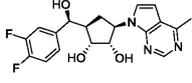
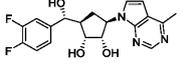
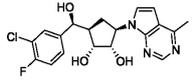
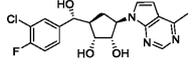
перемешивали при комнатной температуре (15°C) в течение 2 ч. Насыщенный водный K₂CO₃ (10 мл) добавляли в смесь (0°C) медленно до pH 7-8. Очистка с использованием препаративной ВЭЖХ давала соединение А-12 (34 мг, 53%). ЖХ-МС [M+1] 278.

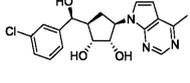
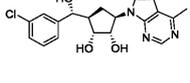
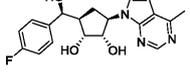
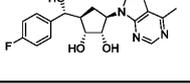
¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ м.ч. 8,60 (с, 1H), 7,60 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,73 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,12 - 5,00 (м, 1H), 4,37 (дд, J=5,8, 9,3 Гц, 1H), 4,17 (дд, J=2,9, 5,6 Гц, 1H), 3,81 (квин, J=6,2 Гц, 1H), 2,71 (с, 3H), 2,31 (тт, J=8,3, 12,7 Гц, 1H), 2,07 (дтт, J=2,8, 5,9, 9,0 Гц, 1H), 1,84 (ддд, J=9,3, 10,9, 12,7 Гц, 1H), 1,26 (д, J=6,3 Гц, 3H).

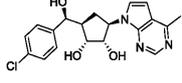
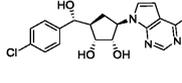
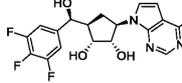
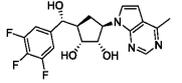
В желтую суспензию А-11 (74 мг, 0,23 ммоль) в H₂O (1,5 мл) по каплям добавляли ТФУ (1,5 мл) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 2 ч, затем доводили до pH 7 20% K₂CO₃. Водную фазу очищали с использованием препаративной ВЭЖХ, с получением А-13 (45 мг, 70%). ЖХ-МС [M+1] 278.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ м.ч. 8,59 (с, 1H), 7,61 (д, J=3,53 Гц, 1H), 6,72 (д, J=3,53 Гц, 1H), 5,03 - 5,12 (м, 1H), 3,92 - 4,30 (дд, J=8,60, 5,95 Гц, 1H), 3,92 - 4,03 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,28 (дт, J=12,57, 8,27 Гц, 1H), 2,06 (тт, J=8,71, 4,30 Гц, 1H), 1,88 - 1,99 (м, 1H), 1,22 (д, J=6,62 Гц, 3H).

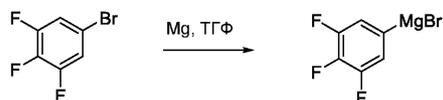
Примеры 3-16 получали, используя аналогичные химические приемы, как и в схеме А, используя соответствующий реагент Гриньяра для стадии 8.

<p>Пример 3: 3,4-Дифторфенил магния бромид</p>		<p>375,90 [M+1]</p>	<p>(1S,2R,3R,5R)-3-[(S)-(3,4-дифторфенил) (гидроксил)метил]-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол ¹H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 8,61 (с, 1 H) 7,65 (д, J=3,74 Гц, 1 H) 7,39 - 7,45 (м, 1 H) 7,32 - 7,39 (м, 1 H) 7,19 - 7,28 (м, 1 H) 6,70 (д, J=3,52 Гц, 1 H) 5,69 (д, J=4,62 Гц, 1 H) 4,93 - 5,02 (м, 1 H) 4,80 (ш с, 1 H) 4,51 - 4,64 (м, 2 H) 4,23 - 4,35 (м, 1 H) 3,94 (д, J=4,18 Гц, 1 H) 2,63 (с, 3 H) 2,20 - 2,30 (м, 1 H) 2,00 (дт, J=12,93, 8,72 Гц, 1 H) 1,60 (ддд, J=12,87, 10,78, 8,25 Гц, 1 H)</p>
<p>Пример 4: 3,4-Дифторфенил магния бромид</p>		<p>375,90 [M+1]</p>	<p>(1S,2R,3R,5R)-3-[(R)-(3,4-дифторфенил) (гидрокси)метил]-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол ¹H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 8,62 (с, 1 H) 7,68 (д, J=3,74 Гц, 1 H) 7,32 - 7,41 (м, 2 H) 7,14 - 7,23 (м, 1 H) 6,73 (д, J=3,52 Гц, 1 H) 5,68 (д, J=4,40 Гц, 1 H) 4,90 - 4,98 (м, 1 H) 4,86 (ш с, 1 H) 4,80 (ш с, 1 H) 4,67 (ш с, 1 H) 4,23 (дд, J=8,14, 5,72 Гц, 1 H) 3,85 - 3,94 (м, 1 H) 2,65 (с, 3 H) 2,23 (тт, J=8,72, 4,37 Гц, 1 H) 1,85 (дт, J=12,98, 8,36 Гц, 1 H) 1,78 (дт, J=12,87, 9,74 Гц, 1 H)</p>
<p>Пример 5: 3-хлор-4-фторфенил магния бромида</p>		<p>391,80 [M+1]</p>	<p>(1S,2R,3R,5R)-3-[(S)-(3-хлор-4-фторфенил) (гидрокси)метил]-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол ¹H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 8,60 (с, 1 H) 7,64 (д, J=3,52 Гц, 1 H) 7,57 (дд, J=7,26, 1,76 Гц, 1 H) 7,37 - 7,42 (м, 1 H) 7,32 - 7,37 (м, 1 H) 6,69 (д, J=3,52 Гц, 1 H) 5,70 (д, J=4,62 Гц, 1 H) 4,93 - 5,02 (м, 1 H) 4,80 (д, J=6,82 Гц, 1 H) 4,58 - 4,62 (м, 1 H) 4,57 (д, J=3,52 Гц, 1 H) 4,28 (дт, J=9,57, 6,00 Гц, 1 H) 3,94 (ш с, 1 H) 2,63 (с, 3 H) 2,22 - 2,28 (м, 1 H) 2,00 (дт, J=12,98, 8,80 Гц, 1 H) 1,60 (ддд, J=12,87, 10,78, 8,25 Гц, 1 H)</p>
<p>Пример 6: 3-хлор-4-фторфенил магния бромид</p>		<p>391,85 [M+1]</p>	<p>(1S,2R,3R,5R)-3-[(R)-(3-хлор-4-фторфенил) (гидрокси)метил]-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол ¹H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 8,60 (с, 1 H) 7,66 (д, J=3,52 Гц, 1 H) 7,52 (д, J=6,82 Гц, 1 H) 7,30 - 7,38 (м, 2 H) 6,71 (д, J=3,52 Гц, 1 H) 5,68 (д, J=4,62 Гц, 1 H) 4,90</p>
			<p>- 4,98 (м, 1 H) 4,86 (ш с, 1 H) 4,80 (т, J=4,51 Гц, 1 H) 4,66 (ш с, 1 H) 4,23 (ш с, 1 H) 3,88 (ш с, 1 H) 2,64 (с, 3 H) 2,19 - 2,27 (м, 1 H) 1,86 (дт, J=12,82, 8,45 Гц, 1 H) 1,78 (дт, J=12,87, 9,74 Гц, 1 H)</p>

<p>Пример 7: 3-хлорфенил магния бромид</p>		<p>373,90 [M+1]</p> <p>(1S,2R,3R,5R)-3-[(S)-(3-хлорфенил) (гидрокси)метил]-5-(4-метил-7H- пирроло[2,3-d]пиримидин-7- ил)циклопентан-1,2-диол ¹H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 8,53 - 8,63 (м, 1 H) 7,59 - 7,68 (м, 1 H) 7,44 (с, 1 H) 7,31 - 7,39 (м, 2 H) 7,23 - 7,31 (м, 1 H) 6,66 - 6,73 (м, 1 H) 5,66 (д, J=4,62 Гц, 1 H) 4,93 - 5,03 (м, 1 H) 4,79 (д, J=6,60 Гц, 1 H) 4,57 - 4,62 (м, 1 H) 4,55 (ш с, 1 H) 4,30 (д, J=3,30 Гц, 1 H) 3,95 (ш с, 1 H) 2,58 - 2,67 (м, 3 H) 2,21 - 2,31 (м, 1 H) 1,96 - 2,05 (м, 1 H) 1,55 - 1,67 (м, 1 H)</p>
<p>Пример 8: 3-хлорфенил магния бромид</p>		<p>373,80 [M+1]</p> <p>(1S,2R,3R,5R)-3-[(R)-(3-хлорфенил) (гидрокси)метил]-5-(4-метил-7H- пирроло[2,3-d]пиримидин-7- ил)циклопентан-1,2-диол ¹H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 8,60 (с, 1 H) 7,67 (д, J=3,74 Гц, 1 H) 7,39 (с, 1 H) 7,32 - 7,37 (м, 1 H) 7,29 - 7,32 (м, 1 H) 7,27 (д, J=7,70 Гц, 1 H) 6,71 (д, J=3,52 Гц, 1 H) 5,65 (д, J=4,84 Гц, 1 H) 4,90 - 4,98 (м, 1 H) 4,85 (ш с, 1 H) 4,81 (т, J=4,40 Гц, 1 H) 4,67 (ш с, 1 H) 4,24 (ш с, 1 H) 3,91 (ш с, 1 H) 2,64 (с, 3 H) 2,24 (дт, J=8,47, 4,35 Гц, 1 H) 1,81 - 1,88 (м, 1 H) 1,75 - 1,81 (м, 1 H)</p>
<p>Пример 9: 3-фторфенил магния бромид</p>		<p>357,85 [M+1]</p> <p>(1S,2R,3R,5R)-3-[(S)-(4-фторфенил) (гидрокси)метил]-5-(4-метил-7H- пирроло[2,3-d]пиримидин-7- ил)циклопентан-1,2-диол ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 8,60 (с, 1 H) 7,62 (д, J=3,55 Гц, 1 H) 7,42 (дд, J=8,50, 5,81 Гц, 2 H) 7,13 (т, J=8,93 Гц, 2 H) 6,68 (д, J=3,55 Гц, 1 H) 5,51 (д, J=4,52 Гц, 1 H) 4,91 - 5,05 (м, 1 H) 4,76 (д, J=6,97 Гц, 1 H) 4,59 (дд, J=6,79, 4,71 Гц, 1 H) 4,53 (д, J=3,79 Гц, 1 H) 4,32 (дт, J=9,60, 6,08 Гц, 1 H) 3,99 (ш с, 1 H) 2,63 (с, 3 H) 2,26 (кв, J=7,34 Гц, 1 H) 1,96 (дт, J=12,72, 8,80 Гц, 1 H) 1,49 - 1,64 (м, 1 H)</p>
<p>Пример 10: 3-фторфенил</p>		<p>357,85 [M+1]</p> <p>(1S,2R,3R,5R)-3-[(R)-(4-фторфенил) (гидрокси)метил]-5-(4-метил-7H-</p>
<p>магния бромид</p>		<p>пирроло[2,3-d]пиримидин-7- ил)циклопентан-1,2-диол ¹H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 8,57 (с, 1 H) 7,65 (д, J=3,52 Гц, 1 H) 7,36 (т, J=6,60 Гц, 2 H) 7,11 (т, J=8,36 Гц, 2 H) 6,73 (д, J=3,74 Гц, 1 H) 5,70 (ш с, 1 H) 4,93 (кв, J=9,02 Гц, 2 H) 4,78 (д, J=4,40 Гц, 2 H) 4,19 - 4,26 (м, 2 H) 2,63 (с, 3 H) 2,18 - 2,28 (м, 1 H) 1,86 (дт, J=13,04, 8,45 Гц, 1 H) 1,71 - 1,82 (м, 1 H)</p>

Пример 11: 4-хлорфенил магния бромид		373,90 [M+1]	(1S,2R,3R,5R)-3-[(S)-(4-хлорфенил)(гидрокси)метил]-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,58 (ддд, J=12,90, 10,64, 8,13 Гц, 1 H) 1,98 (дт, J=12,93, 8,70 Гц, 1 H) 2,20 - 2,29 (м, 1 H) 2,58 - 2,66 (м, 3 H) 3,96 (д, J=3,79 Гц, 1 H) 4,25 - 4,35 (м, 1 H) 4,52 (ш с, 1 H) 4,58 (д, J=4,28 Гц, 1 H) 4,76 (ш с, 1 H) 4,91 - 5,04 (м, 1 H) 5,57 (ш с, 1 H) 6,70 (д, J=3,55 Гц, 1 H) 7,32 - 7,45 (м, 4 H) 7,64 (д, J=3,67 Гц, 1 H) 8,61 (с, 1 H)
Пример 12: 4-хлорфенил магния бромид		373,85 [M+1]	(1S,2R,3R,5R)-3-[(R)-(4-хлорфенил)(гидрокси)метил]-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,73 - 1,92 (м, 2 H) 2,22 (тт, J=8,67, 4,23 Гц, 1 H) 2,67 (с, 3 H) 3,84 - 3,96 (м, 1 H) 4,24 (дд, J=8,44, 5,50 Гц, 1 H) 4,64 (ш с, 1 H) 4,73 - 4,89 (м, 2 H) 4,89 - 5,01 (м, 1 H) 5,56 (ш с, 1 H) 6,76 (д, J=3,55 Гц, 1 H) 7,33 - 7,40 (м, 4 H) 7,71 (д, J=3,55 Гц, 1 H) 8,65 (с, 1 H)
Пример 13: 3,4,5-трифторфенил магния бромид		393,90 [M+1]	(1S,2R,3R,5R)-3-[(S)-гидрокси(3,4,5-трифторфенил)метил]-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол ¹ H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 8,53 (с, 1 H) 7,59 (д, J=3,52 Гц, 1 H) 7,21 - 7,29 (м, 2 H) 6,63 (д, J=3,52 Гц, 1 H) 5,76 (д, J=4,40 Гц, 1 H) 4,88 - 4,95 (м, 1 H) 4,74 (д, J=6,82 Гц, 1 H) 4,48 - 4,56 (м, 2 H) 4,18 (дт, J=9,52, 6,02 Гц, 1 H) 3,84 (ш с, 1 H) 2,56 (с, 2 H) 2,15 - 2,23 (м, 1 H) 1,97 (дт, J=12,82, 8,67 Гц, 1 H) 1,57 (ддд, J=12,60, 10,95, 8,58 Гц, 1 H)
Пример 14: 3,4,5-трифторфенил магния бромида		393,90 [M+1]	(1S,2R,3R,5R)-3-[(R)-гидрокси(3,4,5-трифторфенил)метил]-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол ¹ H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 8,53 (с, 1 H) 7,58 (д, J=3,52 Гц, 1 H) 7,21 (дд, J=8,69, 6,93 Гц, 2 H) 6,64 (д, J=3,52 Гц, 1 H) 5,75 (д, J=4,84 Гц, 1 H) 4,86 (дт, J=10,07, 8,39 Гц, 1 H) 4,81 (д, J=6,60 Гц, 1 H) 4,75 (т, J=4,62 Гц, 1 H) 4,61 (д, J=4,62 Гц, 1 H) 4,15 (дт, J=8,14, 6,16 Гц, 1 H) 3,85 (кв, J=4,40 Гц, 1 H) 2,57 (с, 2 H) 2,17 (д кв, J=8,80, 4,40 Гц, 1 H) 1,77 (дт, J=12,98, 8,36 Гц, 1 H) 1,69 (дт, J=12,87, 9,85 Гц, 1 H)

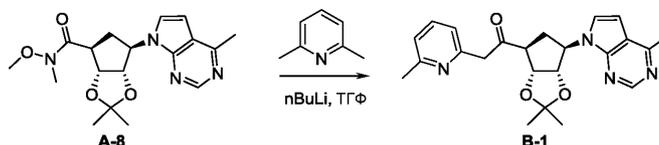
Синтез (3,4,5-трифторфенил)магния бромида (для примера 13 и 14)



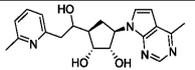
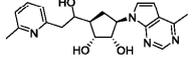
В смесь из магния (264 мг, 11,0 ммоль) и ТГФ (5 мл) добавляли йод (5,0 мг) и раствор 5-бром-1,2,3-трифторбензола (211 мг, 1 ммоль) в ТГФ (0,5 мл). Смесь нагревали до 60°C, и по каплям добавляли раствор 5-бром-1,2,3-трифторбензола (1,9 г, 9 ммоль) в ТГФ (4,5 мл). Реакционную смесь нагревали в течение 2 ч, раствор охлаждали до комнатной температуры и непосредственно использовали на следующей стадии.

Примеры 15 и 16 (схема В) получали, используя аналогичные химические приемы, как и в схеме А, используя 2,6-диметилпиридин и nBuLi на стадии 8 вместо метилмагния бромида.

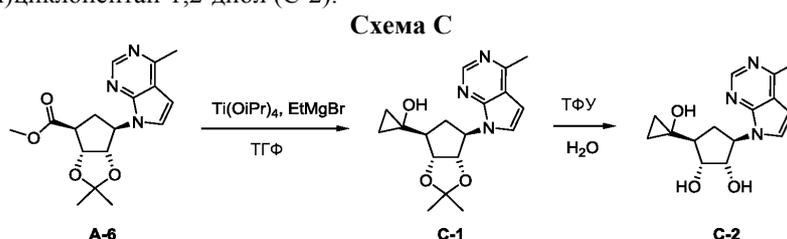
Схема В



В раствор 2,6-диметилпиридина (168 мг, 1,56 ммоль) в сухом ТГФ (8 мл) при -75°C добавляли *n*-BuLi (125 мг, 1,96 ммоль, 1,22 мл, 1,6 М) по каплям, температуру поддерживали на приблизительно -70°C . Полученную в результате суспензию перемешивали при -75°C в течение 1 ч. Раствор А-8 (282 мг, 0,782 ммоль) в сухом ТГФ (4 мл) добавляли при -75°C по каплям. Полученную в результате суспензию перемешивали при -75°C и давали нагреться до к.т. и перемешивали в течение ночи. ТГФ выпаривали, в сырой продукт добавляли H_2O и экстрагировали EtOAc, концентрировали, очищали, применяя колоночную хроматографию с 5% MeOH/EtOAc с получением 169 мг В-1 (53% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС [M+1] 407,15.

<p>Пример 15</p> 	<p>368,90 [M+1]</p>	<p>(1S,2R,3R,5R)-3-[1-гидрокси-2-(6-метилпиридин-2-ил)этил]-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол ^1H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d_6) δ м.ч. 8,55 (с, 1 H) 7,60 (д, $J=3,52$ Гц, 1 H) 7,52 (т, $J=7,70$ Гц, 1 H) 7,00 (д, $J=7,70$ Гц, 1 H) 7,01 (д, $J=7,48$ Гц, 1 H) 6,65 (д, $J=3,30$ Гц, 1 H) 4,98 - 5,02 (м, 1 H) 4,92 (кв, $J=8,80$ Гц, 1 H) 4,73 (д, $J=5,72$ Гц, 1 H) 4,66 (д, $J=3,08$ Гц, 1 H) 4,06 - 4,12 (м, 1 H) 4,03 (дт, $J=11,33, 5,56$ Гц, 1 H) 3,83 (кв, $J=4,25$ Гц, 1 H) 2,66 - 2,75 (м, 2 H) 2,58 (с, 3 H) 2,38 (с, 3 H) 2,09 (дт, $J=12,27, 8,06$ Гц, 1 H) 1,84 - 1,89 (м, 1 H) 1,79 - 1,84 (м, 1 H)</p>
<p>Пример 16</p> 	<p>368,90 [M+1]</p>	<p>(1S,2R,3R,5R)-3-[1-гидрокси-2-(6-метилпиридин-2-ил)этил]-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол ^1H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d_6) δ м.ч. 8,59 (с, 1 H) 7,66 (д, $J=3,52$ Гц, 1 H) 7,58 (т, $J=7,70$ Гц, 1 H) 7,10 (д, $J=7,48$ Гц, 1 H) 7,07 (д, $J=7,48$ Гц, 1 H) 6,69 (д, $J=3,74$ Гц, 1 H) 5,11 (д, $J=5,06$ Гц, 1 H) 4,93 - 5,00 (м, 1 H) 4,79 (д, $J=6,82$ Гц, 1 H) 4,72 (д, $J=3,08$ Гц, 1 H) 4,20 (дт, $J=9,19, 6,30$ Гц, 1 H) 4,07 - 4,12 (м, 1 H) 3,85 - 3,90 (м, 1 H) 2,87 (дд, $J=13,64, 4,40$ Гц, 1 H) 2,80 (дд, $J=13,86, 8,36$ Гц, 1 H) 2,63 (с, 3 H) 2,43 (с, 3 H) 2,13 (дт, $J=12,54, 8,36$ Гц, 1 H) 1,95 - 2,03 (м, 1 H) 1,68 - 1,76 (м, 1 H)</p>

Пример 17 (схема С): (1S,2R,3S,5R)-3-(1-гидроксициклопропил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол (С-2).



Стадия 1. Синтез 1-((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)циклопропан-1-ола (С-1).

В светло-желтый раствор А-6 (140 мг, 0,422 ммоль) в сухом ТГФ (6,32 мл) добавляли $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (168 мг, 0,591 ммоль) и EtMgBr (3,0 М раствор в диэтиловом эфире, 0,845 мл, 2,53 ммоль) при к.т. (13°C). После добавления, смесь перемешивали при 13°C в течение 10 мин. Смесь гасили H_2O (50 мл) на ледяной бане и экстрагировали EtOAc (30 мл \times 2). Экстракт промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме, получая сырой остаток, который очищали, применяя флеш-хроматографию, элюировали EtOAc/ДХМ 0-100% с получением С-1 (90 мг, 65%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 330.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 8,72 (с, 1H), 7,22 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 6,55 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 5,06 - 4,99 (м, 1H), 4,94 (дд, $J=3,3, 6,3$ Гц, 1H), 4,86 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,68 - 2,57 (м, 2H), 2,11 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,34 (с, 3H), 1,25 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 0,93 (д, 1H), 0,88 - 0,78 (м, 1H), 0,77 - 0,67 (м, 1H), 0,60 - 0,51 (м, 1H).

Стадия 2. Синтез (1S,2R,3S,5R)-3-(1-гидроксициклопропил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (С-2).

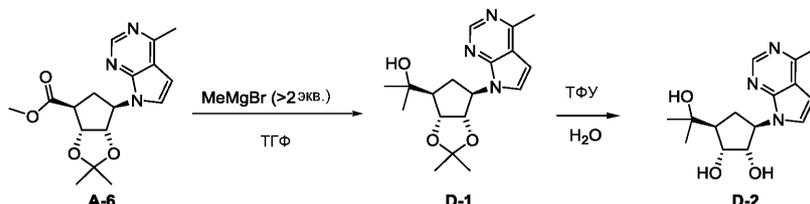
В суспензию С-1 (65 мг, 0,20 ммоль) в H_2O (3 мл) добавляли ТФУ (3 мл) при 0°C . Смесь перемешивали при к.т. (13°C) в течение 1,5 ч. Смесь выливали в 20% водн. K_2CO_3 (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл \times 3). Экстракт промывали насыщенным солевым раствором (50 мл \times 2), сушили над Na_2SO_4 и

концентрировали в вакууме, получая С-2 (50 мг, 88%) в виде твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 290.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 8,60 (с, 1H), 7,66 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,70 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,32 (с, 1H), 5,03 - 4,93 (м, 1H), 4,77 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,61 (д, J=4,3 Гц, 1H), 4,19 (тд, J=6,3, 8,9 Гц, 1H), 4,04 - 3,97 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,19 (тд, J=8,5, 12,8 Гц, 1H), 1,93 - 1,82 (м, 1H), 1,63 (дт, J=3,0, 8,8 Гц, 1H), 0,67 - 0,60 (м, 1H), 0,57 - 0,48 (м, 2H), 0,46 - 0,39 (м, 1H).

Пример 18 (схема D): (1S,2R,3S,5R)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол (D-2).

Схема D



Стадия 1. Синтез 2-((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)пропан-2-ола (D-1).

В светло-желтый раствор А-6 (150 мг, 0,453 ммоль) в сухом ТГФ (6,77 мл) добавляли MeMgBr (3,0 М раствор в диэтиловом эфире, 0,905 мл, 2,72 ммоль) при к.т. (13°C). После добавления, смесь перемешивали при 13°C в течение 10 мин. Смесь гасили H₂O (50 мл) на ледяной бане и экстрагировали EtOAc (30 мл × 2). Экстракт промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, получая сырое соединение (160 мг) в виде желтого масла, которое очищали, применяя флеш-хроматографию, элюировали EtOAc/ДХМ 0-100% с получением D-1 (120 мг, 80%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 332.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,76 (с, 1H), 7,26 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,57 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,03 (ддд, J=6,0, 8,3, 10,8 Гц, 1H), 4,96 - 4,88 (м, 1H), 4,84 (дд, J=5,3, 7,3 Гц, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,47 - 2,37 (м, 2H), 2,31 - 2,21 (м, 1H), 1,97 (с, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,40 (с, 3H), 1,32 (с, 3H), 1,27 (с, 3H).

Стадия 2. Синтез (1S,2R,3S,5R)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (D-2).

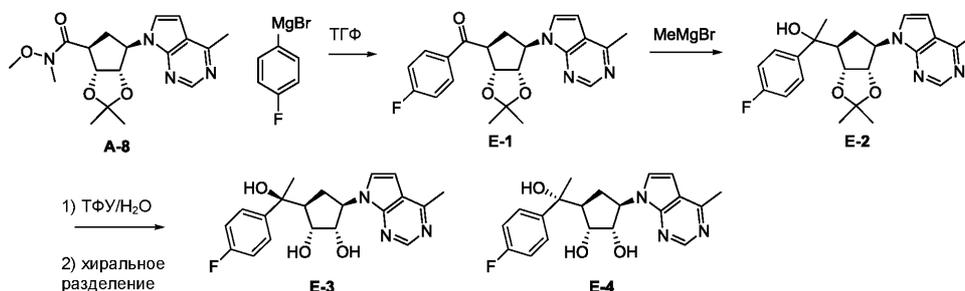
В суспензию D-1 (100 мг, 0,302 ммоль) в H₂O (5 мл) добавляли ТФУ (5 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при к.т. (13°C) в течение 1,5 ч. Смесь выливали в 20% водн. K₂CO₃ (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл × 3). Экстракт промывали насыщенным солевым раствором (50 мл × 2), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, получая D-2 (70 мг, 80%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 292.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 8,60 (с, 1H), 7,65 (д, J=3,5 Гц, 1H), 6,69 (д, J=3,5 Гц, 1H), 4,92 (дт, J=7,3, 10,4 Гц, 1H), 4,73 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,53 (д, J=4,3 Гц, 1H), 4,32 (с, 1H), 4,08 (тд, J=6,7, 9,7 Гц, 1H), 3,92 (т, J=6,3 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,03 (тд, J=7,8, 11,5 Гц, 1H), 1,88 (дт, J=2,3, 9,0 Гц, 1H), 1,84 - 1,73 (м, 1H), 1,19 (с, 3H), 1,08 (с, 3H).

Пример 19 (схема E): (1S,2R,3S,5R)-3-[(1S)-1-(4-фторфенил)-1-гидроксиэтил]-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол (E-3).

Пример 20 (схема E): (1S,2R,3S,5R)-3-[(1R)-1-(4-фторфенил)-1-гидроксиэтил]-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол (E-4).

Схема E



Стадия 1. Синтез ((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)(4-фторфенил)метанона (E-1).

Следующая процедура, аналогична стадии 8 в схеме А, используя (4-фторфенил)магния бромид, давала E-1 (240 мг, 95%). ЖХ-МС [M+1] 395,80.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 8,75 (с, 1H), 8,12 (дд, J=8,86, 5,44 Гц, 2H), 7,34 (дд, J=8,56, 5,50 Гц, 1H), 7,15 - 7,22 (м, 2H), 6,61 (д, J=3,67 Гц, 1H), 5,28 - 5,37 (м, 1H), 4,98 - 5,08 (м, 2H), 3,71 (ш с, 1H), 2,70 - 2,76 (м, 4H), 2,60 - 2,70 (м, 1H), 1,68 (с, 3H), 1,33 (с, 3H).

Стадия 2. Синтез 1-((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-1-(4-фторфенил)этан-1-ола (E-2).

В раствор E-1 (66 мг, 0,17 ммоль) в сухом ТГФ (6,0 мл, $c=0,106$ М) при 50°C добавляли метилмагния бромид (99,5 мг, 0,835 ммоль, 0,278 мл, 3,0 М), полученный в результате раствор перемешивали при 50°C в течение 0,5 ч. Смесь медленно добавляли в станд. NH_4Cl (20 мл), смесь экстрагировали EtOAc (25 мл \times 3). Экстракт промывали насыщенным солевым раствором (25 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением 70 мг E-2 в виде бесцветного масла. ЖХ-МС [M+1] 411,80.

Стадия 3. Синтез (1S,2R,3S,5R)-3-[(1S)-1-(4-фторфенил)-1-гидроксиэтил]-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (E-3) и (1S,2R,3S,5R)-3-[(1R)-1-(4-фторфенил)-1-гидроксиэтил]-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (E-4).

Следующая процедура, аналогична стадии 10 в схеме А и дальнейшее разделение, применяя хиральную SFC, давало E-3 (19 мг, 31%). ЖХ-МС [M+1] 371,90.

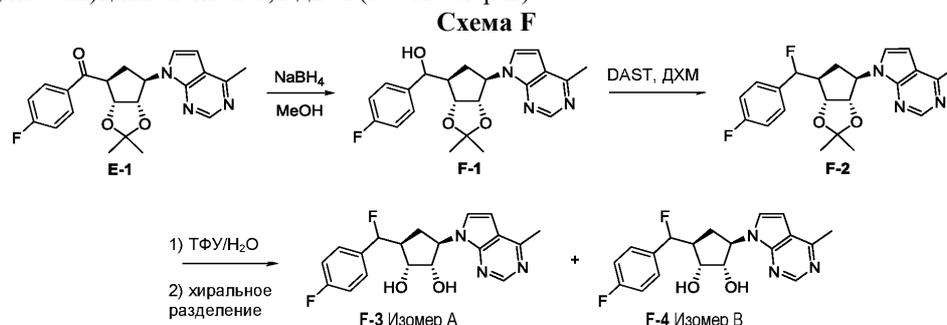
^1H ЯМР (700 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 8,61 (с, 1H), 7,61 (д, $J=3,74$ Гц, 1H), 7,54 (дд, $J=8,58, 5,72$ Гц, 2H), 7,13 (т, $J=8,80$ Гц, 2H), 6,72 (д, $J=3,52$ Гц, 1H), 5,26 (с, 1H), 4,97 - 5,06 (м, 1H), 4,70 (д, $J=5,94$ Гц, 1H), 4,17 (д, $J=3,30$ Гц, 1H), 4,04 - 4,12 (м, 1H), 3,54 (ш с, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,39 (т, $J=8,91$ Гц, 1H), 2,19 (дт, $J=12,54, 8,58$ Гц, 1H), 1,95 (тд, $J=11,83, 8,91$ Гц, 1H), 1,35 (с, 3H),

и E-4 (12 мг, 19%). ЖХ-МС [M+1] 371,90.

^1H ЯМР (700 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 8,51 - 8,59 (м, 1H), 7,52 - 7,59 (м, 1H), 7,40 - 7,47 (м, 2H), 7,02 - 7,10 (м, 2H), 6,65 (дд, $J=3,52, 1,54$ Гц, 1H), 5,24 (с, 1H), 4,78 - 4,88 (м, 2H), 4,67 - 4,74 (м, 1H), 4,10 - 4,19 (м, 2H), 2,57 - 2,65 (м, 3H), 2,35 (т, $J=9,35$ Гц, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,39 - 1,51 (м, 2H).

Пример 21 (схема F): (1S,2R,3S,5R)-3-[фтор(4-фторфенил)метил]-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол (F-3 Изомер А).

Пример 22 (схема F): (1S,2R,3S,5R)-3-[фтор(4-фторфенил)метил]-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол (F-4 Изомер В).



Стадия 1. Синтез ((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)(4-фторфенил)метанола (F-1).

Следующая процедура, аналогична стадии 8 в схеме А давала F-1 (110 мг, 99%). ЖХ-МС [M+1] 398,15.

Стадия 2. Синтез 7-((3aS,4R,6S,6aR)-6-(фтор(4-фторфенил)метил)-2,2-диметилтетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (F-2).

В раствор F-1 (110 мг, 0,277 ммоль) в 5 мл ДХМ добавляли DAST (223 мг, 1,38 ммоль), перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили станд. NaHCO_3 , фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали 3 порциями ДХМ. Органические фазы объединяли и промывали насыщенным солевым раствором, концентрировали с получением сырого продукта F-2, который непосредственно использовали для следующей стадии. ЖХ-МС [M+1] 400,10.

Стадия 3. Синтез (1S,2R,3S,5R)-3-[фтор(4-фторфенил)метил]-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола

Следующая процедура, аналогична стадии 10 в схеме А и дальнейшее разделение, применяя хиральную SFC, давала

F-3 Изомер А (7,7 мг, 7,8% по двум стадиям)

ЖХ-МС [M+1] 360,10.

^1H ЯМР (700 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 1,40 - 1,49 (м, 1H), 1,91 (дт, $J=12,87, 8,64$ Гц, 1H), 2,55 (дд, $J=17,39, 8,58$ Гц, 1H), 2,62 (с, 3H), 4,07 (ш с, 1H), 4,36 - 4,48 (м, 1H), 4,91 - 5,02 (м, 3H), 5,59 (дд, $J=1,00$ Гц, 1H), 6,67 (д, $J=3,30$ Гц, 1H), 7,22 (т, $J=8,58$ Гц, 2H), 7,45 - 7,56 (м, 2H), 7,65 (д, $J=3,30$ Гц, 1H), 8,60 (с, 1H),

и F-4 Изомер В (1,3 мг, 1,3% по двум стадиям).

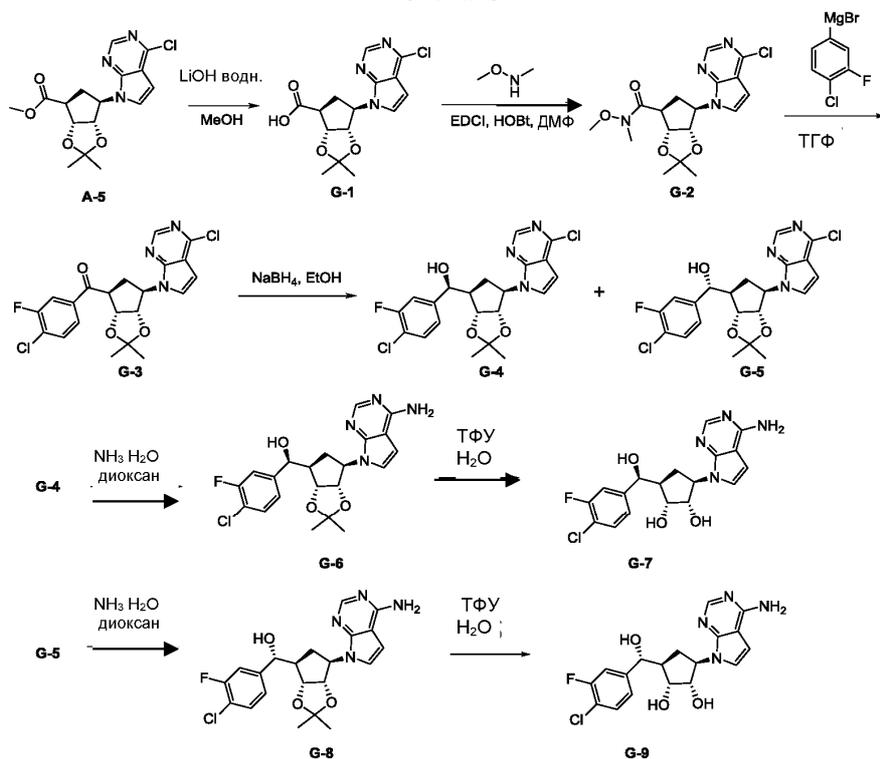
ЖХ-МС [M+1] 360,15.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 1,84 - 1,94 (м, 1H), 2,09 - 2,16 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 3,83 (кв, $J=4,40$ Гц, 1H), 4,24 - 4,35 (м, 1H), 4,80 (д, $J=4,52$ Гц, 1H), 4,89 - 5,04 (м, 2H), 5,72 - 5,83 (м, 1H), 6,71 (д, $J=3,55$ Гц, 1H), 7,20 - 7,30 (м, 2H), 7,47 (дд, $J=8,13, 5,81$ Гц, 2H), 7,66 (д, $J=3,55$ Гц, 1H), 8,61 (с, 1H).

Пример 23 (схема G): (1R,2S,3R,5R)-3-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((S)-(4-хлор-3-фторфенил)(гидрокси)метил)циклопентан-1,2-диол (G-7).

Пример 24 (схема G): (1R,2S,3R,5R)-3-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-(4-хлор-3-фторфенил)(гидрокси)метил)циклопентан-1,2-диол (G-9).

Схема G



Стадия 1. Синтез (3aR,4S,6R,6aS)-6-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-карбоновой кислоты (G-1).

Смесь из A-5 (200 мг, 0,48 ммоль) и LiOH (40,6 мг, 0,966 ммоль) в ТГФ (2 мл)/H₂O (2 мл) перемешивали при к.т. (25°C) в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (5 мл), и pH регулировали 1N HCl до pH 2, и экстрагировали EtOAc (10 мл × 2). Экстракт сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, получая сырой продукт G-1 (200 мг) в виде желтой смолы, использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС [M+1] 338.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 8,65 (с, 1H), 7,97 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,72 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,17 - 5,07 (м, 1H), 5,01 - 4,90 (м, 2H), 3,03 - 2,93 (м, 1H), 2,60 - 2,53 (м, 2H), 1,49 (с, 3H), 1,23 (с, 3H).

Стадия 2. Синтез (3aR,4S,6R,6aS)-6-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-N-метокси-N,2,2-триметилтетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-карбоксамида (G-2).

В суспензию сырого продукта G-1 (200 мг, 461 ммоль) и N,O-диметилгидроксиламина- HCl (70 мг, 0,72 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли ДИПЭА (186 мг, 1,44 ммоль) и 50% ТЗР (458 мг, 0,42 мл, 1,5 ммоль) при к.т. (15°C). Полученный в результате красный раствор перемешивали при к.т. (15°C) в течение 20 ч. Некоторое твердое вещество образовывалось в реакционной смеси. Смесь выливали в водн. NaHCO₃ (15 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Экстракт промывали насыщенным солевым раствором (10 мл × 2), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, получая G-2 (150 мг, 82% по двум стадиям) в виде желтой смолы. ЖХ-МС [M+1] 381.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,66 (с, 1H), 7,42 (д, J=3,5 Гц, 1H), 6,67 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,27 (дд, J=5,1, 7,2 Гц, 1H), 5,06 (дд, J=5,0, 7,0 Гц, 1H), 4,92 (дд, J=5,5, 7,0 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,64 - 3,51 (м, 1H), 3,25 (с, 3H), 2,70 - 2,42 (м, 2H), 1,61 (с, 3H), 1,32 (с, 3H).

Стадия 3. Синтез (4-хлор-3-фторфенил)((3aR,4S,6R,6aS)-6-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанола (G-3).

В раствор G-2 (150 мг, 0,394 ммоль) в сухом ТГФ (3 мл) добавляли (4-хлор-3-фторфенил)магния бромид (3,1 мл, 1,54 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Смесь гасили водн. NH₄Cl (20 мл) и разбавляли EtOAc (10 мл × 2). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, получая сырой продукт G-3 (250 мг, >99%) в виде желтого масла, которое непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХ-МС [M+1] 450.

Стадия 4. Синтез (S)-(4-хлор-3-фторфенил)((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанола (G-4) и (R)-(4-хлор-3-фторфенил)((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанола (G-5).

В раствор сырого продукта G-3 (150 мг, 0,4 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли NaBH_4 (45 мг, 1,18 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь гасили водн. NH_4Cl (10 мл), и добавляли EtOAc (10 мл × 3). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме затем очищали, применяя силикагелевую хроматографию, элюируя EtOAc в петролейном эфире от 0 до 60%, получая G-4 (30 мг, 17%) и G-5 (50 мг, 28%) в виде светло-желтого твердого вещества.

G-4: ЖХ-МС [M+1] 452.

G-5: ЖХ-МС [M+1] 452.

Стадия 5. Синтез (S)-((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)(4-хлор-3-фторфенил)метанола (G-6).

Смесь из G-4 (30 мг, 0,0663 ммоль) в диоксане $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1 мл/1 мл) нагревали при 120°C под действием микроволнового излучения в течение 2 ч. ЖХ-МС показала, что большая часть исходного вещества израсходовалась, и образовывалось хорошее пятно. Смесь концентрировали в вакууме, получая сырой продукт G-6 (50 мг, >100%) в виде желтого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХ-МС [M+1] 433.

Стадия 6. Синтез (1R,2S,3R,5R)-3-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((S)-(4-хлор-3-фторфенил)(гидроксиметил)циклопентан-1,2-диола (G-7).

Смесь из G-6 (30 мг, 0,0663 ммоль) в ТФУ/Н₂O (1 мл/1 мл) перемешивали при к.т. (25°C) в течение 1 ч. ЖХ-МС показала, что большая часть исходного вещества израсходовалась и основной пик представлял желаемое соединение. Смесь выливали в 20% водн. K_2CO_3 (10 мл), и экстрагировали EtOAc (10 мл × 2). Экстракт промывали насыщенным солевым раствором (10 мл × 2), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали в вакууме, получая сырое соединение, которое очищали, применяя препаративную ВЭЖХ, получая G-7 (10 мг, 37%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 393.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 8,01 (с, 1H), 7,52 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=1,6, 10,4 Гц, 1H), 7,27 - 7,18 (м, 2H), 6,92 (с, 2H), 6,55 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,74 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,85 (д, J=6,5 Гц, 1H), 4,84 - 4,73 (м, 2H), 4,62 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,24 - 4,10 (м, 1H), 3,91 (кв, J=4,9 Гц, 1H), 2,21 (тд, J=4,3, 8,5 Гц, 1H), 1,90 - 1,64 (м, 2H).

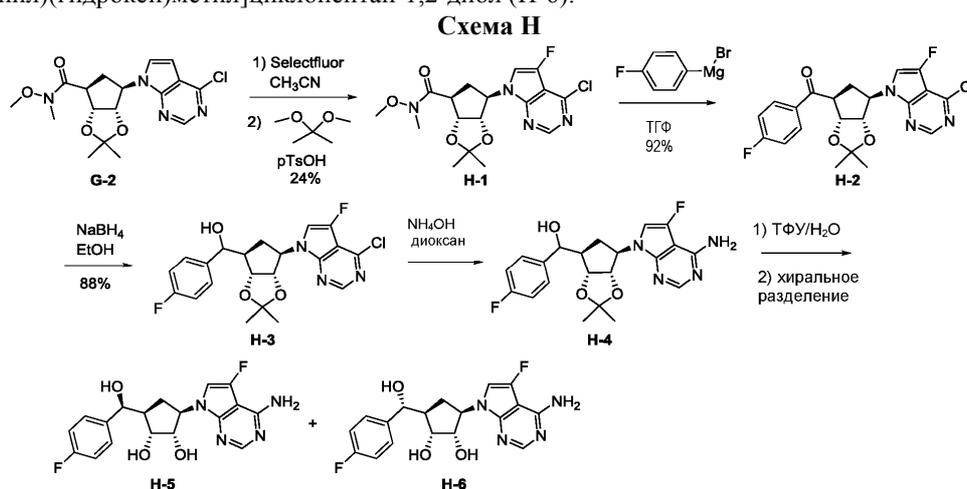
Соединение G-9 получали из G-5 (10 мг, 37%) в виде белого твердого вещества способом, аналогичным тому, каким получали G-7 из G-4.

G-9: ЖХ-МС [M+1] 393.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 8,02 (с, 1H), 7,54 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,40 (дд, J=1,6, 10,7 Гц, 1H), 7,30 - 7,24 (м, 1H), 7,21 (д, J=3,5 Гц, 1H), 6,92 (с, 2H), 6,54 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,76 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,87 - 4,76 (м, 2H), 4,61 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,51 (д, J=3,8 Гц, 1H), 4,28 - 4,19 (м, 1H), 3,93 - 3,88 (м, 1H), 2,23 (д, J=8,5 Гц, 1H), 2,06 - 1,94 (м, 1H), 1,66 - 1,52 (м, 1H).

Пример 25 (схема H): (1R,2S,3R,5R)-3-(4-амино-5-фтор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(S)-(4-фторфенил)(гидроксиметил)циклопентан-1,2-диола (H-5).

Пример 26 (схема H): (1R,2S,3R,5R)-3-(4-амино-5-фтор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(R)-(4-фторфенил)(гидроксиметил)циклопентан-1,2-диола (H-6).



Стадия 1. Синтез (3aR,4S,6R,6aS)-6-(4-хлор-5-фтор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-N-метокси-N,2,2-триметилтетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-карбоксамид (H-1).

В раствор G-2 (схема G) (400 мг, 1,05 ммоль) в 20 мл безводного CH_3CN добавляли selectfluor (558 мг, 1,58 ммоль) и AcOH (10 мл). Смесь нагревали при 70°C в течение 6 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали, добавляли H_2O и EtOAc, водную фазу экстрагировали 3 раза EtOAc. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали с получением коричневого масла. В указанное выше коричневое масло добавляли 2,2-диметоксипропан (109 мг,

1,05 ммоль, 3,50 мл, 0,3 М) и толуолсульфоновой кислоты моногидрат (599 мг, 3,15 ммоль), желто-коричневую суспензию интенсивно перемешивали при к.т. в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли 50 мл H₂O, нейтрализовали твердым NaHCO₃, летучие вещества осторожно удаляли в вакууме, и полученный в результате коричневый водный раствор экстрагировали EtOAc 3 × 20 мл, органические фазы объединяли и концентрировали, очищали, применяя колоночную хроматографию с 60% EtOAc/гептан с получением 100 мг Н-1 (24% выход) в виде бесцветной смолы.

ЖХ-МС [M+1] 398,80.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 8,63 (с, 1H), 7,22 (д, J=2,57 Гц, 1H), 5,25 - 5,36 (м, 1H), 5,01 (дд, J=7,03, 4,95 Гц, 1H), 4,83 (дд, J=6,97, 5,50 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,58 (д, J=7,34 Гц, 1H), 3,25 (с, 3H), 2,58 - 2,68 (м, 1H), 2,38 - 2,52 (м, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,31 (с, 3H).

Стадия 2. Синтез ((3aR,4S,6R,6aS)-6-(4-хлор-5-фтор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)(4-фторфенил)метанола (Н-2).

Следующая процедура, аналогична стадии 8 в схеме А, используя 4-фторфенилмагния бромид и Н-1, давала Н-2 (100 мг, 92%).

ЖХ-МС [M+1] 433,70.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 8,62 (с, 1H), 8,07 - 8,16 (м, 2H), 7,14 - 7,23 (м, 3H), 5,25 - 5,37 (м, 1H), 4,98 (дд, J=6,91, 4,58 Гц, 1H), 4,86 - 4,93 (м, 1H), 4,03 (дд, J=10,30, 7,79, 4,52 Гц, 1H), 2,58 - 2,76 (м, 2H), 1,67 (с, 3H), 1,32 (с, 3H).

Стадия 3. Синтез ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-хлор-5-фтор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)(4-фторфенил)метанола (Н-3).

Следующая процедура, аналогична стадии 4 в схеме G, Н-2 восстанавливала в Н-3 (88 мг, 88%).

ЖХ-МС [M+1] 435,70.

Стадия 4. Синтез ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-амино-5-фтор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)(4-фторфенил)метанола (Н-4).

Следующая процедура, аналогична стадии 5 в схеме G, Н-3 преобразовывала в Н-4, в качестве сырого продукта для следующей стадии. ЖХ-МС [M+1] 417,80.

Стадия 5. Синтез (1R,2S,3R,5R)-3-(4-амино-5-фтор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(S)-(4-фторфенил)(гидрокси)метил]циклопентан-1,2-диола (Н-5) и

(1R,2S,3R,5R)-3-(4-амино-5-фтор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(R)-(4-фторфенил)(гидрокси)метил]циклопентан-1,2-диола (Н-6).

Следующая процедура, аналогична стадии 6 в схеме G и дальнейшая очистка, применяя хиральную SFC, снимала защиту с Н-4, и изомеры разделяла на Н-5 и Н-6 (26,5 мг, 35%).

Н-5: ЖХ-МС [M+1] 376,90.

¹H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 8,01 (с, 1H), 7,40 (дд, J=8,36, 5,72 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,13 (т, J=8,80 Гц, 1H), 6,85 (ш с, 1H), 5,52 (д, J=4,62 Гц, 1H), 4,87 (кв, J=9,68 Гц, 1H), 4,77 (д, J=6,82 Гц, 1H), 4,53 (дд, J=7,04, 4,62 Гц, 1H), 4,51 (д, J=3,52 Гц, 1H), 4,16 (дт, J=9,63, 5,97 Гц, 1H), 3,93 (ш с, 1H), 2,16 - 2,22 (м, 1H), 1,86 (дт, J=13,04, 8,78 Гц, 1H), 1,42 (дд, J=12,98, 10,56, 8,14 Гц, 1H).

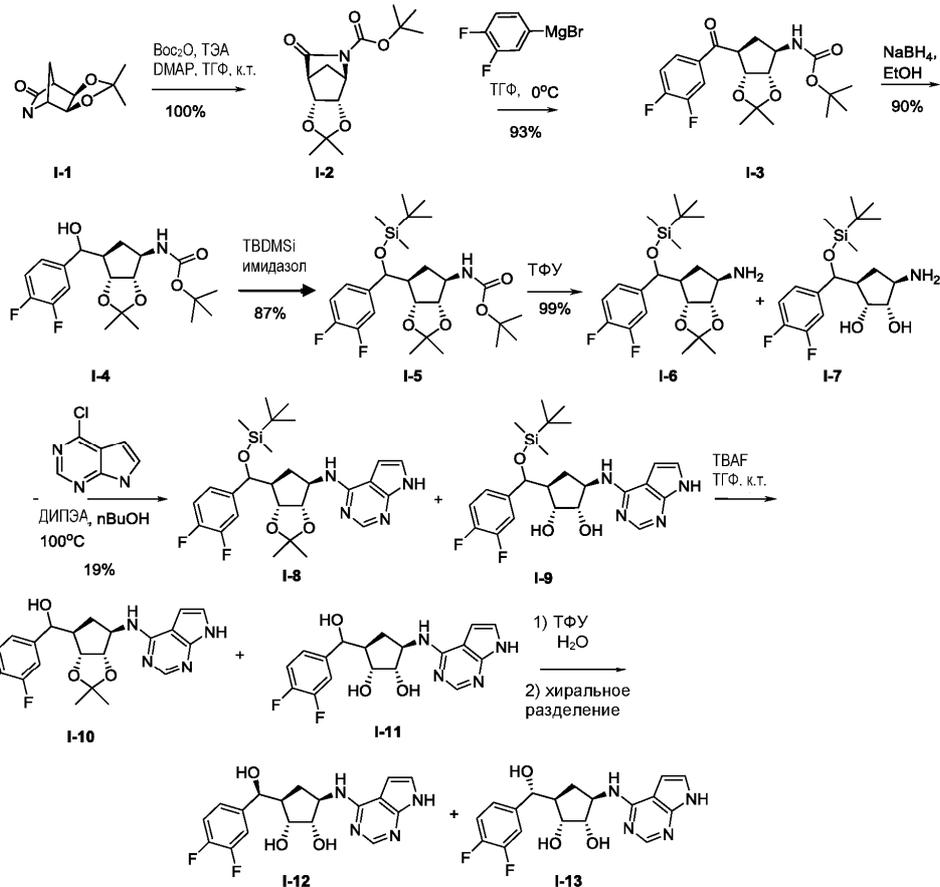
Н-6: ЖХ-МС [M+1] 376,90.

¹H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 8,01 (с, 1H), 7,37 (дд, J=8,47, 5,61 Гц, 1H), 7,23 (д, J=1,76 Гц, 1H), 7,12 (т, J=8,80 Гц, 1H), 6,87 (ш с, 1H), 5,51 (д, J=4,84 Гц, 1H), 4,82 - 4,88 (м, 1H), 4,79 - 4,82 (м, 1H), 4,76 (т, J=4,84 Гц, 1H), 4,58 (д, J=4,62 Гц, 1H), 4,10 (дт, J=8,36, 6,05 Гц, 1H), 3,80 - 3,86 (м, 1H), 2,17 (тт, J=8,64, 4,46 Гц, 1H), 1,79 (дт, J=13,09, 8,53 Гц, 1H), 1,68 (дт, J=12,93, 9,60 Гц, 1H).

Пример 27 (схема I) - (1S,2R,3R,5R)-3-[(S)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил]-5-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино)циклопентан-1,2-диол (I-12).

Пример 28 (схема I) - (1S,2R,3R,5R)-3-[(R)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил]-5-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино)циклопентан-1,2-диол (I-13).

Схема I



Стадия 1. Синтез трет-бутил ((3aS,4R,7S,7aR)-2,2-диметил-6-оксотетрагидро-4,7-метано[1,3]диоксол-4-ил)пиридин-5(4H)-карбоксилата (I-2).

В раствор ((3aS,4R,7S,7aR)-2,2-диметилтетрагидро-4,7-метано[1,3]диоксол-4-ил)пиридин-6(3aH)-она I-1 (Chemical Reviews, 2012, 112 (8), p. 4642-4686) (5000 мг, 27,29 ммоль) и Vos ангидрида (7,15 г, 32,7 ммоль) в ТГФ (54,6 мл, с=0,5 М) добавляли триэтиламин (3,31 г, 32,7 ммоль, 4,56 мл) и DMAP (333 мг, 2,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Смесь концентрировали до желто-коричневого твердого вещества, которое очищали, применяя колоночную хроматографию с 30% EtOAc/Гептан с получением 7,9 г I-2 (100% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+1-tBu] 228.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 4,60 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,49 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,44 (с, 1H), 2,90 (с, 1H), 2,16 - 2,07 (м, 1H), 2,05 - 1,96 (м, 1H), 1,53 (с, 9H), 1,50 (с, 3H), 1,37 (с, 3H).

Стадия 2. Синтез трет-бутил ((3aS,4R,6S,6aR)-6-(3,4-дифторбензоил)-2,2-диметилтетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)карбамата (I-3).

В раствор I-2 (1,42 г, 5,00 ммоль) в ТГФ (10,0 мл, с=0,5 М), охлажденного на бане лед-вода добавляли 4-фторфенилмагния бромид (997 мг, 5 ммоль, 5,00 мл, 1 М). Реакционную смесь перемешивали на ледяной бане в течение 10 мин, гасили путем добавления 50 мл MeOH и 50 мл станд. NH₄Cl, при этом охлаждая на ледяной бане. Водный слой экстрагировали EtOAc, органический слой концентрировали, очищали, применяя колоночную хроматографию с 30% EtOAc/гептан с получением 4,15 г I-3 (93% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+1-Vos] 298.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 7,84 - 7,95 (м, 2H), 7,29 - 7,35 (м, 1H), 5,43 (ш с, 1H), 4,77 (д, J=5,50 Гц, 1H), 4,51 (д, J=5,62 Гц, 1H), 4,18 (ш с, 1H), 3,87 (д, J=8,68 Гц, 1H), 2,53 (д, J=6,85 Гц, 1H), 2,04 (д, J=13,94 Гц, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,45 (с, 9H), 1,31 (с, 3H).

Стадия 3. Синтез трет-бутил ((3aS,4R,6R,6aR)-6-((3,4-дифторфенил)гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)карбамата (I-4).

В раствор I-3 (4531 мг, 11,40 ммоль) в EtOH (57,0 мл, с=0,2 М) добавляли NaBH₄ (2160 мг, 57,0 ммоль), перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили путем добавления станд. NH₄Cl, экстрагировали EtOAc, органические слои концентрировали, очищали, применяя колоночную хроматографию, элюируя 50% EtOAc/гептан с получением 4120 мг I-4 (90% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1-Vos] 300.

Стадия 4. Синтез трет-бутил ((3aS,4R,6S,6aR)-6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)(3,4-

дифторфенил)метил)-2,2-диметилтетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)карбамата (I-5).

В раствор I-4 (4300 мг, 10,77 ммоль) и имидазола (2200 мг, 32,3 ммоль) в ДМФ (53,8 мл, $c=0,2$ М) добавляли трет-бутилдиметилсилилхлорид (4870 мг, 32,3 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Добавляли дополнительный TBSCI (1620 мг, 10,8 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь гасили H_2O и экстрагировали EtOAc ($\times 3$). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , концентрировали, очищали, применяя колоночную хроматографию с 15-20% EtOAc/гептан с получением 5,27 г I-5 (87% выход) в виде бесцветного масла, которое затвердевало в вакууме. ЖХ-МС [M+1-Boc] 414.

Стадия 5. Синтез смеси из (3aS,4R,6S,6aR)-6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)(3,4-дифторфенил)метил)-2,2-диметилтетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-амин (I-6) и (1R,2S,3R,5S)-3-амино-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)(3,4-дифторфенил)метил)циклопентан-1,2-диола (I-7).

I-5 (1250 мг, 2,433 ммоль) в ТФУ (5,0 мл, $c=0,5$ М) перемешивали при к.т. в течение 10-15 мин. В реакционную смесь добавляли EtOAc и нейтрализовали станд. $NaHCO_3$ до pH приблизительно 7, водный слой экстрагировали EtOAc, органические фазы объединяли и сушили над Na_2SO_4 , концентрировали с получением 1 г (99% выход) в виде светло-желтого масла в виде смеси из двух соединений I-6 и I-7.

Стадия 6. Синтез смеси из N-((3aS,4R,6S,6aR)-6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)(3,4-дифторфенил)метил)-2,2-диметилтетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (I-8) и (1R,2S,3R,5S)-3-((7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)(3,4-дифторфенил)метил)циклопентан-1,2-диола (I-9).

В раствор указанных выше соединений I-6 и I-7 (154 мг, 0,372 ммоль) в 4 мл nBuOH добавляли 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (85,8 мг, 0,559 ммоль) и ДИПЭА (96,3 мг, 0,745 ммоль, 0,123 мл), нагревали при $100^\circ C$ в течение 2 дней. Реакционную смесь охлаждали до к.т., добавляли EtOAc. Органический слой промывали H_2O три раза и затем насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали, очищали, применяя колоночную хроматографию, элюируя от 80% EtOAc/гептан до 10% EtOAc/MeOH с получением 35,3 мг (19% выход) смеси из двух соединений I-8 и I-9 в виде коричневого масла.

Стадия 7. Синтез смеси из ((3aR,4R,6R,6aS)-6-((7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2,2-диметилтетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)(3,4-дифторфенил)метанола (I-10) и (1R,2S,3R,5R)-3-((7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-5-((3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил)циклопентан-1,2-диола (I-11).

В смесь из указанных выше соединений I-8 и I-9 (49 мг, 0,10 ммоль) в 1 мл ТГФ добавляли по каплям ТВАФ (39,2 мг, 0,150 ммоль, 0,15 мл, 1,0 М), перемешивали при к.т. в течение 0,5 ч, концентрировали и использовали сырой продукт для следующей стадии.

Стадия 8. Синтез (1S,2R,3R,5R)-3-[(S)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил]-5-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино)циклопентан-1,2-диола (I-12) и (1S,2R,3R,5R)-3-[(R)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил]-5-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино)циклопентан-1,2-диола (I-13).

Смесь из указанных выше соединений I-10 и I-11 (42 мг, 0,10 ммоль) растворяли в ТФУ/ H_2O (1 мл/1 мл) и перемешивали при к.т. в течение 2 ч. После завершения, смесь концентрировали с получением сырого масла, которое растворяли в H_2O , промывали EtOAc (1 мл $\times 2$). Водный слой лиофилизировали, и смесь разделяли, применяя сверхкритическую CO_2 жидкостную хроматографию с получением (1S,2R,3R,5R)-3-[(S)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил]-5-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино)циклопентан-1,2-диола I-12 (5,88 мг, 15%) и (1S,2R,3R,5R)-3-[(R)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил]-5-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино)циклопентан-1,2-диола I-13 (5,72 мг, 15%).

I-12: ЖХ-МС [M+1] 376,90.

1H ЯМР (700 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.ч. 1,06 - 1,12 (м, 1H), 1,88 - 1,96 (м, 1H), 2,15 - 2,21 (м, 1H), 2,88 (кв, $J=6,83$ Гц, 1H), 3,77 (т, $J=6,15$ Гц, 1H), 3,88 (ш с, 1H), 4,24 - 4,32 (м, 1H), 4,47 (д, $J=5,98$ Гц, 1H), 6,53 (ш с, 1H), 7,06 (ш с, 1H), 7,15 (ш с, 1H), 7,25 - 7,36 (м, 3H), 7,99 (ш с, 1H).

I-13: ЖХ-МС [M+1] 376,90.

1H ЯМР (700 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.ч. 1,32 - 1,40 (м, 1H), 1,81 (дт, $J=12,55$, 8,07 Гц, 1H), 2,10 - 2,20 (м, 1H), 2,88 (кв, $J=6,83$ Гц, 1H), 3,75 - 3,81 (м, 1H), 3,83 (ш с, 1H), 4,18 - 4,31 (м, 1H), 4,73 (ш с, 1H), 6,55 (ш с, 1H), 7,07 (ш с, 1H), 7,14 (ш с, 1H), 7,24 - 7,41 (м, 3H), 8,00 (ш с, 1H).

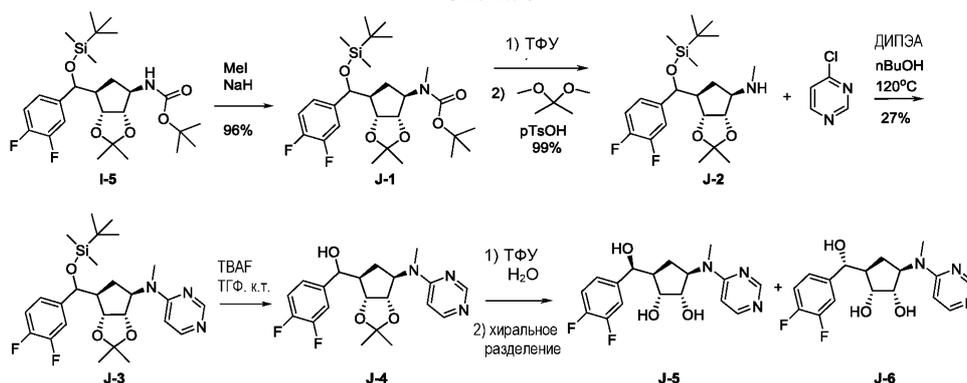
Примеры 29 и 30 получали, используя аналогичные химические приемы, как и в схеме I, используя 4-хлорхиназолин-8-карбонитрил на стадии 6 вместо 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина.

Пример 29 Изомер А		ЖХ-МС [M+1] 412,85	4-((1R;2S;3R;4R)-4-[(3;4-дифторфенил)(гидрокси)метил]-2;3-дигидроксициклопентил)амино)хиназолин-8-карбонитрил ¹ H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 1,40 (дт, J=13,11, 8,82 Гц, 1 H) 1,85 (дт, J=13,15, 8,20 Гц, 1 H) 2,17 (дт, J=8,80, 4,31 Гц, 1 H) 3,86 (кв, J=4,61 Гц, 1 H) 3,88 - 3,95 (м, 1 H) 4,43 (т, J=7,69 Гц, 1 H) 4,75 (т, J=4,10 Гц, 1 H) 7,09 - 7,16 (м, 1 H) 7,22 - 7,32 (м, 2 H) 7,58 (т, J=7,86 Гц, 1 H) 8,21 (д, J=7,34 Гц, 1 H) 8,38 (д, J=7,34 Гц, 1 H) 8,40 - 8,46 (м, 2 H)
Пример 30 Изомер В		ЖХ-МС [M+1] 412,85	4-((1R;2S;3R;4R)-4-[(3;4-дифторфенил)(гидрокси)метил]-2;3-дигидроксициклопентил)амино)хин азолин-8-карбонитрил ¹ H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 1,13 - 1,18 (м, 1 H) 1,92 - 1,99 (м, 1 H) 2,16 - 2,25 (м, 1 H) 3,92 (ш с, 2 H) 4,42 - 4,52 (м, 2 H) 7,11 - 7,15 (м, 1 H) 7,22 - 7,26 (м, 1 H) 7,26 - 7,30 (м, 1 H) 7,55 - 7,60 (м, 1 H) 8,21 (дд, J=7,34, 1,20 Гц, 1 H) 8,40 - 8,44 (м, 2 H)

Пример 31 (схема J) - (1S,2R,3R,5R)-3-[(S)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил]-5-[метил(пиримидин-4-ил)амино]циклопентан-1,2-диол (J-5).

Пример 32 (схема J) - (1S,2R,3R,5R)-3-[(R)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил]-5-[метил(пиримидин-4-ил)амино]циклопентан-1,2-диол (J-5).

Схема J



Стадия 1. Синтез трет-бутил ((3aS,4R,6S,6aR)-6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)(3,4-дифторфенил)метил)-2,2-диметилтетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)(метил)карбамата (J-1)

Натрия гидрид (304 мг, 7,59 ммоль) добавляли порциями в раствор I-5 (1300 мг, 2,531 ммоль) в ДМФ (15 мл, 0,1 М) в атмосфере азота, через 5 мин, добавляли йодметан (1080 мг, 7,59 ммоль), перемешивали при к.т. в течение 30 мин. В реакционную смесь добавляли H₂O, экстрагировали EtOAc, концентрировали и очищали, применяя колоночную хроматографию с 20% EtOAc/гептан с получением 1290 мг J-1 (96% выход) в виде бесцветного масла, ЖХ-МС [M+1-Вос] 428,1.

Стадия 2. Синтез (3aS,4R,6S,6aR)-6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)(3,4-дифторфенил)метил)-N,2,2-триметилтетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-амин (J-2).

J-1 (967 мг, 1,83 ммоль) в ТФУ (5,0 мл, с=0,1 М) перемешивали при к.т. в течение 10-15 мин. В реакционную смесь добавляли EtOAc и станд. NaHCO₃ чтобы нейтрализовать до pH приблизительно 7, экстрагировали EtOAc, органический слой сушили над Na₂SO₄, концентрировали с получением бесцветного масла.

Указанное выше масло растворяли в ацетондиметилацетале (10 мл, с=0,1 М), добавляли толуол-4-сульфоновую кислоту (349 мг, 1,83 ммоль), перемешивали при к.т. в течение 15 мин. В реакционную смесь добавляли станд. NaHCO₃, экстрагировали EtOAc, органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали с получением 0,78 г J-2 (99% выход) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС [M+1] 428,15.

Стадия 3. Синтез N-((3aS,4R,6S,6aR)-6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)(3,4-дифторфенил)метил)-2,2-диметилтетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-N-метилпиримидин-4-амин (J-3).

Смесь из J-2 (200 мг, 0,468 ммоль), 4-хлорпиримидина (64,3 мг, 0,561 ммоль) и ДИПЭА (121 мг, 0,935 ммоль, 0,155 мл) в н-бутаноле (2,0 мл, с=0,2 М) нагревали при 120°C в течение ночи. Реакционную

смесь охлаждали до к.т., растворитель удаляли. В остаток добавляли EtOAc, промывали H₂O 3 раза и затем насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, очищали, применяя колоночную хроматографию с 70% EtOAc/гептан с получением 64 мг J-3 (27% выход) в виде коричневого масла. ЖХ-МС [M+1] 506,20.

Стадия 4. Синтез (3,4-дифторфенил)((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(метил(пиримидин-4-ил)амино)тетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанола (J-4).

Следующая процедура, аналогична стадии 7 в схеме I, с J-3 снимали защиту с получением J-4 в виде сырого продукта для следующей стадии. ЖХ-МС [M+1] 392,15.

Стадия 5. Синтез (1S,2R,3R,5R)-3-[(S)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил]-5-[метил(пиримидин-4-ил)амино]циклопентан-1,2-диола (J-5) и (1S,2R,3R,5R)-3-[(R)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил]-5-[метил(пиримидин-4-ил)амино]циклопентан-1,2-диола (J-6).

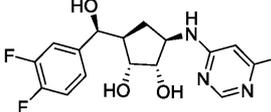
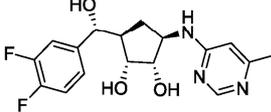
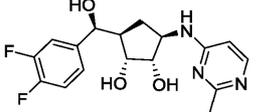
Следующая процедура, аналогична стадии 8 в схеме I, с J-4 (50 мг, 0,13 ммоль) снимали защиту с получением J-5 (19,73 мг, 44%) и J-6 (3,14 мг, 7%).

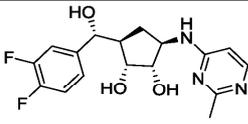
J-5: ЖХ-МС [M+1] 351,90.

¹H ЯМР (700 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 1,18 - 1,31 (м, 1H), 1,63 (д, J=9,68 Гц, 1H), 2,08 - 2,19 (м, 1H), 2,90 (ш с, 3H), 3,73 - 3,82 (м, 1H), 3,90 (дд, J=9,35, 5,17 Гц, 1H), 4,38 (ш с, 1H), 4,49 (д, J=5,94 Гц, 1H), 4,63 (ш с, 1H), 5,60 (ш с, 1H), 6,57 - 6,69 (м, 1H), 7,21 (ш с, 1H), 7,31 - 7,42 (м, 2H), 8,02 - 8,14 (м, 1H), 8,41 (ш с, 1H) J-6: ЖХ-МС [M+1] 351,90.

¹H ЯМР (700 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 1,42 (ш с, 2H), 2,10 (ш с, 1H), 2,90 (ш с, 3H), 3,76 (ш с, 1H), 3,86 - 3,97 (м, 1H), 4,54 (ш с, 1H), 4,65 (ш с, 1H), 4,70 - 4,78 (м, 1H), 5,58 (ш с, 1H), 6,63 (ш с, 1H), 7,17 (ш с, 1H), 7,28 - 7,40 (м, 2H), 8,09 (ш с, 1H), 8,41 (ш с, 1H).

Примеры 33-36 получали следующими аналогичными химическими приемами, как и в схеме J, используя хлорпиримидин, приведенный на стадии 3.

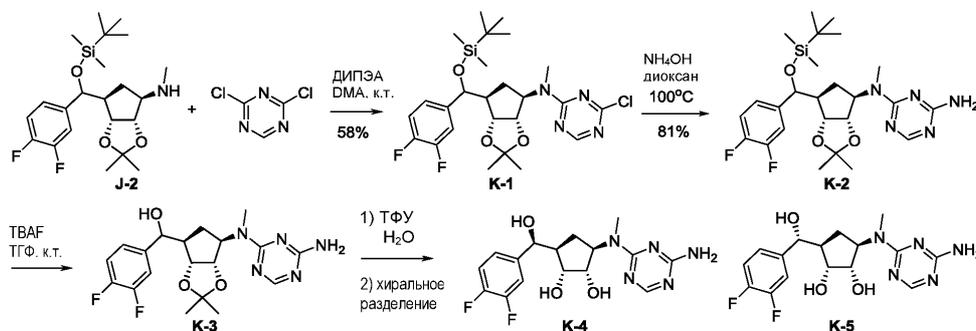
<p>Пример 33</p> <p>4-хлор-6-метилпиримидин</p>		<p>ЖХ-МС [M+1] 366,1</p>	<p>(1S,2R,3R,5R)-3-[(S)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил]-5-[метил(6-метилпиримидин-4-ил)амино]циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (700 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 1,18 - 1,31 (м, 1 H) 1,61 (д, J=10,34 Гц, 1 H) 2,13 (д, J=7,04 Гц, 1 H) 2,22 (с, 3 H) 2,88 (ш с, 3 H) 3,77 (ш с, 1 H) 3,84 - 3,94 (м, 1 H) 4,32 - 4,41 (м, 1 H) 4,49 (т, J=5,06 Гц, 1 H) 4,61 (ш с, 1 H) 5,61 (д, J=4,40 Гц, 1 H) 6,49 (ш с, 1 H) 7,15 - 7,23 (м, 1 H) 7,32 - 7,43 (м, 2 H) 8,28 (с, 1 H)</p>
<p>Пример 34</p> <p>4-хлор-6-метилпиримидин</p>		<p>ЖХ-МС [M+1] 366,1</p>	<p>(1S,2R,3R,5R)-3-[(R)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил]-5-[метил(6-метилпиримидин-4-ил)амино]циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (700 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 1,40 (т, J=9,24 Гц, 2 H) 2,09 (дт, J=8,14, 4,29 Гц, 1 H) 2,22 (с, 3 H) 2,89 (ш с, 3 H) 3,71 - 3,78 (м, 1 H) 3,86 - 3,95 (м, 1 H) 4,46 - 4,54 (м, 1 H) 4,62 (ш с, 1 H) 4,73 (т, J=4,40 Гц, 1 H) 5,58 (д, J=4,62 Гц, 1 H) 6,50 (ш с, 1 H) 7,16 (ш с, 1 H) 7,29 - 7,39 (м, 2 H) 8,28 (с, 1 H)</p>
<p>Пример 35</p> <p>4-хлор-2-метилпиримидин</p>		<p>ЖХ-МС [M+1] 365,90</p>	<p>(1S,2R,3R,5R)-3-[(S)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил]-5-[метил(2-метилпиримидин-4-ил)амино]циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (700 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 1,17 - 1,32 (м, 1 H) 1,57 - 1,68 (м, 1 H) 2,08 - 2,19 (м, 1 H) 2,31 (ш с, 3 H) 2,88 (ш с, 3 H) 3,77 (ш с, 1 H) 3,84 - 3,94 (м, 1 H) 4,37 (ш с, 1 H) 4,49 (ш с, 1 H) 4,63 (ш с, 1 H) 5,61 (ш с, 1 H)</p>

			6,43 (ш с, 1 H) 7,21 (ш с, 1 H) 7,37 (д, J=8,58 Гц, 2 H) 7,99 (ш с, 1 H)
Пример 36 4-хлор-2-метилпиримидин		ЖХ-МС [M+1] 365,90	(1S,2R,3R,5R)-3-[(R)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил]-5-[метил(2-метилпиримидин-4-ил)амино]циклопентан-1,2-диол ¹ H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 1,35 - 1,48 (м, 2 H) 2,10 (тт, J=8,53, 4,24 Гц, 1 H) 2,31 (с, 3 H) 2,89 (ш с, 3 H) 3,71 - 3,79 (м, 1 H) 3,91 (дт, J=8,42, 6,02 Гц, 1 H) 4,52 (д, J=3,96 Гц, 1 H) 4,65 (ш с, 1 H) 4,73 (т, J=4,51 Гц, 1 H) 5,59 (д, J=4,62 Гц, 1 H) 6,43 (д, J=5,06 Гц, 1 H) 7,12 - 7,19 (м, 1 H) 7,29 - 7,38 (м, 2 H) 7,99 (д, J=5,94 Гц, 1 H)

Пример 37 (схема К) - (1R,2S,3R,5R)-3-[(4-амино-1,3,5-триазин-2-ил)(метил)амино]-5-[(S)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил]циклопентан-1,2-диол (К-4).

Пример 38 (схема К) - (1R,2S,3R,5R)-3-[(4-амино-1,3,5-триазин-2-ил)(метил)амино]-5-[(R)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил]циклопентан-1,2-диол (К-5).

Схема К



Стадия 1. Синтез N-((3aS,4R,6S,6aR)-6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)(3,4-дифторфенил)метил)-2,2-диметилтетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-хлор-N-метил-1,3,5-триазин-2-амин (К-1).

Следующая процедура, аналогична стадии 3 в схеме J, используя 2,4-дихлор-[1,3,5]триазин с J-2, генерировала К-1 (267 мг, 58%).

Стадия 2. Синтез N-((3aS,4R,6S,6aR)-6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)(3,4-дифторфенил)метил)-2,2-диметилтетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-N2-метил-1,3,5-триазин-2,4-диамина (К-2).

Следующая процедура, аналогична стадии 5 в схеме G, К-1 преобразовывала в К-2 (86 мг, 81%). ЖХ-МС [M+1] 522.

Стадия 3. Синтез ((3aR,4R,6R,6aS)-6-((4-амино-1,3,5-триазин-2-ил)(метил)амино)-2,2-диметилтетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)(3,4-дифторфенил)метанола (К-3).

Следующая процедура, аналогична стадии 4 в схеме J, К-2 снимала защиту TBAF с получением К-3 в виде сырого продукта для следующей стадии.

Стадия 4. Синтез (1R,2S,3R,5R)-3-[(4-амино-1,3,5-триазин-2-ил)(метил)амино]-5-[(S)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил]циклопентан-1,2-диола (К-4) и (1R,2S,3R,5R)-3-[(4-амино-1,3,5-триазин-2-ил)(метил)амино]-5-[(R)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил]циклопентан-1,2-диола (К-5).

Следующая процедура, аналогична стадии 5 в схеме J с дальнейшим разделением с использованием хиральной SFC, К-3 преобразовывала в К-4 (12 мг, 20%) и К-5 (48 мг, 80%).

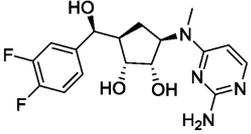
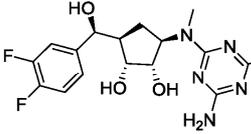
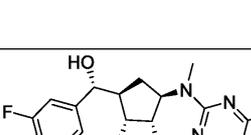
К-4: ЖХ-МС [M+1] 367,90.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 1,12 - 1,23 (м, 1H), 1,52 - 1,64 (м, 1H), 2,08 (ш с, 1H), 2,96 (д, J=9,78 Гц, 3H), 3,78 (ш с, 1H), 3,87 (ш с, 1H), 4,48 (д, J=5,38 Гц, 1H), 4,94 (ш с, 1H), 5,55 (ш с, 1H), 6,95 (с, 1H), 7,08 (ш с, 2H), 7,21 (ш с, 1H), 7,30 - 7,45 (м, 2H), 8,07 (ш с, 1H).

К-5: ЖХ-МС [M+1] 367,90.

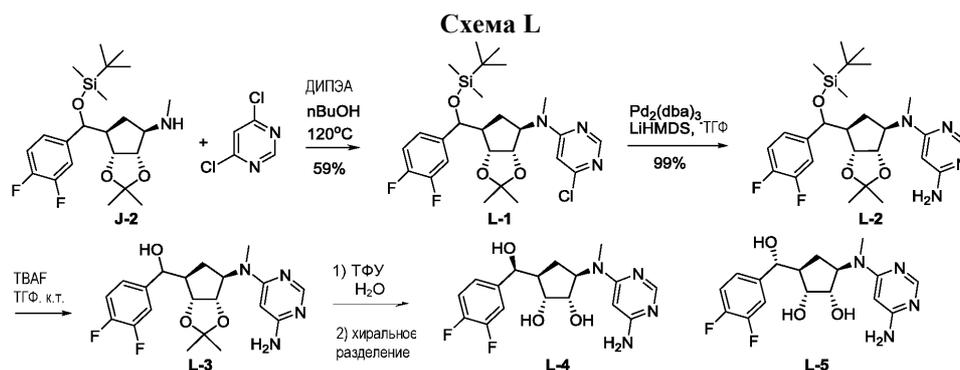
¹H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 1,31 - 1,45 (м, 2H), 2,05 (ш с, 1H), 2,93 (м, 3H), 3,72 (ш с, 1H), 3,90 (ш с, 1H), 4,65 - 4,72 (м, 1H), 4,86 (д, J=15,03 Гц, 1H), 7,14 (ш с, 1H), 7,25 - 7,35 (м, 2H), 7,98 (ш с, 1H), 8,30 (ш с, 2H).

Примеры 39-42 получали следующими аналогичными химическими приемами, как и в схеме К, используя 2,4-дихлорпиримидин (примеры 39 и 40) или 2,4-дихлор-6-метил-1,3,5-триазин (примеры 41 и 42), приведенный на стадии 1.

<p>Пример 39</p> <p>2,4-дихлорпиримидин</p>		<p>ЖХ-МС [M+1] 366,9 0</p>	<p>(1R,2S,3R,5R)-3-[(2-аминопиримидин-4-ил)(метил)амино]-5-[(S)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил]циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 1,17 - 1,22 (м, 1 H) 1,53 - 1,60 (м, 1 H) 2,06 - 2,11 (м, 1 H) 2,81 (ш с, 3 H) 3,75 (ш с, 1 H) 3,84 - 3,89 (м, 1 H) 4,32 (д, J=3,08 Гц, 1 H) 4,48 (т, J=5,28 Гц, 1 H) 4,60 (д, J=5,94 Гц, 1 H) 5,59 (д, J=4,62 Гц, 1 H) 5,81 (с, 2 H) 5,87 (д, J=5,94 Гц, 1 H) 7,20 (ш с, 1 H) 7,32 - 7,40 (м, 2 H) 7,67 (д, J=5,72 Гц, 1 H)</p>
<p>Пример 40</p> <p>2,4-дихлорпиримидин</p>		<p>ЖХ-МС [M+1] 366,9 0</p>	<p>(1R,2S,3R,5R)-3-[(2-аминопиримидин-4-ил)(метил)амино]-5-[(R)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил]циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 1,30 - 1,44 (м, 2 H) 2,05 (дт, J=8,25, 4,24 Гц, 1 H) 2,82 (ш с, 3 H) 3,74 (ш с, 1 H) 3,88 (ш с, 1 H) 4,48 (ш с, 1 H) 4,62 (ш с, 1 H) 4,72 (ш с, 1 H) 5,57 (д, J=4,40 Гц, 1 H) 5,81 (ш с, 2 H) 5,87 (д, J=5,06 Гц, 1 H) 7,09 - 7,19 (м, 1 H) 7,28 - 7,38 (м, 2 H) 7,67 (ш с, 1 H)</p>
<p>Пример 41</p> <p>2,4-дихлор-6-метил-1,3,5-триазин</p>		<p>ЖХ-МС [M+1] 381,9 0</p>	<p>(1R,2S,3R,5R)-3-[(4-амино-6-метил-1,3,5-триазин-2-ил)(метил)амино]-5-[(S)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил]циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 1,18 (д, J=13,66 Гц, 1 H) 1,49 - 1,59 (м, 1 H) 2,12 (д, J=14,69 Гц, 4 H) 2,91 (д, J=19,81 Гц, 3 H) 3,79 (ш с, 1 H) 3,88 (ш с, 1 H) 4,46 (ш с, 1 H) 4,88 (ш с, 1 H) 7,16 (ш с, 1 H) 7,23 - 7,36 (м, 2 H)</p>
<p>Пример 42</p> <p>2,4-дихлор-6-метил-1,3,5-триазин</p>		<p>ЖХ-МС [M+1] 381,9 0</p>	<p>(1R,2S,3R,5R)-3-[(4-амино-6-метил-1,3,5-триазин-2-ил)(метил)амино]-5-[(R)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил]циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 1,31 - 1,45 (м, 2 H) 2,07 (д, J=18,62 Гц, 4 H) 2,82 - 2,96 (м, 3 H) 3,72 (ш с, 1 H) 3,87 (ш с, 1 H) 4,68 (ш с, 1 H) 4,94 - 4,78 (м, 1 H) 6,37 (ш с, 2 H) 7,13 (ш с, 1 H) 7,22 - 7,34 (м, 2 H)</p>

Пример 43 (схема L) - (1R,2S,3R,5R)-3-[(6-аминопиримидин-4-ил)(метил)амино]-5-[(S)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил]циклопентан-1,2-диол (L-4).

Пример 44 (схема L) - (1R,2S,3R,5R)-3-[(6-аминопиримидин-4-ил)(метил)амино]-5-[(R)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил]циклопентан-1,2-диол (L-5).



Стадия 1. Синтез N-((3aS,4R,6S,6aR)-6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)(3,4-дифторфенил)метил)-2,2-диметилтетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-6-хлор-N-метилпиримидин-4-амина (L-1).

В следующей процедуре, аналогичной стадии 1 в схеме K, J-2 обрабатывали 4,6-дихлорпиримидином в н-бутаноле и ДИПЭА с получением L-1 (188 мг, 60%). ЖХ-МС [M+1] 540,20.

Стадия 2. Синтез N4-((3aS,4R,6S,6aR)-6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)(3,4-дифторфенил)метил)-2,2-диметилтетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-N4-метилпиримидин-4,6-диамина (L-2).

В раствор L-1 (188 мг, 0,348 ммоль) в ТГФ (10 мл, с=0,035 М) добавляли три(дибензилиденацетон)дипалладий (41,4 мг, 0,045 ммоль) и дициклогексил(2-фенилфенил)фосфан (33,7 мг, 0,092 ммоль), закупоривали и продували азотом, затем добавляли LHMDS (153 мг, 0,905 ммоль, 0,90 мл, 1,0 М), нагревали при 75°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли водой и EtOAc, слои разделяли. Органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали, применяя колоночную хроматографию с 80%-100% EtOAc/гептан с получением 180 мг L-2 (99% выход) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС [M+1] 521,30.

Стадия 3. Синтез ((3aR,4R,6R,6aS)-6-((6-аминопиримидин-4-ил)(метил)амино)-2,2-диметил тетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)(3,4-дифторфенил)метанола (L-3).

В следующей процедуре, аналогичной стадии 3 в схеме K, L-2 обрабатывали TBAF с получением L-3 в виде сырого продукта для следующей стадии. ЖХ-МС [M+1] 407,20.

Стадия 4. Синтез (1R,2S,3R,5R)-3-[(6-аминопиримидин-4-ил)(метил)амино]-5-[(S)-(3,4-дифтор фенил)(гидрокси)метил]циклопентан-1,2-диола (L-4) и (1R,2S,3R,5R)-3-[(6-аминопиримидин-4-ил)(метил)амино]-5-[(R)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил]циклопентан-1,2-диола (L-5).

В следующей процедуре, аналогичной стадии 4 в схеме K, L-3 обрабатывали ТФУ в воде. L-4 (31 мг, 25%) и L-5 (11 мг, 9%) выделяли после обработки и очистки применяя хиральную SFC.

L-4: ЖХ-МС [M+1] 366,90.

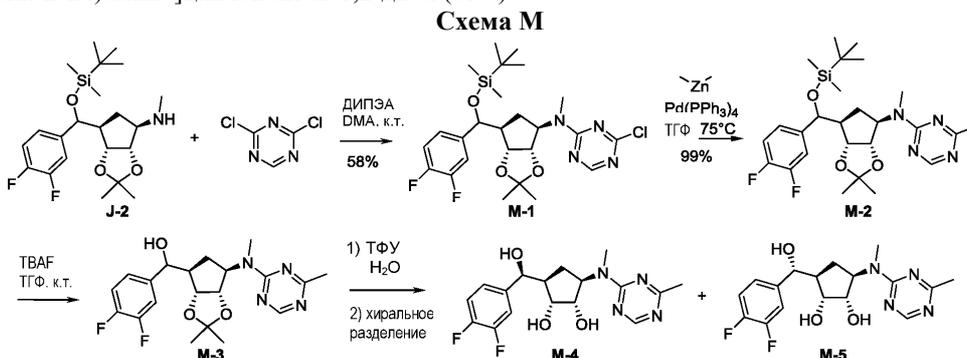
¹H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 1,13 - 1,26 (м, 1H), 1,55 (дт, J=12,60, 8,56 Гц, 1H), 2,04 - 2,13 (м, 1H), 2,77 (с, 2H), 3,71 - 3,79 (м, 1H), 3,81 - 3,88 (м, 1H), 4,27 - 4,35 (м, 1H), 4,47 (т, J=5,28 Гц, 1H), 4,55 (д, J=5,72 Гц, 1H), 5,47 (с, 1H), 5,58 (д, J=4,62 Гц, 1H), 6,03 (ш с, 2H), 7,15 - 7,23 (м, 1H), 7,30 - 7,40 (м, 2H), 7,86 (с, 1H)

L-5: ЖХ-МС [M+1] 366,90.

¹H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 1,29 - 1,42 (м, 2H), 1,99 - 2,09 (м, 1H), 2,78 (ш с, 3H), 3,74 (ш с, 1H), 3,86 (д, J=7,04 Гц, 1H), 4,41 - 4,49 (м, 1H), 4,52 - 4,60 (м, 1H), 4,72 (ш с, 1H), 5,47 (с, 1H), 5,56 (д, J=3,96 Гц, 1H), 6,03 (ш с, 1H), 7,15 (ш с, 1H), 7,28 - 7,38 (м, 2H), 7,86 (с, 1H).

Пример 46 (схема M) - (1S,2R,3R,5R)-3-[(S)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил]-5-[метил(4-метил-1,3,5-триазин-2-ил)амино]циклопентан-1,2-диол (M-4).

Пример 47 (схема M) - (1S,2R,3R,5R)-3-[(R)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил]-5-[метил(4-метил-1,3,5-триазин-2-ил)амино]циклопентан-1,2-диол (M-5).



Стадия 1. Синтез N-((3aS,4R,6S,6aR)-6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)(3,4-дифторфенил)метил)-2,2-диметилтетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-хлор-N-метил-1,3,5-триазин-2-амина (M-1).

Реакционную смесь из J-2 (360 мг, 0,842 ммоль), 2,4-дихлор-[1,3,5]триазина (152 мг, 1,01 ммоль) и ДИПЭА (218 мг, 1,68 ммоль, 0,279 мл) в DMA (5 мл, 0,16 М) перемешивали при к.т. в течение 5 ч. В реакционную смесь добавляли EtOAc, промывали H₂O 3 раза и затем насыщенным солевым раствором. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, очищали, применяя колоночную хроматографию с 20% EtOAc/гептан с получением 267 мг M-1 (58,6% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС [M+1] 541.

Стадия 2. Синтез N-((3aS,4R,6S,6aR)-6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)(3,4-дифторфенил)метил)-2,2-диметилтетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-N,4-диметил-1,3,5-триазин-2-амин (M-2).

M-2 (176 мг, 99%) получали M-1 применяя процедуру, аналогичную стадии 5 в схеме А. ЖХ-МС [M+1] 521.

Стадия 3. Синтез (3,4-дифторфенил)((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(метил(4-метил-1,3,5-триазин-2-ил)амино)тетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанола (M-3).

В следующей процедуре, аналогичной стадии 3 в схеме К, M-2 обрабатывали TBAF с получением M-3 в виде сырого продукта для следующей стадии. ЖХ-МС [M+1] 407.

Стадия 4. Синтез (1S,2R,3R,5R)-3-((S)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил)-5-(метил(4-метил-1,3,5-триазин-2-ил)амино)циклопентан-1,2-диола (M-4) и (1S,2R,3R,5R)-3-((R)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил)-5-(метил(4-метил-1,3,5-триазин-2-ил)амино)циклопентан-1,2-диола (M-5).

В следующей процедуре, аналогичной стадии 4 в схеме К, M-3 обрабатывали TФУ в воде. M-4 (78,97 мг, 64%) и M-5 (24,48 мг, 20%) выделяли после дальнейшей обработки и очистки с применением хиральной SFC.

M-4: ЖХ-МС [M+1] 366,90.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 1,26 - 1,34 (м, 1H), 1,56 - 1,69 (м, 1H), 2,13 (ш с, 1H), 2,24 - 2,32 (м, 3H), 3,00 (с, 3H), 3,78 (ш с, 1H), 3,91 (ш с, 1H), 4,33 (д, J=15,89 Гц, 1H), 4,48 (ш с, 1H), 4,60 (ш с, 1H), 4,92 - 5,04 (м, 1H), 5,56 (д, J=4,40 Гц, 1H), 7,22 (д, J=4,52 Гц, 1H), 7,30 - 7,43 (м, 2H), 8,39 (д, J=14,67 Гц, 1H).

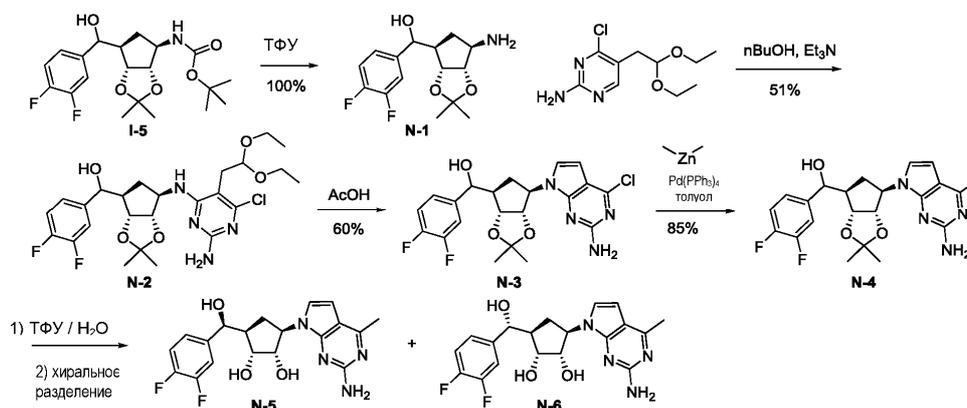
M-5: ЖХ-МС [M+1] 366,90.

¹H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 1,36 - 1,48 (м, 2H), 2,09 (ш с, 1H), 2,27 (д, J=23,74 Гц, 3H), 2,98 (д, J=4,10 Гц, 3H), 3,73 (ш с, 1H), 3,90 (м, 1H), 4,70 (ш с, 1H), 4,93 (т, J=9,99 Гц, 1H), 7,15 (ш с, 1H), 7,31 (д, J=9,39 Гц, 2H), 8,34 (д, J=33,65 Гц, 1H).

Пример 48 (схема N) - (1R,2S,3R,5R)-3-(2-амино-4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((S)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил)циклопентан-1,2-диол (N-5).

Пример 49 (схема N) - (1R,2S,3R,5R)-3-(2-амино-4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил)циклопентан-1,2-диол (N-6).

Схема N



Стадия 1. Синтез ((3aR,4R,6R,6aS)-6-амино-2,2-диметилтетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)(3,4-дифторфенил)метанола (N-1).

I-5 (616 мг, 1,54 ммоль) в TФУ (3 мл, c=0,5 М) перемешивали при к.т. в течение 10-15 мин. В реакционную смесь добавляли EtOAc и нейтрализовали станд. NaHCO₃ до pH приблизительно 7, водный слой экстрагировали EtOAc 3 раза, органические фазы сушили над Na₂SO₄, концентрировали с получением 460 мг N-1 (100% выход) в виде белого твердого вещества, которое использовали для следующей стадии. ЖХ-МС [M+1] 300,15.

Стадия 2. Синтез ((3aR,4R,6R,6aS)-6-((2-амино-6-хлор-5-(2,2-диэтоксипропил)пиримидин-4-ил)амино)-2,2-диметилтетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)(3,4-дифторфенил)метанола (N-2).

Смесь из N-1 (214 мг, 0,714 ммоль), 4,6-дихлор-5-(2,2-диэтоксипропил)пиримидин-2-амин (200 мг, 0,714 ммоль), и триэтиламина (289 мг, 2,86 ммоль) в 10 мл nBuOH нагревали при 135°C в герметично закрытой пробирке в течение 40 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., концентрировали, добавляли H₂O, экстрагировали EtOAc, продукт очищали, применяя колоночную хроматографию с 50-60% EtOAc/гептан с получением 200 мг N-2 (51% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1]

543,20.

Стадия 3. Синтез ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(2-амино-4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)(3,4-дифторфенил)метанола (N-3).

N-2 (200 мг, 0,368 ммоль) добавляли в уксусную кислоту (15 мл, с=0,025 М), раствор нагревали при 100°C в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме, в остаток добавляли EtOAc, нейтрализовали станд. NaHCO₃, слои разделяли, и водную фазу экстрагировали EtOAc 3 раза. Органический слой концентрировали, очищали, применяя колоночную хроматографию с 50% EtOAc/гептан с получением 100 мг N-3 (60% выход) в виде почти белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 451,10.

Стадия 4. Синтез ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(2-амино-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)(3,4-дифторфенил)метанола (N-4).

Следующая процедура, аналогична стадии 5 в схеме А, N-3 преобразовывала в N-4 (69 мг, 85%). ЖХ-МС [M+1] 431,15.

Стадия 5. Синтез (1R,2S,3R,5R)-3-(2-амино-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(S)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил]циклопентан-1,2-диола (N-5) и (1R,2S,3R,5R)-3-(2-амино-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(R)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил]циклопентан-1,2-диола (N-6).

В следующей процедуре, аналогичной стадии 4 в схеме К, N-4 обрабатывали ТФУ в воде. N-5 (14,6 мг, 23%) и N-6 (6,6 мг, 11%) удаляли после дальнейшей обработки и очистки с применением хиральной SFC.

N-5: ЖХ-МС [M+1] 390,85.

¹H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 7,35 - 7,40 (м, 1H), 7,29 - 7,35 (м, 1H), 7,21 (ш с, 1H), 7,07 (д, J=3,74 Гц, 1H), 6,38 (д, J=3,52 Гц, 1H), 5,90 (с, 2H), 5,74 (д, J=4,40 Гц, 1H), 4,83 (д, J=6,60 Гц, 1H), 4,71 - 4,79 (м, 1H), 4,51 - 4,58 (м, 2H), 4,15 - 4,21 (м, 1H), 3,90 (ш с, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,18 (д, J=7,92 Гц, 1H), 1,83 - 1,93 (м, 1H), 1,44 (д, J=10,34 Гц, 1H).

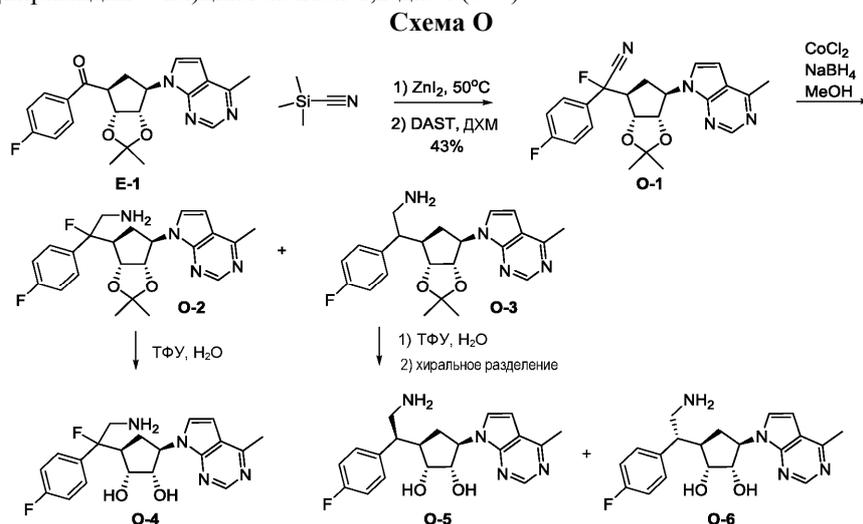
N-6: ЖХ-МС [M+1] 390,90.

¹H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 7,29 - 7,36 (м, 2H), 7,16 (ш с, 1H), 7,12 (д, J=3,52 Гц, 1H), 6,40 (д, J=3,30 Гц, 1H), 5,89 (с, 2H), 5,76 (ш с, 1H), 4,86 (д, J=5,94 Гц, 1H), 4,76 (т, J=4,62 Гц, 1H), 4,73 (кв, J=8,88 Гц, 1H), 4,68 (ш с, 1H), 4,08 - 4,12 (м, 1H), 3,83 - 3,86 (м, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,16 (дт, J=8,53, 4,21 Гц, 1H), 1,76 (дт, J=12,98, 8,47 Гц, 1H), 1,57 - 1,64 (м, 1H).

Пример 50 (схема O) - (1S,2R,3S,5R)-3-[2-амино-1-фтор-1-(4-фторфенил)этил]-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол (O-5).

Пример 51 (схема O) - (1S,2R,3R,5R)-3-[(1S)-2-амино-1-(4-фторфенил)этил]-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол (O-6).

Пример 52 (схема O) - (1S,2R,3R,5R)-3-[(1R)-2-амино-1-(4-фторфенил)этил]-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол (O-7).



Стадия 1. Синтез 2-((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-2-фтор-2-(4-фторфенил)ацетонитрила (O-1).

В смесь из E-1 (175 мг, 0,443 ммоль) и цинка (II) йодида (2,12 мг, 0,00664 ммоль) в герметично закрытой пробирке добавляли 2 мл безводного CH₂Cl₂, с последующим добавлением триметилсилилцианида (0,25 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь герметизировали и нагревали при 50°C в течение 2 дней. Полученную в результате смесь охлаждали на ледяной бане, DAST (78,5 мг, 0,487 ммоль) добавляли по каплям, перемешивали при к.т. в течение 15 мин. Реакционную смесь промывали H₂O, 0,5 N HCl, станд. NaHCO₃, насыщенным соевым раствором и концентрировали. Продукт очищали, применяя колоночную хроматографию с 50% EtOAc/гептан с получением 80 мг O-1 (43% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС [M+1] 425,10.

Стадия 2. Синтез 2-((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-2-фтор-2-(4-фторфенил)этан-1-амин (О-2) и 2-((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-2-(4-фторфенил)этан-1-амин (О-3)

О-1 (70 мг, 0,16 ммоль) растворяли в 0,5 мл MeOH. Добавляли гексагидрат кобальта (II) хлорида (118 мг, 0,495 ммоль), и смесь охлаждали на ледяной бане. Добавляли NaBH₄ (32,8 мг, 0,825 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь гасили, используя станд. NH₄Cl, экстрагировали EtOAc, органический слой промывали насыщенным солевым раствором, концентрировали, очищали используя пластину препаративной ТСХ с 5% MeOH/CH₂Cl₂ с получением 20 мг О-2 (28% выход) в виде желтого масла, (ЖХ-МС [M+1] 429,10) и 22 мг О-3 (32% выход) в виде желтого масла. (ЖХ-МС [M+1] 411,20).

Стадия 3. Синтез (1S,2R,3S,5R)-3-[2-амино-1-фтор-1-(4-фторфенил)этил]-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (О-4).

В следующей процедуре, аналогичной стадии 4 в схеме К, О-2 обрабатывали ТФУ в воде. О-4 (1,2 мг, 6,6%) удаляли после дальнейшей обработки и очистки применяя SFC. ЖХ-МС [M+1] 388,90.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.ч. 1,62 - 1,73 (м, 1H), 1,81 (с, 3H), 2,54 - 2,73 (м, 4H), 4,17 (ш с, 1H), 4,76 - 4,94 (м, 2H), 6,59 (д, J=3,42 Гц, 1H), 7,04 (т, J=8,68 Гц, 2H), 7,29 - 7,42 (м, 3H), 8,46 (с, 1H).

Стадия 4. Синтез (1S,2R,3R,5R)-3-[(1S)-2-амино-1-(4-фторфенил)этил]-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (О-5) и (1S,2R,3R,5R)-3-[(1R)-2-амино-1-(4-фторфенил)этил]-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (О-6).

В следующей процедуре, аналогичной стадии 4 в схеме К, О-3 обрабатывали ТФУ в воде. О-5 (5,4 мг, 27%) и О-6 (3,7 мг, 19%) удаляли после дальнейшей обработки и очистки с применением хиральной SFC.

О-5: ЖХ-МС [M+1] 370,90.

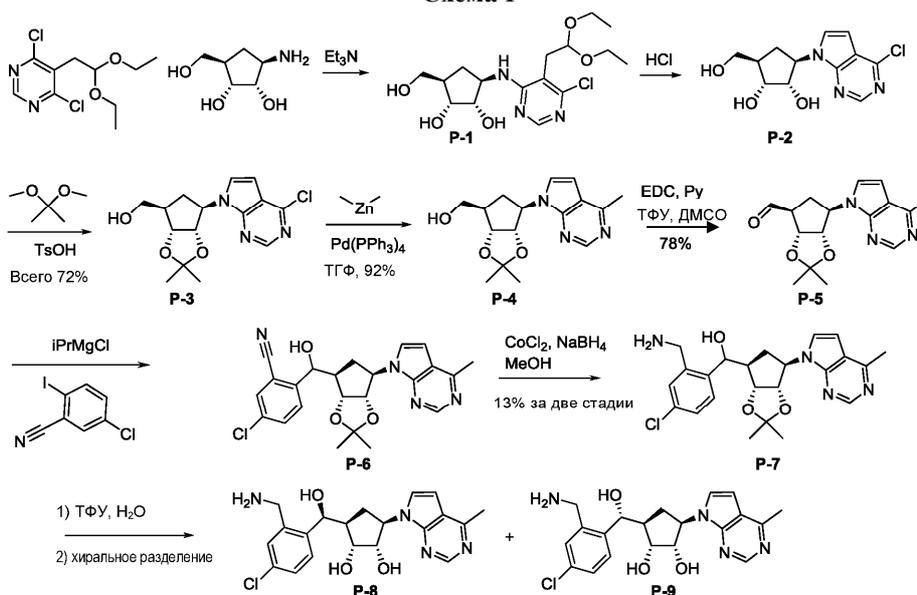
¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.ч. 1,42 - 1,57 (м, 1H), 1,65 - 1,79 (м, 1H), 2,24 (ш с, 1H), 2,49 - 2,68 (м, 3H), 2,83 (ш с, 1H), 2,96 - 3,10 (м, 1H), 3,31 (д, J=13,20 Гц, 1H), 4,02 (т, J=5,81 Гц, 1H), 4,27 (т, J=6,79 Гц, 1H), 4,75 (ш с, 1H), 6,56 (д, J=3,18 Гц, 1H), 6,98 (т, J=8,38 Гц, 2H), 7,13 - 7,28 (м, 2H), 7,31 (д, J=2,93 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H) О-6: ЖХ-МС [M+1] 370,90.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.ч. 1,78 (д, J=9,29 Гц, 1H), 2,26 - 2,40 (м, 2H), 2,53 - 2,67 (м, 4H), 2,91 - 3,00 (м, 1H), 3,24 - 3,25 (м, 1H), 3,67 - 3,78 (м, 1H), 4,19 - 4,32 (м, 1H), 4,82 - 4,89 (м, 1H), 6,60 (д, J=3,67 Гц, 1H), 7,08 (т, J=8,68 Гц, 2H), 7,27 - 7,40 (м, 3H), 8,44 - 8,52 (м, 1H).

Пример 53 (схема Р) - (1S,2R,3R,5R)-3-((S)-2-(аминометил)-4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол (P-8).

Пример 54 (схема Р) - (1S,2R,3R,5R)-3-((R)-2-(аминометил)-4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол (P-9).

Схема Р



Стадия 1. Синтез (1R,2S,3R,5R)-3-((6-хлор-5-(2,2-диэтоксиэтил)пиримидин-4-ил)амино)-5-(гидроксиметил)циклопентан-1,2-диола (P-1).

(1R,2S,3R,5R)-3-амино-5-(гидроксиметил)циклопентан-1,2-диол (4160 мг, 22,6 ммоль) и 4,6-дихлор-5-(2,2-диэтоксиэтил)пиримидин (J. Med. Chem. 10, 665, 1967) (5000 мг, 18,86 ммоль) в 40 мл абсолютного этанола в герметизированной колбе обрабатывали Et₃N (7630 мг, 75,4 ммоль), нагревали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане, твердое вещество фильтровали, и маточную

жидкость концентрировали с получением Р-1 в виде коричневой тонкой суспензии, которую непосредственно использовали для следующей стадии. ЖХ-МС [M+1] 375,80.

Стадия 2. Синтез (1R,2S,3R,5R)-3-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-(гидроксиметил)циклопентан-1,2-диола (Р-2).

Суспензию Р-1 (7088 мг, 18,86 ммоль) в 30 мл диоксана, обрабатывали 10 мл 1 N HCl, нагревали при 80°C в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовали NH₄OH до pH 7, и летучие вещества удаляли в вакууме, получая Р-2 в виде коричневой тонкой суспензии, которую непосредственно использовали для следующей стадии. ЖХ-МС [M+1] 283,85.

Стадия 3. Синтез ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанола (Р-3)

Р-2 (5350 мг, 18,86 ммоль) и 2,2-диметоксипропан (50 мл, с=0,38 М) обрабатывали моногидратом п-толуолсульфоновой кислоты (7170 мг, 37,7 ммоль), и желтую коричневую суспензию регулировали до pH 4-5, перемешивали интенсивно при к.т. в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли 100 мл H₂O, нейтрализовали твердым NaHCO₃. Летучие вещества осторожно удаляли в вакууме, и полученный в результате коричневый водный раствор экстрагировали 20% изопропанол/ДХМ, органические фазы объединяли, концентрировали, очищали, применяя колоночную хроматографию с от 50% EtOAc/ДХМ до 100% EtOAc с получением 4,4 г Р-3 в виде желтой смолы (72% выход).

ЖХ-МС [M+1] 324,10.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 8,63 (с, 1H), 7,33 (д, J=3,55 Гц, 1H), 6,63 (д, J=3,67 Гц, 1H), 4,94 - 5,06 (м, 2H), 4,72 (дд, J=6,66, 4,46 Гц, 1H), 3,85 - 3,92 (м, 1H), 3,78 - 3,85 (м, 1H), 2,43 - 2,56 (м, 2H), 2,28 - 2,42 (м, 1H), 2,09 (ш с, 1H), 1,55 - 1,64 (м, 3H), 1,33 (с, 3H).

Стадия 4. Синтез ((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанола (Р-4).

Следующая процедура, аналогична стадии 5 в схеме А, Р-3 преобразовывала в Р-4 (930 мг, 88%).

ЖХ-МС [M+1] 304,15.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,25 (с, 3H), 1,53 (с, 3H), 2,21 - 2,34 (м, 2H), 2,38 - 2,47 (м, 2H), 2,75 (с, 3H), 3,75 (ш с, 1H), 3,80 (ш с, 1H), 4,65 (дд, J=6,66, 4,10 Гц, 1H), 4,86 - 5,00 (м, 2H), 6,57 (ш с, 1H), 7,25 (ш с, 1H), 8,71 (с, 1H).

Стадия 5. Синтез (3aR,4S,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-карбальдегида (Р-5).

EDC-HCl (3110 мг, 16,2 ммоль) добавляли в раствор Р-4 (1230 мг, 4,055 ммоль) в безводном диметилсульфоксиде (22,5 мл, с=0,18 М). Добавляли пиридин (641 мг, 8,11 ммоль), с последующим добавлением ТФУ (462 мг, 4,05 ммоль), перемешивали при к.т. в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O, экстрагировали EtOAc дважды, объединенные органические фазы промывали H₂O 3 раза, насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением Р-5 (950 мг) в виде коричневого масла (78% выход).

ЖХ-МС [M+1] 302,15.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,28 (с, 3H), 1,53 (с, 3H), 2,47 - 2,57 (м, 1H), 2,58 - 2,69 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 3,13 (тд, J=8,68, 4,28 Гц, 1H), 4,94 (дд, J=6,60, 4,16 Гц, 1H), 5,04 (тд, J=8,04, 4,34 Гц, 1H), 5,14 (дд, J=6,42, 4,22 Гц, 1H), 6,66 (д, J=3,42 Гц, 1H), 7,26 (ш с, 1H), 8,73 (с, 1H), 9,80 (с, 1H).

Стадия 6. Синтез 5-хлор-2-(((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)(гидрокси)метил)бензонитрила (Р-6).

В раствор 5-хлор-2-йодбензонитрила (1570 мг, 5,97 ммоль) в сухом ТГФ (29,9 мл, с=0,2 М) при -78°C добавляли изопропилмагния хлорида (1080 мг, 7,47 ммоль, 5,74 мл, 1,3 М). Полученный в результате раствор перемешивали при -78°C в течение 15 мин, по каплям добавляли Р-5 (900 мг, 2,99 ммоль) в ТГФ (5,0 мл). Реакционную смесь переносили на ледяную баню, давали нагреться вплоть до к.т. и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь затем гасили станд. NH₄Cl, экстрагировали EtOAc 3 раза; органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали, применяя колоночную хроматографию с 5% MeOH/ДХМ с получением Р-6 (700 мг) в виде желтого масла. ЖХ-МС [M+1] 439,10.

Стадия 7. Синтез (2-(аминометил)-4-хлорфенил)((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанола (Р-7).

В раствор Р-6 (200 мг, 0,456 ммоль) в MeOH (5 мл, с=0,09 М) добавляли кобальта (II) хлорида гексагидрат (545 мг, 2,28 ммоль), и NaBH₄ (181 мг, 4,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 0,5 ч, затем гасили станд. NH₄Cl. Водную фазу насыщали твердым NaCl и экстрагировали 20% изопропиловым спирт/ДХМ несколько раз. Органические слои концентрировали и очищали, применяя препаративную ВЭЖХ с получением 50 мг Р-7 в виде бесцветного масла (13% за две стадии). ЖХ-МС [M+1] 443,10.

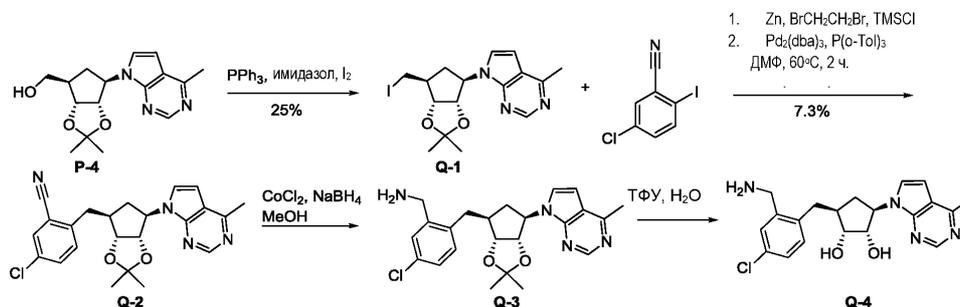
Стадия 8. Синтез (1S,2R,3R,5R)-3-((S)-(2-(аминометил)-4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (Р-8) и (1S,2R,3R,5R)-3-((R)-(2-(аминометил)-4-хлорфенил)(гидрокси)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (Р-

9).

В следующей процедуре, аналогичной стадии 4 в схеме К, Р-7 обрабатывали ТФУ в воде. Р-8 (5,5 мг, 12% выход) и Р-9 (0,2 мг, 0,4% выход) удаляли после дальнейшей обработки и очистки с применением хиральной SFC. ЖХ-МС [M+1] 403,00.

Пример 55 (схема Q) - (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(аминометил)-4-хлорбензил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол (Q-4).

Схема Q



Стадия 1. Синтез 7-((3aS,4R,6S,6aR)-6-(йодметил)-2,2-диметилтетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (Q-1).

В раствор трифенилфосфина (529 мг, 1,98 ммоль) и имидазола (135 мг, 1,98 ммоль) в метиленхлориде (8,24 мл, с=0,2 М) добавляли I₂ (502 мг, 1,98 ммоль) с последующим добавлением по каплям Р-4 (500 мг, 1,65 ммоль) в 2 мл метиленхлорида. Полученную в результате реакцию смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, и затем разбавляли водой (20 мл), экстрагировали метиленхлоридом (3 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали, применяя колоночную хроматографию с 60% EtOAc/гептан с получением 280 мг Q-1 в виде желтого масла (25% выход).

ЖХ-МС [M+1] 414,00.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,33 (с, 3H), 1,60 (с, 3H), 2,26 - 2,37 (м, 1H), 2,40 (дд, J=11,55, 5,93 Гц, 1H), 2,59 (дт, J=12,29, 6,08 Гц, 1H), 2,80 (с, 3H), 3,41 (дд, J=10,03, 6,72 Гц, 1H), 3,50 (дд, J=10,09, 4,83 Гц, 1H), 4,56 (т, J=6,11 Гц, 1H), 5,02 - 5,13 (м, 2H), 6,64 (д, J=3,55 Гц, 1H), 7,28 (д, J=3,55 Гц, 1H), 8,79 (с, 1H).

Стадия 2. Синтез 5-хлор-2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метил)бензонитрила (Q-2).

В суспензию цинка (318 мг, 4,87 ммоль) в сухом дегазированном ДМФ (8,11 мл, с=0,1 М) добавляли 1,2-дибромэтан (33 мг, 0,17 ммоль, 15 мкл) в атмосфере азота. Смесь нагревали с использованием промышленного фена в течение приблизительно 30 сек. До того, как газ начал выделяться из раствора, показывая активацию цинка. Смеси давали остыть до к.т., добавляли TMSCl (19 мг, 0,18 ммоль, 23 мкл), и реакцию смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин. С последующим добавлением раствора Q-1 (335 мг, 0,811 ммоль) в сухом дегазированном ДМФ (1 мл). Полученную в результате смесь нагревали при 60°C в течение 5 мин, затем перемешивали при к.т. в течение 30 мин. После того, как твердым частичкам цинка дали осесть, реакцию смесь фильтровали через шприцевый фильтр в смеси из 5-хлор-2-йодбензонитрила (214 мг, 0,812 ммоль), Pd₂(dba)₃ (37,2 мг, 0,0406 ммоль) и три-о-толилфосфина (49,4 мг, 0,162 ммоль) в 1 мл сухого дегазированного ДМФ. Реакционную смесь продували азотом, и перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения до к.т., реакцию смесь распределяли между H₂O (30 мл) и EtOAc (30 мл). Органические фазы разделяли, промывали H₂O (3 × 30 мл) и насыщенным соевым раствором (1 × 30 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали, очищали, применяя колоночную хроматографию с 70% EtOAc/гептан с получением 25 мг Q-2 (7,3% выход).

ЖХ-МС [M+1] 423,10.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,29 (с, 3H), 1,56 (с, 3H), 2,21 - 2,38 (м, 2H), 2,48 - 2,60 (м, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,95 - 3,04 (м, 1H), 3,24 (дд, J=14,18, 6,72 Гц, 1H), 4,62 (т, J=6,72 Гц, 1H), 4,92 - 5,01 (м, 1H), 5,04 (дд, J=7,09, 5,38 Гц, 1H), 6,61 (д, J=3,67 Гц, 1H), 7,25 (д, J=3,67 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,31 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=8,44, 2,20 Гц, 1H), 7,60 (д, J=2,20 Гц, 1H), 8,76 (с, 1H).

Стадия 3. Синтез (5-хлор-2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метил)фенил)метанамина (Q-3).

В следующей процедуре, аналогичной стадии 7 в схеме Р, Q-2 восстанавливался до Q-3, который получали в виде сырого продукта для следующей стадии. ЖХ-МС [M+1] 427,10.

Стадия 4. Синтез (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(аминометил)-4-хлорбензил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (Q-4).

В следующей процедуре, аналогичной стадии 4 в схеме К, Q-3 обрабатывали ТФУ в воде. Q-4 (9,5 мг, 35%) удаляли после дальнейшей обработки и очистки с применением хиральной SFC.

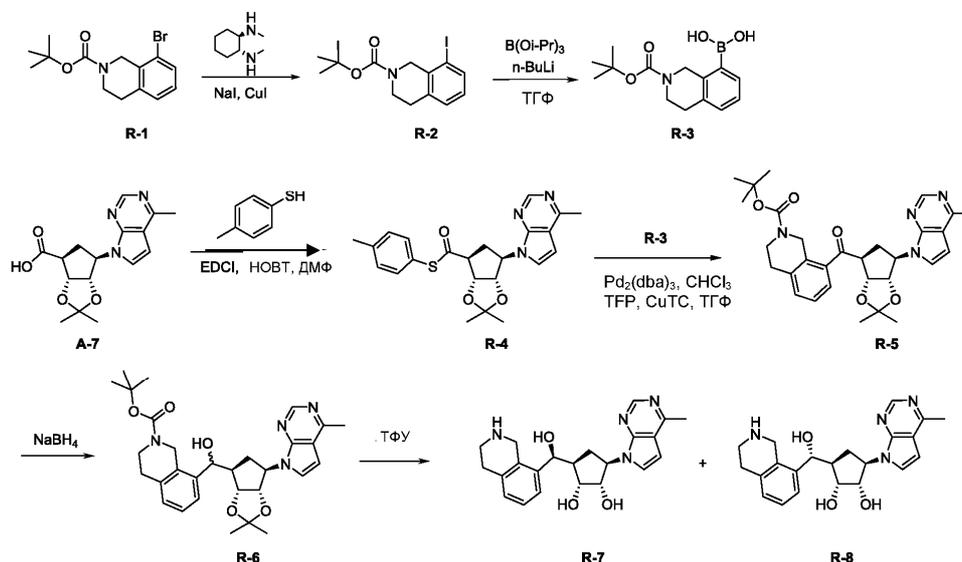
Q-4: ЖХ-МС [M+1] 386,85.

^1H ЯМР (700 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1,48 - 1,56 (м, 1H), 1,97 - 2,04 (м, 1H), 2,11 (ш с, 1H), 2,53 - 2,60 (м, 5H), 2,91 (д, $J=14,09$, 5,72 Гц, 1H), 3,68 - 3,78 (м, 2H), 4,29 (т, $J=6,23$ Гц, 1H), 4,84 (кв, $J=8,37$ Гц, 1H), 6,63 (д, $J=3,42$ Гц, 1H), 7,09 - 7,17 (м, 2H), 7,41 (ш с, 1H), 7,62 (д, $J=2,22$ Гц, 1H), 8,53 (с, 1H).

Пример 56 (схема R) - (1S,2R,3R,5R)-3-((S)-гидрокси(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)метил)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол (R-7).

Пример 57 (схема R) - (1S,2R,3R,5R)-3-((R)-гидрокси(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)метил)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол (R-8).

Схема R



Стадия 1. Синтез трет-бутил 8-йод-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (R-2).

Смесь из трет-бутил 8-бром-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (R-1) (1100 мг, 3,52 ммоль), NaI (4,76 г, 31,8 ммоль), CuI (402 мг, 2,12 ммоль) и транс-N,N-диметилциклогексана (602 мг, 4,22 ммоль) в диоксане (20 мл) продували N_2 в течение 10 мин. Полученную в результате желтую суспензию перемешивали при 110°C в герметично закрытой пробирке в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли петролейным эфиром (50 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, и остаток очищали, применяя силикагелевую хроматографию, элюировали EtOAc в петролейном эфире от 0 до 20%, получая R-2 (1200 мг, 94,8%) в виде светло-желтой смолы. ЖХ-МС [M+1-tBu] 304.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 7,70 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,45 - 7,39 (м, 1H), 7,12 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 4,44 (ш с, 2H), 3,62 (т, $J=5,5$ Гц, 2H), 2,81 (д, $J=4,8$ Гц, 2H), 1,50 (с, 9H).

Стадия 2. Синтез (2-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)бороновой кислоты (R-3).

В раствор R-2 (250 мг, 0,696 ммоль) и триизопропилбората (262 мг, 0,321 ммоль) в сухом ТГФ (8 мл) добавляли 2,5 M n-BuLi (0,418 мл, 1,04 ммоль) при -60°C . Смесь перемешивали при -60°C в течение 30 мин. Смесь выливали в NH_4Cl водн. (15 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл \times 3). Экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали, применяя силикагелевую хроматографию, элюировали MeOH в ДХМ от 0 до 10%, получая R-3 (180 мг, 93%) в виде светло-желтой смолы, которую непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 3. Синтез S-(п-толил) (3aR,4S,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-карботиоата (R-4).

В соединение A-7 (270 мг, 0,851 ммоль) в ТГФ добавляли 4-метилбензолтиол (211 мг, 1,7 ммоль), ДИПЭА (440 мг, 3,4 ммоль) и ТЗР (1,08 г, 1,7 ммоль) при к.т. (15°C). Смесь перемешивали при к.т. $5-10^\circ\text{C}$ в течение 2 дней. Смесь выливали в NaHCO_3 водн. (20 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл \times 2). Экстракт промывали насыщенным соевым раствором (15 мл) и концентрировали в вакууме, затем очищали, применяя силикагелевую хроматографию, элюировали EtOAc в петролейном эфире от 0 до 100%, получая R-4 (320 мг, 89%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 424.

Стадия 4. Синтез трет-бутил 8-((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-карбонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (R-5).

Смесь из R-4 (125 мг, 0,3 ммоль) и R-3 (180 мг, 0,32 ммоль), CuTC (90 мг, 0,47 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (31 мг, 0,03 ммоль) и TFP (20,6 мг, 0,0886 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл) дегазировали N_2 четыре раза. Смесь перемешивали при 50°C в герметично закрытой пробирке в течение 16 ч. Смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме насухо. Остаток очищали, применяя силикагелевую хроматографию, элюировали EtOAc в петролейном эфире от 0 до 100%, получая R-5 (70 мг, 40%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 533.

Стадия 5. Синтез трет-бутил 8-(((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)(гидрокси)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-карбоксилата (R-6).

В раствор R-5 (70 мг, 0,131 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли NaBH₄ (86,9 мг, 2,30 ммоль) при к.т. 15°C. Смесь перемешивали при к.т. 15°C в течение 30 мин. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Экстракт промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, получая сырой продукт R-6 (60 мг, 85%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 6. Синтез (1S,2R,3R,5R)-3-((S)-гидрокси(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (R-7) и (1S,2R,3R,5R)-3-((R)-гидрокси(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (R-8).

В соединение R-6 (60 мг, 0,1 ммоль) добавляли TФУ/H₂O (1 мл/1 мл, предварительно охлажденную до 0°C). Смесь перемешивали при к.т. (15°C) в течение 3 ч. Смесь концентрировали в вакууме, получая сырой продукт, который очищали, применяя SFC. После SFC, продукты повторно очищали, применяя препаративную ТСХ, получая R-7 (4,5 мг, 13%) и R-8 (3,5 мг, 9%) в виде белых твердых веществ.

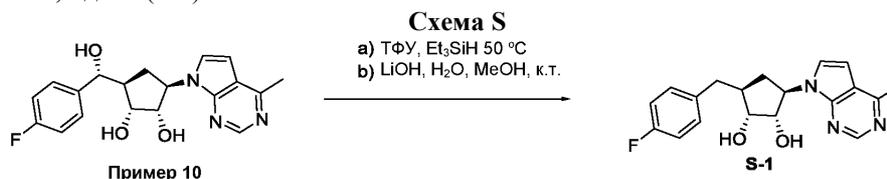
R-7: ЖХ-МС [M+1] 395.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ м.ч. 8,63 (с, 1H), 7,59 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,42 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,21 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,06 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,73 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,09 - 5,01 (м, 1H), 4,81 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,64 (дд, J=5,3, 9,5 Гц, 1H), 4,31 (дд, J=2,0, 5,5 Гц, 1H), 4,29 - 4,16 (м, 2H), 3,21 - 3,06 (м, 2H), 2,92 (д, J=4,0 Гц, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,56 - 2,47 (м, 1H), 2,22 (тд, J=8,8, 13,1 Гц, 1H), 1,83 (дд, J=8,3, 10,7, 13,1 Гц, 1H).

R-8: ЖХ-МС [M+1] 395.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ м.ч. 8,63 (с, 1H), 7,72 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,23 - 7,17 (м, 1H), 7,07 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,77 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,12 - 5,04 (м, 2H), 4,48 - 4,42 (м, 1H), 4,30 - 4,15 (м, 2H), 4,14 - 4,10 (м, 1H), 3,24 - 3,18 (м, 2H), 3,00 - 2,94 (м, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,45 - 2,36 (м, 1H), 2,20-2,14 (м, 1H), 2,09 - 1,99 (м, 1H).

Пример 58 (схема S) - (1S,2R,3S,5R)-3-(4-фторбензил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол (S-1).



Смесь из (1S,2R,3R,5R)-3-((R)-(4-фторфенил)(гидрокси)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (пример 10) (30 мг, 0,084 ммоль), трифторуксусной кислоты (302 мкл) и триэтилсилана (268 мкл, 1,68 ммоль) нагревали до 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали до масла, затем добавляли лития гидроксида моногидрат (20 мг, 0,48 ммоль) и метанол (1 мл) и перемешивали при к.т. в течение 45 мин. Реакционную смесь концентрировали для того, чтобы удалять метанол, затем распределяли между водой и EtOAc. Слой EtOAc промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением S-1 в виде масла с выходом 52%.

ЖХ-МС-APCI(+): МН+=342.

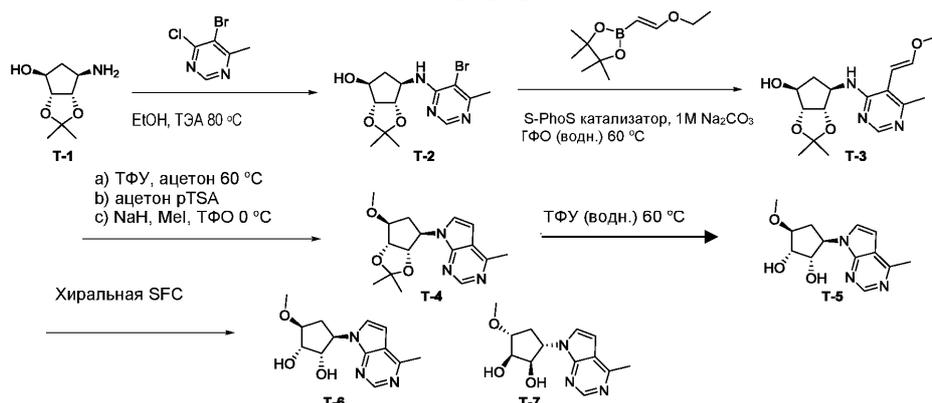
¹H ЯМР (700 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 8,58 (с, 1H), 7,64 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=5,9, 8,1 Гц, 2H), 7,08 (т, J=8,8 Гц, 2H), 6,68 (д, J=3,5 Гц, 1H), 4,98 - 4,84 (м, 2H), 4,77 (д, J=4,4 Гц, 1H), 4,44 - 4,23 (м, 1H), 3,82 - 3,75 (м, 1H), 2,92 (дд, J=6,6, 13,6 Гц, 1H), 2,68 - 2,57 (м, 4H), 2,26 - 2,12 (м, 1H), 2,06 (тд, J=8,3, 13,0 Гц, 1H), 1,60 - 1,41 (м, 1H).

Пример 59 (схема T) - (+/-)-(1S,2S,3S,5R)-3-метокси-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол (T-5).

Пример 60 (схема T) - (1S,2S,3S,5R)-3-метокси-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол (T-6).

Пример 61 (схема T) - (1R,2R,3R,5S)-3-метокси-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол (T-7).

Схема Т



Стадия 1: (+/-)-(3aR,4S,6R,6aS)-6-((5-бром-6-метилпиримидин-4-ил)амино)-2,2-диметилтетрагидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ола (Т-2).

Смесь из (+/-)-(3aR,4S,6R,6aS)-6-амино-2,2-диметилтетрагидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ола (Т-1) (786 мг, 4,54 ммоль), 5-бром-4-хлор-6-метилпиримидина (1,04 г, 4,99 ммоль) и триметиламина (0,822 мл, 5,9 ммоль) в этаноле (9,0 мл, 0,5 М) нагревали до 80 °С в течение 20 ч. Сырую реакционную смесь концентрировали до твердого вещества, затем очищали, применяя силикагелевую хроматографию с градиентом от 0 до 100% EtOAc в гептане с получением Т-2 в виде белого твердого вещества, 1,35 г (87% выход).

ЖХ-МС-ESI(+): МН+=344/346,

¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.ч. 8,29 (с, 1Н), 4,60 (д, J=6,4 Гц, 1Н), 4,56 - 4,52 (м, 1Н), 4,51 - 4,47 (м, 1Н), 4,22 (д, J=3,9 Гц, 1Н), 2,33 - 2,23 (м, 1Н), 1,76 (д, J=14,2 Гц, 1Н), 1,41 (с, 3Н), 1,27 (с, 3Н).

Стадия 2. Синтез (+/-)-(3aR,4S,6R,6aS)-6-((5-((Е)-2-этоксивинил)-6-метилпиримидин-4-ил)амино)-2,2-диметилтетрагидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ола (Т-3).

В раствор Т-2 (2,06 г, 5,98 ммоль) и (Е)-2-(2-этоксивинил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,19 г, 5,98 ммоль) в диоксане (19,9 мл, 0,3 М) с вакуумом продували азотом, затем добавляли 2N натрия карбонат (водн.) (8,98 мл), с последующим добавлением S-Phos пре-катализатора (136 мг, 0,180 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали до 80 °С в течение 23 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. затем разбавляли EtOAc и водой. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до масла, затем очищали, применяя силикагелевую хроматографию, элюируя с градиентом от 0 до 100% EtOAc в гептане с получением Т-3 в виде белого твердого вещества, 1,21 г (60% выход).

ЖХ-МС-ESI(+): МН+=336.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 8,23 (с, 1Н), 6,66 (д, J=13,2 Гц, 1Н), 6,38 (д, J=8,6 Гц, 1Н), 5,63 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 5,32 (д, J=13,2 Гц, 1Н), 4,50 - 4,33 (м, 3Н), 4,07 (ш с, 1Н), 3,87 (кв, J=6,9 Гц, 2Н), 2,24 (с, 3Н), 2,12 (тд, J=5,2, 13,6 Гц, 1Н), 1,62 (д, J=13,9 Гц, 1Н), 1,34 (с, 3Н), 1,25 (т, J=7,0 Гц, 3Н), 1,18 (с, 3Н).

Стадия 3. Синтез (+/-)-7-((3aS,4R,6S,6aR)-6-метокси-2,2-диметилтетрагидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидина (Т-4).

Смесь из (+/-)-(3aR,4S,6R,6aS)-6-((5-((Е)-2-этоксивинил)-6-метилпиримидин-4-ил)амино)-2,2-диметилтетрагидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ола (111 мг, 0,331 ммоль) и трифторуксусной кислоты (127 мкл, 1,65 ммоль) в ацетоне (3,31 мл, 0,1 М) нагревали до 60 °С в течение 43 ч. Реакционную смесь концентрировали до масла затем азеотропно дистиллировали с толуолом. Сырое масло растворяли в ацетоне (3,31 мл), затем добавляли DMP (81 мкл, 0,662 ммоль) и PTSA (3,1 мг, 0,016 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали до масла затем снова растворяли в EtOAc. Слой EtOAc промывали насыщенным NaHCO₃(водн.), насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до масла. Сырую смесь очищали, применяя силикагелевую хроматографию, элюируя градиентом от 0 до 100% EtOAc в гептане с получением (3aR,4S,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ола в виде белого твердого вещества, 76 мг (79% выход, 80% чистота).

В суспензию (3aR,4S,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ола (76 мг, 80% чистота) в 2-метил-тетрагидрофуране (1 мл) при к.т. добавляли 60% натрия гидрид (26 мг). Через 15 минут добавляли метилйодид (200 мкл). Через 1 ч добавляли еще метилйодид (200 мкл), и смесь перемешивали при к.т. в течение еще 3 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным аммония хлоридом (водн.) затем экстрагировали EtOAc. Слой EtOAc промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до масла. Сырое масло очищали, применяя силикагелевую хроматографию, элюируя с градиентом от 0 до 100% EtOAc в гептане с получением (+/-)-7-((3aS,4R,6S,6aR)-6-метокси-2,2-диметилтетрагидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин в виде бесцветного масла, 39 мг

(39% выход).

ЖХ-МС-ESI(+): МН+=304,

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 8,77 (с, 1Н), 7,43 (д, J=3,7 Гц, 1Н), 6,53 (д, J=3,7 Гц, 1Н), 5,30 (ддд, J=2,6, 5,3, 7,8 Гц, 1Н), 4,84 (дд, J=2,1, 6,2 Гц, 1Н), 4,71 (д, J=6,4 Гц, 1Н), 3,94 (т, J=4,2 Гц, 1Н), 3,41 (с, 3Н), 2,80 - 2,65 (м, 4Н), 2,24 (тд, J=4,6, 14,5 Гц, 1Н), 1,54 (с, 3Н), 1,30 (с, 3Н).

Стадия 4. Синтез (+/-)-(1S,2S,3S,5R)-3-метокси-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (Т-5), (1S,2S,3S,5R)-3-метокси-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (Т-6) и (1R,2R,3R,5S)-3-метокси-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (Т-7).

Смесь из Т-4 (39 мг, 0,13 ммоль) и 50% водной ТФУ (800 мкл) нагревали до 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали до масла, затем очищали, применяя SFC (ЗНОР колонка) с получением (+/-)-(1S,2S,3S,5R)-3-метокси-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (Т-5) в виде белого твердого вещества, 25 мг (75% выход).

Т-5: ЖХ-МС-APCI(+): МН+=264.

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 8,61 (с, 1Н), 7,31 (д, J=3,7 Гц, 1Н), 6,59 (д, J=3,4 Гц, 1Н), 4,95 (кв, J=8,6 Гц, 1Н), 4,54 - 4,39 (м, 1Н), 4,23 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 3,87 (т, J=5,4 Гц, 1Н), 3,47 (с, 3Н), 2,98 - 2,81 (м, 1Н), 2,71 (с, 3Н), 2,09 (ддд, J=5,1, 9,0, 13,8 Гц, 1Н).

Т-5 отделяли, применяя хиральную SFC (Lux Cellulose-4 4,6 × 100 мм 3 мкм колонка, 30% MeOH/DEA @ 120 бар, 4 мл/мин) с получением (1S,2S,3S,5R)-3-метокси-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (Т-6) в виде белого твердого вещества, 6 мг (19% выход).

Т-6: ЖХ-МС-APCI(+): МН+=264.

¹Н ЯМР (700 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 8,61 (с, 1Н), 7,60 (д, J=3,5 Гц, 1Н), 6,70 (д, J=3,5 Гц, 1Н), 5,11 - 4,83 (м, 3Н), 4,40 - 4,26 (м, 1Н), 3,91 (ш с, 1Н), 3,61 (т, J=4,8 Гц, 1Н), 3,31 (с, 3Н), 2,63 (с, 3Н), 2,56 (тд, J=8,0, 14,0 Гц, 1Н), 1,77 (ддд, J=4,8, 9,1, 13,8 Гц, 1Н)

и (1R,2R,3R,5S)-3-метокси-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (Т-7) в виде белого твердого вещества, 6 мг (19% выход).

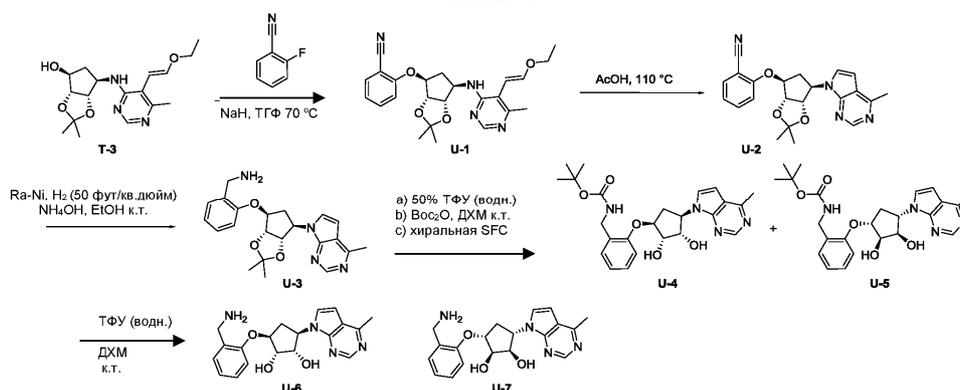
Т-7: ЖХ-МС-APCI(+): МН+=264.

¹Н ЯМР (700 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 8,61 (с, 1Н), 7,60 (д, J=3,5 Гц, 1Н), 6,70 (д, J=3,5 Гц, 1Н), 5,07 - 4,92 (м, 3Н), 4,38 - 4,25 (м, 1Н), 3,91 (ш с, 1Н), 3,66 - 3,52 (м, 1Н), 3,31 (с, 3Н), 2,63 (с, 3Н), 2,56 (тд, J=8,1, 13,8 Гц, 1Н), 1,76 (ддд, J=4,6, 8,9, 13,8 Гц, 1Н).

Пример 62: (схема U) - (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(аминометил)фенокси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол (U-6).

Пример 63: (схема U) - (1R,2R,3R,5S)-3-(2-(аминометил)фенокси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол (U-7).

Схема U



Стадия 1. Синтез 2-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-((5-((E)-2-этоксивинил)-6-метилпиримидин-4-ил)амино)-2,2-диметилтетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)окси)бензонитрила (U-1).

В смесь из Т-3 (181 мг, 0,54 ммоль) и 2-фторбензонитрила (57,4 мкл, 65,4 мг, 0,54 ммоль) в ТГФ (1,8 мл, 0,3 М) при к.т. добавляли 60% натрия гидрида (45,3 мг, 1,13 ммоль). После перемешивания в течение 5 минут реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., затем гасили насыщенным NH₄Cl(водн.), разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. И слой EtOAc промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали, затем концентрировали до масла. Сырое масло очищали, применяя силикагелевую хроматографию, элюируя 0-100% EtOAc-Гептан с получением U-1 в виде янтарного масла, 210 мг (89% выход).

ЖХ-МС-ESI(+): МН+=437,

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 8,48 (с, 1Н), 7,68 - 7,49 (м, 2Н), 7,19 - 6,98 (м, 2Н), 6,47 (д, J=13,2 Гц, 1Н), 5,45 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 5,41 (д, J=13,2 Гц, 1Н), 4,82 - 4,69 (м, 4Н), 3,86 (кв, J=6,8 Гц, 2Н), 2,70 (тд, J=6,1, 15,0 Гц, 1Н), 2,35 (с, 3Н), 2,13 (д, J=15,2 Гц, 1Н), 1,51 (с, 3Н), 1,32 (с, 3Н), 1,26 (т, J=7,0 Гц,

4Н).

Стадия 2: 2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)окси)бензонитрил (U-2).

Раствор U-1 (210 мг, 0,481 ммоль в уксусной кислоте (4,81 мл, 0,1 М) нагревали до 110°C в течение 19 ч. Реакционную смесь концентрировали до масла, затем очищали, применяя силикагелевую хроматографию, элюируя 0-100% EtOAc-Гептан с получением U-2 в виде темно-янтарного стекла, 166 мг (88% выход).

ЖХ-МС-ESI(+): МН+=391,

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 8,79 (с, 1Н), 7,69 (д, J=3,4 Гц, 1Н), 7,65 - 7,51 (м, 2Н), 7,13 (д, J=8,6 Гц, 1Н), 7,07 (т, J=7,6 Гц, 1Н), 6,66 (д, J=3,7 Гц, 1Н), 5,48 (дд, J=3,2, 6,8 Гц, 1Н), 5,01 (д, J=4,6 Гц, 1Н), 4,95 (дд, J=2,7, 6,1 Гц, 1Н), 4,86 (д, J=5,9 Гц, 1Н), 3,06 (тд, J=7,6, 14,7 Гц, 1Н), 2,74 (с, 3Н), 2,57 (д, J=14,9 Гц, 1Н), 1,62 (с, 4Н), 1,34 (с, 4Н).

Стадия 3. Синтез (2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)окси)фенил)метанамина (U-3).

В смесь из U-2 (139 мг, 0,356 ммоль) в этаноле (7,12 мл, 0,05 М) добавляли 28% NH₄OH (3 мл) и никель Реннея (70 мг, 1,2 ммоль). Смесь гидрогенизировали при 50 фунтов на квадратный дюйм в автоклаве из нержавеющей стали в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, затем фильтрат концентрировали до масла и очищали, применяя силикагелевую хроматографию, элюируя с 0-100% MeOH в EtOAc с получением U-3 в виде бесцветного масла, 81 мг (58% выход).

ЖХ-МС-APCI(+): МН+=395,

¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.ч. 8,64 (с, 1Н), 7,62 (д, J=3,7 Гц, 1Н), 7,34 - 7,23 (м, 2Н), 7,12 (д, J=8,6 Гц, 1Н), 6,96 (т, J=7,5 Гц, 1Н), 6,75 (д, J=3,7 Гц, 1Н), 5,28 (дт, J=3,5, 7,0 Гц, 1Н), 5,19 (дд, J=3,4, 6,4 Гц, 1Н), 4,94 (д, J=6,4 Гц, 1Н), 4,87 (т, J=5,9 Гц, 1Н), 3,72 (ш с, 2Н), 2,95 (тд, J=7,0, 14,1 Гц, 1Н), 2,73 (с, 3Н), 2,65 - 2,54 (м, 1Н), 1,60 (с, 3Н), 1,35 (с, 3Н).

Стадия 4. Синтез трет-бутил (2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентил)окси)бензил)карбамата (U-4) и трет-бутил (2-(((1R,2R,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентил)окси)бензил)карбамата (U-5).

Раствор U-3 (81 мг, 0,21 ммоль) в 50% ТФУ (водн.) (600 мкл) перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь затем концентрировали до масла. Смесь из сырого масла и Вос₂O (30,8 мг, 1,41 ммоль) в ДХМ 30,8 мг, 0,141 ммоль) перемешивали при к.т. в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали, затем очищали, применяя силикагелевую хроматографию, элюируя с от 40 до 100% EtOAc в гептане, затем 0-20% MeOH в EtOAc с получением рацемической смеси из U-4 и U-5 в виде бесцветного масла, 73 мг. Энантиомеры разделяли, применяя хиральную SFC (Chiralpak IC-3 4,6 × 100 мм 3 мкм колонка, 30% MeOH @ 120 бар, 4 мл/мин) с получением U-4 (25,4 мг, 40% выход) и U-5 (24,4 мг, 38% выход) в виде белых твердых веществ.

U-4: ЖХ-МС-ESI(+): МН+=455,

¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.ч. 8,52 (с, 1Н), 7,51 (ш с, 1Н), 7,23 - 7,09 (м, 2Н), 6,92 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 6,84 (т, J=7,5 Гц, 1Н), 6,64 (д, J=3,7 Гц, 1Н), 5,15 (кв, J=8,6 Гц, 1Н), 4,67 - 4,58 (м, 2Н), 4,34 - 4,15 (м, 2Н), 4,11 (д, J=4,4 Гц, 1Н), 2,90 (ддд, J=7,3, 9,4, 14,5 Гц, 1Н), 2,61 (с, 3Н), 2,24 - 2,08 (м, 1Н), 1,33 (с, 9Н). [α]_D22= +61,3° (с=0,1, MeOH).

U-5: ЖХ-МС-ESI(+): МН+=455,

¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.ч. 8,62 (с, 1Н), 7,61 (ш с, 1Н), 7,33 - 7,17 (м, 2Н), 7,02 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 6,94 (т, J=7,3 Гц, 1Н), 6,74 (д, J=3,7 Гц, 1Н), 5,25 (кв, J=9,0 Гц, 1Н), 4,74 (д, J=7,1 Гц, 2Н), 4,43 - 4,25 (м, 2Н), 4,21 (д, J=4,4 Гц, 1Н), 3,00 (ддд, J=7,3, 9,5, 14,7 Гц, 1Н), 2,71 (с, 3Н), 2,38 - 2,12 (м, 1Н), 1,43 (с, 9Н). [α]_D22= -86,1° (с=0,1, MeOH).

Стадия 5. Синтез (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(аминометил)фенокси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол (U-6).

Смесь из U-4 (24 мг, 0,053 ммоль) и трифторуксусной кислоты (120 мг, 1,06 ммоль) в ДХМ (0,176 мл, 0,3 М) перемешивали при к.т. в течение 3 ч, затем концентрировали до масла и очищали, применяя SFC (ZymorSpher Pyridine Diol 150 × 21,2 мм колонка с 20-40% MeOH @ 5%/мин., 100 бар, 60 мл/мин) с получением U-6 в виде белого твердого вещества, 6,54 мг (35% выход).

ЖХ-МС-APCI(+): МН+=355,

¹Н ЯМР (700 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 8,62 (с, 1Н), 7,66 (д, J=2,2 Гц, 1Н), 7,37 (д, J=7,0 Гц, 1Н), 7,28 (т, J=7,5 Гц, 1Н), 7,07 (д, J=7,9 Гц, 1Н), 6,96 (т, J=7,0 Гц, 1Н), 6,72 (д, J=2,6 Гц, 1Н), 5,12 (кв, J=8,8 Гц, 1Н), 4,61 (д, J=3,1 Гц, 1Н), 4,06 (ш с, 1Н), 2,94 - 2,75 (м, 1Н), 2,64 (с, 3Н), 2,03 (т, J=9,7 Гц, 1Н).

Стадия 6. Синтез (1R,2R,3R,5S)-3-(2-(аминометил)фенокси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (U-7).

U-7 получали способом, аналогичным U-6, исходя из U-5, с получением белого твердого вещества, 9 мг (50% выход).

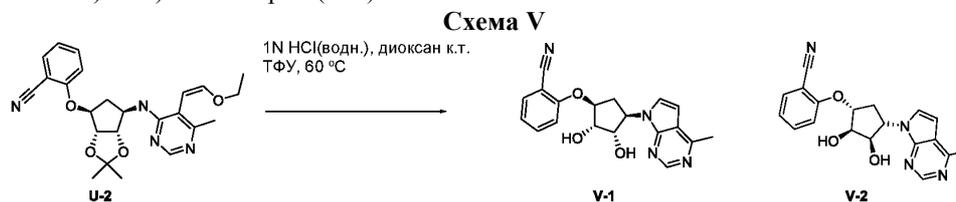
ЖХ-МС-APCI(+): МН+=355,

¹Н ЯМР (700 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 8,63 (с, 1Н), 7,66 (д, J=3,5 Гц, 1Н), 7,39 (д, J=7,5 Гц, 1Н), 7,36 (т,

$J=7,7$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,00 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,72 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 5,19 - 5,04 (м, 2H), 4,63 (д, $J=4,4$ Гц, 2H), 4,08 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,06 (с, 2H), 2,87 (тд, $J=8,3, 14,2$ Гц, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,06 (ддд, $J=4,0, 9,5, 13,9$ Гц, 1H).

Пример 64 (схема V) - 2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентил)окси)бензонитрил (V-1).

Пример 65 (схема V) - 2-(((1R,2R,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентил)окси)бензонитрил (V-2).



Стадия 1. Синтез 2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентил)окси)бензонитрила (V-1) и 2-(((1R,2R,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентил)окси)бензонитрила (V-2).

V-1 (9,5 мг, 47% выход) и V-2 (9,4 мг, 47% выход) получали из U-2 способом, аналогичным стадии 5 в схеме U.

V-1: ЖХ-МС-ESI(+): $MH^+=351$,

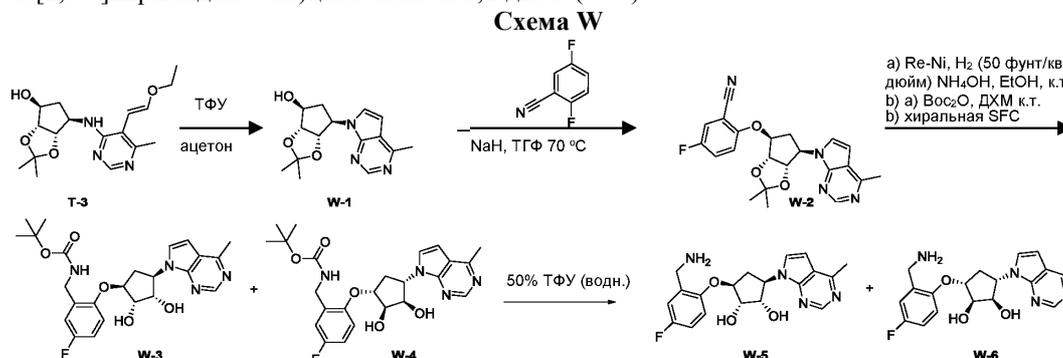
1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.ч. 8,68 (ш с, 1H), 7,75 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 7,71 - 7,60 (м, 2H), 7,30 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,12 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,82 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 5,36 (кв, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,89 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 4,71 (дд, $J=4,6, 8,3$ Гц, 1H), 4,23 (д, $J=4,2$ Гц, 1H), 3,16 - 3,01 (м, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,18 (ддд, $J=2,4, 7,6, 14,7$ Гц, 1H).

V-2: ЖХ-МС-ESI(+): $MH^+=351$,

1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.ч. 8,73 (ш с, 1H), 7,79 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 7,72 - 7,61 (м, 1H), 7,31 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,12 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 5,43 - 5,31 (м, 1H), 4,90 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,72 (дд, $J=4,6, 8,6$ Гц, 1H), 4,23 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 3,16 - 3,01 (м, 1H), 2,77 (с, 2H), 2,19 (ддд, $J=2,3, 7,6, 14,8$ Гц, 1H).

Пример 66 (схема W) - (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(аминометил)-4-фторфенокси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол (W-5).

Пример 67 (схема W) - (1R,2R,3R,5S)-3-(2-(аминометил)-4-фторфенокси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол (W-6).



Стадия 1. Синтез (3aR,4S,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ола (W-1).

Смесь из T-3 (111 мг, 0,331 ммоль) и трифторуксусной кислоты (127 мкл, 1,65 ммоль) в ацетоне (3,31 мл, 0,1 М) нагревали до 60°C в течение 43 ч. Реакционную смесь концентрировали до масла, затем растворяли в EtOAc. Слой EtOAc промывали насыщенным $NaHCO_3$ (водн.), насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до масла. Сырую смесь очищали, применяя силикагелевую хроматографию, элюируя градиентом от 0 до 100% EtOAc в гептане с получением W-1 в виде белого твердого вещества, 76 мг (79% выход, 80% чистота).

Стадия 1. Синтез 2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)окси)-5-фторбензонитрила (W-2).

В смесь из W-1 (67,1 мг, 0,2 ммоль) и 2,5-дифторбензонитрила (55,0 мг, 0,395 ммоль, 55,0 мкл) в ТГФ (1,01 мл, $c=0,3$ М) при к.т. добавляли 60% натрия гидрид (24,3 мг, 0,608 ммоль). После перемешивания в течение 3 минут, реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 6 ч, затем гасили насыщенным NH_4Cl (водн.) затем разбавляли EtOAc и водой. Слой EtOAc промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 фильтровали, потом концентрировали до масла. Масло очищали, применяя силикагелевую хроматографию, элюируя 0-100% EtOAc в гептане с получением W-2 в виде белой пены, 101 мг (81% выход).

ЖХ-МС-ESI(+): МН+=409,

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,34 (с, 3Н), 1,61 (с, 3Н), 2,59 (д, J=15,41 Гц, 1Н), 2,78 (с, 3Н), 3,05 (дт, J=15,16, 7,34 Гц, 1Н), 4,84 (д, J=6,36 Гц, 1Н), 4,86 - 4,92 (м, 1Н), 5,04 (д, J=4,40 Гц, 1Н), 5,35 - 5,53 (м, 1Н), 6,68 (д, J=3,18 Гц, 1Н), 7,11 (дд, J=9,78, 3,67 Гц, 1Н), 7,32 (д, J=7,58 Гц, 2Н), 7,66 (ш с, 1Н), 8,80 (с, 1Н).

Стадия 2. Синтез трет-бутил (2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентил)окси)-5-фторбензил)карбамата (W-3) и трет-бутил (2-(((1R,2R,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентил)окси)-5-фторбензил)карбамата (W-4).

В смесь из W-2 (101 мг, 0,247 ммоль) в этаноле (7,0 мл) добавляли 28% аммония гидроксид (3,0 мл) и никель Реннея (70 мг, 1,2 ммоль). Смесь гидрогенизировали при 50 фунтов на квадратный дюйм в автоклаве из нержавеющей стали в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, затем концентрировали до пены.

В данный сырой амин добавляли вос-ангидрид (54 мг, 0,247 ммоль) в ДХМ (3 мл, 0,3 М) и перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Данную концентрированную пену очищали, применяя силикагелевую хроматографию с получением рацемической смеси из W-3 и W-4 в виде бесцветного масла, 104 мг 982% выход). Энантиомеры разделяли, применяя хиральную SFC (Chiralpak AS-3 4,6 × 100 мм 3 мкм колонка, 8% MeOH + 10 mM NH₃ @ 120 бар, 4 мл/мин) с получением W-3 (34,2 мг, 27% выход) и W-4 (35,9 мг, 28% выход) в виде белых твердых веществ.

W-3: ЖХ-МС-ESI(+): МН+=513,

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 8,86 - 8,76 (м, 1Н), 7,45 (ш с, 1Н), 7,02 (д, J=8,6 Гц, 1Н), 6,95 (д, J=5,1 Гц, 2Н), 6,67 (д, J=3,2 Гц, 1Н), 5,35 (ш с, 1Н), 5,07 (д, J=3,7 Гц, 1Н), 4,89 - 4,71 (м, 3Н), 4,21 (ш с, 1Н), 2,98 (тд, J=7,2, 14,7 Гц, 1Н), 2,81 (с, 3Н), 2,54 (д, J=15,2 Гц, 1Н), 1,61 (с, 3Н), 1,50 - 1,38 (м, 10Н), 1,34 (с, 3Н), [α]_D22=+28,2° (с=0,1, MeOH)

W-4: ЖХ-МС-ESI(+): МН+=513 ~80% чистота.

Стадия 3. Синтез (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(аминометил)-4-фторфенокси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола. (W-5).

Смесь из W-3 (34 мг, 0,066 ммоль) в смеси из 50% ТФУ (водн.) (0,4 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч, затем концентрировали и очищали, применяя SFC (ZymorSpher Pyridine Diol 150 × 21,2 мм колонка с 20-40% MeOH @ 5%/мин., 100 бар, 60 мл/мин) с получением W-5 в виде белого твердого вещества, 16,5 мг (67% выход).

ЖХ-МС-ESI(+): МН+=373,

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 8,63 (с, 1Н), 7,65 (д, J=3,7 Гц, 1Н), 7,28 (дд, J=2,6, 9,2 Гц, 1Н), 7,21 - 7,03 (м, 2Н), 6,72 (д, J=3,4 Гц, 1Н), 5,19 - 4,98 (м, 2Н), 4,69 - 4,48 (м, 2Н), 4,06 (д, J=4,6 Гц, 1Н), 4,00 (с, 2Н), 2,95 - 2,76 (м, 1Н), 2,64 (с, 3Н), 2,04 (ддд, J=4,0, 9,5, 13,8 Гц, 1Н).

Стадия 4. Синтез (1R,2R,3R,5S)-3-(2-(аминометил)-4-фторфенокси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (W-6).

W-6 получали из W-4 способом, аналогичным стадии 3 в схеме W с получением белого твердого вещества, 17,2 мг (70% выход).

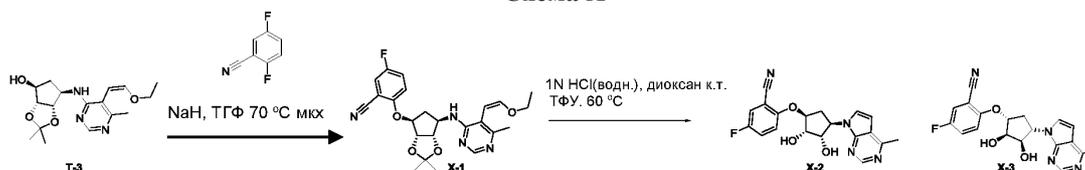
ЖХ-МС-ESI(+): МН+=373,

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 8,63 (с, 1Н), 7,65 (д, J=3,7 Гц, 1Н), 7,28 (дд, J=2,6, 9,2 Гц, 1Н), 7,21 - 7,07 (м, 2Н), 6,72 (д, J=3,4 Гц, 1Н), 5,18 - 5,02 (м, 2Н), 4,69 - 4,54 (м, 2Н), 4,06 (д, J=4,6 Гц, 1Н), 4,01 (с, 2Н), 2,94 - 2,74 (м, 1Н), 2,64 (с, 3Н), 2,04 (ддд, J=4,2, 9,5, 13,7 Гц, 1Н).

Пример 68 (схема X) - 2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентил)окси)-5-фторбензонитрил (X-2).

Пример 69 (схема X) - 2-(((1R,2R,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентил)окси)-5-фторбензонитрил (X-3).

Схема X



Стадия 1. Синтез 2-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-(((5-Z)-2-этоксивинил)-6-метилпиримидин-4-ил)амино)-2,2-диметилтетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)окси)-5-фторбензонитрила (X-1).

В смесь из T-3 (67,1 мг, 0,2 ммоль) и О-фторбензонитрила (25,5 мкл, 0,240 ммоль) в ТГФ (0,67 мл, 0,3 М) при к.т. добавляли 60% натрия гидрид (16,8 мг, 0,42 ммоль). Смесь затем нагревали до 70°C в микроволновом реакторе в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным NH₄Cl (водн.) затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. EtOAc промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до масла затем очищали, применяя силикагелевую хрома-

тографию, элюируя 0-100% EtOAc/Гептан с получением X-1 в виде янтарного масла, 58 мг (64% выход).

ЖХ-МС-ESI(+): МН+=455,

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 8,47 (с, 1H), 7,35 - 7,28 (м, 2H), 7,16 - 7,06 (м, 1H), 6,47 (д, J=13,2 Гц, 1H), 5,43 (д, J=7,3 Гц, 1H), 5,39 (д, J=13,2 Гц, 1H), 4,81 - 4,65 (м, 4H), 3,87 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 2,69 (тд, J=6,1, 14,9 Гц, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,11 (д, J=14,9 Гц, 1H), 1,50 (с, 3H), 1,31 (с, 2H), 1,27 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез 2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентил)окси)-5-фторбензонитрила (X-2) и 2-(((1R,2R,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентил)окси)-5-фторбензонитрила (X-3).

Смесь из X-1 (58 мг, 0,13 ммоль) и 1N HCl (водн.) (255 мкл, 0,255 ммоль) в 1,4-диоксане (0,382 мл, 0,15 M) перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Добавляли трифторуксусную кислоту (200 мкл), и смесь перемешивали при к.т. в течение 48 ч, затем нагревали до 60°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали до масла, затем распределяли между EtOAc и водой. Добавляли насыщенный NaHCO₃ (водн.), и слой EtOAc промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, потом концентрировали до белого твердого вещества, 44 мг. Энантиомеры разделяли, применяя хиральную SFC (Lux Cellulose-2 4,6 × 100 мм 3 мкм колонка, 30% MeOH @ 120 бар, 4 мл/мин) с получением X-2 (17 мг, 36% выход) и X-3 (16,2 мг, 35% выход) в виде белых твердых веществ.

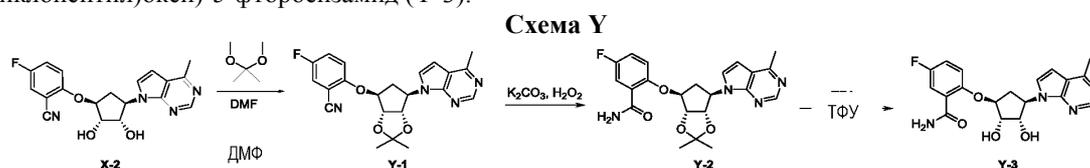
X-2: ЖХ-МС-ESI(+): МН+=369,

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 8,64 (с, 1H), 7,79 (дд, J=3,1, 8,2 Гц, 1H), 7,70 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,65 - 7,51 (м, 2H), 7,40 (дд, J=4,2, 9,3 Гц, 1H), 6,76 (д, J=3,4 Гц, 1H), 5,41 (ш с, 1H), 5,15 (кв, J=8,9 Гц, 1H), 4,77 (ш с, 1H), 4,53 (ш с, 1H), 4,05 (ш с, 1H), 2,97 - 2,75 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,11 - 1,93 (м, 1H), [α]_D22= +47,3° (с=0,1, MeOH).

X-3: ЖХ-МС-ESI(+): МН+=369,

¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.ч. 7,72 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=2,9, 7,6 Гц, 1H), 7,47 - 7,38 (м, 1H), 7,32 (дд, J=4,0, 9,2 Гц, 1H), 6,80 (д, J=3,4 Гц, 1H), 5,33 (кв, J=8,6 Гц, 1H), 4,85 (ш с, 1H), 4,71 (дд, J=4,8, 8,2 Гц, 1H), 4,22 (д, J=3,9 Гц, 1H), 3,12 - 2,97 (м, 1H), 2,74 (ш с, 3H), 2,26 - 2,12 (м, 1H), [α]_D22= -53,5° (с=0,1, MeOH).

Пример 70 (схема Y) - 2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентил)окси)-5-фторбензамид (Y-3).



Стадия 1 - синтез 2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)окси)-5-фторбензонитрила (Y-1).

В суспензию X-2 (4 г, 9,8 ммоль) в диметоксипропане (60 мл)/DMF (20 мл) добавляли TsOH·H₂O (2990 мг, 15,75 ммоль) при к.т. (20°C). Полученный в результате раствор перемешивали при к.т. (20°C) в течение 24 ч. Смесь очищали, непосредственно применяя силикагелевую хроматографию, элюировали EtOAc в петролейном эфире от 0 до 100%, получая Y-1 (2,2 г, 55%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС 409 [M+1].

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,77 (с, 1H), 7,60 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,33 - 7,25 (м, 2H), 7,15 - 7,06 (м, 1H), 6,63 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,44 (дд, J=2,5, 5,0, 7,8 Гц, 1H), 5,02 (дд, J=2,3, 6,0 Гц, 1H), 4,90 - 4,85 (м, 1H), 4,82 (д, J=6,3 Гц, 1H), 3,04 (дд, J=6,8, 8,0, 15,1 Гц, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,63 - 2,53 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,33 (с, 3H).

Стадия 2 - синтез 2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)окси)-5-фторбензамида (Y-2).

В раствор Y-1 (50 мг, 0,12 ммоль) в DMSO (0,25 мл) добавляли K₂CO₃ (20 мг, 0,15 ммоль), с последующим добавлением по каплям H₂O₂ (0,25 мл) в льде-воде, затем реакционная смесь может быть нагретой до комнатной температуры в течение 2 ч, при этом наблюдалось выделение газа. В реакционную смесь добавляли воду и экстрагировали EtOAc два раза. Органический слой сушили над натрия сульфатом, фильтровали, и остаток очищали, применяя препаративную ТСХ с получением Y-2 (36 мг, 69%), и использовали, как есть, на следующей стадии.

Стадия 3 - синтез 2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентил)окси)-5-фторбензамида (Y-3).

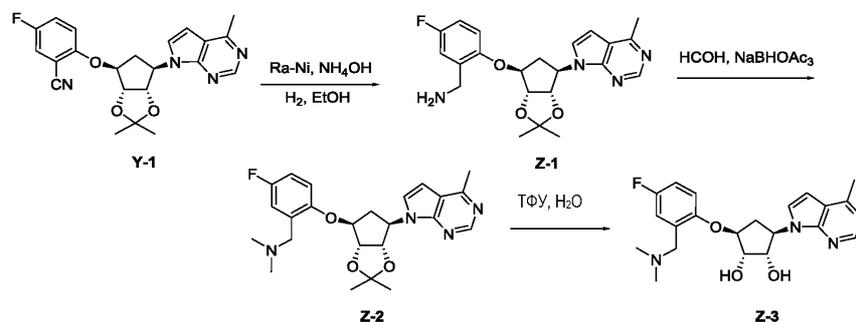
В суспензию Y-2 (42 мг, 0,1 ммоль) в H₂O (0,3 мл) по каплям добавляли TFA (0,3 мл) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 16 ч. Реакционную смесь затем регулировали до pH 7 20% K₂CO₃, при этом образовывалось твердое вещество, затем фильтровали, и промывали водой и MTBE. Твердое вещество сушили с получением Y-3 (32 мг, 84%). ЖХ-МС 387 [M+1].

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ м.ч. 8,63 (с, 1H), 7,62-7,65 (м, 1H), 7,60 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,24-7,30

(м, 2H), 6,75 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,16 (кв, J=8,8 Гц, 1H), 4,82-4,87 (м, 2H), 4,27 (д, J=4,8 Гц, 1H), 3,02 (ддд, J=14,6, 9,6, 7,4 Гц, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,42 м.ч. (ддд, J=13,7, 9,2, 4,3 Гц, 1H).

Пример 71 (схема Z) - (1S,2S,3S,5R)-3-(2-((диметиламино)метил)-4-фторфенокси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол (8).

Схема Z



Стадия 1 - синтез (2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)окси)-5-фторфенил)метанамина (Z-1).

Смесь из Y-1 (500 мг, 1,22 ммоль) и Ra-Ni (100 мг) в EtOH (30 мл)/NH₃·H₂O (3 мл) дегазировали H₂ четыре раза. Смесь перемешивали при к.т. (20°C) в атмосфере баллонного H₂ в течение 20 ч, затем давали постоять при к.т. в течение 20 ч. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме, получая Z-1 (510 мг, >99%) в виде светло-желтой смолы. ЖХ-МС [M+1] 413.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,79 (с, 1H), 7,37 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,05 (дд, J=2,4, 8,7 Гц, 1H), 6,99 - 6,88 (м, 2H), 6,58 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,33 (ддд, J=2,6, 5,5, 8,0 Гц, 1H), 5,05 (дд, J=2,9, 6,1 Гц, 1H), 4,88 - 4,80 (м, 1H), 4,80 - 4,75 (м, 1H), 3,76 (ш с, 2H), 3,06 - 2,89 (м, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,62 - 2,47 (м, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,34 (с, 3H).

Стадия 2 - синтез 1-(2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)окси)-5-фторфенил)-N,N-диметилметанамина (Z-2).

Смесь из Z-1 (100 мг, 0,24 ммоль), 37% CH₂O (59 мг, 0,73 ммоль) и NaBH(OAc)₃ (206 мг, 0,970 ммоль) в ТГФ (2 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь выливали в NaHCO₃ водн. (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Экстракт промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, получая Z-2 (100 мг, 94%) в виде бесцветной смолы. ЖХ-МС 441 [M+1].

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,79 (с, 1H), 7,49 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,14 - 7,08 (м, 1H), 7,01 - 6,86 (м, 2H), 6,55 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,37 (т, J=2,8 Гц, 1H), 5,02 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,83 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,77 (дд, J=3,3, 5,8 Гц, 1H), 3,33 (с, 2H), 2,97 (д, J=8,0 Гц, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,54 (д, J=13,8 Гц, 1H), 2,23 (с, 6H), 1,60 (с, 3H), 1,33 (с, 3H).

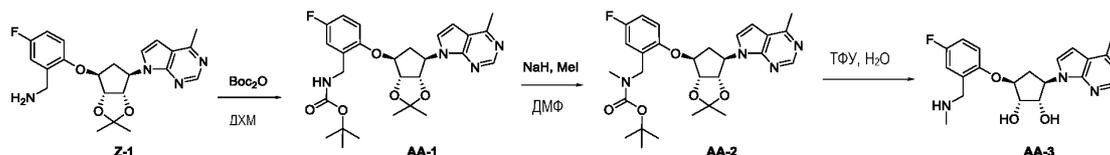
Стадия 3 - синтез (1S,2S,3S,5R)-3-(2-((диметиламино)метил)-4-фторфенокси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол (Z-3).

В ТФУ/Н₂O (1 мл/2 мл) добавляли Z-2 (100 мг, 0,23 ммоль) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь выливали в 20% K₂CO₃ (10 мл). Смесь промывали насыщенным NaCl и экстрагировали EtOAc/ТГФ (20 мл/20 мл) дважды. Экстракт промывали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в CH₃CN/Н₂O (10 мл/50 мл) и лиофилизировали, получая Z-3 (70 мг, 77%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС 404 [M+1].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 8,61 (с, 1H), 7,69 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,05 (д, J=5,5 Гц, 2H), 6,72 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,36 (ш с, 1H), 5,16 - 5,09 (м, 2H), 4,60 - 4,49 (м, 2H), 4,01 (д, J=3,3 Гц, 1H), 3,57 - 3,48 (м, 1H), 3,44 (ш с, 1H), 2,90 - 2,78 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,23 (с, 6H), 1,96 - 1,86 (м, 1H).

Пример 72 (схема AA) - (1S,2S,3S,5R)-3-(4-фтор-2-((метиламино)метил)фенокси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол (11).

Схема AA



Стадия 1 - синтез трет-бутил (2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)окси)-5-фторбенюил)карбамата (AA-1).

В раствор Z-1 (140 мг, 0,34 ммоль) и Et₃N (34 мг, 0,34 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли Boc₂O (74 мг, 0,34 ммоль) при к.т. (20°C). Смесь перемешивали при к.т. (20°C) в течение 1 ч. Смесь очищали, применяя силикагелевую хроматографию, элюировали EtOAc в петролейном эфире от 0 до 100%, получая AA-1 (140 мг, 81%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС 513 [M+1].

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,78 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,00 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,93 (д, J=5,2 Гц, 2H), 6,58 (д, J=3,6 Гц, 1H), 5,30-5,28 (м, 1H), 5,06-5,05 (м, 1H), 4,81 (д, J=6 Гц, 2H), 4,76-4,75 (м, 1H), 4,18 (д, J=3,2 Гц, 1H), 2,98-2,90 (м, 1H), 2,71 (с, 3H), 2,54-2,50 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,44 (с, 9H), 1,24 (с, 3H).

Стадия 2 - синтез трет-бутил (2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)окси)-5-фторбензил(метил)карбамата (AA-2).

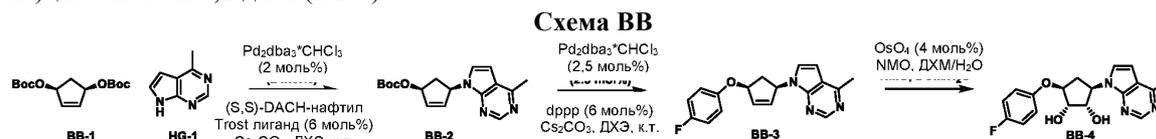
В раствор AA-1 (140 мг, 0,27 ммоль) в сухом ДМФ (3 мл) добавляли 60% NaN (16,4 мг, 0,41 ммоль) при к.т. (0°C). Смесь перемешивали при к.т. (20°C) в течение 1 ч, CH₃I (56 мг, 0,4 ммоль) добавляли в смесь и перемешивали при к.т. (20°C) в течение 20 ч. Смесь выливали в NH₄Cl водн. (10 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл × 3). Экстракт промывали насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, получая сырое соединение (200 мг) в виде коричневого масла, которое очищали, применяя силикагелевую хроматографию, элюировали EtOAc в петролейном эфире от 0 до 100%, получая AA-2 (100 мг, 70%) в виде бесцветной смолы. ЖХ-МС 527 [M+1].

Стадия 3 - синтез (1S,2S,3S,5R)-3-(4-фтор-2-((метиламино)метил)фенокси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (AA-3).

В ТФУ/Н₂O (1 мл/2 мл) добавляли AA-2 (89 мг, 0,169 ммоль) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, затем выливали в 20% K₂CO₃ водн. (5 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Экстракт промывали насыщенным солевым раствором (10 мл × 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в CH₃CN/Н₂O (4 мл/10 мл) и лиофилизировали, получая AA-3 (55 мг, 84%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС 387 [M+1].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 8,62 (с, 1H), 7,67 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,23 - 7,14 (м, 1H), 7,08 - 6,98 (м, 2H), 6,73 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,12 (кв, J=9,1 Гц, 2H), 4,57 (ш с, 2H), 4,02 (д, J=4,8 Гц, 1H), 3,71 (с, 2H), 2,92 - 2,77 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,03 - 1,93 (м, 1H).

Пример 73 (схема ВВ) - (1S,2S,3S,5R)-3-(4-фторфенокси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол (ВВ-4).



Стадия 1. Синтез трет-бутил-((1S,4R)-4-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)-карбоната (ВВ-2).

Емкость А: В высушенную в сушильном шкафу реакционную емкость, оснащенную магнитной мешалкой и охлажденную под струей аргона, добавляли аддукт три(бензилиденацетон)дипалладия (0) хлороформ (78,7 мг, 0,0760 ммоль) и (S,S)-DACH-нафтил Trost лиганд (MFCD02684552) (180 мг, 0,228 ммоль). Емкость вакуумированно продували аргоном под динамичным вакуумом и добавляли ДХЭ (7,5 мл), который барботировали аргоном в течение 30 мин. Раствор перемешивали в течение 30 мин при к.т., в результате чего был получен ярко-оранжевый раствор легируемого катализатора. На данной стадии получали емкость В.

Емкость В: высушенную в сушильном шкафу реакционную емкость, оснащенную магнитной мешалкой и охлажденную под струей аргона, добавляли 4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (НГ-1) (506 мг, 3,8 ммоль), ди-трет-бутил-((1R,3S)-циклопент-4-ен-1,3-диил)-бис(карбоната) (ВВ-1) (получали, как описано в J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 6054-6055) (1,37 г, 4,56 ммоль), и цезия карбонат (1,36 г, 4,18 ммоль). Емкость вакуумированно продували аргоном под динамичным вакуумом и добавляли ДХЭ (7,5 мл), который барботировали аргоном в течение 30 мин, с последующим добавлением содержимого емкости А с использованием герметичного шприца. Реакционную смесь перемешивали под аргоном при к.т. в течение 48 ч. Реакционную смесь переносили в делительную лейку с ДХМ. Раствор промывали 2 порциями воды и 1 порцией насыщенного солевого раствора. Небольшое количество 1M HCl использовали для того, чтобы рассеять эмульсию при последнем промывании. Органические фазы сушили (MgSO₄), фильтровали, и концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали, применяя флеш-колоночную хроматографию (40 г SiO₂, Isco, 100% Гептан до 100% EtOAc, 20 мл фракции), получая соединение ВВ-2 (814 мг, 68%, >99% э.н.) в виде коричневой смолы, которая затвердевала при стоянии. ЖХ-МС [M+H] = 316 наблюдался; Хиральные ЖХ-МС (Chiralcel OJ-3 4,6 × 100 мм 3 мкм колонка, 4% MeOH+10 нМ NH₃ @ 120 бар, 4 мл/мин) пик 1 @ 0,63 мин, пик 2 @ 0,77 мин, наблюдался основной пик @ 0,65 мин, 99,8:0,2% по площади МС.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 8,78 (с, 1H), 7,32 - 7,22 (м, 1H), 6,60 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,35 - 6,23 (м, 1H), 6,10 (д, J=5,4 Гц, 1H), 6,00 (ш с, 1H), 5,66 - 5,57 (м, 1H), 3,21 - 3,07 (м, 1H), 2,75 (с, 3H), 1,89 (д, J=14,9 Гц, 1H), 1,57 - 1,46 (м, 9H).

Стадия 2. Синтез 7-((1R,4S)-4-(4-фторфенокси)циклопент-2-ен-1-ил)-4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (ВВ-3).

В сцинтилляционную емкость, оснащенную магнитной мешалкой, добавляли ВВ-2 (56,8 мг, 0,180

ммоль), 4-фторфенол (22,2 мг, 0,198 ммоль), дифенилфосфинопропан (dppp) (4,5 мг, 0,0108 ммоль), аддукт три(дибензилиденацетон)дипалладия (0) хлороформ (4,7 мг, 0,0045 ммоль), и цезия карбонат (64,6 мг, 0,198 ммоль). Емкость продували аргоном под динамичным вакуумом с последующим добавлением ДХЭ (0,9 мл), который барботировали аргоном в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали при к.т. под аргоном в течение 2,5 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и загружали непосредственно на предварительно запакованную силикагелевую колонку. Сырой остаток очищали, применяя флеш-колоночную хроматографию (12 г SiO₂, Isco, 100% Гептан до 100% EtOAc, 9 мл фракции), получая соединение ВВ-3 (38,8 мг, 70% выход) в виде бесцветной смолы. ЖХ-МС [M+H] = 310 наблюдался.

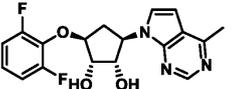
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 8,77 (с, 1H), 7,34 (д, J=3,55 Гц, 1H), 6,92-7,04 (м, 2H), 6,80-6,92 (м, 2H), 6,57 (д, J=3,55 Гц, 1H), 6,37 (д, J=5,38 Гц, 1H), 6,14 (д, J=4,03 Гц, 1H), 5,97-6,09 (м, 1H), 5,17-5,34 (м, 1H), 3,02-3,18 (м, 1H), 2,56-2,91 (м, 3H), 1,97 (тд, J=3,35, 14,70 Гц, 1H).

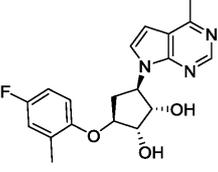
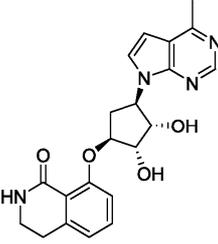
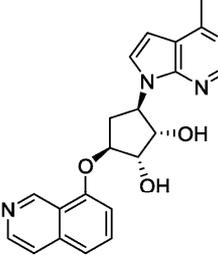
Стадия 3. Синтез (1S,2S,3S,5R)-3-(4-фторфенокси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (ВВ-4).

В скитилляционную емкость оснащенную магнитной мешалкой, содержащую ВВ-3 (38,8 мг, 0,125 ммоль), добавляли ДХМ (0,73 мл) и воду (0,03 мл). В раствор добавляли 4-метилморфолин-N-оксид (NMO) (44,1 мг, 0,376 ммоль) с последующим добавлением по каплям осмия тетраоксида (32 мкл, 0,005 ммоль) в виде 4 мас.% раствора в воде. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 8 ч. Реакционную смесь гасили 1M водн. NaHSO₃, перемешивали в течение 30 мин и переносили в делительную лейку с ДХМ. Раствор дополнительно разбавляли водой, и продукт экстрагировали 4 порциями 3:1 смеси из CHCl₃/i-PrOH. Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали, и концентрировали в вакууме, получая сырой продукт в виде белого твердого вещества. Сырой остаток очищали, применяя препаративную ВЭЖХ (Lux Cellulose-1 4,6×100 мм 3 мкм колонка, 15% MeOH @ 120 бар, 4 мл/мин), получая соединение ВВ-4 (30,4 мг, 71%, >99% д.н.) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H] = 344 наблюдался; [α]²²D = -36,0° (с=0,1, MeOH).

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.ч. 8,61 (с, 1H), 7,58 (д, J=3,67 Гц, 1H), 6,94-7,09 (м, 4H), 6,75 (д, J=3,67 Гц, 1H), 5,27 (кв, J=8,64 Гц, 1H), 4,58-4,68 (м, J=3,67 Гц, 2H), 4,17 (д, J=4,89 Гц, 1H), 2,96 (ддд, J=7,15, 9,32, 14,46 Гц, 1H), 2,71 (с, 3H), 2,09 (ддд, J=3,85, 8,53, 14,03 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, метанол-d₄) δ м.ч. = -125,65 (с, 1F).

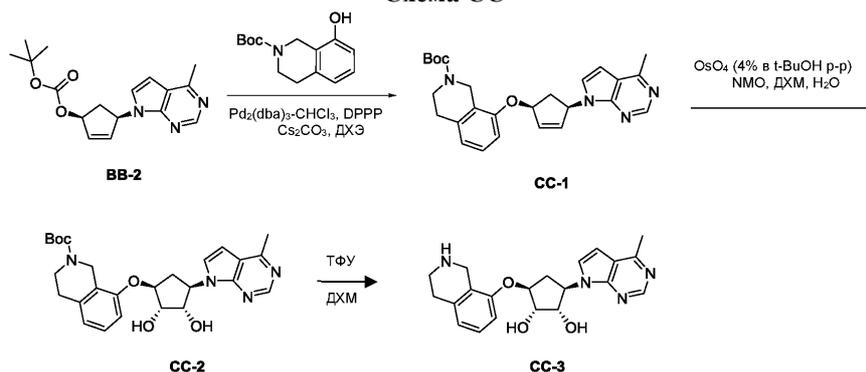
Примеры 74-77 получали, используя химические подходы, изображенные на схеме ВВ и используя соответствующий коммерческий фенольный реагент для стадии 2.

<p>Пример 74: 2,6-дифторфенол</p>		<p>362 ЖХ-МС [M+1]</p>	<p>(1S,2S,3S,5R)-3-(2,6-дифторфенокси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ м.ч. 8,64 (с, 1H), 7,70 (д, J=4,02 Гц, 1H), 7,18-7,02 (м, 3H), 6,82 (д, J=3,51 Гц, 1H), 5,39-5,31 (м, 1H), 4,75 (м, 1H), 4,68 (м, 1H), 4,23 (м, 1H), 3,03-2,94 (м, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,19 (дд, J=14,8, 5,3 Гц, 1H).</p>
----------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>Пример 75: 4-фтор-2-метилфенол</p>		<p>358 ЖХ-МС [M+1]</p>	<p>(1S,2S,3S,5R)-3-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол ¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ м.ч. 8,63 (с, 1Н), 7,59 (д, J=3,8 Гц, 1Н), 6,96 (тд, J=9,5, 4,0 Гц, 2Н), 6,85-6,91 (м, 1Н), 6,78 (д, J=3,5 Гц, 1Н), 5,29 (кв, J=8,8 Гц, 1Н), 4,64-4,73 (м, 2Н), 4,21 (д, J=4,5 Гц, 1Н), 3,01 (ддд, J=14,6, 9,5, 7,0 Гц, 1Н), 2,73 (с, 3Н), 2,31 (с, 3Н), 2,16 м.ч. (ддд, J=14,5, 8,5, 3,4 Гц, 1Н)</p>
<p>Пример 76 8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-1(2Н)-он</p>		<p>395 ЖХ-МС [M+1]</p>	<p>8-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентил)окси)-3,4-дигидроизохинолин-1(2Н)-он ¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ м.ч. 8,60 (с, 1Н), 7,97 (д, J=4,0 Гц, 1Н), 7,42 (т, J=8,0 Гц, 1Н), 7,08 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 6,91 (д, J=7,3 Гц, 1Н), 6,75 (д, J=3,8 Гц, 1Н), 5,47 - 5,33 (м, 1Н), 4,83 - 4,71 (м, 2Н), 4,24 (д, J=3,8 Гц, 1Н), 3,42 (т, J=6,5 Гц, 2Н), 3,06 - 2,98 (м, 1Н), 2,97 - 2,90 (м, 2Н), 2,71 (с, 3Н), 2,11 - 2,02 (м, 1Н)</p>
<p>Пример 77 изохинолин-8-ол</p>		<p>377 ЖХ-МС [M+1]</p>	<p>(1S,2S,3S,5R)-3-(изохинолин-8-илокси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 9,69 (ш с, 1Н), 8,62 (с, 1Н), 8,56 (ш д, J=4,5 Гц, 1Н), 7,83 (ш д, J=5,5 Гц, 1Н), 7,79 (д, J=3,5 Гц, 1Н), 7,72 (т, J=8,0 Гц, 1Н), 7,53 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,24 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 6,76 (д, J=3,5 Гц, 1Н), 5,50 (ш с, 1Н), 5,20 (кв, J=1,0 Гц, 2Н), 4,89 - 4,83 (м, 1Н), 4,72 - 4,66 (м, 1Н), 4,18 (ш д, J=4,3 Гц, 1Н), 3,02 - 2,91 (м, 1Н), 2,66 (с, 3Н), 2,24 - 2,14 (м, 1Н)</p>

Пример 78 (схема СС) - (1S,2S,3S,5R)-3-((6-хлор-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол (СС-3).

Схема СС



Стадия 1 - синтез трет-бутил 8-(((1S,4R)-4-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (CC-1).

Смесь из BB-2 (600 мг, 1,9 ммоль) и трет-бутил 8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (474 мг, 1,9 ммоль), Cs₂CO₃ (682 мг, 2,09 ммоль) и DPPP (47,1 мг, 0,11 ммоль) в ДХЭ (15 мл) барботировали N₂ в течение 40 мин. В смесь добавляли Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (49 мг, 0,048 ммоль) под N₂. Реакционную смесь барботировали N₂ в течение 5 мин, затем перемешивали при к.т. (20°C) в атмосфере N₂ в течение 40 мин. Смесь очищали сразу (раствор очищали непосредственно), применяя силикагелевую хроматографию, элюировали петролейным эфиром/EtOAc=8/1 до 1/1 затем ДХМ/MeOH=12/1, получая CC-1 (735 мг, 87%) в виде желтой смолы. ЖХ-МС [M+1] 447.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,77 (с, 1H), 7,33 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,13 (т, J=7,9 Гц, 1H), 6,79 - 6,72 (м, 2H), 6,62 - 6,52 (м, ш), 6,44 - 6,33 (м, 1H), 6,21 - 6,11 (м, 1H), 6,09 - 6,01 (м, 1H), 5,41 - 5,33 (м, 1H), 4,71 - 4,40 (м, 2H), 3,71 - 3,48 (м, 2H), 3,22 - 3,12 (м, 1H), 2,82 (ш с, 2H), 2,73 (с, 3H), 1,98 (д, J=15,1 Гц, 1H), 1,51 (с, 9H).

Стадия 2 - синтез трет-бутил 8-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентил)окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (CC-2).

В смесь из CC-1 (730 мг, 1,63 ммоль) в ДХМ (15 мл)/H₂O (0,5 мл) добавляли NMO (575 мг, 4,9 ммоль) и OsO₄ (4% в t-BuOH, 832 мг, 0,12 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. (25°C) в течение 3 ч. Na₂SO₃ (500 мг), и добавляли воду (20 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем смесь фильтровали. Фильтрат разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл × 2). Экстракт промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, и очищали, применяя силикагелевую хроматографию, элюировали MeOH в ДХМ от 0 до 10%, получая CC-2 (560 мг, 71%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 481.

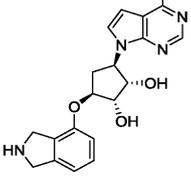
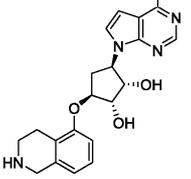
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,67 (с, 1H), 7,24 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,18 (т, J=7,9 Гц, 1H), 6,90 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,80 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,60 (д, J=3,3 Гц, 1H), 5,08 - 4,94 (м, 1H), 4,87 - 4,76 (м, 1H), 4,61 - 4,39 (м, 3H), 4,37 - 4,28 (м, 1H), 3,76 - 3,55 (м, 2H), 3,46 - 3,31 (м, 1H), 3,20 - 3,04 (м, 1H), 2,86 - 2,79 (м, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,48 - 2,30 (м, 1H), 1,48 (с, 9H).

Стадия 3 - синтез (1S,2S,3R,5S)-3-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диола (CC-3).

В раствор CC-2 (560 мг, 1,17 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли ТФУ (4,5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выпаривали и растворяли в воде (30 мл), и добавляли K₂CO₃ (1 г). Смесь разбавляли насыщенным солевым раствором (30 мл) и экстрагировали EtOAc/ТФУ (1/1, 30 мл × 3). Экстракт промывали насыщенным солевым раствором (30 мл × 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая CC-3 (400 мг, 90%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 381.

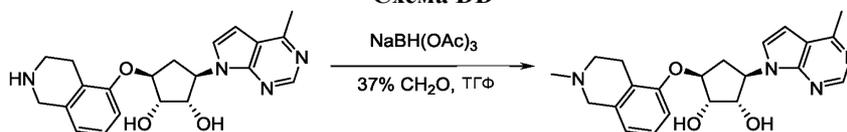
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 8,64 (с, 1H), 7,62 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,11 - 7,02 (м, 1H), 6,81 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,73 (д, J=3,5 Гц, 1H), 6,68 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,33 (ш с, 1H), 5,19 - 5,08 (м, 2H), 4,56 (ш с, 2H), 3,99 (ш с, 1H), 3,85 (с, 2H), 2,93 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,90 - 2,81 (м, 1H), 2,70 - 2,66 (м, 2H), 2,65 (с, 3H), 1,98 - 1,86 (м, 1H).

Примеры 79 и 80 получали, используя химические подходы, изображенные на схеме СС, и используя соответствующий коммерческий NBoc-защищенный фенольный реагент для стадии 1.

<p>Пример 79</p> <p>трет-бутил 4-гидроксиизоиндолин-2-карбоксилат</p>		<p>367 ЖХ-МС [M+1]</p>	<p>(1S,2S,3S,5R)-3-(2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-илокси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ м.ч. 8,63 (с, 1H), 8,43 - 8,33 (м, 1H), 7,59 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,45 - 7,36 (м, 1H), 7,13 - 7,08 (м, 1H), 7,07 - 7,01 (м, 1H), 6,77 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,28 - 5,19 (м, 1H), 4,82 - 4,78 (м, 1H), 4,76 - 4,71 (м, 1H), 4,67 (д, J=4,8 Гц, 4H), 4,24 (д, J=3,8 Гц, 1H), 3,08 - 2,94 (м, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,28 - 2,15 (м, 1H)</p>
<p>Пример 80</p> <p>трет-бутил 5-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат</p>		<p>381 ЖХ-МС [M+1]</p>	<p>(1S,2S,3R,5S)-3-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)окси)циклопентан-1,2-диол ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 8,64 (с, 1H), 7,64 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,26 - 7,18</p>
			<p>(м, 1H), 6,99 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,82 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,73 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,40 (ш с, 1H), 5,19 - 5,08 (м, 2H), 4,66 - 4,54 (м, 2H), 4,22 (с, 2H), 4,02 (ш с, 1H), 2,96 - 2,83 (м, 3H), 2,65 (с, 3H), 2,01 - 1,90 (м, 1H)</p>

Пример 81 (схема DD) - (1S,2S,3R,5S)-3-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)окси]циклопентан-1,2-диол (DD-1).

Схема DD



Пример 80

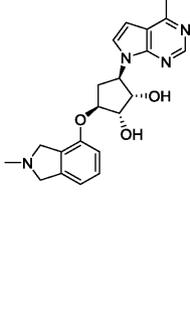
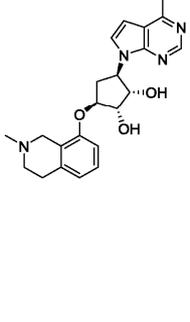
DD-1

Стадия 1. Синтез (1S,2S,3R,5S)-3-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)окси]циклопентан-1,2-диола (DD-1).

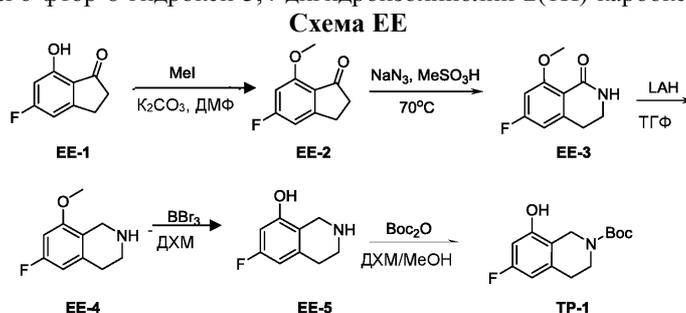
Смесь из соединения Пример 80 (42 мг, 0,11 ммоль), 37% CH₂O (26,9 мг, 0,331 ммоль) и NaBH(OAc)₃ (93,6 мг, 0,442 ммоль) в ТГФ (1,2 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь выливали в NaHCO₃ водн. (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл × 4). Экстракт сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, получая остаток (50 мг) в виде белого твердого вещества, которое очищали, применяя препаративную ТСХ (ДХМ:MeOH=10:1 с NH₃·H₂O) с получением DD-1 (35 мг, 80%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС 395 [M+1].

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 8,63 (с, 1H), 7,63 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,16 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,75 - 6,69 (м, 2H), 5,36 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,18 - 5,09 (м, 2H), 4,64 - 4,54 (м, 2H), 4,02 (ш с, 1H), 3,83 (ш с, 2H), 2,99 (ш с, 2H), 2,92 - 2,82 (м, 3H), 2,65 (с, 3H), 2,58 (ш с, 3H), 1,95 (дд, J=3,8, 9,5, 13,8 Гц, 1H).

Пример 82 и 83 получали способом, аналогичным примерам 79 и 78 соответственно

Пример 82		381 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-[(2-метил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил)окси]-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.ч. 8,62 (с, 1H), 7,56 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,21 (т, J=7,9 Гц, 1H), 6,89 (дд, J=7,8, 14,1 Гц, 2H), 6,77 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,29 (кв, J=8,7 Гц, 1H), 4,73 (ддд, J=1,8, 3,5, 7,0 Гц, 1H), 4,65 (дд, J=4,8, 8,8 Гц, 1H), 4,18 (д, J=4,5 Гц, 1H), 3,97 (д, J=12,5 Гц, 4H), 3,00 (ддд, J=7,0, 9,5, 14,6 Гц, 1H), 2,71 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,15 - 2,07 (м, 1H)
Пример 83		395 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.ч. 8,62 (с, 1H), 7,57 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,22 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,84 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,76 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,23 (кв, J=8,9 Гц, 1H), 4,74 - 4,68 (м, 2H), 4,20 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,19 - 3,12 (м, 2H), 3,10 - 3,05 (м, 2H), 3,00 (ддд, J=7,0, 9,3, 14,3 Гц, 1H), 2,83 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 2,24 - 2,15 (м, 1H)

Синтез трет-бутил 6-фтор-8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (TP-1).



Стадия 1 - синтез 5-фтор-7-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (ЕЕ-2).

В раствор 5-фтор-7-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (получают способом, аналогичным Bio. Med. Chem Letters, 20, 1004-1007, 2010) (1 г, 6,02 ммоль) и K₂CO₃ (2,5 г, 18 ммоль) в сухом ДМФ (10 мл) добавляли MeI (1710 мг, 12,0 ммоль) при 0°C. После добавления реакцию смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и H₂O. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, получая ЕЕ-2 (1 г, 92%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС 181 [M+1].

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 6,73 - 6,69 (м, 1H), 6,51 (дд, J=2,0, 11,3 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,13 - 3,03 (м, 2H), 2,73 - 2,65 (м, 2H).

Стадия 2 - синтез 6-фтор-8-метокси-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она (ЕЕ-3).

В раствор ЕЕ-2 (950 мг, 5,27 ммоль) в 1,2-ДХЭ/MeSO₃H (38 мл/29 мл) при 0°C добавляли порциями NaN₃ (1,4 мг, 21,1 ммоль). После добавления, смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до 0°C, регулировали до pH 7-8 путем добавления водного NaHCO₃ (нас). Смесь экстрагировали ДХМ (15 мл × 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением ЕЕ-3 (1,15 г, 74%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС 196 [M+1].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 7,70 (ш с, 1H), 6,85 (дд, J=2,4, 11,9 Гц, 1H), 6,73 (дд, J=2,4, 8,9 Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,21 (дт, J=3,5, 6,3 Гц, 2H), 2,80 (т, J=6,3 Гц, 2H).

Стадия 3 - синтез 6-фтор-8-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (ЕЕ-4).

Соединение ЕЕ-4 получали из ЕЕ-3 способом, аналогичным для стадии 5 в схеме FF, с получением сырого продукта ЕЕ-4 (455 мг, >99%) в виде желтого масла и непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХ-МС 182 [M+1].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 6,63 (дд, J=2,3, 11,3 Гц, 1H), 6,48 (дд, J=2,3, 9,5 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,67 - 3,61 (м, 2H), 2,85 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,61 (т, J=5,6 Гц, 2H).

Стадия 4 - синтез 6-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ола (ЕЕ-5).

Соединение ЕЕ-5 получали из ЕЕ-4 способом, аналогичным для стадии 6 в схеме FF, с получением сырого продукта ЕЕ-5 (228 мг, 54%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС 168 [M+1].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 6,39 - 6,28 (м, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,85 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,63 - 2,57

(м, 2H).

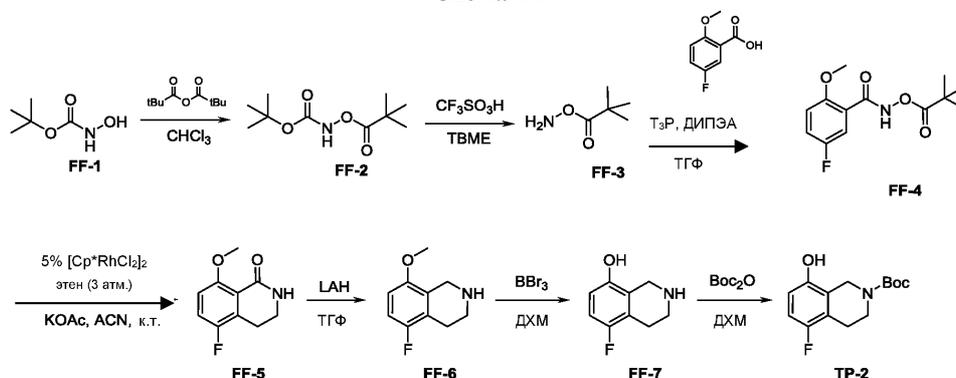
Стадия 5 - синтез трет-бутил 6-фтор-8-гидрокси-3,4-дигидроизохиолин-2(1H)-карбоксилата (TP-1).

Соединение TP-1 получали из EE-5 способом, аналогичным для стадии 7 в схеме FF, с получением TP-1 (182 мг, 50%) в виде желтого твердого вещества. MS 212 [M-56+1];

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 10,11 (с, 1H), 6,45 (д, J=10,5 Гц, 2H), 4,29 (с, 2H), 3,51 (м, J=5,8 Гц, 2H), 2,69 (м, J=5,6 Гц, 2H), 1,43 (с, 9H).

Синтез трет-бутил 5-фтор-8-гидрокси-3,4-дигидроизохиолин-2(1H)-карбоксилата (TP-2).

Схема FF



Стадия 1 - синтез трет-бутил (пивалоилокси)карбамата (FF-2).

В раствор соединения FF-1 (20 г, 150 ммоль) в CHCl₃ (200 мл) медленно добавляли пивалоиловый ангидрид (34 г, 180 ммоль) на ледяной бане и затем перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционный раствор разбавляли ДХМ (200 мл) и промывали насыщенным NaHCO₃ (200 мл × 2) до pH~7. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая светло-желтое масло. Сырой продукт кристаллизовали из петролейного эфира (20 мл), получая FF-2 (18 г, 55%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 7,8 (ш с, 1H), 1,5 (с, 9H), 1,3 (с, 9H).

Стадия 2 - синтез О-пивалоилгидроксиламина (FF-3).

В раствор FF-2 (16 г, 70 ммоль) в TBME (32 мл) добавляли CF₃SO₃H (10,6 г, 70,7 ммоль) при 0°C. Реакционный раствор перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выпаривали с получением сырого продукта FF-3 (20 г, >99%) в виде белого твердого вещества и непосредственно использовали в следующей реакции.

Стадия 3 - синтез 5-фтор-2-метокси-N-(пивалоилокси)бензамида (FF-4).

В раствор 5-фтор-2-метоксибензойной кислоты (4,50 г, 26,4 ммоль) в THF (90,0 мл) добавляли T₃P (19 г, 29,1 ммоль) при 0°C. После добавления реакцию смесь перемешивали в течение 30 мин при 25°C. В реакцию смесь добавляли DIPEA (13,8 мл, 8,82 ммоль) с последующим добавлением FF-3 (7,28 г, 29,1 ммоль). После добавления реакцию смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат распределяли между EtOAc и H₂O. Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, получая сырой продукт, который очищали, применяя флеш-колоночную хроматографию (EtOAc: петролейный эфир = 1~100%, затем MeOH: ДХМ = 1%~10%), получая FF-4 (9 г, >99%) в виде белого твердого вещества, и непосредственно использовали в следующей реакции.

Стадия 4 - синтез 5-фтор-8-метокси-3,4-дигидроизохиолин-1(2H)-она (FF-5).

Суспензию FF-4 (8,00 г, 28,0 ммоль), KOAc (6,06 г, 61,7 ммоль) и [Cr*RhCl₂]₂ (867 мг, 1,40 ммоль) в MeCN (100 мл) в емкости продували N₂ в течение 5 мин. И затем охлаждали до -40°C сухим льдом/ацетоном. Этилен продували в емкости в течение 30 мин, затем герметизировали и перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Темно-красную суспензию фильтровали, и отфильтрованный корж промывали CH₃CN. Объединенный фильтрат концентрировали, получая сырой продукт, который очищали, применяя флеш-колоночную хроматографию (EtOAc:Петролейный эфир = 1%~100%, затем MeOH:ДХМ = 1~8%), получая FF-5 (4,62 г, 84%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 7,85 (ш с, 1H), 7,32 (т, J=9,0 Гц, 1H), 6,99 (дд, J=4,3, 9,3 Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,31 - 3,22 (м, 2H), 2,79 (т, J=6,3 Гц, 2H).

Стадия 5 - синтез 5-фтор-8-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохиолина (FF-6).

В раствор FF-5 (4,66 г, 23,9 ммоль) в сухом THF (240 мл) порциями добавляли LiAlH₄ (3,62 г, 95,5 ммоль). После добавления реакцию смесь нагревали при 65°C (кипячение с обратным холодильником) в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили 4 мл H₂O. Смесь дистиллировали в EtOAc и фильтровали. Отфильтрованный корж промывали EtOAc. Фильтрат сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, получая сырой продукт, который очищали, применяя флеш-колоночную хроматографию (MeOH: ДХМ = 1~8%), получая FF-6 (2,9 г, 66%) в виде желтой смолы.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 6,92 (т, J=9,2 Гц, 1H), 6,73 (дд, J=4,4, 8,9 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H),

3,69 (с, 2H), 2,88 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,55 (т, J=5,8 Гц, 2H).

Стадия 6 - синтез 5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ола (FF-7).

В раствор FF-6 (2,86 г, 15,8 ммоль) в ДХМ (28,6 мл) по каплям добавляли VBg_3 (2,86 мл, 30,3 ммоль) при -10°C . После добавления реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до -10°C и гасили MeOH . Полученную в результате смесь разбавляли в H_2O , подщелачивали нас. K_2CO_3 до pH 9~10 и затем экстрагировали EtOAc (50 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая сырой продукт, который очищали, применяя флеш-колоночную хроматографию (MeOH : ДХМ = 1:10), получая FF-7 (1,0 г, 38%) в виде желтого твердого вещества.

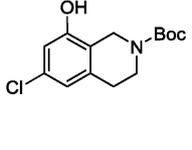
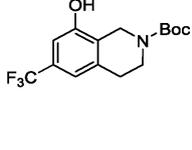
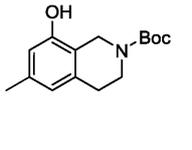
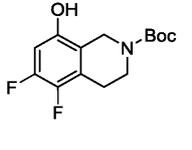
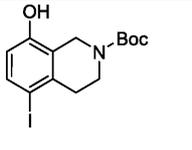
^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.ч. 9,24 (ш с, 1H), 6,76 (т, J=9,0 Гц, 1H), 6,55 (дд, J=4,6, 8,7 Гц, 1H), 3,69 (с, 2H), 2,90 (т, J=5,9 Гц, 2H), 2,54 (т, J=6,4 Гц, 2H).

Стадия 7 - синтез трет-бутил 5-фтор-8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (TP-2).

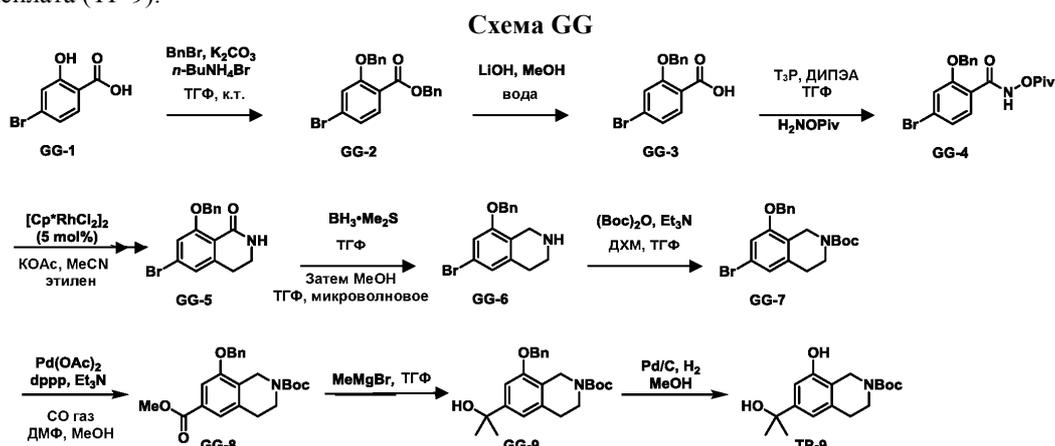
В раствор FF-7 (1,0 г, 6 ммоль) в ДХМ (25,00 мл) и MeOH (5 мл) добавляли Voc_2O (1,4 г, 6,6 ммоль) с последующим добавлением Et_3N (2,08 мл, 15,0 ммоль) при 0°C . После добавления реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь подкисляли водн. раствором лимонной кислоты до pH 3~4, и полученную в результате смесь распределяли между ДХМ и H_2O . Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали нас. раствором NaHCO_3 , насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая сырой продукт, который очищали, применяя флеш-колоночную хроматографию (MeOH :ДХМ = 1:10), получая TP-2 (744 мг, 47%) в виде белого твердого вещества. MS 212 [M-55+1].

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.ч. 9,55 (с, 1H), 6,83 (т, J=9,0 Гц, 1H), 6,62 (дд, J=4,6, 8,9 Гц, 1H), 4,32 (с, 2H), 3,52 (т, J=5,9 Гц, 2H), 2,63 (т, J=5,6 Гц, 2H), 1,41 (с, 9H).

Процедуры, указанные выше в схеме FF, использовали для синтеза гидрокситетрагидроизохинолиновых промежуточных соединений с TP-3 по TP-7.

TP-3		228 ЖХ-МС = [M-55+1]	трет-бутил 6-хлор-8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.ч. 10,13 (с, 1H), 6,68 (с, 2H), 4,29 (с, 2H), 3,53 - 3,45 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,74 - 2,64 (т, J=5,5 Гц, 2H), 1,42 (с, 9H)
TP-4		262 ЖХ-МС = [M-55+1]	трет-бутил 8-гидрокси-6-(трифторметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.ч. 10,36 (ш с, 1H), 7,00 - 6,96 (с, 1H), 6,95 - 6,91 (с, 1H), 4,40 (с, 2H), 3,55 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,79 (т, J=5,6 Гц, 2H), 1,44 (с, 9H)
TP-5		208 ЖХ-МС = [M-55+1]	трет-бутил 8-гидрокси-6-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 6,58 - 6,51 (м, 1H), 6,46 (с, 1H), 4,51 (ш с, 2H), 3,64 - 3,60 (м, 2H), 2,80-2,76 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 1,51 (с, 9H)
TP-6		230 ЖХ-МС = [M-55+1]	трет-бутил 5,6-дифтор-8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.ч. 10,04 (с, 1H), 6,63 (дд, J=6,8, 12,3 Гц, 1H), 4,30 (с, 2H), 3,60 - 3,50 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,75 - 2,65 (т, J=5,9 Гц, 2H), 1,42 (с, 9H)
TP-7		320 ЖХ-МС = [M-55+1]	трет-бутил 8-гидрокси-5-йод-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.ч. 9,93 (с, 1H), 7,50 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,54 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,32 (с, 2H), 3,59 - 3,49 (м, 2H), 2,57 (т, J=5,8 Гц, 2H), 1,42 (с, 9H)

Синтез трет-бутил 8-гидрокси-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (TP-9).



Стадия 1. Синтез бензил 2-(бензилокси)-4-бромбензоата (GG-2).

В раствор салициловой кислоты GG-1 (50 г, 230 ммоль) в TГФ (1000 мл) добавляли калия карбонат (95,5 г, 691 ммоль), тетрабутиламмония бромид (14,9 г, 46,1 ммоль) и бензилбромид (95,8 г, 576 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Раствор фильтровали и концентрировали в вакууме, получая желаемый продукт GG-2 в виде сырого коричневого твердого вещества (150 г). Данное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ТСХ (PE./EA=10:1, Rf=0,5).

Стадия 2. Синтез 2-(бензилокси)-4-бромбензойной кислоты (GG-3).

В раствор GG-2 (140 г, 352 ммоль, сырой продукт, ~53% чистоты) в MeOH /вода/ДХМ (500 мл/500 мл/500 мл) добавляли лития гидроксид (44,4 г, 1060 ммоль) при 10°C. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Раствор концентрировали в вакууме, и желтое твердое вещество осаждалось из раствора. Твердые вещества фильтровали, и отфильтрованный корж промывали водой (50 мл \times 2). Желтое твердое вещество подкисляли 1N HCl до pH 2. Желтое твердое вещество фильтровали и сушили в инфракрасной сушильной камере с получением соединения GG-3 (43,3 г, 40%) в виде желтого твердого вещества.

$^1\text{ЯМР}$ (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.ч. 12,76 (ш с, 1H), 7,61 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,52 - 7,47 (м, 2H), 7,44 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,43 - 7,38 (м, 2H), 7,37 - 7,31 (м, 1H), 7,23 (дд, $J=1,8, 8,3$ Гц, 1H), 5,25 (с, 2H).

Стадия 3. Синтез 2-(бензилокси)-4-бром-N-(пивалоилокси)бензамида (GG-4).

В раствор GG-3 (31,2 г, 101,58 ммоль) в TГФ (630 мл) добавляли T_3P (71,1 г, 112 ммоль) при 0°C. После добавления реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 25°C. В указанный выше раствор добавляли ДИПЭА (78,8 г, 609 ммоль) с последующим добавлением O-пивалоилгидроксиламина (28 г, 112 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Раствор переносили в делительную лейку с EtOAc (500 мл) и промывали 1 порцией воды (300 мл), 1 порцией водн. лимонной кислоты (300 мл), 1 порцией нас. раствора NaHCO_3 , и 1 порцией насыщенного солевого раствора (300 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали, применяя флеш-колоночную хроматографию (силикагель, петролейный эфир: $\text{EtOAc}=7:1$), получая соединение GG-4 (30,4 г, 74%) в виде желтого твердого вещества.

$^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.ч. 10,74 (с, 1H), 8,06 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,52 - 7,35 (м, 5H), 7,28 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 1,34 (с, 9H).

Стадия 4. Синтез 8-(бензилокси)-6-бром-1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-илпивалата (GG-5).

Суспензию GG-4 (40,7 г, 100,18 ммоль), КОAc (10,8 г, 110 ммоль) и Cp_2RhCl_2 (3,1 г, 5,01 ммоль) в MeCN (1300 мл) охлаждали до 0°C, и раствор барботировали газоподобным этиленом в течение 45 минут. Емкость герметизировали и перемешивали при 10°C в течение 16 ч. Реакционную суспензию фильтровали, и корж промывали 2 порциями 5:1 смеси из ДХМ/ MeOH (100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта (50 г) в виде желтого твердого вещества. Сырой остаток очищали, применяя флеш-колоночную хроматографию (силикагель, ДХМ: $\text{MeOH}=40:1$), получая соединение GG-5 (28 г, 84%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС [$\text{M}+\text{H}+\text{Na}$] 356 наблюдался.

$^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.ч. 7,79 (т, $J=3,1$ Гц, 1H), 7,53 - 7,59 (м, 2H), 7,35 - 7,42 (м, 2H), 7,30 - 7,34 (м, 1H), 7,26 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 3,25 (тд, $J=6,1, 3,6$ Гц, 2H), 2,83 (т, $J=6,3$ Гц, 2H).

Стадия 5. Синтез 8-(бензилокси)-6-бром-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она (GG-6).

В смесь из GG-5 (36,5 г, 110 ммоль) в безводном TГФ (700 мл) добавляли $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (10M, 33 мл, 330 ммоль) при 0°C по каплям в атмосфере N_2 . После добавления реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 12 ч. На данной стадии реакционную смесь нагревали при 78°C (кипячение с обратным холодильником) в течение 3 ч до завершения прохождения. Реакционной смеси давали постепенно ос-

тыть до к.т. и осторожно гасили 70 мл MeOH при 0°C. Раствор концентрировали, затем загружали в ТГФ (2 мл) и MeOH (10 мл) и переносили в микроволновую емкость. Раствор нагревали при 120°C в микроволновом реакторе в течение 1 ч. Раствор концентрировали, получая черное твердое вещество. Сырой продукт очищали, применяя флеш-колоночную хроматографию (120 г силикагель × 3, MeOH/ДХМ=10~20%), получая соединение GG-6 (8,28 г, 24%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H] 319 наблюдался.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 8,99 (ш с, 1H), 7,37 - 7,50 (м, 5H), 7,23 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,11 (д, J=1,3 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,11 (с, 2H), 2,97 (т, J=5,9 Гц, 2H).

Стадия 6. Синтез трет-бутил 8-(бензилокси)-6-бром-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (GG-7).

В смесь из GG-6 (10,99 г, 34,537 ммоль) в ДХМ (110 мл) и ТГФ (22 мл) добавляли Et₃N (10,5 г, 104 ммоль) и (Boc)₂O (11,3 г, 51,8 ммоль) при 10°C. Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением сырого продукта в виде черной смолы. Сырой остаток очищали, применяя флеш-колоночную хроматографию (120 г силикагель, EtOAc/петролейный эфир от 4 до 7%), получая соединение GG-7 (9,9 г, 68,5%) в виде желтой смолы. ЖХ-МС [M+H-Boc] 319 наблюдался.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 7,48 - 7,30 (м, 5H), 6,98 - 6,88 (м, 2H), 5,15 - 4,96 (м, 2H), 4,60 - 4,44 (м, 2H), 3,71 - 3,54 (м, 2H), 2,88 - 2,71 (м, 2H), 1,50 (с, 9H).

Стадия 7. Синтез 2-(трет-бутил) 6-метил 8-(бензилокси)-3,4-дигидроизохинолин-2,6(1H)-дикарбоксилата (GG-8).

Смесь из GG-7 (600 мг, 1,43 ммоль), DPPP (296 мг, 0,717 ммоль), ТЭА (435 мг, 4,30 ммоль) и Pd(OAc)₂ (161 мг, 0,717 ммоль) в MeOH (20 мл) и ДМФ (20 мл) нагревали при 120°C под давлением 22 бар монооксида углерода в течение 24 ч. Смесь концентрировали в вакууме и переносили в делительную лейку с EtOAc. Раствор промывали 5 порциями насыщенного солевого раствора, сушили над натрия сульфатом, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали, применяя флеш-колоночную хроматографию (12 г, силикагель, 20% EtOAc/петролейный эфир), получая соединение GG-8 (440 мг, 77% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 7,54 - 7,28 (м, 7H), 5,22 - 5,08 (м, 2H), 4,67 - 4,54 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,70 - 3,57 (м, 2H), 2,93 - 2,77 (м, 2H), 1,50 (с, 9H).

Стадия 8. Синтез трет-бутил 8-(бензилокси)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (GG-9).

В бесцветный раствор GG-8 (327 мг, 0,823 ммоль) в сухом ТГФ (15 мл) по каплям добавляли MeMgBr (3,0M раствор в диэтиловом эфире, 1,65 мл, 4,94 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 17°C в течение 1,5 ч. Раствор охлаждали до 0°C и гасили водой (10 мл). Раствор переносили в делительную лейку с EtOAc, и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали 2 порциями EtOAc (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали 1 порцией насыщенного солевого раствора (30 мл), сушили над натрия сульфатом, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали, применяя флеш-колоночную хроматографию (силикагель, 12 г, петролейный эфир:EA=3:1), получая соединение GG-9 (320 мг, 98%) в виде бесцветной смолы.

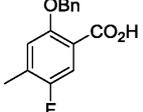
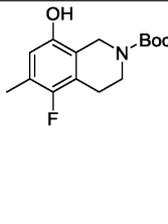
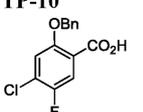
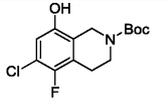
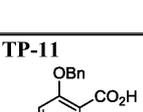
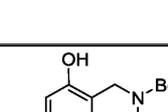
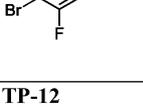
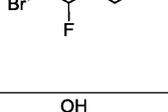
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 7,29 - 7,49 (м, 5H), 6,97 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,12 (ш с, 2H), 4,58 (с, 2H), 3,65 (ш с, 2H), 2,82 (ш с, 2H), 1,57 (с, 6H), 1,49 (с, 9H).

Стадия 9. Синтез трет-бутил 8-гидрокси-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (TP-9).

Смесь из GG-9 (290 мг, 0,73 ммоль) и Pd/C (105 мг) в MeOH (10 мл) перемешивали при 15°C в течение 5 ч в атмосфере баллонного водорода. Смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали, применяя флеш-колоночную хроматографию (4 г, силикагель, 60% EtOAc/петролейный эфир), получая соединение TP-9 (144 мг, 64%) в виде белого твердого вещества.

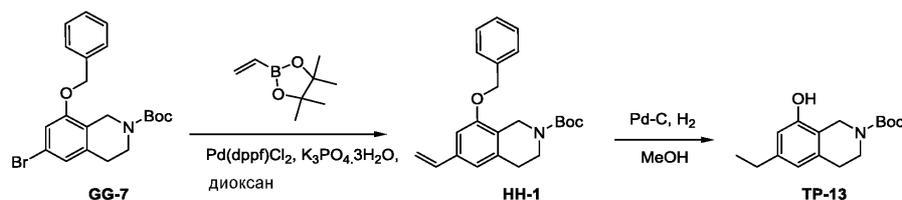
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 6,91 (ш с, 1H), 6,76 (с, 1H), 4,53 (ш с, 2H), 3,63 (ш с, 2H), 2,80 (ш с, 2H), 1,55 (с, 6H), 1,50 (с, 9H).

Последовательность, которая включала Стадии 1-6 и 9 со Схемы GG использовали для синтеза гидрокситетрагидроизохинолиновых промежуточных соединений TP-8 (схема III), TP-10 - 12 из соответствующей салициловой кислоты.

TP-8 (смотрите схему III) 		226 ЖХ-МС = [M-55+1]	трет-бутил 5-фтор-8-гидрокси-6-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат ¹ Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 6,45 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,40 (с, 2H), 3,66 - 3,50 (м, 2H), 2,70 (т, J=5,9 Гц, 2H), 2,14 (д, J=1,5 Гц, 3H), 1,50 - 1,47 (м, 9H)
TP-10 		246 ЖХ-МС = [M-55+1]	трет-бутил 6-хлор-5-фтор-8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат ¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 10,06 (с, 1H), 6,76 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,31 (с, 2H), 3,54 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,69 (т, J=5,8 Гц, 2H), 1,42 (с, 9H)
TP-11 			трет-бутил 6-бром-5-фтор-8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат ¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 10,04 (с, 1H), 6,88 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,30 (с, 2H), 3,54 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,69 (т, J=5,9 Гц, 2H), 1,42 (с, 9H)
TP-12 		272 ЖХ-МС = [M-55 +1]	трет-бутил 6-бром-8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат ; ¹ Н ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.ч. 6,94 - 6,66 (м, 2H), 4,46 (м, 2H), 3,61 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,76 (м, 2H), 1,51 (с, 9H)

Синтез трет-бутил 6-этил-8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (TP-13).

Схема НН



Стадия 1 - синтез трет-бутил 8-(бензилокси)-6-винил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (НН-1).

Смесь из GG-7 (530 мг, 1,27 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (410 мг, 2,67 ммоль), K₃PO₄, 3H₂O (675 мг, 2,53 ммоль), PdCl₂(dppf) (93 мг, 0,013 ммоль) в диоксане (20 мл) и H₂O (5 мл) дегазировали N₂, нагревали при 100°C в течение 2 ч.

Смесь очищали, применяя препаративную ТСХ (Петролейный эфир/EtOAc=8/1), получая НН-1 (370 мг, 80%) в виде бесцветной смолы. ЖХ-МС 266 [M-Вос+1].

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 7,51 - 7,28 (м, 5H), 6,83 (д, J=12,0 Гц, 2H), 6,65 (дд, J=10,9, 17,4 Гц, 1H), 5,69 (д, J=17,6 Гц, 1H), 5,22 (д, J=10,8 Гц, 1H), 5,12 (ш с, 2H), 4,58 (ш с, 2H), 3,73 - 3,56 (м, 2H), 2,90 - 2,73 (м, 2H), 1,50 (с, 9H).

Стадия 2 - синтез трет-бутил 6-этил-8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (TP-13).

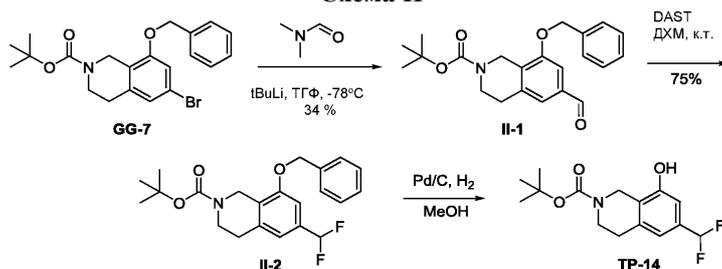
Смесь из НН-1 (370 мг, 1,01 ммоль) и Pd/C (370 мг) в MeOH (20 мл) дегазировали H₂ и перемешивали при 50°C в атмосфере H₂ (50 фунтов на квадратный дюйм) в течение 24 ч.

Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме, получая сырое соединение, которое очищали, применяя силикагелевую хроматографию, элюировали EtOAc в петролейном эфире от 0 до 20%, получая TP-12 (210 мг, 75%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС 222 [M-55+1].

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 6,57 (ш с, 1H), 6,48 (с, 1H), 4,51 (ш с, 2H), 3,63 (ш с, 2H), 2,78 (ш с, 2H), 2,62 - 2,45 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 1,50 (с, 9H), 1,20 (т, J=7,5 Гц, 3H).

Синтез трет-бутил 6-(диформетил)-8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (TP-14).

Схема II



Стадия 1. Синтез трет-бутил 8-(бензилокси)-6-формил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (II-1).

GG-7 (1000 мг, 2,390 ммоль) в высушенной в сушильном шкафу двухгорлой колбе, оснащенной термометром растворяли в тетрагидрофуран (22,0 мл, $c=0,109$ M), охлаждали до -78°C , медленно добавляли трет-бутиллитий (459 мг, 7,17 ммоль, 4,22 мл, 1,7 M) в атмосфере N_2 при этом поддерживая внутреннюю температуру приблизительно -70°C , перемешивали при -78°C в течение 30 мин, по каплям добавляли N,N-диметилформамид (262 мг, 3,59 ммоль) и перемешивали при -78°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили станд. NH_4Cl при -78°C , экстрагировали EtOAc 3 раза. Органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали, применяя колоночную хроматографию с 15% EtOAc/гептан с получением II-1 (300 мг, 34% выход) в виде бесцветного масла.

ЖХ-МС [M+1-Вос] 268,10.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,51 (с, 9H), 2,91 (т, $J=5,38$ Гц, 2H), 3,68 (т, $J=5,69$ Гц, 2H), 4,65 (с, 2H), 5,17 (ш с, 2H), 7,29 (д, $J=9,05$ Гц, 2H), 7,31 - 7,37 (м, 1H), 7,40 (т, $J=7,27$ Гц, 2H), 7,43 - 7,48 (м, 2H), 9,92 (с, 1H).

Стадия 2. Синтез трет-бутил 8-(бензилокси)-6-(дифторметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (II-2).

В раствор II-1 (300 мг, 0,816 ммоль) в ДХМ (16,3 мл, $c=0,05$ M) при 0°C добавляли (диэтиламино)сульфуртрифторид (1320 мг, 8,16 ммоль, 1070 мкл). Реакционную смесь удаляли из ледяной бани и перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и гасили станд. NaHCO_3 , перемешивали при к.т. до прекращения выделения CO_2 . Слои разделяли, и водную фазу экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, очищали, применяя колоночную хроматографию с 15% EtOAc/гептан с получением II-2 (240 мг, 75% выход) в виде прозрачного масла. ЖХ-МС [M+1-Вос] 290,10.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,51 (с, 9H), 2,86 (т, $J=5,26$ Гц, 2H), 3,66 (т, $J=5,62$ Гц, 2H), 4,61 (с, 2H), 5,13 (ш с, 2H), 6,58 (т, $J=57,22$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J=8,31$ Гц, 2H), 7,31 - 7,48 (м, 5H).

Стадия 3. Синтез трет-бутил 6-(дифторметил)-8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (TP-14).

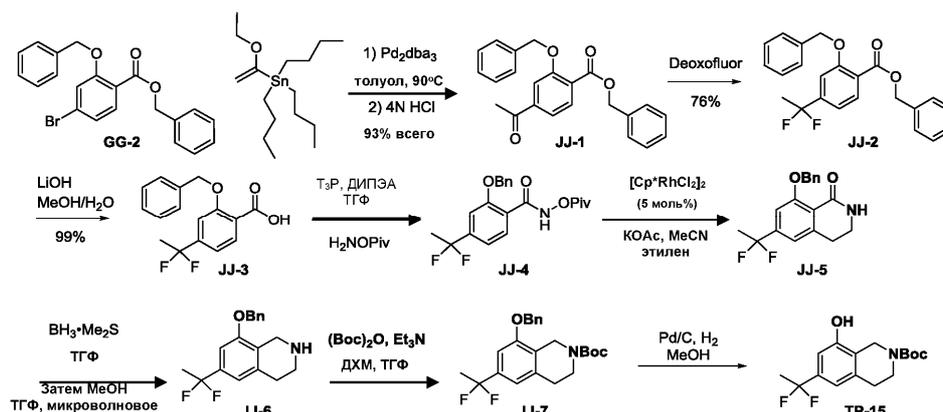
В раствор II-2 (240 мг, 0,616 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли палладий на угле (66 мг, 0,616 ммоль). Реакционный раствор дегазировали и заполняли доверху газоподобным водородом. Смесь обезпечивали водородом из баллона и перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали, растворители удаляли в вакууме, и материал очищали, применяя колоночную хроматографию с 20% EtOAc/гептан с получением TP-14 (175 мг, 95% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+1-tBu] 242.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,52 (с, 9H), 2,84 (ш с, 2H), 3,66 (т, $J=5,81$ Гц, 2H), 4,56 (ш с, 2H), 6,53 (т, $J=57,22$ Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 6,84 (ш с, 1H).

Синтез трет-бутил 6-(1,1-дифторэтил)-8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (TP-15).

Схема JJ



Стадия 1. Синтез бензил 4-ацетил-2-(бензилокси)бензоата (JJ-1).

Смесь из GG-2 (8544 мг, 21,51 ммоль), трибутил(1-этоксивинил)олова (8160 мг, 22,6 ммоль), Pd₂(dba)₃ (394 мг, 0,430 ммоль) и 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (536 мг, 0,860 ммоль) в толуоле (108 мл, c=0,2 M) дегазировали и нагревали при 90°C в течение 18 ч. Тoluол удаляли, и сырой продукт переносили на следующую стадию. Сырой продукт растворяли в ТГФ (108 мл, c=0,20 M), добавляли гидрохлоридную кислоту (6670 мг, 183 ммоль, 45,7 мл, 4,0 M), перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Органический растворитель удаляли; H₂O добавляли, экстрагировали EtOAc 3 раза. Органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, очищали, применяя силикагелевую хроматографию, элюировали с 15% EtOAc/гептан с получением 7180 мг желтого масла.

ЖХ-МС [M+1] 361,10.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 2,60 (с, 3H), 5,23 (с, 2H), 5,37 (с, 2H), 7,29 - 7,42 (м, 8H), 7,45 (д, J=6,85 Гц, 2H), 7,54 (дд, J=8,01, 1,28 Гц, 1H), 7,62 - 7,65 (м, 1H), 7,90 (д, J=7,95 Гц, 1H).

Стадия 2. Синтез бензил 2-(бензилокси)-4-(1,1-дифторэтил)бензоата (JJ-2).

JJ-1 (7,380 г, 20,48 ммоль) добавляли деоксофлор (22,7 г, 102 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 4,5 ч, охлаждали до к.т., выливали в станд. NaHCO₃, и после прекращения выделения CO₂, водную фазу экстрагировали EtOAc 3 раза. Органический слой концентрировали в вакууме, очищали, применяя колоночную хроматографию с 10% EtOAc/гептан с получением JJ-2 (5,94 г, 76% выход) в виде бесцветного масла, которое затвердевало в вакууме.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,89 (т, J=18,16 Гц, 3H), 5,19 (с, 2H), 5,36 (с, 2H), 7,12 (д, J=8,07 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,29 - 7,42 (м, 8H), 7,45 (д, J=6,72 Гц, 2H), 7,89 (д, J=8,07 Гц, 1H).

Стадия 3. Синтез 2-(бензилокси)-4-(1,1-дифторэтил)бензойной кислоты (JJ-3).

В следующей процедуре, аналогичной стадии 2 в схеме GG, JJ-2 гидролизировал с получением JJ-3 (4,49 г, 99%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 1,97 (т, J=18,89 Гц, 3H), 5,26 (с, 2H), 7,19 (д, J=7,95 Гц, 1H), 7,29 - 7,36 (м, 2H), 7,40 (т, J=7,34 Гц, 2H), 7,51 (д, J=7,21 Гц, 2H), 7,71 (д, J=7,95 Гц, 1H) 12,89 (ш с, 1H).

Стадия 4-8. Синтез трет-бутил 6-(1,1-дифторэтил)-8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (TP-15).

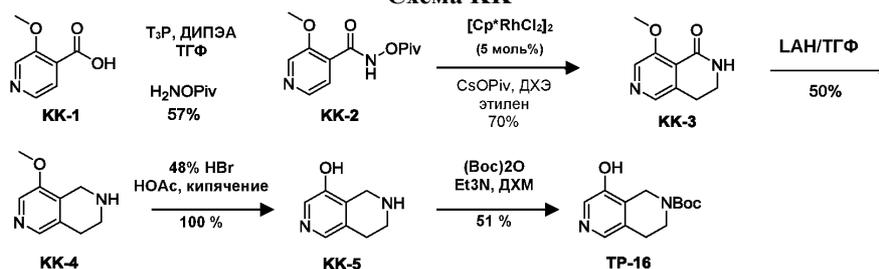
В следующих процедурах, аналогичных стадии 3 в схеме GG (1,30 г, 70%), стадии 4 в схеме GG (684 мг, 65%), стадии 5 в схеме FF и стадии 6 в схеме GG (575 мг, 77%), стадии 9 в схеме GG (400 мг, 90%), JJ-3 преобразовывался в TP-15.

ЖХ-МС [M+1-Boc] 214,10.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,52 (с, 9H), 1,87 (т, J=18,10 Гц, 3H), 2,83 (ш с, 2H), 3,65 (т, J=5,69 Гц, 2H), 4,56 (ш с, 2H), 6,76 (с, 1H), 6,83 (ш с, 1H).

Синтез трет-бутил 8-гидрокси-3,4-дигидро-2,6-нафтиридин-2(1H)-карбоксилата (TP-16).

Схема KK



Стадия 1-3. Синтез 8-метокси-1,2,3,4-тетрагидро-2,6-нафтиридина (KK-4).

В следующих процедурах, аналогичных стадии 3 в схеме GG (939 мг, 57%), стадии 4 в схеме GG, в

которых использовали цезия пиволат и дихлорэтан вместо калия ацетата и ацетонитрила (290 мг, 70%), и стадии 5 в схеме FF (136 мг, 50%), КК-1 преобразовывался в КК-4.

ЖХ-МС [M+1] 165,10.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 2,77 (т, J=5,81 Гц, 2H), 3,11 (т, J=5,81 Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,94 (с, 2H), 8,03 (д, J=2,93 Гц, 2H).

Стадия 4. Синтез 5,6,7,8-тетрагидро-2,6-нафтиридин-4-ола (КК-5) КК-4 (136,0 мг, 0,828 ммоль) в 5 мл 48% НВг и 3 мл ледяной уксусной кислоты герметизировали и кипятили с обратным холодильником при 120°C в течение 4 дней. Реакционную смесь охлаждали до к.т., концентрировали, за счет азеотропной дистилляции уксусной кислоты с гептанами 3 раза, нейтрализовали осторожно добавляя 5 N NaOH до pH приблизительно 9. Выпаривали с использованием роторного испарителя для того, чтобы удалить большую часть H₂O, добавляли MeOH, сушили с помощью насадки с силикагелем. Продукт очищали, применяя колоночную хроматографию с 10% MeOH/ДХМ с 0,5% NH₄OH с получением КК-5 (124 мг, 100%). ЖХ-МС [M+1] 151,10.

Стадия 5. Синтез трет-бутил 8-гидрокси-3,4-дигидро-2,6-нафтиридин-2(1H)-карбоксилата (ТР-16).

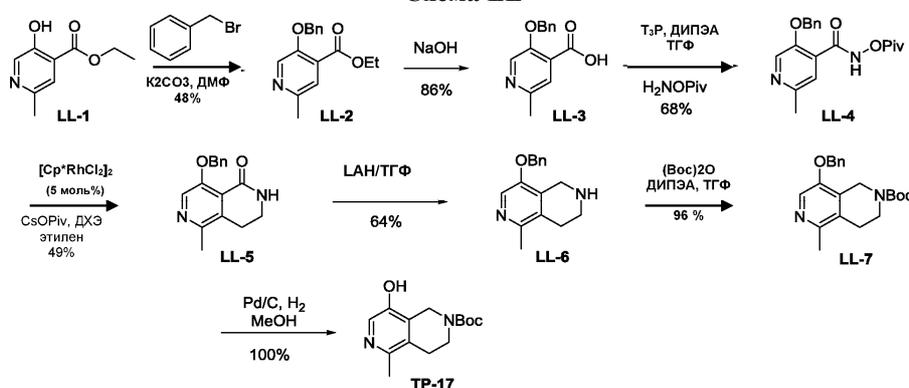
В следующих процедурах, аналогичных стадии 6 в схеме GG, КК-5 преобразовывался в ТР-16 (106 мг, 51%).

ЖХ-МС [M-55+1] 228.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 10,13 (с, 1H), 6,68 (с, 2H), 4,29 (с, 2H), 3,53 - 3,45 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,74 - 2,64 (т, J=5,5 Гц, 2H), 1,42 (с, 9H).

Синтез трет-бутил 8-гидрокси-5-метил-3,4-дигидро-2,6-нафтиридин-2(1H)-карбоксилата (ТР-17).

Схема LL



Стадия 1. Синтез (5-(бензилокси)-2-метилпиридин-4-ил)(этокс)метанола (LL-2).

Этил 5-гидрокси-2-метилпиридин-4-ил(этокс)метанола (LL-1) (синтез описанный в WO10100475) (2190 мг, 17,22 ммоль) и N-бензилбромида (3540 мг, 20,7 ммоль), K₂CO₃ (4810 мг, 34,4 ммоль) в 20 мл ДМФ нагревали при 80°C в течение ночи. После этого реакционную смесь охлаждали до к.т., добавляли EtOAc, промывали H₂O 3 раза. Органический слой концентрировали, очищали, применяя колоночную хроматографию с 30% EtOAc/гептан с получением LL-2 (16 г, 48% выход) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+1] 272,10.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,37 (т, J=7,15 Гц, 3H), 2,54 (с, 3H), 4,39 (кв, J=7,13 Гц, 2H), 5,23 (с, 2H), 7,34 (д, J=7,09 Гц, 1H), 7,36 - 7,43 (м, 2H), 7,44 - 7,51 (м, 3H), 8,35 (с, 1H).

Стадия 2. Синтез (5-(бензилокси)-2-метилпиридин-4-ил)метандиола (LL-3).

В раствор LL-2 (2160 мг, 7,961 ммоль) в 20 мл MeOH добавляли натрия гидроксид (1590 мг, 39,8 ммоль, 7,96 мл, 5,0 M), и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до к.т., MeOH выпаривали, добавляли H₂O, нейтрализовали 1 N HCl до pH приблизительно 4, желтое твердое вещество выбивали, которое фильтровали и промывали H₂O с получением LL-3 (1,66 г, 86% выход).

ЖХ-МС [M+1] 244,10.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 2,42 (с, 3H), 5,27 (с, 2H), 7,33 (д, J=7,21 Гц, 1H), 7,35 - 7,43 (м, 3H), 7,44 - 7,52 (м, 2H), 8,41 (с, 1H).

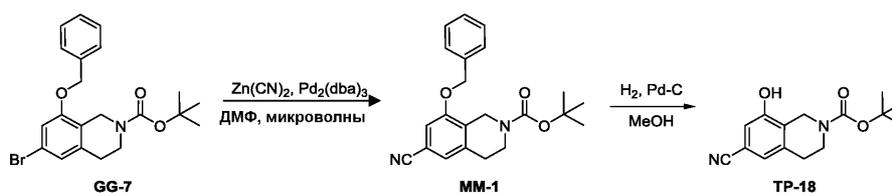
Стадия 3-7: - синтез трет-бутил 8-гидрокси-5-метил-3,4-дигидро-2,6-нафтиридин-2(1H)-карбоксилата (ТР-17).

В следующих процедурах, аналогичных стадии 3 в схеме GG (1,60 г, 68%), стадии 4 в схеме GG, в которых использовали цезия пиволат и дихлорэтан вместо калия ацетата и ацетонитрила (620 мг, 49%), стадии 5 в схеме FF (366 мг, 64%), стадии 6 в схеме GG (483 мг, 96%), и стадии 9 в схеме GG (386 мг, 100%), LL-3 преобразовывался в ТР-17.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,51 (с, 9H), 2,41 (с, 3H), 2,71 (т, J=5,38 Гц, 2H), 3,69 (т, J=5,75 Гц, 2H), 4,59 (с, 2H), 7,95 (с, 1H).

Синтез трет-бутил 6-циано-8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (TP-18).

Схема MM



Стадия 1. Синтез трет-бутил 8-(бензилокси)-6-циано-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (MM-1).

Соединение GG-7 (700 мг, 1,67 ммоль) растворяли в ДМФ (5,00 мл). $Zn(CN)_2$ (236 мг, 2,01 ммоль) добавляли в указанный выше раствор. Реакционный раствор дегазировали в течение 2 мин. $Pd(PPh_3)_4$ (580 мг, 0,502 ммоль) добавляли в указанную выше смесь. Реакционную смесь дегазировали N_2 в течение 3 мин. Затем реакционную смесь нагревали, используя микроволновое излучение при $150^\circ C$ в течение 30 мин. Реакционный раствор становился с желтого черным. Реакционный раствор охлаждали и разбавляли $EtOAc/H_2O$ (8 мл/8 мл), затем смесь фильтровали, и фильтрат экстрагировали. Органический слой отделяли, сушили и выпаривали с получением сырого продукта, который очищали, применяя флеш-хроматографию с петролейным эфиром/ $EtOAc$ от 0 до 25% с получением MM-1 (350 мг, 57%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС 265 [M-Вос]⁺.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.ч. 7,52 - 7,32 (м, 6H), 7,29 (с, 1H), 5,22 (ш с, 2H), 4,53 - 4,40 (м, 2H), 3,54 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,79 (т, $J=5,5$ Гц, 2H), 1,41 (с, 9H).

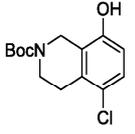
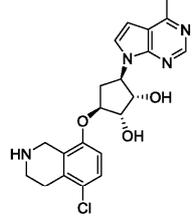
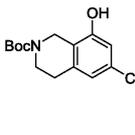
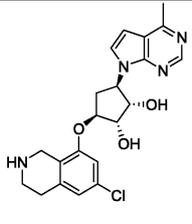
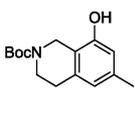
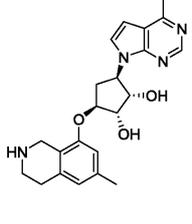
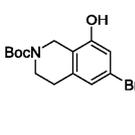
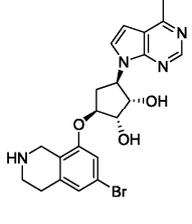
Стадия 2. Синтез трет-бутил 6-циано-8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (TP-18).

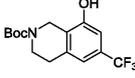
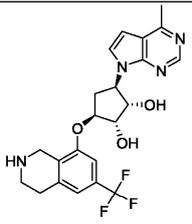
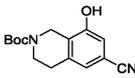
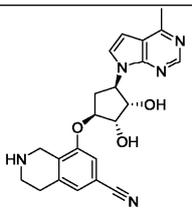
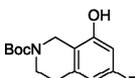
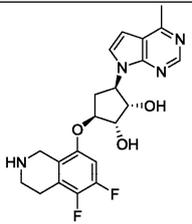
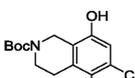
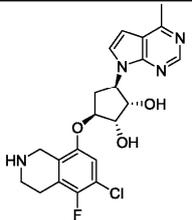
Соединение MM-1 (320 мг, 0,878 ммоль) растворяли в MeOH (3 мл). Pd/C (93 мг, 0,44 ммоль) добавляли в реакционный раствор и дегазировали три раза баллонным H_2 , и перемешивали в атмосфере баллонного H_2 при $20^\circ C$ в течение 1 ч. ДХМ (5 мл) добавляли в указанную выше смесь, реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали, применяя флеш-хроматографию с петролейным эфиром/ $EtOAc$ от 0 до 50% с получением TP-18 в виде белого твердого вещества (125 мг, 51,9%). ЖХ-МС [219-tBu]⁺.

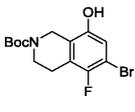
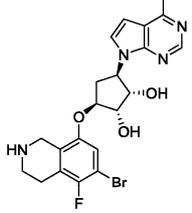
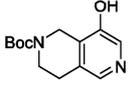
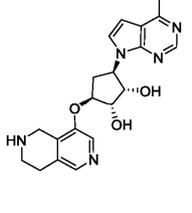
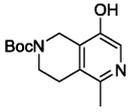
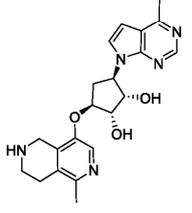
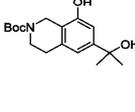
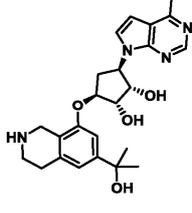
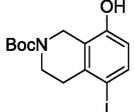
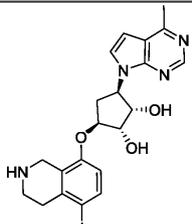
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.ч. 7,45 - 7,28 (м, 1H), 7,10 - 6,95 (м, 1H), 6,87 (ш с, 1H), 4,57 (ш с, 2H), 3,66 (т, $J=5,9$ Гц, 2H), 2,82 (ш с, 2H), 1,53 (с, 9H).

Примеры 84-98 получали способом, аналогичным примеру 78 в схеме СС, используя соответствующий NBoc-защищенный тетрагидроизохинолин на стадии 1.

<p>Пример 84</p> <p>TP-2</p>		<p>399 [M+1]</p> <p>(1S,2S,3S,5R)-3-((5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.ч. 8,63 (с, 1H), 7,62 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 6,96 - 6,89 (м, 1H), 6,86 - 6,80 (м, 1H), 6,72 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 5,31 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 5,16 - 5,06 (м, 2H), 4,59 - 4,49 (м, 2H), 4,00 - 3,95 (м, 1H), 3,82 (с, 2H), 2,91 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,88 - 2,77 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,57 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 1,92 (дд, $J=3,8, 9,3, 13,6$ Гц, 1H)</p>
<p>Пример 85</p> <p>TP-1</p>		<p>399 [M+1]</p> <p>(1S,2S,3S,5R)-3-((6-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, $MeOD-d_4$) δ м.ч. 8,61 (с, 1H), 7,55 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 6,75 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 6,68 (дд, $J=2,3, 10,8$ Гц, 1H), 6,49 (дд, $J=2,1, 9,2$ Гц, 1H), 5,24 (кв, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,74 - 4,63 (м, 2H), 4,17 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,93 (с, 2H), 3,06 (т, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,03 - 2,94 (м, 1H), 2,80 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,22 - 2,10 (м, 1H)</p>

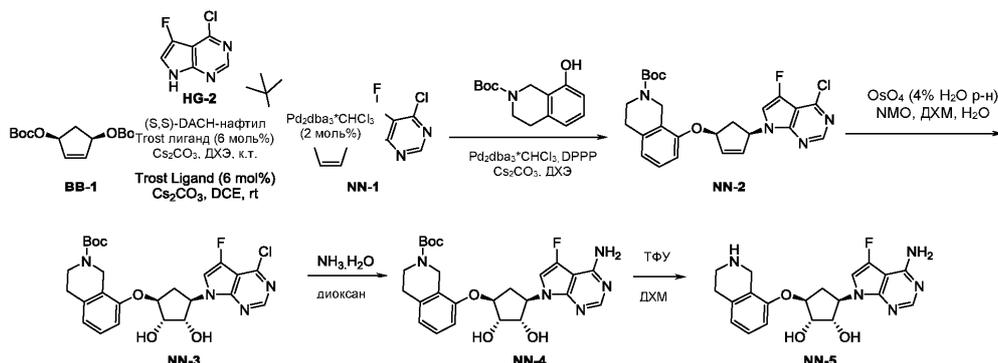
<p>Пример 86</p> <p>TP-19</p> 		<p>415 [M+1]</p>	<p>(1S,2S,3S,5R)-3-((5-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-<i>d</i>₄) δ м.ч. 8,64 (с, 1H), 7,57 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,77 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,25 (кв, J=9,0 Гц, 1H), 4,72 (дд, J=4,8, 8,3 Гц, 2H), 4,20 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,16 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,07 - 2,91 (м, 1H), 2,83 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,27 - 2,05 (м, 1H)</p>
<p>Пример 87</p> <p>TP-3</p> 		<p>415 [M+1]</p>	<p>(1S,2S,3S,5R)-3-((6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ м.ч. 8,62 (с, 1H), 7,62 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,76 (с, 1H), 6,72 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,41 - 5,35 (м, 1H), 5,10 (д, J=9,3 Гц, 2H), 4,63 - 4,44 (м, 2H), 3,99 - 3,91 (м, 1H), 3,78 (с, 2H), 2,93 - 2,78 (м, 3H), 2,69 - 2,59 (м, 4H), 2,02 - 1,88 (м, 1H)</p>
<p>Пример 88</p> <p>TP-5</p> 		<p>395 [M+1]</p>	<p>(1S,2S,3R,5S)-3-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7-ил)-5-[(6-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси]циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-<i>d</i>₄) δ м.ч. 8,64 (с, 1H), 7,56 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,77 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,70 - 6,66 (с, 1H), 6,61 - 6,55 (с, 1H), 5,34 - 5,23 (м, 1H), 4,73 - 4,66 (м, 2H), 4,22 - 4,16 (м, 1H), 3,96 (с, 2H), 3,07-3,06 (м, 3H), 2,84 - 2,76 (м, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,18 - 2,07 (м, 1H)</p>
<p>Пример 89</p> <p>TP-12</p> 		<p>459 [M+1]</p>	<p>(1S,2S,3S,5R)-3-((6-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-<i>d</i>₄) δ м.ч. 8,63 (с, 1H), 7,57 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,05 - 6,94 (м, 1H), 6,76 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,22 (кв, J=9,0 Гц, 1H), 4,76 - 4,67 (м, 2H), 4,24 - 4,14 (м, 1H), 4,09 (с, 2H), 3,23 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,00 (дд, J=7,3, 9,3, 14,3 Гц, 1H), 2,95 - 2,86 (м, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,32 - 2,15 (м, 1H)</p>

<p>Пример 90</p> <p>TP-4</p> 		<p>449 [M+1]</p>	<p>(1S,2S,3R,5S)-3-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((6-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ м.ч. 8,62 (с, 1H), 7,57 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,75 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,23 (кв, J=9,0 Гц, 1H), 4,76 (дд, J=2,6, 4,6 Гц, 1H), 4,72 (дд, J=4,9, 8,9 Гц, 1H), 4,18 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,12 - 3,06 (м, 2H), 3,00 (ддд, J=7,3, 9,3, 14,3 Гц, 1H), 2,88 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,27 - 2,17 (м, 1H)</p>
<p>Пример 91</p> <p>TP-18</p> 		<p>428 [M+23]</p>	<p>8-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-карбонитрил</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ м.ч. 8,64 (с, 1H), 7,58 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,77 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,29 - 5,19 (м, 1H), 4,80 - 4,69 (м, 2H), 4,19 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,10 - 3,07 (м, 2H), 3,05 - 2,97 (м, 1H), 2,90-2,84 (м, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,27 - 2,23 (м, 1H)</p>
<p>Пример 92</p> <p>TP-6</p> 		<p>417 [M+1]</p>	<p>(1S,2S,3S,5R)-3-((5,6-дифтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ м.ч. 8,62 (с, 1H), 7,55 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=6,9, 12,2 Гц, 1H), 6,75 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,21 - 5,11 (м, 1H), 4,76 - 4,70 (м, 1H), 4,70 - 4,63 (м, 1H), 4,22 - 4,15 (м, 3H), 3,37 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,03 - 2,90 (м, 3H), 2,72 (с, 3H), 2,31 - 2,21 (м, 1H)</p>
<p>Пример 93</p> <p>TP-10</p> 		<p>433 [M+1]</p>	<p>(1S,2S,3S,5R)-3-((6-хлор-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 8,63 (с, 1H), 7,63 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,14 (д, J=6,3 Гц, 1H), 6,72 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,41 (д, J=3,0 Гц, 1H), 5,21 - 4,96 (м, 2H), 4,65 - 4,46 (м, 2H), 4,06 - 3,90 (м, 3H), 3,08 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,91 - 2,78 (м, 1H), 2,77 - 2,69 (м, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,04-1,90 (м, 1H)</p>

<p>Пример 94</p> <p>TP-11</p> 		<p>477 [M+1]</p> <p>(1S,2S,3S,5R)-3-((6-бром-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ м.ч. 8,63 (с, 1Н), 7,63 (д, <i>J</i>=3,76 Гц, 1Н), 7,22 (д, <i>J</i>=5,52 Гц, 1Н), 6,72 (с, 1Н), 5,40 (д, <i>J</i>=3,76 Гц, 1Н), 5,01 - 5,17 (м, 2Н), 4,51 - 4,62 (м, 2Н), 3,88 - 4,01 (м, 3Н), 3,06 (т, <i>J</i>=5,90 Гц, 2Н), 2,78 - 2,87 (м, 1Н), 2,71 (т, <i>J</i>=5,27 Гц, 2Н), 2,64 (с, 3Н), 2,00 - 1,95 (м, 1Н)</p>
<p>Пример 95</p> <p>TP-16</p> 		<p>382,1 [M+1]</p> <p>(1S,2S,3R,5S)-3-((4-метил-7Н-пирроло[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7-ил)-5-((5,6,7,8-тетрагидро-2,6-нафтиридин-4-ил)окси)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ м.ч. 8,63 (с, 1Н), 8,19 (с, 1Н), 8,03 (с, 1Н), 7,64 (д, <i>J</i>=3,8 Гц, 1Н), 6,72 (д, <i>J</i>=3,5 Гц, 1Н), 5,43 (д, <i>J</i>=4,3 Гц, 1Н), 5,17 - 5,06 (м, 2Н), 4,71 (ш с, 1Н), 4,62 - 4,53 (м, 1Н), 4,04 - 3,97 (м, 3Н), 3,10 (ш с, 2Н), 2,95 - 2,83 (м, 1Н), 2,78 (ш с, 2Н), 2,64 (с, 3Н), 2,08 - 1,94 (м, 1Н)</p>
<p>Пример 96</p> <p>TP-17</p> 		<p>396,1 [M+1]</p> <p>(1S,2S,3S,5R)-3-((1-метил-5,6,7,8-тетрагидро-2,6-нафтиридин-4-ил)окси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-<i>d</i>₄) δ м.ч. 8,62 (с, 1Н), 8,03 (с, 1Н), 7,56 (д, <i>J</i>=3,8 Гц, 1Н), 6,75 (д, <i>J</i>=3,5 Гц, 1Н), 5,29 - 5,12 (м, 1Н), 4,75 (ддд, <i>J</i>=4,8, 9,0, 13,6 Гц, 2Н), 4,20 (д, <i>J</i>=4,3 Гц, 1Н), 4,09 (с, 2Н), 3,22 (т, <i>J</i>=6,0 Гц, 2Н), 3,05 - 2,94 (м, 1Н), 2,79 (т, <i>J</i>=5,8 Гц, 2Н), 2,72 (с, 3Н), 2,40 (с, 3Н), 2,30 - 2,19 (м, 1Н)</p>
<p>Пример 97</p> <p>TP-9</p> 		<p>439 наблю дался [M+H]</p> <p>(1S,2S,3S,5R)-3-((6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-<i>d</i>₄) δ м.ч. 8,64 (с, 1Н) 7,57 (д, <i>J</i>=3,5 Гц, 1Н) 7,00 (с, 1Н) 6,88 (с, 1Н) 6,77 (д, <i>J</i>=3,5 Гц, 1Н) 5,29 (кв, <i>J</i>=8,8 Гц, 1Н) 4,73 (с, 2Н) 4,22 (д, <i>J</i>=4,8 Гц, 1Н) 4,02 (с, 2Н) 3,12 (т, <i>J</i>=5,9 Гц, 2Н) 3,03 (ддд, <i>J</i>=14,6, 9,5, 7,0 Гц, 1Н) 2,87 (т, <i>J</i>=5,8 Гц, 2Н) 2,73 (с, 3Н) 2,17 (ддд, <i>J</i>=14,3, 8,4, 3,6 Гц, 1Н) 1,53 (с, 6Н)</p>
<p>Пример 98</p> <p>TP-7</p> 		<p>507 M+1</p> <p>(1S,2S,3S,5R)-3-((5-йод-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ м.ч. 8,64 (с, 1Н), 7,71 (д, <i>J</i>=8,4 Гц, 1Н), 7,62 (с, 1Н), 6,80 (д, <i>J</i>=8,8 Гц, 1Н), 6,71 (с, 1Н), 5,38 (с, 1Н), 5,19 - 5,02 (м, 2Н), 4,60-4,55 (м, 2Н), 4,08 - 3,93 (м, 3Н), 3,18 (с, 2Н), 2,91 - 2,78 (м, 1Н), 2,64 (ш с, 4Н), 2,00-1,96 (м, 1Н)</p>

Пример 99 (схема NN) - (1S,2S,3R,5S)-3-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диол (NN-5).

Схема NN



Стадия 1 - синтез трет-бутил ((1S,4R)-4-(4-хлор-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)карбоната (NN-1).

Емкость А: в сухую круглодонную колбу (которую продували N₂) добавляли (S,S)-ДАСН-Нафтил Trost лиганд (1,13 г, 1,43 ммоль) и Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (493 мг, 0,48 ммоль). Емкость продували N₂ четыре раза и добавляли ДХЭ (50 мл, которое барботировали N₂ в течение 30 мин). Черный раствор перемешивали в течение 30 мин при 12°C в результате чего был получен красно-коричневый раствор.

Емкость В: в сухую круглодонную колбу (которую продували N₂) добавляли ВВ-1 (7155 мг, 23,82 ммоль), 4-хлор-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (4,5 г, 26,23 ммоль) и Cs₂CO₃ (8,54 г, 26,2 ммоль). Емкость продували N₂ пять раз и добавляли ДХЭ (50 мл), с последующим добавлением содержимого емкости А с помощью шприца. Реакционную смесь перемешивали при 12°C в атмосфере N₂ в течение 24 ч.

Реакционную смесь фильтровали и концентрировали до коричневой смолы. Сырой остаток очищали, применяя флеш-биотаж (120 г, силикагель, EtOAc/петролейный эфир = 15%) с получением NN-1 (6,4 г, 76%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 354.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,62 (с, 1H), 7,08 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,35 - 6,29 (м, 1H), 6,10 - 6,00 (м, 2H), 5,63 - 5,55 (м, 1H), 3,11 (тд, J=7,8, 15,4 Гц, 1H), 1,87 (тд, J=3,8, 15,0 Гц, 1H), 1,52 (с, 9H).

Стадия 2 - синтез трет-бутил 8-(((1S,4R)-4-(4-хлор-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (NN-2).

В сухую микроволновую емкость (которую продували N₂) добавляли NN-1 (200 мг, 0,57 ммоль), трет-бутил 8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (141 мг, 0,57 ммоль), Cs₂CO₃ (203 мг, 0,622 ммоль), Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (15 мг, 0,014 ммоль) и DPPP (14 мг, 0,03 ммоль). Затем емкость продували N₂ три раза и добавляли ДХЭ (2,6 мл, которое барботировали N₂ в течение 30 мин). Черную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь сразу очищали, применяя препаративную ТСХ (петролейный эфир:EtOAc=4:1) с получением NN-2 (260 мг, 95%) в виде белой пены. ЖХ-МС [M+23] 507.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,63 (с, 1H), 7,16 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,14 - 7,09 (м, 1H), 6,79 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,74 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,46 - 6,40 (м, 1H), 6,15 - 6,06 (м, 2H), 5,37 - 5,31 (м, 1H), 4,74 - 4,42 (м, 2H), 3,75 - 3,54 (м, 2H), 3,19 - 3,10 (м, 1H), 2,87 - 2,79 (м, 2H), 1,97 (д, J=14,6 Гц, 1H), 1,51 (с, 9H).

Стадия 2 - синтез трет-бутил 8-(((1S,2S,3S,4R)-4-(4-хлор-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,3-дигидроксициклопентил)окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (NN-3).

В смесь из NN-2 (260 мг, 0,536 ммоль) в ДХМ (9 мл)/H₂O (0,3 мл) добавляли NMO (188 мг, 1,61 ммоль) и OsO₄ (4% в t-BuOH, 204 мг, 0,0322 ммоль) при 20°C. Черную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли ДХМ (10 мл) и гасили нас. раствором Na₂SO₃ (5 мл) и разделяли. Водный слой экстрагировали ДХМ (10 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, и очищали, применяя ISCO (12 г, силикагель, EtOAc:петролейный эфир=1:1), получая NN-3 (230 мг, 83%) в виде бесцветной смолы.

ЖХ-МС [M+23] 541.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,62 (с, 1H), 7,17 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,13 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,86 - 6,79 (м, 2H), 5,21 - 5,05 (м, 1H), 5,02 - 4,75 (м, 2H), 4,67 - 4,56 (м, 1H), 4,53 - 4,42 (м, 2H), 4,37 - 4,29 (м, 1H), 3,72 - 3,57 (м, 2H), 3,32 - 2,99 (м, 2H), 2,87 - 2,78 (м, 2H), 2,33 - 2,22 (м, 1H), 1,50 - 1,44 (м, 9H).

Стадия 3 - синтез трет-бутил 8-(((1S,2S,3S,4R)-4-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,3-дигидроксициклопентил)окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (NN-4).

Раствор NN-3 (105 мг, 0,202 ммоль) в NH₃·H₂O и диоксане (2,8 мл / 2,8 мл) герметизировали в стальной пробирке при 90°C в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением NN-4 (101 мг, >99%) в виде желтой смолы и непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХ-МС [M+23] 522.

Стадия 4 - синтез (1S,2S,3R,5S)-3-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((1,2,3,4-

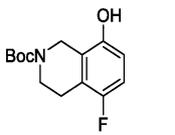
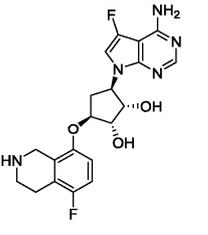
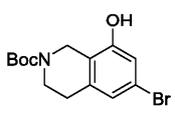
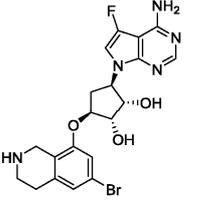
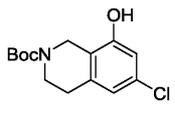
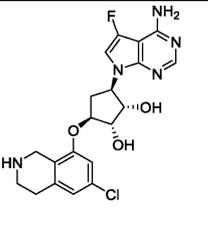
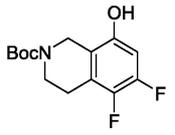
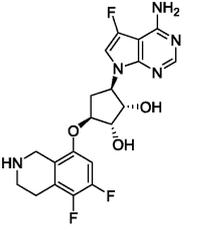
тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диола (NN-5).

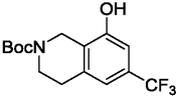
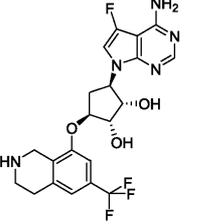
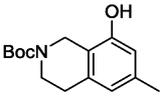
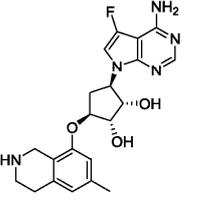
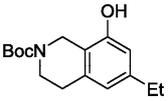
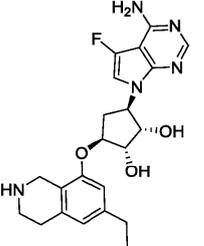
В светло-желтый раствор NN-4 (101 мг, 0,202 ммоль) в ДХМ (5 мл) по каплям добавляли ТФУ (1 мл) при 0°C. Желтую смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали MeOH (4 мл) добавляли в остаток и подщелачивали твердым K₂CO₃ до pH 7-8. Смесь фильтровали и концентрировали, очищали, применяя препаративную ВЭЖХ с получением NN-5 (35 мг, 39%) в виде светло-желтого твердого вещества.

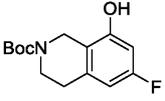
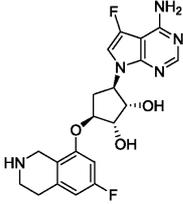
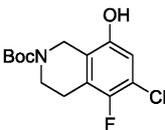
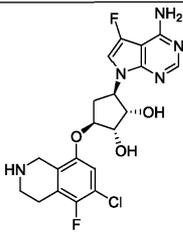
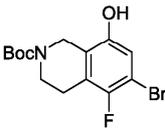
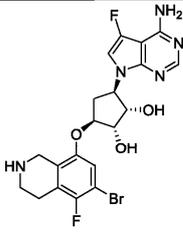
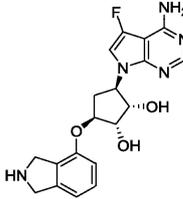
ЖХ-МС [M+1] 400.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,09 (с, 1H), 7,35 - 7,23 (м, 1H), 7,15 - 7,06 (м, 1H), 7,03 - 6,96 (м, 1H), 6,94 - 6,83 (м, 1H), 5,16 - 5,07 (м, 1H), 4,75 - 4,68 (м, 1H), 4,63 - 4,55 (м, 1H), 4,37 (с, 2H), 4,22 - 4,16 (м, 1H), 3,54 - 3,44 (м, 2H), 3,17 - 3,08 (м, 2H), 3,04 - 2,92 (м, 1H), 2,16 - 2,02 (м, 1H).

Примеры 100-111 получали способом, аналогичным примеру 99 в схеме NN, используя соответствующий NBoc-защищенный тетрагидроизохинолин на стадии 2.

<p>Пример 100</p> <p>TP-2</p> 		<p>418 [M+1]</p> <p>(1S,2S,3R,5S)-3-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ м.ч. 8,09 (с, 1H), 7,08 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,02 - 6,83 (м, 2H), 5,13 (кв, J=8,8 Гц, 1H), 4,68 - 4,62 (м, 1H), 4,55 (дд, J=5,0, 8,8 Гц, 1H), 4,15 (д, J=5,5 Гц,</p>
		<p>1H), 4,13 (с, 2H), 3,26 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,01 - 2,92 (м, 1H), 2,89 (т, J=6,1 Гц, 2H), 2,04 (дд, J=4,3, 9,1, 14,0 Гц, 1H)</p>
<p>Пример 101</p> <p>TP-12</p> 		<p>478 [M+1]</p> <p>(1S,2S,3R,5S)-3-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((6-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ м.ч. 8,08 (с, 1H), 7,17 - 7,10 (м, 1H), 7,09 - 7,05 (м, 1H), 7,04 - 7,00 (м, 1H), 5,10 (кв, J = 8,8 Гц, 1H), 4,69 - 4,63 (м, 1H), 4,57 - 4,51 (м, 1H), 4,16 - 4,06 (м, 3H), 3,29 - 3,24 (м, 2H), 2,99 - 2,89 (м, 3H), 2,13 - 2,02 (м, 1H)</p>
<p>Пример 102</p> <p>TP-3</p> 		<p>434 [M+1]</p> <p>(1S,2S,3R,5S)-3-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ м.ч. 8,08 (с, 1H), 7,07 (д, J=4,0 Гц, 2H), 6,93 (с, 1H), 5,07 (кв, J = 8,8 Гц, 1H), 4,72 - 4,63 (м, 1H), 4,60 - 4,53 (м, 1H), 4,28 (с, 2H), 4,16 - 4,12 (м, 1H), 3,44 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,06 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,99 - 2,88 (м, 1H), 2,19 - 2,04 (м, 1H)</p>
<p>Пример 103</p> <p>TP-6</p> 		<p>436 [M+1]</p> <p>(1S,2S,3R,5S)-3-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((5,6-дифтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ м.ч. 8,07 (с, 1H), 7,07 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=6,7, 12,2 Гц, 1H), 5,06 (кв, J=9,0 Гц, 1H), 4,63 (тд, J=2,6, 4,8 Гц, 1H), 4,55 (дд, J=5,3, 8,8 Гц, 1H), 4,20 (с, 2H), 4,13 (д, J=4,0 Гц, 1H), 3,40 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,01 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,93 (тд, J=8,2, 14,3 Гц, 1H), 2,09 (дд, J=4,8, 9,3, 14,1 Гц, 1H)</p>

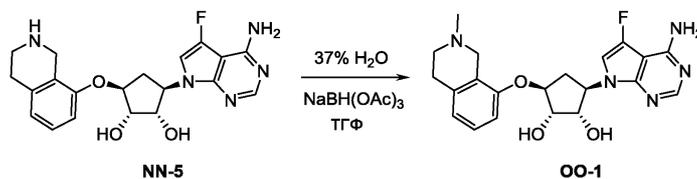
<p>Пример 104</p> <p>TP-4</p> 		<p>468 [M+1]</p> <p>(1S,2S,3R,5S)-3-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((6-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ м.ч. 8,08 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,08 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 5,14 (кв, J=9,3 Гц, 1H), 4,74 - 4,67 (м, 1H), 4,52 (дд, J=5,0, 8,8 Гц, 1H), 4,13 (д, J=5,5 Гц, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,09 - 3,04 (м, 2H), 2,95 (ддд, J=7,3, 9,2, 14,4 Гц, 1H), 2,88 - 2,83 (м, 2H), 2,06 (ддд, J=4,1, 9,0, 13,7 Гц, 1H)</p>
<p>Пример 105</p> <p>TP-5</p> 		<p>414 [M+1]</p> <p>(1S,2S,3R,5S)-3-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((6-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 8,05 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 6,92 (ш с, 2H), 6,66 (с, 1H), 6,53 (с, 1H), 5,06 - 4,98 (м, 1H), 4,50 (ш с, 1H), 4,41 - 4,37 (м, 1H), 3,95 - 3,92 (м, 1H), 3,88 (ш с, 2H), 3,05 - 2,95 (м, 3H), 2,84 - 2,67 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,84 - 1,73 (м, 1H)</p>
<p>Пример 106</p> <p>TP-13</p> 		<p>428 [M+1]</p> <p>(1S,2S,3R,5S)-3-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((6-этил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ м.ч. 8,14 (с, 1H), 7,22 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,74 (с, 1H), 5,17 (кв, J=9,0 Гц, 1H), 4,74 - 4,66 (м, 1H), 4,56 (дд, J=4,9, 8,9 Гц, 1H), 4,30 (с, 2H), 4,15 (д, J=5,0 Гц, 1H), 3,47 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,07 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,02 - 2,92 (м, 1H), 2,64 (кв, J=7,4 Гц, 2H), 2,12 - 2,02 (м, 1H), 1,23 (т, J=7,7 Гц, 3H)</p>

<p>Пример 107</p> <p>TP-1</p> 		<p>418 [M+1]</p>	<p>(1S,2S,3R,5S)-3-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((6-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ м.ч. 8,16 (с, 1H), 7,27 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=2,3, 10,8 Гц, 1H), 6,67 (д, J=9,3 Гц, 1H), 5,21 - 5,12 (м, 1H), 4,68 (т, J=5,3 Гц, 1H), 4,56 (дд, J=5,0, 9,0 Гц, 1H), 4,30 (с, 2H), 4,15 (д, J=4,8 Гц, 1H), 3,48 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,10 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,02 - 2,91 (м, 1H), 2,12 (ддд, J=4,6, 9,5, 14,0 Гц, 1H)</p>
<p>Пример 108</p> <p>TP-10</p> 		<p>452 [M+1]</p>	<p>(1S,2S,3R,5S)-3-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((6-хлор-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ м.ч. 8,08 (с, 1H), 7,08 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,01 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,16 - 5,09 (м, 1H), 4,63 - 4,58 (м, 1H), 4,53 - 4,47 (м, 1H), 4,14 - 4,08 (м, 1H), 3,92 (с, 2H), 3,07 (т, J=5,9 Гц, 2H), 2,98 - 2,88 (м, 1H), 2,82 - 2,73 (м, 2H), 2,07 - 1,97 (м, 1H)</p>
<p>Пример 109</p> <p>TP-11</p> 		<p>496 [M+1]</p>	<p>(1S,2S,3R,5S)-3-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((6-бром-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,09 (с, 1H), 7,04 - 7,20 (м, 2H), 5,13 (м, J=9,00 Гц, 1H), 4,59 - 4,68 (м, 1H), 4,52 (м, J=8,80 Гц, 1H), 4,13 (д, J=4,77 Гц, 1H), 3,95 (с, 2H), 3,11 (м, J=6,00 Гц, 2H), 2,87 - 3,03 (м, 1H), 2,81 (м, J=5,80 Гц, 2H), 1,97 - 2,13 (м, 1H)</p>
<p>Пример 110</p> <p>трет-бутил 4-гидроксиизоиндоллин-2-карбоксилат</p>		<p>386 [M+1]</p>	<p>(1S,2S,3R,5S)-3-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-(2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-илокси)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ м.ч. 8,09 (с, 1H), 7,45 - 7,38 (м, 1H), 7,14 - 7,07 (м, 2H), 7,07 - 7,01 (м, 1H), 5,18 - 5,08 (м, 1H), 4,78 - 4,72 (м, 1H), 4,66 (с, 4H), 4,58 - 4,52 (м, 1H), 4,20 - 4,15</p>

			(м, 1H), 3,03 - 2,92 (м, 1H), 2,13 - 2,02 (м, 1H)
Пример 111 трет-бутил 5-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат		400 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)окси)циклопентан-1,2-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.ч. 8,09 (с, 1H), 7,29 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,08 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,04 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,86 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,22 - 5,09 (м, 2H), 4,74 - 4,68 (м, 1H), 4,57 (дд, J=5,0, 8,5 Гц, 1H), 4,37 (с, 2H), 4,18 (д, J=4,0 Гц, 1H), 3,56 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,10 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,04 - 2,93 (м, 1H), 2,11 - 1,98 (м, 1H)
Пример 112 ТР-15			(1S,2S,3R,5S)-3-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((6-(1,1-дифторэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,29 (с, 1H), 7,51 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 5,27 (кв, J=9,0 Гц, 1H), 4,79 - 4,75 (м, 1H), 4,60 (дд, J=5,0, 9,0 Гц, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,17 (д, J=4,8 Гц, 1H), 3,52 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,17 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,00 (ддд, J=7,7, 9,0, 14,2 Гц, 1H), 2,17 (ддд, J=4,1, 9,7, 14,1 Гц, 1H), 1,93 (т, J=18,3 Гц, 3H)
Пример 113 ТР-8		432 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((5-фтор-6-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диол ¹ Н ЯМР с муравьиной кислотой (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.ч. 8,50 (ш с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,07 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,88 (д, J=6,3 Гц, 1H), 5,07 (кв, J=8,7 Гц, 1H), 4,67 - 4,61 (м, 1H), 4,55 (дд, J=5,0, 8,8 Гц, 1H), 4,28 (с, 2H), 4,16 - 4,11 (м, 1H), 3,49 - 3,41 (м, 2H), 3,01 (т, J=6,1 Гц, 2H), 2,96 - 2,87 (м, 1H), 2,27 (д, J=1,8 Гц, 3H), 2,10 - 2,01 (м, 1H)

Пример 114 (схема ОО) - (1S,2S,3R,5S)-3-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диол (ОО-1).

Схема ОО

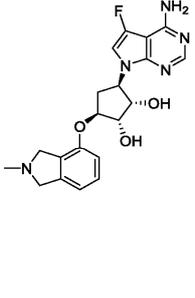
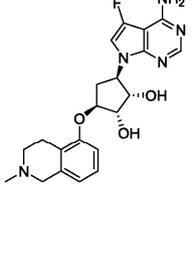


Стадия 1 - синтез (1S,2S,3R,5S)-3-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диола (ОО-1).

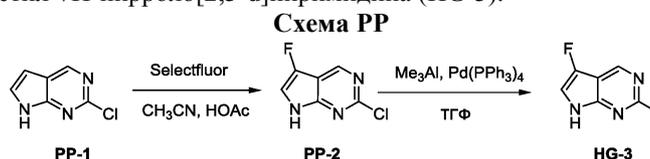
Смесь из NN-5 (100 мг, 0,25 ммоль), 37% CH₂O (31 мг, 0,38 ммоль) и NaBH(OAc)₃ (212 мг, 1,0 ммоль) в ТГФ (6 мл) перемешивали при 20°С в течение 2 ч. Смесь фильтровали и отправляли на препаративную ВЭЖХ с получением ОО-1 (65 мг, 53%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС 414 [M+1].

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ м.ч. 8,10 (с, 1H), 7,34 - 7,27 (м, 1H), 7,16 - 7,10 (м, 1H), 7,03 - 6,97 (м, 1H), 6,94 - 6,88 (м, 1H), 5,18 - 5,09 (м, 1H), 4,75 - 4,68 (м, 1H), 4,59 - 4,53 (м, 1H), 4,42 - 4,34 (м, 2H), 4,21 - 4,16 (м, 1H), 3,55 - 3,46 (м, 2H), 3,23 - 3,16 (м, 2H), 3,08 (с, 3H), 3,04 - 2,92 (м, 1H), 2,16 - 2,03 (м, 1H).

Примеры 115 и 116 получали, используя процедуры, аналогичные схеме ОО из примеров 110 и 111 соответственно.

Пример 115		400 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((2-метил-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-ил)окси)циклопентан-1,2-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.ч. 8,09 (с, 1H), 7,41 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,15 - 7,06 (м, 2H), 7,02 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,21 - 5,10 (м, 1H), 4,77 - 4,70 (м, 1H), 4,66 (д, J=5,5 Гц, 4H), 4,53 (дд, J=5,1, 8,7 Гц, 1H), 4,18 (д, J=5,0 Гц, 1H), 3,11 (с, 3H), 2,98 (ддд, J=7,4, 9,0, 14,4 Гц, 1H), 2,05 (ддд, J=4,3, 9,3, 14,1 Гц, 1H)
Пример 116		414 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)окси)циклопентан-1,2-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.ч. 8,09 (с, 1H), 7,27 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,08 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,01 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,82 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,22 - 5,10 (м, 1H), 4,71 (ш с, 1H), 4,56 (дд, J=4,9, 8,7 Гц, 1H), 4,23 (ш с, 2H), 4,18 (д, J=4,5 Гц, 1H), 3,46 - 3,37 (м, 2H), 3,10 (т, J=6,1 Гц, 2H), 2,99 (ддд, J=7,5, 9,2, 14,4 Гц, 1H), 2,93 (с, 3H), 2,05 (с, 1H)

Синтез 5-фтор-2-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (HG-3).



Стадия 1 - синтез 2-хлор-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (PP-2).

В раствор 2-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (PP-1) (8,5 г, 55 ммоль) и selectfluor (29,4 г, 83,0 ммоль) в CH₃CN (500 мл) добавляли AcOH (100 мл) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Окрас реакционной смеси стал желтого оранжевым. Реакционную смесь концентрировали и азеотропно дистиллировали с толуолом (30 мл × 3). Затем твердое вещество разбавляли CH₂Cl₂/EtOAc (1/1, 200 мл) и перемешивали при комнатной температуре (25°C) в течение 16 ч и фильтровали. Фильтрат концентрировали и промывали ДХМ, получая сырое соединение в виде коричневого твердого вещества. Добавляли MBTE и перемешивали в течение ночи, и фильтровали, получая PP-2 (1,5 г, 15%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС 172 [M+1].

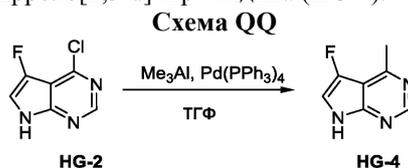
¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ м.ч. 8,89 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,31 (д, J=2,5 Гц, 1H).

Стадия 2 - синтез 5-фтор-2-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (HG-3).

Pd(PPh₃)₄ (835 мг, 0,723 ммоль) добавляли в раствор PP-2 (2,48 г, 14,46 ммоль) в сухом ТГФ (36 мл) при 10°C. Суспензию дегазировали N₂. Раствор Me₃Al (2M, 14,5 мл, 28,9 ммоль) медленно добавляли в указанную выше смесь при -10°C. После добавления, смесь нагревали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь осторожно добавляли в лед с водой. Смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через целит. Фильтрат распределяли между EtOAc и H₂O. Органический слой отделяли и промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, и концентрировали, получая сырой продукт, и очищали, применяя флеш-колонку (MeOH: ДХМ = 1%~7,5%), получая продукт HG-3 (1,2 г, 55%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС 152 [M+1].

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ м.ч. 11,76 (ш с, 1H), 8,96 (с, 1H), 7,44 (т, J=2,5 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H).

Синтез 5-фтор-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (HG-4).



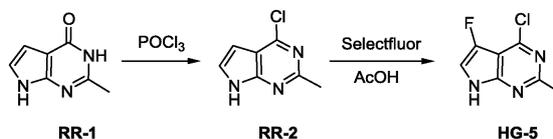
В Pd(PPh₃)₄ (2 г, 1,75 ммоль) добавляли раствор HG-2 (7,5 г, 43,7 ммоль) в сухом ТГФ (75 мл). Суспензию дегазировали N₂. Раствор AlMe₃ (43,7 мл, 87,5 ммоль, 2M) добавляли указанную выше смесь в лед с водой. После добавления, желтый раствор нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили льдом и водным раствором сегнетовой соли. Смесь распределяли между EtOAc и H₂O. Смесь фильтровали, и отфильтрованный корж промывали EtOAc (100 мл × 3). Органический слой отделяли и сушили над Na₂SO₄, и концентрировали, затем очищали, применяя флеш-колонку (MeOH:ДХМ = 1%~4%), получая продукт. Продукт растирали в ДХМ и фильтровали. Отфильтрованный корж промывали ТВМЕ и собирали, получая продукт HG-4 (2,00 г, 30%) в виде желтого твердого вещества. Фильтрат

концентрировали, очищали, применяя флеш-колонку (MeOH: ДХМ = 1%~5%), получая продукт. ЖХ-МС 152 [M+1].

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD- d_4) δ м.ч. 11,89 (ш с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,48 (т, $J=2,5$ Гц, 1H), 2,70 (с, 3H).

Синтез 4-хлор-5-фтор-2-метил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (HG-5).

Схема RR



Стадия 1 - синтез 4-хлор-2-метил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (RR-2).

Смесь из 2-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-она (RR-1) (2,7 г, 18,1 ммоль) в POCl_3 (35 мл) нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 4 ч. Смесь охлаждали до 20°C и концентрировали. В остаток добавляли лед с водой (20 мл) и подщелачивали твердым Na_2CO_3 до $\text{pH}\sim 8$. Смесь экстрагировали EtOAc (60 мл \times 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая RR-2 (2,4 г, 78%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХ-МС 168 [M+1].

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 10,70 - 10,41 (м, 1H), 7,36 - 7,29 (м, 1H), 6,67 - 6,56 (м, 1H), 2,81 (с, 3H).

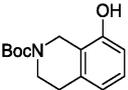
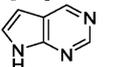
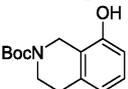
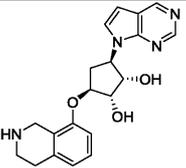
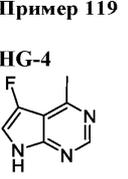
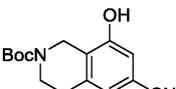
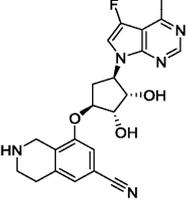
Стадия 2 - синтез 4-хлор-5-фтор-2-метил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (HG-5).

Смесь из RR-2 (2,35 г, 14 ммоль) и Selectfluor (1,45 г, 21 ммоль) в CH_3CN (110 мл) и AcOH (22 мл) перемешивали при 70°C в атмосфере N_2 в течение 16 ч, причем реакционная смесь становилась с розовой коричневой. Смесь концентрировали и азеотропно дистиллировали с толуолом (50 мл \times 2). Фильтрат концентрировали и очищали, применяя препаративную ВЭЖХ с получением HG-5 (600 мг, 23%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС 186 [M+1].

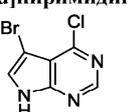
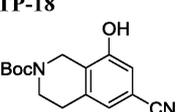
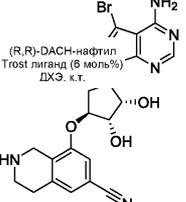
^1H ЯМР (400 МГц, MeOD- d_4) δ м.ч. 12,27 - 12,18 (м, 1H), 7,62 - 7,56 (м, 1H), 2,61 (с, 3H).

Примеры 117-119 получали аналогично способу СС-3 (пример 78), используя соответствующий пирролопиримидин на стадии 1 схемы ВВ и соответствующий N-Вос защищенный тетрагидроизохинолин на стадии 1 схемы СС.

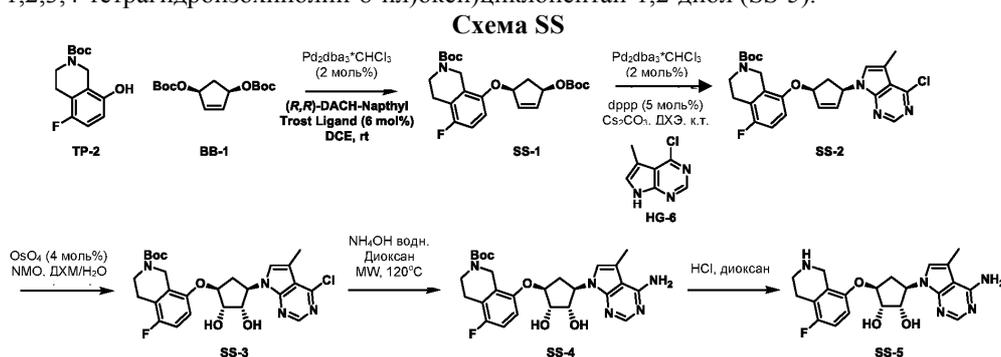
<p>Пример 117</p> <p>HG-4</p>		<p>399 [M+1]</p>	<p>(1S,2S,3R,5S)-3-(5-фтор-4-метил-7Н-пирроло[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7-ил)-5-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диол</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d_4) δ м.ч. 8,62 (с, 1H), 8,50 (ш с, 1H), 7,44 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,27 (т,</p>
---------------------------------------------	--	------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>трет-бутил 8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат</p> 		<p>J=7,8 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,88 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,23 (кв, J=9,0 Гц, 1H), 4,74 - 4,69 (м, 1H), 4,69 - 4,62 (м, 1H), 4,36 (с, 2H), 4,18 (д, J=4,5 Гц, 1H), 3,47 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,10 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,04 - 2,90 (м, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,21 - 2,07 (м, 1H)</p>
<p>Пример 118</p> <p>7H-пирроло[2,3-d]пиримидин</p>  <p>трет-бутил 8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат</p> 		<p>367 [M+1]</p> <p>(1S,2S,3R,5S)-3-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 9,00 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 7,70 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,12 - 7,03 (м, 1H), 6,87 - 6,78 (д, J=8,0, 1H), 6,78 - 6,62 (м, 2H), 5,39 - 5,32 (м, 1H), 5,21 - 5,07 (м, 2H), 4,63 - 4,51 (м, 2H), 4,02 - 3,97 (м, 1H), 3,93 - 3,81 (м, 2H), 3,00 - 2,91 (м, 2H), 2,90 - 2,82 (м, 1H), 2,71 - 2,68 (м, 1H), 2,00 - 1,89 (м, 1H)</p>
<p>Пример 119</p> <p>HG-4</p>  <p>TP-18</p> 		<p>424 M+1</p> <p>8-(((1S,2S,3S,4R)-4-(5-фтор-4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,3-дигидроксициклопентил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-карбонитрил</p> <p>¹H ЯМР с муравьиной кислотой (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 8,66 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 5,14 (кв, J=9,6 Гц, 1H), 4,63 - 4,60 (м, 1H), 4,45 (дд, J=4,8, 9,0 Гц, 1H), 3,96 (д, J=4,8 Гц, 1H), 3,89 (с, 2H), 2,95 - 2,90 (м, 2H), 2,88 - 2,80 (м, 1H), 2,70 - 2,67 (м, 5H), 1,95 - 1,90 (м, 1H)</p>

Пример 120 получали аналогично способу NN-5 (пример 99), используя соответствующий пирролопиримидин на стадии 1 схемы ВВ и соответствующий N-Вос защищенный тетрагидроизохинолин на стадии 1 схемы NN.

<p>Пример 120</p> <p>5-бром-4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин</p>  <p>TP-18</p> 	<p>(R,R)-DACH-нафтил Trost лиганд (6 моль%) ДХЭ. к.т.</p> 	<p>485 [M+1]</p> <p>8-(((1S,2S,3S,4R)-4-(4-амино-5-бром-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,3-дигидроксициклопентил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-карбонитрил</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ м.ч. 8,12 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 5,05 (кв, J=9,2 Гц, 1H), 4,81 - 4,74 (м, 1H), 4,67 (дд, J=4,9, 8,9 Гц, 1H), 4,38 (с, 2H), 4,18 (ш д, J=4,3 Гц, 1H), 3,48 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,13 (ш т, J=5,9 Гц, 2H), 3,03 - 2,93 (м, 1H), 2,26 - 2,19 (м, 1H)</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Пример 121 (схема SS) - (1S,2S,3R,5S)-3-(4-амино-5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диол (SS-5).



Стадия 1. Синтез трет-бутил 8-(((1S,4R)-4-((трет-бутоксикарбонил)окси)циклопент-2-ен-1-ил)окси)-5-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (SS-1).

Емкость А: в высушенную в сушильном шкафу реакционную емкость, оснащенную магнитной мешалкой и охлажденную под струей аргона, добавляли аддукт три(бензиладенацетон)дипалладия (0) хлороформ (62 мг, 0,060 ммоль) и MFCD02684551 (R,R)-DACH-Нафтил Trost лиганд (142 мг, 0,180 ммоль). Емкость вакуумированно продували аргоном под динамичным вакуумом и добавляли ДХЭ (5,0 мл), который барботировали аргоном в течение 30 мин. Раствор перемешивали в течение 30 мин при к.т., в результате чего был получен ярко-оранжевый раствор легированного катализатора. На данной стадии готовили емкость В.

Емкость В: в высушенную в сушильном шкафу реакционную емкость, оснащенную магнитной мешалкой и охлажденную под струей аргона, добавляли TP-2 (800 мг, 2,99 ммоль), и ди-трет-бутил-((1R,3S)-циклопент-4-ен-1,3-диил)-бис(карбонат)(BB-1) (который получали, как описано в J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 6054-6055) (1,08 г, 3,59 ммоль). Емкость вакуумированно продували аргоном под динамичным вакуумом и добавляли ДХЭ (5,0 мл), который барботировали аргоном в течение 30 мин, с последующим добавлением содержимого емкости А с использованием герметичного шприца. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при к.т. в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали, применяя флеш-колоночную хроматографию (24 г SiO₂, Isco, 100% Гептан до 100% EtOAc, 20 мл фракции), получая SS-1 (1,33 г, >95%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H-Вос-изобутилен] = 294 наблюдался.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 6,84 (т, J=8,8 Гц, 1H), 6,65 (дд, J=4,3, 8,9 Гц, 1H), 6,20 (тд, J=1,5, 5,7 Гц, 1H), 6,17 - 6,11 (м, 1H), 5,46 (т, J=5,9 Гц, 1H), 5,09 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,57 - 4,40 (м, 2H), 3,72 - 3,54 (м, 2H), 3,02 (тд, J=7,4, 14,5 Гц, 1H), 2,77 (т, J=5,7 Гц, 2H), 1,94 (тд, J=4,5, 14,4 Гц, 1H), 1,50 (д, J=1,6 Гц, 18H).

Стадия 2. Синтез трет-бутил 8-(((1S,4R)-4-(4-хлор-5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)окси)-5-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (SS-2).

В сцинтилляционную емкость, оснащенную магнитной мешалкой, добавляли HG-6 (113 мг, 0,674 ммоль), SS-1 (303 мг, 0,674 ммоль), дифенилфосфинопропан (dppp) (13,9 мг, 0,034 ммоль), аддукт три(добензилиденацетон)дипалладия (0) хлороформ (14 мг, 0,014 ммоль) и цезия карбонат (242 мг, 0,741 ммоль). Емкость продували аргоном под динамичным вакуумом с последующим добавлением ДХЭ (2,25 мл), который барботировали аргоном в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в атмосфере аргона в течение 1,5 ч. Реакционную смесь переносили в делительную лейку с ДХМ и разбавляли водой. Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали 2 порциями ДХМ. Объединенные органические фазы сушили (MgSO₄), фильтровали, и концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали, применяя флеш-колоночную хроматографию (12 г SiO₂, Isco, 100% Гептан до 100% EtOAc, 9 мл фракции), получая SS-2 (287,6 мг, 86%) в виде бесцветной смолы. ЖХ-МС [M+H] = 499 наблюдался.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 8,57 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,86 (т, J=8,8 Гц, 1H), 6,68 (дд, J=3,7, 8,4 Гц, 1H), 6,37 (д, J=5,4 Гц, 1H), 6,11 (д, J=4,4 Гц, 1H), 6,06 - 5,96 (м, 1H), 5,33 - 5,25 (м, 1H), 4,69 - 4,41 (м, 2H), 3,75 - 3,55 (м, 2H), 3,22 - 3,03 (м, 1H), 2,79 (т, J=5,4 Гц, 2H), 2,49 (с, 3H), 1,95 (тд, J=3,6, 14,8 Гц, 1H), 1,51 (с, 9H).

Стадия 3. Синтез трет-бутил 8-(((1S,2S,3S,4R)-4-(4-хлор-5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,3-дигидроксициклопентил)окси)-5-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (SS-3).

В сцинтилляционную емкость, оснащенную магнитной мешалкой, и которая содержит SS-2 (278 мг, 0,557 ммоль), добавляли ДХМ (2,79 мл). В раствор добавляли 4-метилморфолин-N-оксид (NMO) (0,13 мл, 0,613 ммоль) в виде 50 мас.% раствора в воде с последующим добавлением по каплям осмия тетраоксида (100 мкл, 0,022 ммоль) в виде 4 мас.% раствора в воде. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Реакционную смесь переносили в делительную лейку ДХМ, разбавляли водой и дополнительно разбавляли 1M NaHSO₃. Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали 3 порциями ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали, и концентрировали в вакууме. Сырой

остаток очищали, применяя флеш-колоночную хроматографию (12 г SiO₂, Isco, 100% Гептан до 100% EtOAc, 9 мл фракции), получая SS-3 (169 мг, 57%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H] = 533 наблюдался.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 8,49 (с, 1H), 7,09 (ш с, 1H), 6,89 (т, J=8,8 Гц, 1H), 6,81 (дд, J=4,2, 8,8 Гц, 1H), 5,03 (кв, J=8,9 Гц, 1H), 4,73 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,55 (дд, J=5,2, 8,1 Гц, 1H), 4,53 - 4,40 (м, 2H), 4,30 (д, J=4,5 Гц, 1H), 3,73 - 3,54 (м, 2H), 3,13 - 2,97 (м, 1H), 2,79 (т, J=5,7 Гц, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,31 (дд, J=4,6, 9,4, 14,1 Гц, 1H), 1,48 (ш с, 9H).

Стадия 4. Синтез трет-бутил 8-(((1S,2S,3S,4R)-4-(4-амино-5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,3-дигидроксициклопентил)окси)-5-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (SS-4).

В реакционную емкость, оснащенную магнитной мешалкой, добавляли SS-3 (159 мг, 0,298 ммоль) в виде раствора в диоксане (0,8 мл) и аммония гидроксид (0,8 мл, 5,00 ммоль). Реакционную смесь помещали в микроволновой реактор и нагревали до 120°C в течение 6 ч. Раствор переносили в делительную лейку ДХМ и разбавляли водой. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали 3 порциями 3:1 смеси ДХМ:ИПС. Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали, и концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали, применяя флеш-колоночную хроматографию (12 г SiO₂, Isco, 100% Гептан до 10% MeOH/EtOAc, 9 мл фракции), получая SS-4 (98,4 мг, 64%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H] = 514 наблюдался; [α]²²D = -70,0° (C=0,1, MeOH).

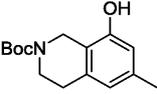
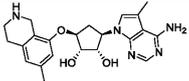
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 8,13 (с, 1H), 6,98 - 6,81 (м, 2H), 6,76 (ш с, 1H), 5,32 (ш с, 2H), 4,93 - 4,80 (м, 1H), 4,73 (т, J=5,3 Гц, 1H), 4,54 (ш с, 1H), 4,44 (д, J=16,8 Гц, 2H), 4,25 (ш с, 1H), 3,75 - 3,51 (м, 2H), 3,11 - 2,92 (м, 1H), 2,79 (т, J=5,5 Гц, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,38 - 2,25 (м, 1H), 1,48 (ш с, 9H).

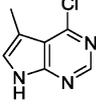
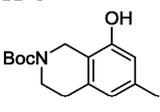
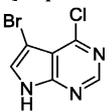
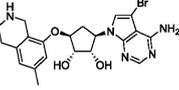
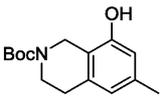
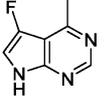
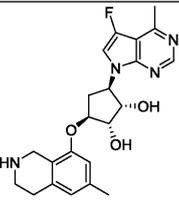
Стадия 5. Синтез (1S,2S,3R,5S)-3-(4-амино-5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диола (SS-5).

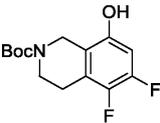
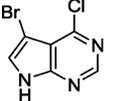
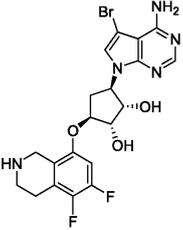
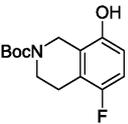
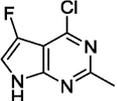
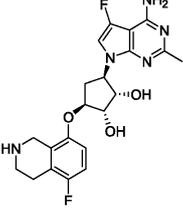
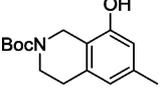
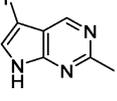
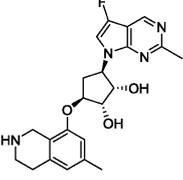
В сцинтилляционную емкость, оснащенную магнитной мешалкой, содержащую SS-4 (79,4 мг, 0,155 ммоль), добавляли диоксан (0,4 мл). В раствор добавляли гидрохлоридную кислоту (0,4 мл) в виде 4M раствора в диоксане, и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 17 ч. Реакционную смесь гасили полу-насыщенным водным раствором NaHCO₃ и переносили в делительную лейку с ДХМ. Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали 3 порциями 3:1 смеси ДХМ/ИПС. Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали, и концентрировали в вакууме. Выделенное вещество растворяли в минимальном количестве метанола и разбавляли водой. Образец замораживали и лиофилизировали в течение ночи, получая SS-5 (51,3 мг, 80%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H] 414 наблюдался.

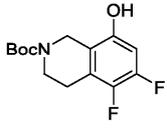
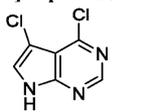
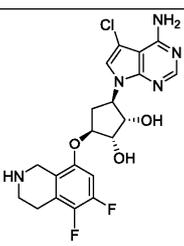
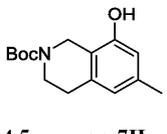
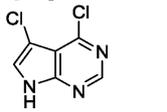
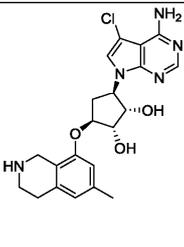
¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.ч. 8,03 (с, 1H), 6,98 (д, J=1,0 Гц, 1H), 6,93 - 6,81 (м, 2H), 5,07 (кв, J=8,7 Гц, 1H), 4,62 (дд, J=1,8, 4,0, 7,0 Гц, 1H), 4,51 (дд, J=5,0, 8,5 Гц, 1H), 4,17 - 4,11 (м, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,10 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,93 (дд, J=7,3, 9,3, 14,5 Гц, 1H), 2,77 (т, J=5,9 Гц, 2H), 2,43 (д, J=1,1 Гц, 3H), 1,99 (дд, J=4,0, 8,4, 13,8 Гц, 1H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ = -131,36 (с, 1F).

Примеры 122-129 получали аналогично способу SS-5 (пример 121) используя соответствующий N-Вос защищенный тетрагидроизохинолин на стадии 1 S и соответствующий пирролопиримидин на стадии 2 схемы SS.

<p>Пример 122</p> <p>TP-5</p> 		<p>410 M+1</p>	<p>(1S,2S,3R,5S)-3-(4-амино-5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((6-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диол</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------	--------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>4-хлор-5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин</p> 		<p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ м.ч. 8,05 (с, 1 H), 6,99 (с, 1 H), 6,70 (с, 1 H), 6,61 (с, 1 H), 5,17 - 5,06 (м, 1 H), 4,71 - 4,64 (м, 1 H), 4,53 (дд, J=8,53, 4,77 Гц, 1 H), 4,16 (д, J=4,27 Гц, 1 H), 3,99 (с, 2 H), 3,12 (д, J=5,90 Гц, 2 H), 2,97 (дд, J=14,50, 9,50, 7,20 Гц, 1 H), 2,83 (т, J=5,77 Гц, 2 H), 2,45 (с, 3 H), 2,30 (с, 3 H), 2,04 - 1,93 (м, 1 H)</p>
<p>Пример 123</p> <p>TP-5</p>  <p>5-бром-4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин</p> 		<p>474 M+1</p> <p>(1S,2S,3R,5S)-3-(4-амино-5-бром-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((6-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ м.ч. 8,12 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,67 (с, 1H), 5,11 (кв, J=9,0 Гц, 1H), 4,69 (ддд, J=1,6, 4,0, 7,2 Гц, 1H), 4,62 (дд, J=4,8, 8,8 Гц, 1H), 4,18 - 4,13 (м, 3H), 3,31 - 3,27 (м, 2H), 3,03 - 2,92 (м, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,14 - 2,06 (м, 1H)</p>
<p>Пример 124</p> <p>TP-5</p>  <p>ПГ-4 (стадия 4 пропускается)</p> 		<p>413 M+1</p> <p>(1S,2S,3R,5S)-3-(5-фтор-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((6-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ м.ч. 8,65 (с, 1H), 7,43 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,70 (с, 1H), 5,25 (кв, J=9,0 Гц, 1H), 4,71 (дт, J=2,3, 3,6 Гц, 1H), 4,69 - 4,64 (м, 1H), 4,26 (с, 2H), 4,17 (д, J=4,8 Гц, 1H), 3,39 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,04 - 2,95 (м, 3H), 2,80 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,20 - 2,11 (м, 1H)</p>

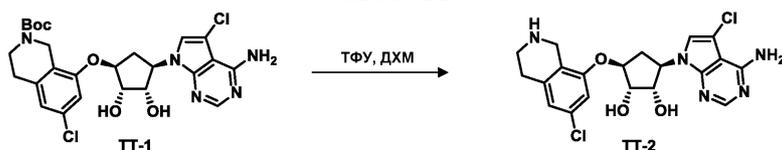
<p>Пример 125</p> <p>TP-6</p>  <p>5-бром-4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин</p> 		<p>497 [M+1]</p> <p>(1S,2S,3R,5S)-3-(4-амино-5-бром-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((5,6-дифтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ м.ч. 8,10 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 6,87 (дд, J=6,8, 12,5 Гц, 1H), 5,09 (кв, J=8,8 Гц, 1H), 4,58 - 4,51 (м, 2H), 4,13 (д, J=5,0 Гц, 1H), 3,90 (с, 2H), 3,12 - 3,01 (м, 2H), 3,00 - 2,90 (м, 1H), 2,78 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,13 - 2,00 (м, 1H)</p>
<p>Пример 126</p> <p>TP-2</p>  <p>HG-5</p> 		<p>432 [M+1]</p> <p>(1S,2S,3R,5S)-3-(4-амино-5-фтор-2-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 9,07 (ш с, 2H), 7,27 (ш с, 1H), 7,15 (т, J=9,2 Гц, 1H), 6,99 (дд, J=4,1, 9,2 Гц, 1H), 5,38 (ш с, 1H), 5,18 (ш с, 1H), 5,08 (кв, J=9,0 Гц, 1H), 4,53 (ш с, 1H), 4,39 - 4,30 (м, 1H), 4,21 (ш с, 2H), 3,95 (ш с, 1H), 2,95 - 2,88 (м, 2H), 2,83 - 2,73 (м, 1H), 2,53 - 2,51 (м, 3H), 2,40 (с, 3H), 1,74 (ддд, J=4,4, 9,3, 13,7 Гц, 1H)</p>
<p>Пример 127</p> <p>TP-5</p>  <p>HG-3 (стадия 4 пропускается)</p> 		<p>413 [M+1]</p> <p>(1S,2S,3R,5S)-3-(5-фтор-2-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((6-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ м.ч. 8,90 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 6,76 (с, 1H), 6,66 (с, 1H), 5,35 (кв, J=9,2 Гц, 2H), 4,58 (дд, J=4,9, 8,7 Гц, 1H), 4,17 (д, J=4,3 Гц, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,25 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,06 - 2,95 (м, 1H), 2,92 (т, J=5,9 Гц, 2H), 2,74</p>

			(с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,13 - 2,04 (м, 1H)
<p>Пример 128</p> <p>TP-6</p>  <p>4,5-дихлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин</p> 		452 [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-амино-5-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((5,6-дифтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диол 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d4) δ м.ч. 8,09 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,89 (дд, J=6,7, 12,4 Гц, 1H), 5,15 - 5,01 (м, 1H), 4,60 - 4,50 (м, 2H), 4,16 - 4,07 (м, 1H), 3,94 (с, 2H), 3,11 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,99 - 2,88 (м, 1H), 2,81 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,12 - 2,02 (м, 1H)
<p>Пример 129</p> <p>TP-5</p>  <p>4,5-дихлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин</p> 		430 M+1	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-амино-5-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((6-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диол 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d4) δ м.ч. 8,12 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,72 (с, 1H), 5,08 (кв, J=9,0 Гц, 1H), 4,74 - 4,68 (м, 1H), 4,64 (дд, J=5,0, 8,8 Гц, 1H), 4,28 (с, 2H), 4,17 (д, J=4,8 Гц, 1H), 3,44 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,05 (т, J=6,1 Гц, 2H), 2,98 (ддд, J=7,4, 9,1, 14,4 Гц, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,12 (ддд, J=4,0, 9,3, 14,0 Гц, 1H)

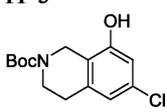
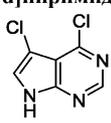
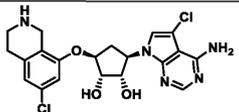
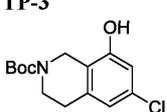
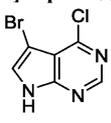
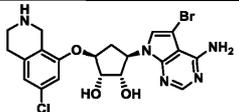
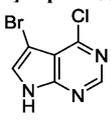
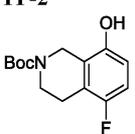
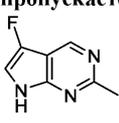
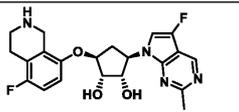
Примеры 130 - 132 получали, используя химические подходы, изображенные на схеме SS, используя соответствующий тетрагидроизохинолин для стадии 1 и пирролопиримидин для стадии 2. В модификации на стадии 5, трифторуксусную кислоту (ТФУ) использовали для снятия защиты.

Пример 130 (схема ТТ) - (1S,2S,3R,5S)-3-(4-амино-5-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диол (ТТ-2).

Схема ТТ

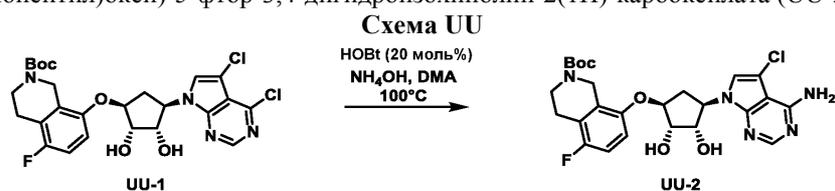


В охлажденный раствор ТТ-1 (50,0 мг, 0,091 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) добавляли ТФУ (0,50 мл). Желтый раствор перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, и pH раствора регулировали до 7-8, используя насыщенный NaHCO₃ водн. (2 мл). Затем FA (1%) водн. (2 мл) добавляли в реакционный раствор. Смесь очищали, применяя препаративную ВЭЖХ, и желаемые фракции объединяли и лиофилизировали, получая ТТ-2 (35,0 мг, 86%) в виде белого твердого вещества.

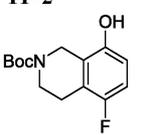
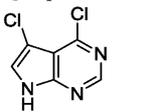
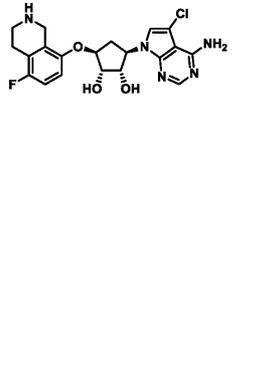
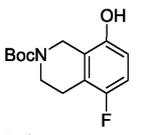
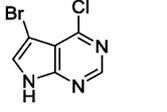
<p>Пример 130 TP-3</p>  <p>4,5-дихлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин</p> 		450 наблюдался [M+H]	(1S,2S,3S,5R)-3-((6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4,5-дихлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 8,04 (с, 1Н), 7,38 (с, 1Н), 7,01 - 6,89 (м, 2Н), 4,92 (кв, J=9,0 Гц, 1Н), 4,56 (д, J=5,3 Гц, 1Н), 4,47 (дд, J=4,9, 9,2 Гц, 1Н), 4,13 (с, 2Н), 3,95 (д, J=4,8 Гц, 1Н), 3,29 (т, J=6,1 Гц, 2Н), 2,94 (т, J=5,9 Гц, 2Н), 2,86 - 2,76 (м, 1Н), 1,89 (ддд, J=3,9, 9,5, 13,7 Гц, 1Н)
<p>Пример 131 TP-3</p>  <p>5-бром-4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин</p> 		495 наблюдался [M+H]	(1S,2S,3R,5S)-3-(5-бром-4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диол 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 8,10 (с, 1Н), 7,53 (с, 1Н), 6,92 (д, J=1,5 Гц, 1Н), 6,85 - 6,57 (м, 2Н), 5,36 (ш с, 1Н), 5,16 (ш с, 1Н), 4,99 (кв, J=9,2 Гц, 1Н), 4,58 - 4,51 (м, 1Н), 4,50 - 4,42 (м, 1Н), 3,93 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 3,79 (с, 2Н), 2,91 (т, J=5,8 Гц, 2Н), 2,84 - 2,73 (м, 1Н), 2,70 - 2,62 (м, 2Н), 1,96 - 1,84 (м, 1Н)
<p>5-бром-4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин</p> 			
<p>Пример 132 TP-2</p>  <p>НГ-3 (Стадия 4 пропускается)</p> 		417 наблюдался [M+H]	(1S,2S,3S,5R)-3-((5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(5-фтор-2-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол 1Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.ч. 8,87 (д, J=0,8 Гц, 1Н), 7,38 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 6,92 - 6,81 (м, 2Н), 5,37 - 5,27 (м, 1Н), 4,65 - 4,60 (м, 1Н), 4,56 (т, J=8,9 Гц, 1Н), 4,14 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 3,96 (с, 2Н), 3,10 - 3,04 (м, J=6,0, 6,0 Гц, 2Н), 3,01 - 2,91 (м, J=7,2, 9,4, 14,6 Гц, 1Н), 2,79 - 2,73 (м, J=6,0, 6,0 Гц, 2Н), 2,72 (с, 3Н), 2,11 - 2,03 (м, 1Н)

Примеры 133 и 134 получали, используя химические подходы, изображенные на схеме SS, используя соответствующий тетрагидроизохинолин для стадии 1 и пирролопиримидин для стадии 2. В модификации общей процедуры для стадии 4, НОВt использовали в качестве катализатора, как описывается в схеме UU.

Синтез трет-бутил 8-(((1S,2S,3S,4R)-4-(4-амино-5-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,3-дигидроксициклопентил)окси)-5-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (UU-2).

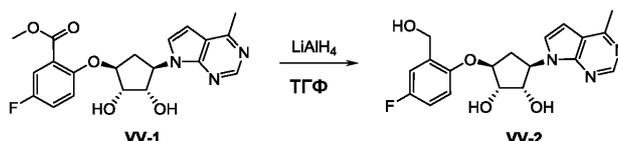


В реакционную емкость, оснащенную магнитной мешалкой, добавляли UU-1 (147 мг, 0,266) в виде раствора в DMA (2,5 мл) с последующим добавлением HOBT.гидрата (8,13 мг, 0,053 ммоль). В раствор добавляли аммония гидроксид (1,0 мл, 7,96 ммоль). Емкость герметизировали тefлоновой крышкой и помещали в блок нагревания. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 19 ч. Раствор перенесли в делительную лейку с ДХМ и разбавляли водой. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали 3 порциями ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали, и концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали, применяя флеш-колоночную хроматографию (4 г SiO₂, Isco, 100% Гептан до 10% MeOH/EtOAc, 9 мл фракции). Фракции, содержащие продукт, собирали и концентрировали в вакууме. Вещество лиофилизировали, получая продукт, который содержит незначительные примеси, в виде почти белого твердого вещества (140,7 мг, 99%). Вещество использовали на стадии 5, используя ТФУ/ДХМ для снятия защиты как изображено на схеме ТТ, без дополнительной очистки.

<p>Пример 133 TP-2</p>  <p>4,5-дихлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин</p> 		434 наблюдался [M+H]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-амино-5-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диол 1Н ЯМР (700 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 8,08 (ш с, 1Н), 7,44 (с, 1Н), 6,97 - 6,89 (м, 1Н), 6,82 (д, J=4,6 Гц, 1Н), 5,26
			(ш с, 1Н), 5,11 (ш с, 1Н), 4,99 (кв, J=8,6 Гц, 1Н), 4,55 - 4,39 (м, 2Н), 3,94 (ш с, 1Н), 3,83 (ш с, 2Н), 2,93 (ш с, 2Н), 2,84 - 2,70 (м, 2Н), 2,58 (ш с, 2Н), 1,92 - 1,82 (м, 1Н).
<p>Пример 134 TP-2</p>  <p>5-бром-4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин</p> 		478 наблюдался [M+H]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-амино-5-бром-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диол 1Н ЯМР (700 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. (с, 1Н), 7,49 (с, 1Н), 6,94 - 6,88 (м, 1Н), 6,84 - 6,77 (м, 1Н), 5,25 (ш с, 1Н), 5,15 - 5,05 (м, 1Н), 4,99 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 4,47 (д, J=3,3 Гц, 2Н), 3,94 (ш с, 1Н), 3,81 (ш с, 2Н), 2,92 (ш с, 2Н), 2,80 - 2,70 (м, 1Н), 2,58 (ш с, 2Н), 1,86 (ш с, 1Н).

Пример 135 (схема VV) - (1S,2S,3S,5R)-3-(4-фтор-2-(гидроксиметил)фенокси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол (2).

Схема VV

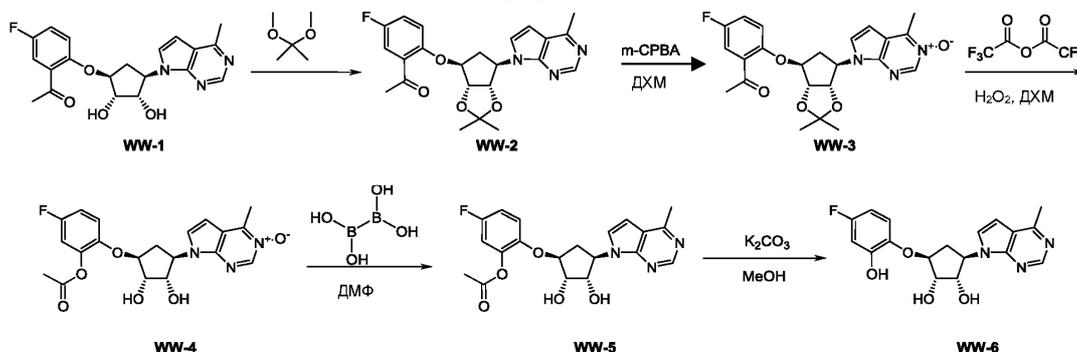


Соединение VV-1 получали, используя процедуры со стадий 2 и 3 из схемы BB исходя из BB-2 и используя коммерчески доступный метил 5-фтор-2-гидроксibenзоат. В раствор VV-1 (90 мг, 0,22 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл) добавляли LiAlH_4 (30 мг, 0,79 ммоль) при 0°C в течение 2 ч. H_2O (30 мл) добавляли в реакционную смесь, и смесь экстрагировали EtOAc (30 мл \times 4). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме до остатка, который очищали, применяя препаративную ТСХ, получая VV-2 (60 мг, 72%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС 374 [M+1].

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 8,62 (с, 1H), 7,65 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,04 - 6,99 (м, 2H), 6,72 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 5,32 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 5,23 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,16 - 5,07 (м, 2H), 4,58 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,56 - 4,50 (м, 2H), 3,99 (ш с, 1H), 2,88 - 2,78 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 1,97 - 1,87 (м, 1H).

Пример 136 (схема WW) - (1S,2S,3S,5R)-3-(4-фтор-2-гидроксибензокси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол (WW-6).

Схема WW



Стадия 1 - синтез 1-(2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)окси)-5-фторфенил)этан-1-она (WW-2).

Соединение WW-1 получали, используя процедуры со стадий 2 и 3 из схемы BB, исходя из BB-2 и используя коммерчески доступный 1-(5-фтор-2-гидроксибензил)этан-1-он. В перемешиваемый белый суспензионный раствор WW-1 (1,06 г, 2,75 ммоль) в ацетоне (6 мл) добавляли 2,2-диметоксипропан (16 мл) и *m*-толуолсульфоновую кислоту (523 мг, 2,75 ммоль) при к.т. (25°C). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч. Водный раствор NaHCO_3 добавляли в реакционную смесь пока pH не достигал 8,0. Затем смесь экстрагировали EtOAc (15 мл \times 5). Органические слои разделяли, сушили и выпаривали с получением сырого продукта, который очищали, применяя хроматографию, элюировали $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ 0-5% с получением WW-2 (1,06 г, 91%) в виде белого твердого вещества. Вещество непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 2 - синтез 7-(((3aS,4R,6S,6aR)-6-(2-ацетил-4-фторфенокси)-2,2-диметилтетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин 3-оксида (WW-3).

Соединение WW-2 (1,03 г, 2,42 ммоль) растворяли в ДХМ (15 мл). Затем *m*-CPBA (1,97 г, 9,68 ммоль) добавляли в указанную выше смесь. Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до 25°C . Затем смесь разбавляли ДХМ (15 мл), и затем добавляли насыщенный раствор натрия тиосульфата (15 мл). Органический слой отделяли. Органический слой промывали насыщенным NaHCO_3 (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и очищали, применяя флеш-хроматографию, элюировали от 0 до 10% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ с получением WW-3 (600 мг, 56%) в виде желтого масла, и непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 3 - синтез 7-(((1R,2S,3S,4S)-4-(2-ацетокси-4-фторфенокси)-2,3-дигидроксициклопентил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин 3-оксида (WW-4).

Трифторуксусный ангидрид (3,56 г, 16,9 ммоль) охлаждали до -10°C в течение приблизительно 10-20 мин, и по каплям добавляли 30% H_2O_2 (457 мг, 3,13 мл) и перемешивали в течение 10 мин. (поддерживая температуру от 0 до -10°C). В данную смесь по каплям добавляли соединение WW-3 (570 мг, 1,29 ммоль) в ДХМ (5 мл), и перемешивали при 25°C в течение 10-30 мин. Насыщенный водн. раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3/\text{NaHCO}_3$ (15 мл) добавляли в указанную выше смесь и перемешивали при 25°C в течение 10 мин. Реакционный раствор экстрагировали ДХМ (10 мл \times 2), сушили и выпаривали с получением сырого продукта WW-4 (540 мг, >99%) в виде желтого масла. ЖХ-МС 418 [M+1].

Стадия 4 - синтез 2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентил)окси)-5-фторфенилацетата (WW-5) Соединение WW-4 (540 мг, 1,22 ммоль) растворяли в ДМФ (1 мл). Затем в указанную выше смесь добавляли гиподиборовую кислоту (658 мг, 7,34 ммоль) и перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Реакционный раствор WW-5 непосредственно использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС 402 [M+1].

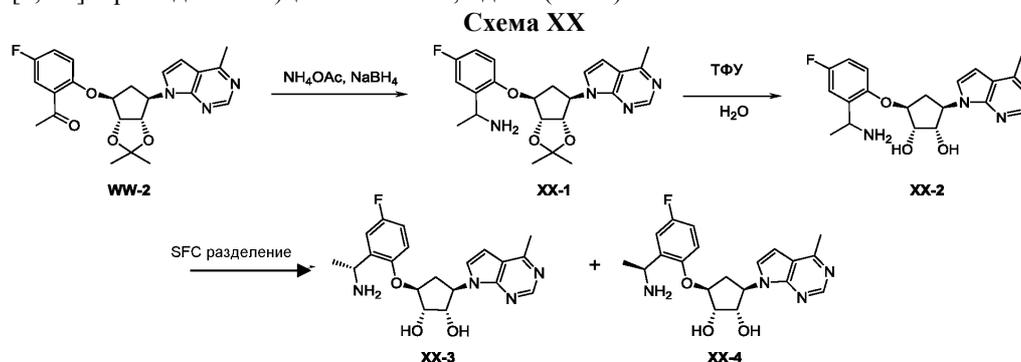
Стадия 5 - синтез (1S,2S,3S,5R)-3-(4-фтор-2-гидроксифенокси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол (WW-6).

В раствор соединения WW-5 (490 мг, 1,11 ммоль) в ДМФ добавляли MeOH (2 мл). K₂CO₃ (2,30 г, 16,6 ммоль) добавляли в указанную выше смесь. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Растворитель выпаривали, и сырой продукт очищали, применяя препаративную ВЭЖХ с получением WW-6 (62 мг, 16%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС 360 [M+1].

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 9,53 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,75 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,01 (дд, J=5,9, 8,9 Гц, 1H), 6,75 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,68 (д, J=3,0 Гц, 1H), 6,66 (д, J=3,0 Гц, 1H), 6,56 (дт, J=3,0, 8,7 Гц, 1H), 5,26 (д, J=3,0 Гц, 1H), 5,16 (кв, J=8,9 Гц, 1H), 5,07 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,54 (ш с, 2H), 4,00 (ш с, 1H), 2,83 - 2,74 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 1,97 - 1,90 (м, 1H).

Пример 137 (схема XX) - (1S,2S,3S,5R)-3-(2-((R)-1-аминоэтил)-4-фторфенокси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол (XX-3).

Пример 138 (схема XX) - (1S,2S,3S,5R)-3-(2-((S)-1-аминоэтил)-4-фторфенокси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол (XX-4).



Стадия 1 - синтез 1-(2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)окси)-5-фторфенил)этан-1-амин (XX-1).

Соединение WW-2 (100 мг, 0,235 ммоль) растворяли в MeOH (1 мл). Затем в указанную выше смесь добавляли NH₄OAc (181 мг, 2,35 ммоль) и перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем добавляли NaBH₃CN (89 мг, 1,41 ммоль) и нагревали до 80°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до 25°C, затем добавляли 1 мл насыщенного NaHCO₃ и перемешивали при 25°C в течение 10 мин. Реакционную смесь экстрагировали ДХМ (5 мл × 3), разделяли, сушили и выпаривали с получением сырого соединения, которое очищали, применяя препаративную ТСХ (MeOH/ДХМ 0-10%), получая XX-1 (35 мг, 35%) в виде бесцветного масла и непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 2 - синтез (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(1-аминоэтил)-4-фторфенокси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (XX-2).

В соединение XX-1 (100 мг, 0,234 ммоль) в H₂O (0,5 мл) добавляли TFO (0,5 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 60 мин. pH реакционного раствора регулировали до pH 9 за счет добавления насыщенного водн. раствора K₂CO₃ Конечный раствор разделяли, применяя препаративную ВЭЖХ, с получением 90 мг XX-2 (90 мг, 99%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3 - разделение (1S,2S,3S,5R)-3-(2-((R)-1-аминоэтил)-4-фторфенокси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (XX-3) и (1S,2S,3S,5R)-3-(2-((S)-1-аминоэтил)-4-фторфенокси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (XX-4).

Разделение соединений XX-2 проводили, применяя хиральную SFC.

XX-3: ЖХ-МС 370 [M-NH₂].

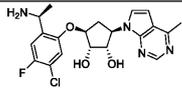
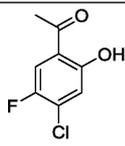
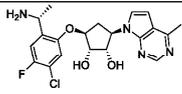
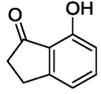
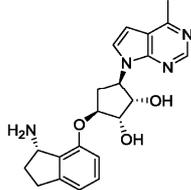
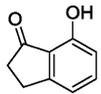
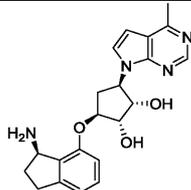
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 8,61 (с, 1H), 7,61 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=3,0, 10,0 Гц, 1H), 7,03 - 6,90 (м, 2H), 6,72 (д, J=3,7 Гц, 1H), 5,34 (ш с, 1H), 5,18 - 5,01 (м, 2H), 4,61 - 4,49 (м, 2H), 4,33 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,01 (д, J=4,5 Гц, 1H), 2,94 - 2,79 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,00 (ддд, J=4,0, 9,4, 13,8 Гц, 2H), 1,25 (д, J=6,5 Гц, 3H).

XX-4: ЖХ-МС 370 [M-NH₂].

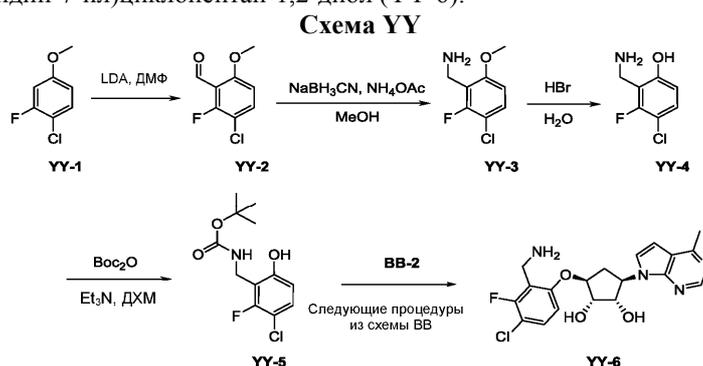
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 8,62 (с, 1H), 7,60 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=3,0, 10,0 Гц, 1H), 7,04 - 6,87 (м, 2H), 6,71 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,35 (ш с, 1H), 5,20 - 5,03 (м, 2H), 4,63 - 4,46 (м, 2H), 4,33 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,02 (д, J=4,3 Гц, 1H), 2,91 - 2,78 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,04 - 1,91 (м, 2H), 1,26 (д, J=6,6 Гц, 3H).

Примеры 139-142 получали аналогичным способом, как в XX-3 и XX-4, исходя из WW-2 и соответствующего фенольного кетона. Последовательность начинается со стадий 2 (аллильное алкилирование) и

3 (дигидроксилирование) из схемы ВВ с последующим добавлением стадии 1 (образование ацетонида) из схемы WW и затем стадий 1 (восстановительное аминирование), 2 (снятие защиты) и 3 (хиральное разделение) в схеме XX.

<p>Пример 139</p> <p>1-(4-хлор-5-фтор-2-гидроксифенил)этан-1-он</p>		<p>421 [M+1]</p> <p>(1S,2S,3S,5R)-3-(2-((S)-1-аминоэтил)-5-хлор-4-фторфенокси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ м.ч. 8,61 (с, 1H), 7,55 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,31 (д, J=10,0 Гц, 1H), 7,20 (д, J=6,3 Гц, 1H), 6,75 (д, J=3,5</p>
		<p>Гц, 1H), 5,16 (кв, J=9,0 Гц, 1H), 4,80 - 4,73 (м, 1H), 4,72 - 4,64 (м, 1H), 4,49 - 4,39 (м, 1H), 4,22 (д, J=5,0 Гц, 1H), 3,04 - 2,92 (м, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,36 - 2,25 (м, 1H), 1,44 (д, J=6,8 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 140</p> <p>1-(4-хлор-5-фтор-2-гидроксифенил)этан-1-он</p>		<p>421 [M+1]</p> <p>(1S,2S,3S,5R)-3-(2-((R)-1-аминоэтил)-5-хлор-4-фторфенокси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ м.ч. 8,62 (с, 1H), 7,56 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,31 (д, J=10,0 Гц, 1H), 7,19 (д, J=6,0 Гц, 1H), 6,75 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,17 (кв, J=9,0 Гц, 1H), 4,79 (дд, J=5,0, 8,8 Гц, 1H), 4,69 (ш с, 1H), 4,42 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,20 (д, J=4,8 Гц, 1H), 3,06 - 2,93 (м, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,41 - 2,28 (м, 1H), 1,45 (д, J=6,8 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 141</p> <p>7-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-он</p>	 	<p>364 [M-NH₂]</p> <p>(1S,2S,3S,5R)-3-(((S)-3-амино-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)окси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 8,63 (с, 1H), 7,67 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,21 - 7,06 (м, 1H), 6,86 - 6,77 (м, 2H), 6,71 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,40 (ш с, 1H), 5,15 - 5,04 (м, 2H), 4,65 - 4,57 (м, 2H), 4,51 - 4,45 (м, 1H), 4,04 (д, J=4,5 Гц, 1H), 3,03 - 2,93 (м, 1H), 2,90 - 2,79 (м, 1H), 2,70 (дд, J=5,8, 9,1, 15,5 Гц, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,34 - 2,22 (м, 1H), 2,15 - 1,81 (м, 2H), 1,76 - 1,65 (м, 1H)</p>
<p>Пример 142</p> <p>7-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-он</p>	 	<p>364 [M-NH₂]</p> <p>(1S,2S,3S,5R)-3-(((R)-3-амино-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)окси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 8,60 (с, 1H), 7,70 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,12 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,86 - 6,75 (м, 2H), 6,69 (с, 1H), 5,37 (ш с, 1H), 5,23 - 5,03 (м, 2H), 4,66 - 4,55 (м, 2H), 4,48 (дд, J=4,5, 7,5</p>
		<p>Гц, 1H), 4,02 (д, J=4,3 Гц, 1H), 3,02 - 2,93 (м, 1H), 2,90 - 2,80 (м, 1H), 2,76 - 2,66 (м, 1H), 2,66 - 2,59 (м, 3H), 2,28 (дт, J=8,2, 13,6 Гц, 1H), 2,06 - 1,97 (м, 1H), 1,77 - 1,64 (м, 1H)</p>

Пример 143 (схема YY) - (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(аминометил)-4-хлор-3-фторфенокси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол (YY-6).



Стадия 1 - синтез 3-хлор-2-фтор-6-метоксибензальдегида (YY-2).

В раствор 4-хлор-3-фторанизола (YY-1) (250 мг, 1,56 ммоль) в безводном ТГФ по каплям добавляли LDA (0,86 мл, 2М, 1,71 ммоль) в атмосфере N_2 , при -78°C , и перемешивали при -78°C в течение 30 мин. в атмосфере N_2 . В указанный выше раствор добавляли DMF (125 мг, 1,71 ммоль) при -78°C в атмосфере N_2 , и полученную в результате смесь перемешивали при -78°C в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили нас. раствором NH_4Cl при -78°C . Полученную в результате смесь нагревали до 25°C . Смесь распределяли между EtOAc и H_2O . Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали, применяя флеш-колонку (EtOAc :петролейный эфир = 1%-12%), получая YY-2 (178 мг, 61%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 10,41 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,54 (дд, $J=8,0, 9,0$ Гц, 1H), 6,76 (дд, $J=1,5, 9,0$ Гц, 1H), 3,95 (с, 3H).

Стадия 2 - синтез (3-хлор-2-фтор-6-метоксифенил)метанамина (YY-3).

В раствор YY-2 (400 мг, 2,12 ммоль) в безводном MeOH (20,0 мл) добавляли NH_4OAc (1,63 г, 21,2 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. В указанный выше раствор добавляли NaCNBH_3 (533 мг, 8,48 ммоль) при 25°C . Полученную в результате смесь перемешивали в течение 16 ч при 25°C . Реакционную смесь распределяли между EtOAc и H_2O . Органический слой отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая сырой продукт, который очищали, применяя флеш-колонку (MeOH : ДХМ = 1%-15%), получая YY-3 (270 мг, 67%) в виде желтой смолы.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 7,35 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,78 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,70 (с, 2H).

Стадия 3 - синтез 2-(аминометил)-4-хлор-3-фторфенола (YY-4).

В раствор YY-3 (180 мг, 0,949 ммоль) в H_2O (15,0 мл) по каплям добавляли водн. раствор HBr (1,50 мл) при 0°C в атмосфере N_2 . После добавления реакционную смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником (110°C) и перемешивали в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C , разбавляли в H_2O , и нейтрализовали нас. раствором NaOH . Водный слой экстрагировали EtOAc . Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая сырой продукт, который очищали, применяя препаративную ТСХ (MeOH : ДХМ = 1:10), получая YY-4 (50 мг, 30%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 7,18 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,52 (дд, $J=1,5, 8,8$ Гц, 1H), 3,92 (д, $J=1,3$ Гц, 2H).

Стадия 4 - синтез трет-бутил (3-хлор-2-фтор-6-гидроксibenзил)карбамата (YY-5).

В раствор YY-4 (50,0 мг, 0,285 ммоль) в ДХМ (5,00 мл) и MeOH (1,0 мл) добавляли Boc_2O (68,4 мг, 0,313 ммоль) с последующим добавлением Et_3N (72 мг, 0,71 ммоль) при 0°C . После добавления реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь подкисляли нас. раствором лимонной кислоты до pH 5~6. Смесь распределяли между ДХМ и H_2O . Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенный органический слой промывали нас. раствором NaHCO_3 и насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая сырой продукт, который очищали, применяя препаративную ТСХ (EtOAc : петролейный эфир = 1:2), получая YY-5 (45 мг, 57%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 10,22 (с, 1H), 7,27 (т, $J=8,4$ Гц), 7,02 (ш с, 1H), 6,67 (д, $J=9,2$ Гц), 4,14 (с, 2H), 1,37 (с, 9H).

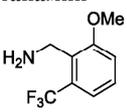
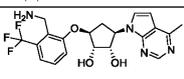
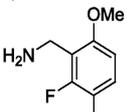
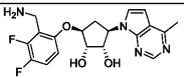
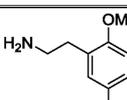
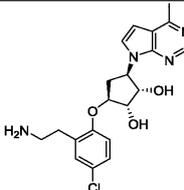
Стадия 5 - синтез (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(аминометил)-4-хлор-3-фторфенокси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (YY-6).

Соединение YY-6 было синтезировано, используя YY-5 и BB-2, следуя процедурам на стадиях 2 и 3 в схеме BB.

ЖХ-МС 407 [M+1].

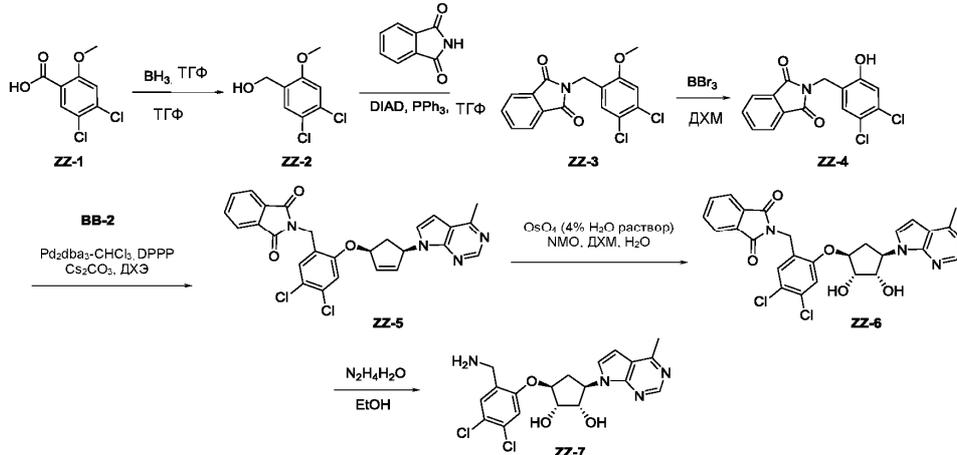
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+D₂O) δ м.ч. 8,57 (с, 1H), 7,61 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,56 (т, J=8,7 Гц, 1H), 7,00 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,72 (ш с, 1H), 5,14 - 4,99 (м, 1H), 4,64 (ш с, 1H), 4,59 (дд, J=4,6, 9,4 Гц, 1H), 4,08 (с, 3H), 2,90 - 2,78 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,06 (т, J=10,4 Гц, 1H).

Пример 144 - 146 получали аналогичным способом, как и YY-6, исходя из соответствующего анизоливого реагента и следуя стадиям 3 и 4 в схеме YY.

<p>Пример 144</p> <p>2-метокси-6-(трифторметил)фенилметанамин</p> 		423 [M+1]	<p>(1S,2S,3S,5R)-3-(2-(аминометил)-3-(трифторметил)фенокси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. = 8,60 (с, 1H), 7,71 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,56 - 7,48 (м, 1H), 7,47 - 7,40 (м, 1H), 7,33 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,71 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,11 (кв, J=9,3 Гц, 1H), 4,71 (ш с, 1H), 4,65 (дд, J=4,9, 9,2 Гц, 1H), 4,13 (д, J=4,3 Гц, 1H), 4,02 (ш с, 2H), 2,97 - 2,82 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,11 (дд, J=4,3, 9,7, 13,7 Гц, 1H)</p>
<p>Пример 145</p> <p>(2,3-дифтор-6-метоксифенил)метанамин</p> 		391 [M+1]	<p>(1S,2S,3S,5R)-3-(2-(аминометил)-3,4-дифторфенокси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 8,61 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,31 - 7,20 (м, 1H), 6,90 - 6,83 (м, 1H), 6,72 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,54 - 5,25 (м, 1H), 5,17 - 5,03 (м, 2H), 4,68 - 4,55 (м, 2H), 4,07 - 4,01 (м, 1H), 3,77 (д, J=1,3 Гц, 2H), 2,90 - 2,79 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,10 - 1,99 (м, 1H)</p>
<p>Пример 146</p> <p>2-(5-хлор-2-метоксифенил)этан-1-амин</p> 		403 [M+1]	<p>(1S,2S,3S,5R)-3-(2-(2-аминоэтил)-4-хлорфенокси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+D₂O) δ м.ч. 8,59 (с, 1H), 7,58 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,23 - 7,16 (м, 2H), 7,00 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,72 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,16 - 5,01 (м, 1H), 4,62 - 4,46 (м, 2H), 3,99 (д, J=5,3 Гц, 1H), 2,91 - 2,81 (м, 1H), 2,79 - 2,68 (м, 2H), 2,62 (с, 2H), 2,00 - 1,88 (м, 1H)</p>

Пример 147 (схема ZZ) - (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(аминометил)-4,5-дихлорфенокси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол (ZZ-7).

Схема ZZ



Стадия 1 - синтез (4,5-дихлор-2-метоксифенил)метанола (ZZ-2).

В раствор метоксибензойной кислоты (ZZ-1) (500 мг, 2,26 ммоль) в безводном ТГФ (23 мл) добавляли BH_3 . ТГФ (6,79 мл, 6,79 ммоль) при 0°C в атмосфере N_2 . После добавления реакцию перемешивали при 30°C в атмосфере N_2 в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до -20°C и гасили нас. раствором NH_4Cl . Реакционную смесь распределяли между EtOAc и H_2O . Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая сырой продукт, который очищали,

применяя флеш-колоночную хроматографию (EtOAc: петролейный эфир = 1-35%), получая ZZ-2 (383 мг, 81,8%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.ч. 7,49 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 5,28 (т, $J=5,6$ Гц), 4,44 (д, $J=6$ Гц), 3,31 (с, 3H).

Стадия 2 - синтез 2-(4,5-дихлор-2-метоксибензил)изоиндолин-1,3-диона (ZZ-3).

В раствор ZZ-2 (230 мг, 1,11 ммоль) и фталимида (163 мг, 1,11 ммоль) в безводном ТГФ (12 мл) добавляли PPh_3 (291 мг, 2,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -20°C в атмосфере N_2 в течение 30 мин. В указанный выше раствор добавляли DEAD (193 мг, 1,11 ммоль) при -10°C – 20°C . После добавления, реакционная смесь ставала желтым раствором, который нагревали до 25°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали, применяя флеш-колоночку (12,0 г гель, EtOAc: петролейный эфир = 10%-35%), получая сырой продукт, и дополнительно очищали, применяя препаративную ТСХ (EtOAc: петролеум = 1%~15%), получая продукт ZZ-3 (30 мг, 8%) в виде белого твердого вещества и использовали, как есть, на следующей стадии.

Стадия 3 - синтез 2-(4,5-дихлор-2-гидросибензил)изоиндолин-1,3-диона (ZZ-4).

В раствор ZZ-3 (50 мг, 0,15 ммоль) в ДХМ (2,00 мл) по каплям добавляли VBr_3 (0,20 мл) при 0°C . После добавления реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь осторожно гасили MeOH . Полученную в результате смесь распределяли между ДХМ и нас. раствором NaHCO_3 . Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая сырой продукт, который очищали, применяя препаративную ТСХ (EtOAc: петролейный эфир = 1:1), получая ZZ-4 (43 мг, 90%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.ч. 10,50 (с, 1H), 7,94 - 7,76 (м, 4H), 7,32 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 4,68 (с, 2H).

Стадия 4 - синтез 2-(4,5-дихлор-2-(((1S,4R)-4-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)окси)бензил)изоиндолин-1,3-диона (ZZ-5).

В перемешиваемый раствор ZZ-4 (43 мг, 0,13 ммоль) и трет-бутил (((1S,4R)-4-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)карбоната (42 мг, 0,13 ммоль) в ДХЭ (1,50 мл) добавляли Cs_2CO_3 (52 мг, 0,16 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (3,5 мг, 0,003 ммоль) и dppf (3,3 мг, 0,008 ммоль). Реакционную смесь дегазировали, и продували N_2 в течение 3 раз. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1,5 ч при 25°C . Реакционную смесь концентрировали и очищали, применяя препаративную ТСХ (EtOAc: петролейный эфир = 1:1), получая продукт ZZ-5 (62 мг, 89%) в виде желтой смолы, и использовали на следующей стадии непосредственно.

Стадия 5 - синтез 2-(4,5-дихлор-2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентил)окси)бензил)изоиндолин-1,3-диона (ZZ-6).

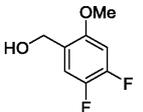
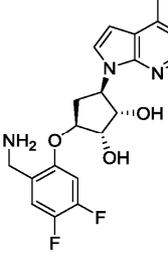
В раствор ZZ-5 (62 мг, 0,12 ммоль) в ТГФ (2,50 мл) и H_2O (0,50 мл) добавляли NMO (29,4 мг, 0,251 ммоль) с последующим добавлением OsO_4 (136 мг, 0,02 ммоль, 4% мас./мас. в $t\text{-BuOH}$). После добавления реакционную смесь перемешивали при 28°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли в H_2O и гасили нас. раствором NaHSO_3 . Темный раствор экстрагировали EtOAc, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая сырой продукт, который очищали, применяя препаративную ТСХ (MeOH : ДХМ = 1:10, UV), получая ZZ-6 (30 мг, 45%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.ч. 8,61 (с, 1H), 7,95 - 7,77 (м, 4H), 7,60 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 6,73 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 5,43 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 5,18 - 5,05 (м, 2H), 4,81 (с, 2H), 4,70 - 4,61 (м, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,52 - 4,41 (м, 1H), 3,99 - 3,94 (м, 1H), 2,91 - 2,78 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 1,98 - 1,86 (м, 1H). Стадия 6 - синтез (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(аминометил)-4,5-дихлорфенокси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (ZZ-7).

В раствор ZZ-6 (30 мг, 0,05 ммоль) в ТГФ (2,5 мл) по каплям добавляли NH_2NH_2 (31 мг, 0,81 ммоль). После добавления, реакционный раствор перемешивали при 28°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали. Остаток очищали, применяя препаративную ВЭЖХ, получая ZZ-7 (11 мг, 46%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС 423 [M+1].

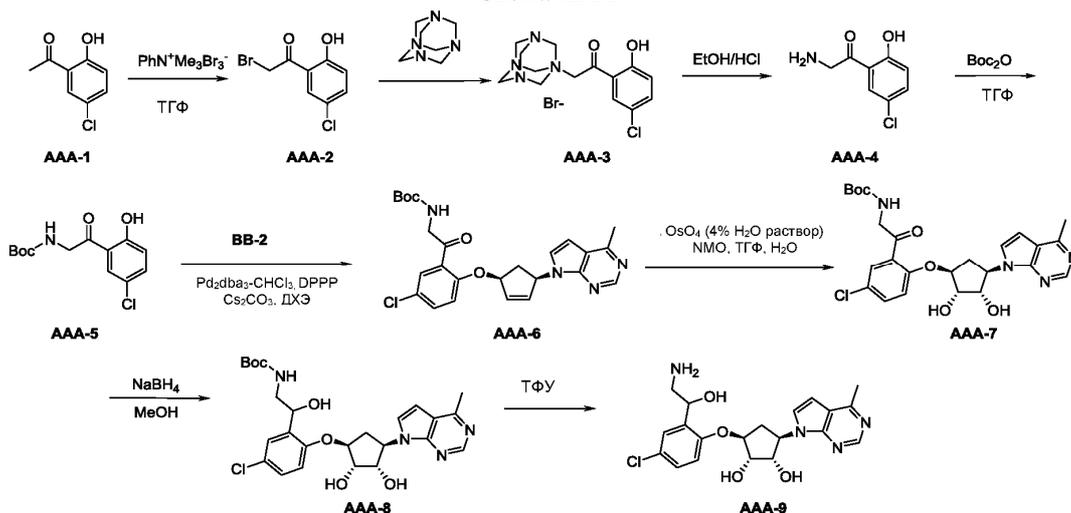
^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.ч. 8,62 (с, 1H), 7,66 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 6,72 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 5,14 - 5,05 (м, 2H), 4,63 (м, 1H), 4,00 (м, 1H), 3,74 (с, 2H), 2,89 - 2,81 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,02 (м, 1H).

Пример 148 - (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(аминометил)-4,5-дифторфенокси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол получали способом, аналогичным ZZ-7, исходя из (4,5-дифтор-2-метоксифенил)метанола и следуя стадиям 2 - 6 в схеме ZZ.

<p>Пример 148</p> <p>(4,5-дифтор-2-метоксифенил)метанол</p> 		<p>391 [M+1]</p>	<p>(1S,2S,3S,5R)-3-(2-(аминометил)-4,5-дифторфенокси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 8,62 (с, 1H), 7,75 - 7,57 (м, 1H), 7,51 - 7,32 (м, 1H), 7,25 - 7,05 (м, 1H), 6,72 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,39 (д, J=18,1 Гц, 1H), 5,20 - 4,98 (м, 2H), 4,57 (д, J=4,8 Гц, 2H), 4,01 (д, J=4,3 Гц, 1H), 3,72 (с, 2H), 2,95 - 2,72 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,00 (ддд, J=4,5, 9,1, 13,7 Гц, 1H)</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------	----------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Пример 149 (схема AAA) - (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-хлорфенокси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол (AAA-9).

Схема AAA



Стадия 1 - синтез 2-бром-1-(5-хлор-2-гидроксифенил)этан-1-она (AAA-2).

В желтый раствор 1-(5-хлор-2-гидроксифенил)этан-1-она (AAA-1) (2 г, 11,72 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли $\text{PhMe}_3\text{NBr}_3$ (4,85 г, 12,9 ммоль) при к.т. (25°C). Полученный в результате красный раствор перемешивали при к.т. в течение 12 ч при этом образовывалось твердое вещество, затем смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, и остаток очищали, применяя силикагелевую хроматографию, элюировали EtOAc в петролейном эфире от 0 до 10% до AAA-2 (2,4 г) в виде желтого масла, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 2 - синтез 2-((3r,5r,7r)-114,3,5,7-тетраазаадамантан-1-ил)-1-(5-хлор-2-гидроксифенил)этан-1-она, бромидной соли (AAA-3).

В раствор 1,3,5,7-тетраазаадамантана (4,67 г, 33,3 ммоль) в CHCl_3 (40 мл) добавляли AAA-2 (2,6 г, 10 ммоль) при к.т. (25°C). Смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч при этом образовывалось твердое вещество. Твердое вещество собирали фильтрованием и промывали ДХМ и сушили в вакууме, получая сырой продукт AAA-3 (3 г, 74%) в виде белого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 3 - синтез 2-амино-1-(5-хлор-2-гидроксифенил)этан-1-она (AAA-4).

В суспензию SM1 (3 г, 8 ммоль) в EtOH (15 мл) добавляли конц. HCl (3 мл) при к.т. (25°C). Суспензию перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь выпаривали с получением AAA-4 (1,5 г, >100%) в виде желтого масла, которое непосредственно использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС 186 [M+1].

Стадия 4 - синтез трет-бутил (2-(5-хлор-2-гидроксифенил)-2-оксоэтил)карбамата (AAA-5).

В раствор (Boc)₂O (2,29 г, 10,5 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли раствор AAA-4 (200 мг, раствор, нейтрализовали водн. NaHCO_3) при 0°C. Реакционный раствор перемешивали при 25°C. Реакционный раствор экстрагировали EtOAc (6 мл × 3). Органические слои разделяли, сушили и выпаривали с получением сырого продукта, который очищали, применяя флеш-хроматографию с 0-25% EtOAc/петролейным эфиром, с получением AAA-5 (600 мг, 22%) в виде белого твердого вещества, и использовали, как есть, на следующей стадии.

Стадия 5 - синтез трет-бутил (2-(5-хлор-2-(((1S,4R)-4-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)окси)фенил)-2-оксоэтил)карбамата (AAA-6).

Используя BB-2 и в следующих процедурах, аналогичных стадии 2 в схеме BB, был получен AAA-6 (288 мг, 31%) в виде желтой смолы, которую использовали на следующей стадии непосредственно.

Стадия 6 - синтез трет-бутил (2-(5-хлор-2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентил)окси)фенил)-2-оксоэтил)карбамат (AAA-7).

Исходя из ААА-6 и в следующих процедурах, аналогичных стадии 3 в схеме ВВ, был получен ААА-7 (70 мг, 33%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС 517 [M+1].

Стадия 7 - синтез трет-бутил (2-(5-хлор-2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентил)окси)фенил)-2-гидроксиэтил)карбамата (ААА-8).

В смесь из ААА-7 (70 мг, 0,14 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли NaBH₄ (15,4 мг, 0,406 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь гасили 1N водн. раствором HCl (5 мл). Смесь выпаривали с получением сырого продукта ААА-8 (70 мг, >99%) в виде белого твердого вещества.

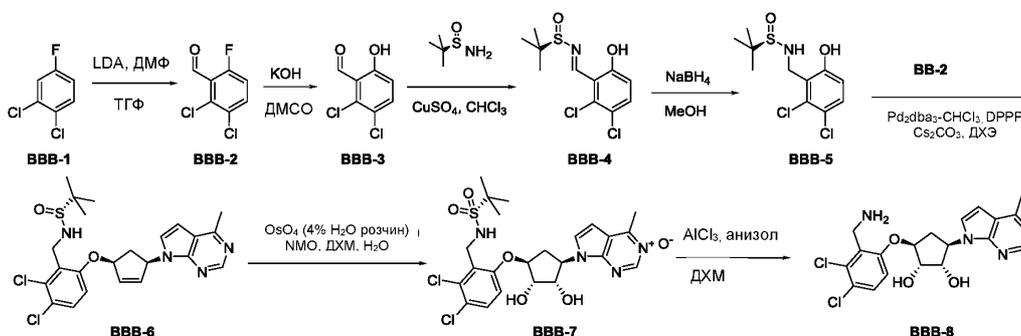
Стадия 8 - синтез (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(2-амино-1-гидроксиэтил)-4-хлорфенокси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (ААА-9).

Соединение ААА-8 (62 мг, 0,12 ммоль) растворяли в ДХМ (0,6 мл). Смесь охлаждали до 0°C на ледяной бане. В указанную выше смесь по каплям добавляли ТФУ (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционный раствор нейтрализовали насыщенным водн. раствором NaHCO₃ (1 мл), фильтровали, и фильтрат очищали, применяя препаративную ВЭЖХ непосредственно с получением ААА-9 (21 мг, 42%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС 441 [M+23].

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ м.ч. 8,62 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=3,3, 11,3 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,26 - 7,22 (м, 1H), 7,03 (дд, J=2,1, 8,7 Гц, 1H), 6,75 (т, J=3,8 Гц, 1H), 5,20 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,10 (ш с, 1H), 4,70 (ш с, 2H), 4,22 (д, J=9,5 Гц, 1H), 3,04 - 2,94 (м, 2H), 2,77 (ш с, 1H), 2,71 (с, 3H), 2,26 (ш с, 1H).

Пример 150 (схема ВВВ) - (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(аминометил)-3,4-дихлорфенокси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол (ВВВ-8).

Схема ВВВ



Стадия 1 - синтез 2,3-дихлор-6-фторбензальдегида (ВВВ-2).

В раствор 1,2-дихлор-4-фторбензола (ВВВ-1) (2 г, 12,12 ммоль) в безводном ТГФ (30 мл) по каплям добавляли LDA (6,67 мл, 2M, 13,3 ммоль) в атмосфере N₂, при -65°C. После добавления реакцию смесь перемешивали при -65°C в течение 30 мин. в атмосфере N₂. В полученный в результате красный раствор добавляли ДМФ (1,77 г, 24,2 ммоль) при -65°C в атмосфере N₂, и полученную в результате смесь перемешивали при -65°C в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл × 2). Экстракт промывали 1 N HCl (30 мл), насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением сырого соединения, которое экстрагировали петролейным эфиром (30 мл × 3). Экстракт концентрировали в вакууме, получая ВВВ-2 (2,2 г, 94%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 10,44 (с, 1H), 7,66 (дд, J=5,3, 9,0 Гц, 1H), 7,10 (т, J=9,2 Гц, 1H).

Стадия 2 - синтез 2,3-дихлор-6-гидроксибензальдегида (ВВВ-3).

В желтый раствор сырого продукта ВВВ-2 (2,2 г, 11,4 ммоль) в ДМСО (10 мл) медленно добавляли KOH (1280 мг, 22,8 ммоль) при 0°C. После добавления, смесь менялась на красную смесь, которую перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 16 ч. Смесь разбавляли МТВЕ (100 мл жидкость декантировали, и остаток промывали МТВЕ (100 мл). Остаток затем разбавляли водой (30 мл) и регулировали 1 N HCl до pH 2, и экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Экстракт промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, получая сырой продукт ВВВ-3 (390 мг, 18%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 11,98 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 7,56 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,90 (д, J=9,3 Гц, 1H).

Стадия 3 - синтез (R,E)-N-(2,3-дихлор-6-гидроксибензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (4).

Смесь из сырого продукта ВВВ-3 (150 мг, 0,79 ммоль), (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (143 мг, 1,2 ммоль) и CuSO₄ (376 мг, 2,36 ммоль) в CHCl₃ (3 мл) перемешивали при к.т. (30°C) в течение 5 дней. Смесь фильтровали и очищали, применяя силикагелевую хроматографию, элюировали EtOAc в петролейном эфире от 0 до 30%, получая ВВВ-4 (70 мг, 30%) в виде светло-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 11,98 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 7,49 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,92 (д, J=9,3 Гц, 1H), 1,29 (с, 9H).

Стадия 4 - синтез (R)-N-(2,3-дихлор-6-гидроксибензил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (ВВВ-5).

В раствор ВВВ-4 (70 мг, 0,238 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли NaBH₄ (27 мг, 0,714 ммоль) при к.т.

(30°C). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме и растворяли в воде (5 мл). В смесь добавляли водн. раствор NH_4Cl (2 мл), при этом образовывалось некоторое количество твердого вещества. Смесь экстрагировали EtOAc (5 мл \times 3). Экстракт промывали насыщенным соевым раствором (5 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме, получая ВВВ-5 (55 мг, 78%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 9,31 (ш с, 1H), 7,17 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,69 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,58 - 4,40 (м, 2H), 4,09 - 3,97 (м, 1H), 1,27 (с, 9H).

Стадия 5 - синтез (R)-N-(2,3-дихлор-6-(((1S,4R)-4-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)окси)бензил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (ВВВ-6).

Соединение ВВВ-6 (130 мг, 98%, содержащее 1 экв. ДХМ) получали в виде желтой смолы из ВВВ-5 и ВВ-2, используя процедуры аналогичные стадии 2 Схеме ВВ. ЖХ-МС 493 [M+1].

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 8,77 (с, 1H), 7,39 - 7,31 (м, 2H), 6,84 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,60 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 6,41 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 6,22 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 6,13 - 6,01 (м, 1H), 5,41 - 5,35 (м, 1H), 4,63 - 4,39 (м, 2H), 3,65 (т, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,29 - 3,09 (м, 1H), 2,73 (с, 3H), 1,98 (тд, $J=3,8, 14,7$ Гц, 1H), 1,18 (с, 9H).

Стадия 6 - синтез N-(2,3-дихлор-6-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентил)окси)бензил)-2-метилпропан-2-сульфонамида (ВВВ-7).

Соединение ВВВ-6 обрабатывали способом, аналогичным процедуре на стадии 3 в схеме ВВ, получая ВВВ-7 (70 мг, 58%). ЖХ-МС 543 [M+16+1].

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 8,62 (с, 1H), 7,56 (ш с, 1H), 7,19 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,54 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 5,64 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 5,14 (с, 1H), 5,13 - 5,04 (м, 1H), 4,56 - 4,50 (м, 1H), 4,47 (дд, $J=4,8, 8,5$ Гц, 1H), 4,44 - 4,34 (м, 2H), 4,04 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 2,83 - 2,75 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,14 - 2,04 (м, 1H), 1,20 (с, 9H).

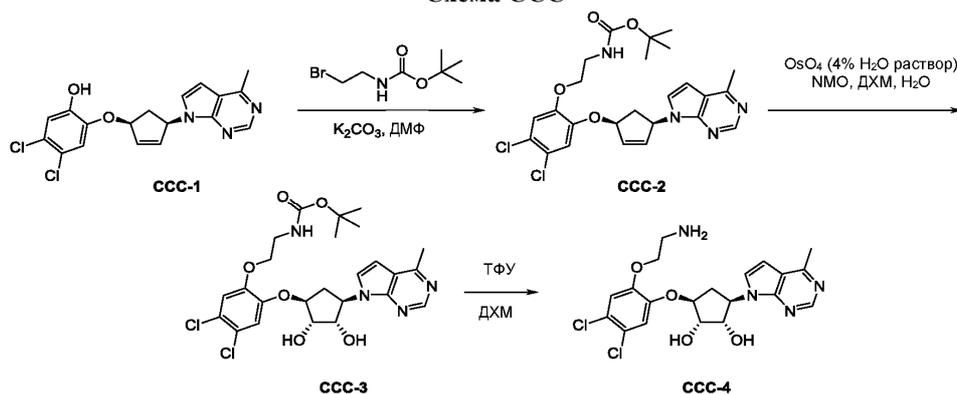
Стадия 7 - синтез (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(аминометил)-3,4-дихлорфенокси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (ВВВ-8).

В раствор ВВВ-7 (35 мг, 0,064 ммоль) в сухом ДХМ (5 мл) добавляли анизол (170 мг, 1,56 ммоль) и AlCl_3 (86 мг, 0,64 ммоль) при к.т. (25°C). Белую суспензию перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Смесь гасили водн. раствором NaHCO_3 (3 мл), с последующим добавлением водн. раствора калия натрия тартрата (5 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (5 мл \times 3). Экстракт концентрировали в вакууме и очищали, применяя ТСХ (ДХМ/MeOH=10/1), получая ВВВ-8 (8 мг, 29%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС 423 [M+1].

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 8,61 (с, 1H), 7,69 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,72 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 5,44 (ш с, 1H), 5,10 (кв, $J=9,0$ Гц, 2H), 4,64 (д, $J=5,3$ Гц, 2H), 4,06 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,92 (с, 2H), 2,92 - 2,81 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,05 (ддд, $J=4,1, 9,2, 13,8$ Гц, 1H).

Пример 151 (схема ССС) - (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(2-аминоэтокси)-4,5-дихлорфенокси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол (ССС-4).

Схема ССС



Стадия 1 - синтез 4,5-дихлор-2-(((1S,4R)-4-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)окси)фенола (ССС-1).

Соединение ССС-1 получали, используя процедуры аналогичные стадии 2 в схеме ВВ, из коммерчески доступного 4,5-дихлорбензол-1,2-диола и ВВ-2.

Стадия 2 - синтез трет-бутил (2-(4,5-дихлор-2-(((1S,4R)-4-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)окси)фенокси)этил)карбамата (ССС-2).

В перемешиваемый желтый раствор ССС-1 (78 мг, 0,21 ммоль) в сухом ДМФ (5 мл) добавляли K_2CO_3 (86 мг, 0,62 ммоль) и трет-бутил (2-бромэтил)карбамат (923 мг, 0,42 ммоль) при 25°C и перемешивали в течение 20 ч. В реакционную смесь добавляли воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 \times 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (5 \times 20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали, применяя колоночную хроматографию (силикагель, элюировали EtOAc) с получением ССС-2 (108 мг, >99%) в

виде бесцветной смолы. ЖХ-МС [M+1] 519.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 8,77 (с, 1H), 7,42 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,60 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 6,39 (тд, $J=1,9, 5,5$ Гц, 1H), 6,19 (дд, $J=2,3, 5,3$ Гц, 1H), 6,06 (дд, $J=2,0, 4,8$ Гц, 1H), 5,29 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 5,02 (ш с, 1H), 4,03 (т, $J=5,0$ Гц, 2H), 3,59 - 3,47 (м, 2H), 3,10 (тд, $J=7,7, 15,2$ Гц, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,07 (т, $J=2,9$ Гц, 1H), 1,42 (с, 9H).

Стадия 3 - синтез трет-бутил (2-(4,5-дихлор-2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентил)окси)фенокси)этил)карбамата (ССС-3).

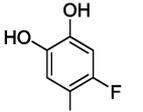
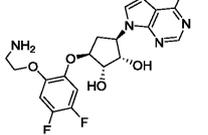
Соединение ССС-2 подвергали процедурам, аналогичным стадии 3 в схеме ВВ, получая ССС-3 (55 мг, 48%) в виде коричневой смолы. ЖХ-МС [M+23] 575.

Стадия 4 - синтез (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(2-аминоэтокси)-4,5-дихлорфенокси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (ССС-4).

Соединение ССС-3 подвергали стандартному снятию защиты ТФУ/водой способами, аналогичными стадии 8 в схеме ААА с последующей препаративной ВЭЖХ, получая ССС-4 (35 мг, 75%). ЖХ-МС [M+23] 475.

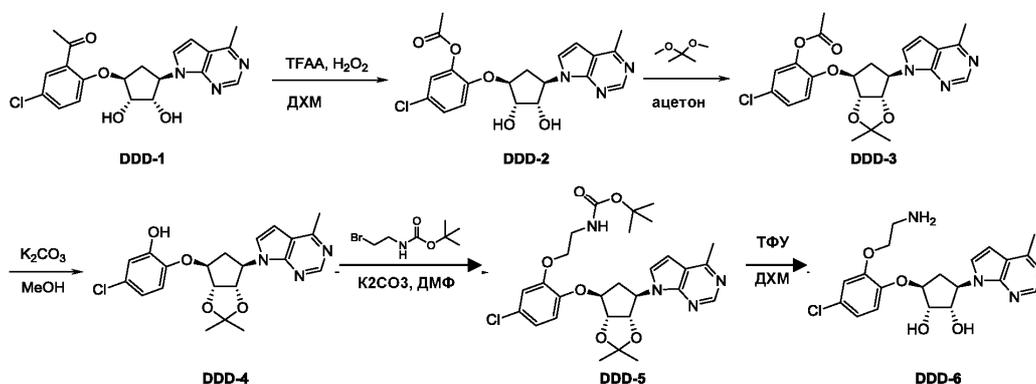
^1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d_4) δ м.ч. 8,64 (с, 1H), 7,66 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,79 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 5,20 (кв, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,76 - 4,68 (м, 1H), 4,66 (дд, $J=5,3, 8,0$ Гц, 1H), 4,33 - 4,23 (м, 3H), 3,40 - 3,36 (м, 2H), 3,01 - 2,90 (м, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,29 (дд, $J=5,0, 8,8, 14,3$ Гц, 1H).

Пример 152 (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(2-аминоэтокси)-4,5-дифторфенокси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол получали способом, аналогичным ССС-4, исходя из 4,5-дифторбензол-1,2-диола и следуя стадиям с 1 по 4 в схеме ССС.

<p>Пример 152</p> <p>4,5-дифторбензол-1,2-диол</p> 		<p>421 [M+1]</p>	<p>(1S,2S,3S,5R)-3-(2-(2-аминоэтокси)-4,5-дифторфенокси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d_4) δ м.ч. 8,64 (с, 1H), 7,67 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,26 - 7,07 (м, 2H), 6,80 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 5,19 (кв, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,72 - 4,64 (м, 2H), 4,33 - 4,21 (м, 3H), 3,42 - 3,36 (м, 2H), 2,99 - 2,87 (м, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,33 - 2,23 (м, 1H)</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------	------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Пример 153 (схема DDD) - (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(2-аминоэтокси)-4-хлорфенокси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол (DDD-6).

Схема DDD



Стадия 1 - синтез 1-(5-хлор-2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентил)окси)фенил)этан-1-она (DDD-1).

Соединение DDD-1 получали, используя процедуры аналогичные стадиям 2 и 3 в схеме ВВ из коммерчески доступного 1-(5-хлор-2-гидроксифенил)этан-1-она и ВВ-2.

Стадия 2 - синтез 5-хлор-2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентил)окси)фенилацетата (DDD-2).

Трифторуксусный ангидрид (1,46 г, 6,95 ммоль), охлаждали до -10°C и по каплям добавляли 30% H_2O_2 (185 мг, 1,63 ммоль), и раствор перемешивали в течение 10 мин. В данную смесь по каплям добавляли DDD-1 (210 мг, 0,523 ммоль) в ДХМ (3,5 мл) при 0°C и перемешивали при 25°C в течение 15 мин. Затем в реакционный раствор добавляли насыщенный раствор натрия тиосульфата (2 мл). Реакционный раствор подщелачивали насыщенным раствором NaHCO_3 до pH 7~8, экстрагировали ДХМ (30 мл \times 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (40 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением сырого соединения, которое очищали, применяя ИСО (силикагель, 12 г, $\text{MeOH}/\text{ДХМ}=10\%\sim 14\%$) с получением желаемого продукта DDD-2 (160 мг, 73%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 418.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 8,67 (с, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,21 (дд, $J=2,5, 8,8$ Гц, 1H), 7,12 - 7,06 (м,

2H), 6,60 (д, J=3,8 Гц, 1H), 4,97 (кв, J=8,5 Гц, 1H), 4,78 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,50 (дд, J=5,3, 8,3 Гц, 1H), 4,29 (д, J=5,5 Гц, 1H), 3,12 - 3,01 (м, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,36 - 2,27 (м, 1H), 2,24 (с, 3H).

Стадия 2 - синтез 5-хлор-2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)окси)фенилацетата (DDD-3).

В перемешиваемый бесцветный раствор DDD-2 (160 мг, 0,38 ммоль) в ацетоне (0,64 мл) добавляли 2,2-диметоксипропан (6,4 мл) и п-толуолсульфоновую кислоту (73 мг, 0,38 ммоль) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем в реакционную смесь добавляли водн. раствор NaHCO₃ (3 мл) до pH 8,0. Затем смесь экстрагировали EtOAc (15 мл × 2). Органические слои отделяли, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Органический слой выпаривали с получением сырого продукта в виде бесцветной смолы, которую очищали, применяя колоночную хроматографию (эфир:EtOAc=1:1, Rf~0,55) с получением DDD-3 (126 мг, 72%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 458.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,79 (с, 1H), 7,43 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,25 - 7,20 (м, 1H), 7,14 - 7,07 (м, 2H), 6,58 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,46 - 5,38 (м, 1H), 4,93 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,83 - 4,74 (м, 2H), 3,06 - 2,89 (м, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,52 - 2,37 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 1,60 (ш с, 3H), 1,32 (с, 3H).

Стадия 3 - синтез 5-хлор-2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)окси)фенола (DDD-4).

Соединение DDD-3 (142 мг, 0,31 ммоль) растворяли в MeOH (3 мл) и H₂O (1 мл). K₂CO₃ (85,7 г, 0,62 ммоль) добавляли в указанную выше смесь. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь нейтрализовали 10% раствором лимонной кислоты до pH 6-7. Смесь разбавляли H₂O (10 мл), экстрагировали EtOAc (10 мл × 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением DDD-4 (140 мг, >99%) в виде бесцветной смолы. ЖХ-МС [M+1] 416.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,79 (с, 1H), 7,22 (д, J=3,5 Гц, 1H), 6,96 - 6,90 (м, 2H), 6,87 - 6,81 (м, 1H), 6,61 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,95 - 5,74 (м, 1H), 5,27 - 5,19 (м, 2H), 4,87 - 4,78 (м, 2H), 2,99 - 2,87 (м, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,61 - 2,50 (м, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,34 (с, 3H).

Стадия 4 - синтез трет-бутил (2-(5-хлор-2-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)окси)фенокси)этил)карбамата (DDD-5).

В перемешиваемый раствор DDD-4 (140 мг, 0,34 ммоль) в сухом ДМФ (5 мл) добавляли K₂CO₃ (140 мг, 1,0 ммоль) и трет-бутил (2-бромэтил)карбамат (151 мг, 0,67 ммоль) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч. В реакционную смесь добавляли воду (10 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл × 5), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого соединения, которое очищали, применяя ISCO (EtOAc/петролейный эфир = 60%) с получением DDD-5 (170 мг, 90%) в виде бесцветной смолы. ЖХ-МС [M+23] 581.

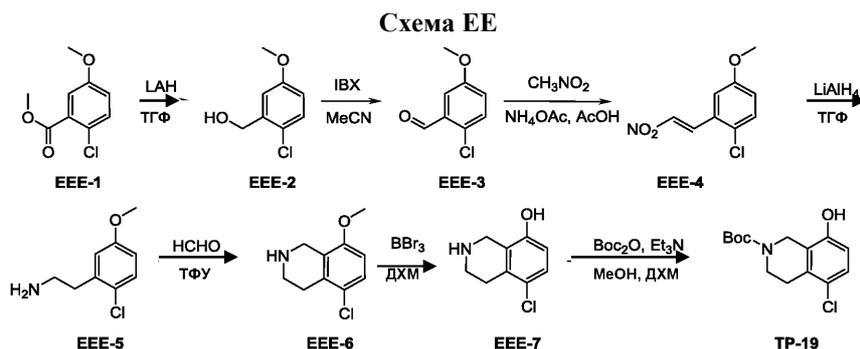
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,80 (с, 1H), 7,77 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,96 - 6,84 (м, 3H), 6,59 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,50 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,18 (ш с, 1H), 4,92 - 4,86 (м, 1H), 4,85 - 4,81 (м, 2H), 4,08 - 3,98 (м, 2H), 3,65 - 3,54 (м, 2H), 3,08 - 2,98 (м, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,47 (д, J=14,6 Гц, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,42 (с, 9H), 1,31 (с, 3H).

Стадия 5 - синтез (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(2-аминоэтокси)-4-хлорфенокси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (DDD-6).

Соединение DDD-5 подвергали стандартным способом снятия защиты ТФУ/водой с последующей препаративной ВЭЖХ, получая DDD-6 (40 мг, 31%). ЖХ-МС [M+23] 441.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ м.ч. 8,64 (с, 1H), 7,78 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,14 - 7,05 (м, 2H), 6,96 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,82 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,41 - 5,27 (м, 1H), 4,74 - 4,70 (м, J=5,5 Гц, 1H), 4,67 (дд, J=4,6, 7,9 Гц, 1H), 4,21 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,15 - 4,07 (м, 2H), 3,18 - 3,08 (м, 2H), 3,06 - 2,94 (м, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,14 (дд, J=6,8, 14,1 Гц, 1H).

Схема EEE - синтез трет-бутил 5-хлор-8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (TP-19).



Стадия 1 - синтез (2-хлор-5-метоксифенил)метанола (ЕЕЕ-2).

В раствор метил 2-хлор-5-метоксибензоата ЕЕЕ-1 (4,55 г, 22,7 ммоль) в безводном ТГФ (200 мл) порциями добавляли LiAlH_4 (1,72 г, 45,4 ммоль) при $-10\sim-5^\circ\text{C}$. Температура поднималась до 0°C . После добавления реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили 5% NaOH . Реакционную смесь фильтровали через слой целита. В целитный корж добавляли ТГФ (100 мл) и EtOAc (100 мл) и перемешивали при 25°C в течение 0,5 часа. Смесь фильтровали и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая сырой продукт ЕЕЕ-2 (4,5 г) в виде бесцветного масла, и непосредственно использовали на следующей стадии.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 7,25 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,78 (дд, $J=2,9, 8,7$ Гц, 1H), 4,75 (д, $J=3,8$ Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,04 - 1,94 (м, 1H).

Стадия 2 - синтез 2-хлор-5-метоксибензальдегида (ЕЕЕ-3).

В раствор ЕЕЕ-2 (3,63 г, 16,16 ммоль) в CH_3CN (120 мл) добавляли IBX (17,7 г, 63,1 ммоль) при 25°C . Полученную в результате смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 25°C , фильтровали, и промывали ДХМ (50 мл). Объединенный фильтрат концентрировали, получая сырое соединение, которое очищали, применяя ISCO (силикагель, 80 г, EtOAc /петролейный эфир = 17%) до ЕЕЕ-3 (1,76 г, 49%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 10,45 (с, 1H), 7,42 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,11 (дд, $J=3,3, 8,8$ Гц, 1H), 3,86 (с, 3H).

Стадия 3 - синтез (Е)-1-хлор-4-метокси-2-(2-нитровинил)бензола (ЕЕЕ-4).

В раствор ЕЕЕ-3 (1,76 г, 10,3 ммоль) в AcOH (17,0 мл) добавляли NH_4OAc (0,795 г, 10,3 ммоль) с последующим добавлением MeNO_2 (3,15 г, 51,6 ммоль). После добавления реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 10 ч, и затем охлаждали до 28°C . Реакционную смесь разбавляли в ДХМ и концентрировали для того, чтобы удалить AcOH , получая сырой продукт, который очищали, применяя флеш-колонку (12 г гель, EtOAc : петролейный эфир = 1%~10%), получая ЕЕЕ-4 (1,78 г, 81%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 8,36 (д, $J=13,8$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J=13,8$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 6,99 (дд, $J=3,0, 9,0$ Гц, 1H), 3,85 (с, 3H).

Стадия 4 - синтез 2-(2-хлор-5-метоксифенил)этан-1-амина (ЕЕЕ-5).

В раствор ЕЕЕ-4 (862 мг, 4,04 ммоль) в безводном ТГФ (40 мл) добавляли LiAlH_4 (613 мг, 16,1 ммоль) при -20°C в атмосфере N_2 . После добавления реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем нагревали при 50°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили каплями воды. Реакционную смесь разбавляли EtOAc , фильтровали, и концентрировали, получая сырой продукт, который очищали, применяя флеш-колоночную хроматографию (40 г геля, MeOH : ДХМ = 1%~8,0%), получая ЕЕЕ-5 (290 мг, 38,7%) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 7,27 - 7,24 (м, 1H), 6,79 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,72 (дд, $J=3,0, 8,8$ Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,02 - 2,95 (м, 2H), 2,90 - 2,80 (м, 2H).

Стадия 5 - синтез 5-хлор-8-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (ЕЕЕ-6).

В раствор ЕЕЕ-5 (195,0 мг, 0,679 ммоль) в ДХМ (7,00 мл) добавляли ТФУ (0,70 мл), с последующим добавлением водного раствора HCHO (37%, 110 мг, 1,36 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли в H_2O и нейтрализовали нас. раствором Na_2CO_3 . Смесь распределяли между EtOAc и H_2O . Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая сырой продукт, который очищали, применяя препаративную ТСХ (EtOAc :петролейный эфир = 1:1), получая промежуточное соединение (170 мг), которое суспендировали в водн. HCl (24%, 2 мл) и нагревали при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь нейтрализовали нас. раствором Na_2CO_3 , затем распределяли между EtOAc и H_2O . Органический слой выпаривали, получая сырой продукт, который очищали, применяя препаративную ТСХ тонкослойную хроматографию (EtOAc :петролейный эфир = 1:0), получая продукт ЕЕЕ-6 (50,0 мг, 37%) в виде желтой смолы.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.ч. 7,22 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,70 (с, 2H), 2,91 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,57 (т, $J=5,8$ Гц, 2H).

Стадия 6 - синтез 5-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ола (ЕЕЕ-7).

В раствор ЕЕЕ-6 (50,0 мг, 0,253 ммоль) в ДХМ (4,00 мл) добавляли VBr_3 (0,40 мл, 4,20 ммоль) при 0°C . После добавления реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили MeOH и подщелачивали нас. раствором K_2CO_3 до pH 11-12. Смесь экстрагировали EtOAc . Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая сырой продукт, который очищали, применяя препаративную ТСХ (MeOH : ДХМ = 1:10), получая ЕЕЕ-7 (50 мг, >99%) в виде желтой смолы и непосредственно использовали на следующей стадии.

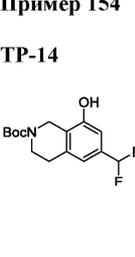
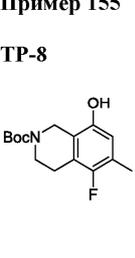
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 7,05 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,51 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,16 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,79 (т, $J=6,1$ Гц, 2H).

Стадия 7 - синтез трет-бутил 5-хлор-8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (ТР-19).

В раствор ЕЕЕ-7 (50 мг, 0,272 ммоль) в ДХМ (5,00 мл) и MeOH (1,00 мл) добавляли Woc_2O (65 мг,

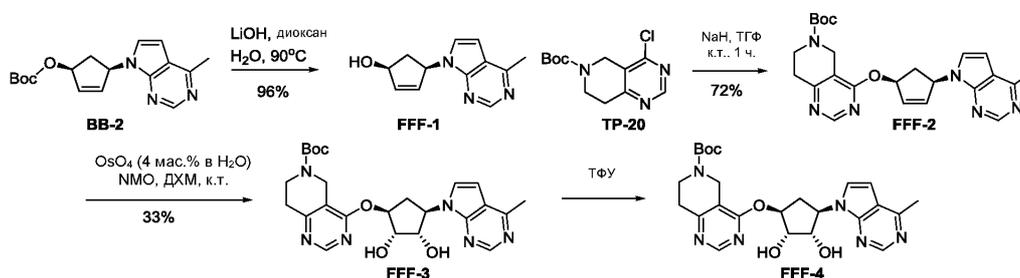
0,300 ммоль) с последующим добавлением Et_3N (68,9 мг, 0,681 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь нейтрализовали водн. HCl (0,1 М) to pH 4-5 при 0°C. Полученную в результате смесь распределяли между ДХМ и H_2O . Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая сырой продукт, который очищали, применяя препаративную ТСХ (MeOH : ДХМ =1:10), получая TP-19 (50 мг, 65%) в виде белого твердого вещества.

Примеры 154 и 155 получали способом, аналогичным примеру 78 в схеме СС, используя соответствующий NBoc-защищенный тетрагидроизохинолин на стадии 1.

<p>Пример 154</p> <p>TP-14</p> 	<p>431 [M+1]</p>	<p>(1S,2S,3S,5R)-3-((6-(дифторметил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ м.ч. 8,85 (с, 1H), 7,81 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,14 - 7,05 (м, 3H), 6,89 - 6,59 (м, 1H), 5,35 (кв, J=9,0 Гц, 1H), 4,86 - 4,82 (м, 1H), 4,70 - 4,67 (м, 1H), 4,37 (с, 2H), 4,32 (д, J=4,8 Гц, 1H), 3,49 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,15 - 3,02 (м, 3H), 2,90 (с, 3H), 2,26 - 2,15 (м, 1H)</p>
<p>Пример 155</p> <p>TP-8</p> 	<p>413 [M+1]</p>	<p>(1S,2S,3S,5R)-3-((5-фтор-6-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d_4) δ м.ч. 8,62 (с, 1H), 7,54 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,86 (д, J=5,8 Гц, 1H), 6,74 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,18 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,73 (дд, J=5,0, 8,8 Гц, 1H), 4,66 (ш с, 1H), 4,24 (с, 2H), 4,17 (д, J=4,5 Гц, 1H), 3,39 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,00 - 2,93 (м, 3H), 2,72 (с, 3H), 2,26 (д, J=1,8 Гц, 3H), 2,21 (ддд, J=4,1, 9,3, 13,9 Гц, 1H)</p>

Пример 156 (схема FFF) - (1S,2S,3R,5S)-3-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)циклопентан-1,2-диол (FFF-4).

Схема FFF



Стадия 1. Синтез (1S,4R)-4-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ола (FFF-1).

В раствор BB-2 (650 мг, 2,06 ммоль) в диоксане (0,3 мл) и H_2O (0,3 мл) добавляли лития гидроксид (494 мг, 20,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли H_2O , экстрагировали смесью 20% изопропиловый спирт/ДХМ, органические слои объединяли и очищали, применяя ISCO 4 г от 100% EtOAc до 10% MeOH/EtOAc с получением 424 мг FFF-1 (96% выход) в виде бесцветного масла, которое затвердевало при стоянии.

ЖХ-МС [M+1] 216,15.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 2,22 (дт, J=15,16, 2,14 Гц, 1H), 2,73 (с, 3H), 3,00 (ддд, J=15,25, 9,20, 7,70 Гц, 1H), 4,89 (ш с, 1H), 5,37 (д кв, J=9,23, 2,22 Гц, 1H), 5,58 (ш с, 1H), 5,85 (дд, J=5,50, 2,45 Гц, 1H), 6,25 - 6,33 (м, 1H), 6,54 (д, J=3,55 Гц, 1H), 7,23 (д, J=3,55 Гц, 1H), 8,69 (с, 1H).

Стадия 2. Синтез трет-бутил 4-(((1S,4R)-4-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)окси)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-карбоксилата (FFF-2).

В раствор FFF-1 (100 мг, 0,465 ммоль) в ТГФ (3 мл, с=0,2 М) добавляли натрия гидрид (27,9 мг, 0,697 ммоль) небольшими порциями. После перемешивания при к.т. в течение 10 мин, добавляли трет-бутил 4-хлор-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-карбоксилат (TP-20) (125 мг, 0,465 ммоль). Полученную в результате реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3,5 ч, и затем гасили H_2O , распределяли между EtOAc (20 мл) и H_2O (20 мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали, очищали, применяя колоночную хроматографию с 5-10% MeOH/EtOAc , получая 150 мг FFF-2 (72% выход) в виде светло-желтой затвердевающей пены.

ЖХ-МС [M+1] 449,15.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,44 (с, 9H), 1,87 (д, J=15,04 Гц, 1H), 2,66 (с, 3H), 2,80 (т, J=4,77 Гц, 2H), 3,15 (дт, J=15,31, 7,81 Гц, 1H), 3,57 - 3,65 (м, 1H), 3,65 - 3,75 (м, 1H), 4,33 (д, J=17,61 Гц, 1H), 4,44 (д, J=17,12 Гц, 1H), 5,98 (дт, J=4,31, 1,94 Гц, 1H), 6,01 - 6,07 (м, 1H), 6,07 - 6,14 (м, 1H), 6,33 (ш с, 1H), 6,52 (д, J=3,18 Гц, 1H), 7,20 (д, J=3,67 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,70 (с, 1H).

Стадия 3. Синтез трет-бутил 4-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентил)окси)-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-карбоксилата (FFF-3).

Соединение FFF-2 обрабатывали по процедуре, аналогичной стадии 3 в схеме ВВ с получением FFF-3 (50 мг, 33%).

ЖХ-МС [M+1] 483,20.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,49 (с, 9H), 2,36 - 2,50 (м, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,91 (т, J=5,81 Гц, 2H), 3,06 - 3,22 (м, 1H), 3,62 - 3,84 (м, 2H), 4,13 (с, 1H), 4,36 - 4,50 (м, 2H), 4,53 (д, J=6,24 Гц, 1H), 4,93 - 5,05 (м, 1H), 5,45 (тд, J=7,12, 3,12 Гц, 1H), 5,64 (ш с, 1H), 6,61 (д, J=3,67 Гц, 1H), 7,23 (д, J=3,67 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,76 (с, 1H).

Стадия 4. Синтез (1S,2S,3R,5S)-3-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((5,6,7,8-тетрагидро[4,3-d]пиримидин-4-ил)окси)циклопентан-1,2-диола (FFF-4).

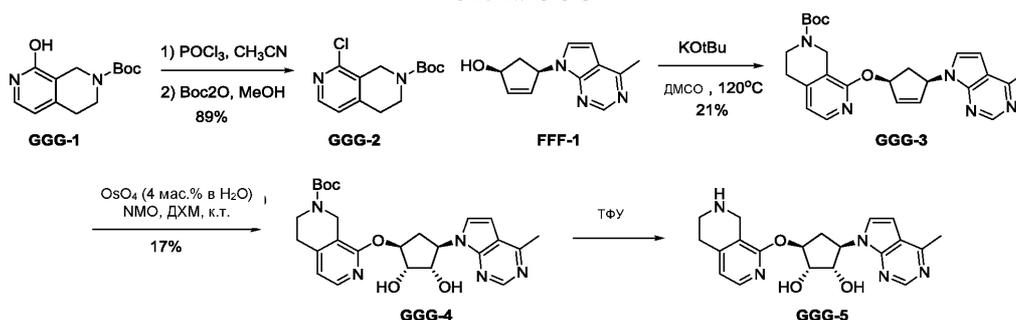
Соединение FFF-3 обрабатывали в стандартных условиях снятия защиты, аналогично стадии 3 в схеме СС, получая FFF-4 (24 мг, 100%).

ЖХ-МС [M+1] 383,10.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 2,00 - 2,11 (м, 1H), 2,92 (с, 3H), 2,94 - 3,02 (м, 1H), 3,06 (ш с, 2H), 3,48 (ш с, 2H), 4,11 (д, J=3,42 Гц, 1H), 4,25 (ш с, 2H), 4,66 (дд, J=8,86, 4,58 Гц, 1H), 5,22 (кв, J=8,93 Гц, 1H), 5,28 - 5,37 (м, 1H), 7,20 (ш с, 1H), 8,09 (ш с, 1H), 8,69 (с, 1H), 9,18 (ш с, 1H), 9,71 (ш с, 1H), 9,87 (ш с, 1H).

Пример 157 (схема GGG) - (1S,2S,3R,5S)-3-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((5,6,7,8-тетрагидро-2,7-нафтиридин-1-ил)окси)циклопентан-1,2-диол (GGG-5).

Схема GGG



Стадия 1. Синтез трет-бутил 8-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбоксилата (GGG-2).

В раствор трет-бутил 8-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбоксилата (GGG-1) (250 мг, 0,999 ммоль) в CH₃CN (2,5 мл) медленно добавляли POCl₃ (2,5 мл), и нагревали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь нейтрализовали станд. NaHCO₃, растворитель удаляли, применяя роторный испаритель. В остаток добавляли MeOH 10 мл, в тонкую суспензию добавляли (BOC)₂ (337 мг, 1,50 ммоль, 0,355 мл) и ДИПЭА (258 мг, 2,00 ммоль, 0,331 мл), перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Органический растворитель выпаривали, применяя роторный испаритель, добавляли EtOAc и H₂O, экстрагировали EtOAc, органический слой концентрировали, очищали, применяя колоночную хроматографию с 30% EtOAc/гептан с получением 240 мг GGG-2 (89% выход) в виде бесцветного масла.

ЖХ-МС [M+1] 269,10.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,51 (с, 9H), 2,84 (т, J=5,69 Гц, 2H), 3,66 (т, J=5,81 Гц, 2H), 4,56 (с, 2H), 7,03 (д, J=5,01 Гц, 1H), 8,17 (д, J=5,01 Гц, 1H).

Стадия 2. Синтез трет-бутил 8-(((1S,4R)-4-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)окси)-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбоксилата (GGG-3).

Раствор FFF-1 (92 мг, 0,43 ммоль) и GGG-2 (115 мг, 0,427 ммоль) в ДМСО (4,27 мл, с=0,1 М) обрабатывали бутиоксидом калия (61,8 мг, 0,534 ммоль, 0,534 мл, 1,0 М). Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли H₂O и EtOAc (10 мл каждый). Водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические фазы промывали H₂O (2 × 15 мл), насыщенным соевым раствором (15 мл), и сушили над Na₂SO₄. Образец концентрировали и очищали, применяя препаративную ВЭЖХ с получением 40 мг GGG-3 в виде коричневого твердого вещества (21% выход).

ЖХ-МС [M+1] 448,20.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,45 - 1,56 (м, 9H), 1,94 (д, J=14,92 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,68 - 2,81 (м, 2H), 3,20 (дт, J=15,13, 7,78 Гц, 1H), 3,55 - 3,69 (м, 2H), 4,33 - 4,45 (м, 1H), 4,49 (ш с, 1H), 6,06 (ш с, 2H), 6,11 (д, J=4,03 Гц, 1H), 6,45 (ш с, 1H), 6,62 (ш с, 1H), 6,68 (д, J=5,01 Гц, 1H), 7,39 (ш с, 1H), 7,92 (д, J=5,14 Гц, 1H), 8,84 (ш с, 1H).

Стадия 3. Синтез трет-бутил 8-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентил)окси)-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1Н)-карбоксилата (GGG-4).

Соединение GGG-3 обрабатывали аналогичной процедурой как на стадии 3 в схеме ВВ с получением GGG-4 (7,3 мг, 17%).

ЖХ-МС [M+1] 481,90.

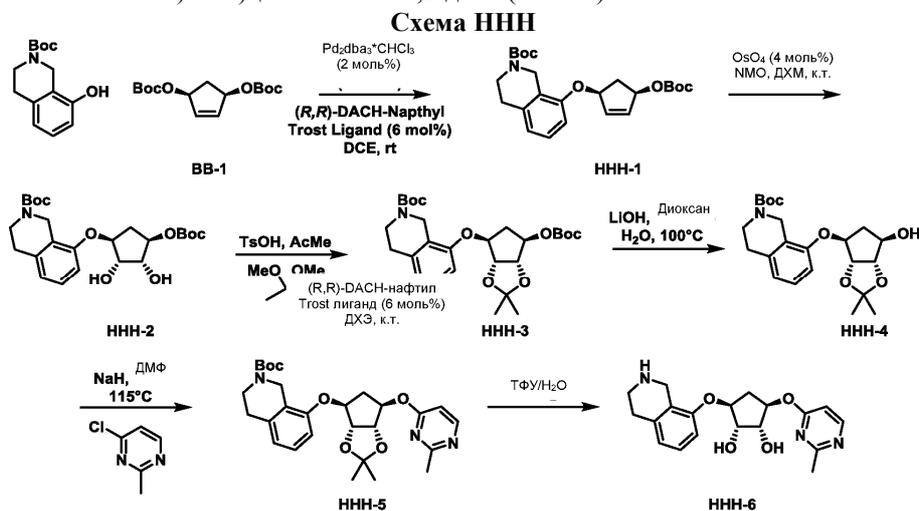
¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,49 (с, 10H), 2,43 - 2,54 (м, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,81 (т, J=5,75 Гц, 2H), 3,03 (ш с, 1H), 3,63 - 3,71 (м, 2H), 4,38 (ш с, 1H), 4,47 (ш с, 3H), 4,66 (ш с, 1H), 5,03 - 5,12 (м, 1H), 5,25 - 5,32 (м, 1H), 5,48 (с, 1H), 6,60 (д, J=3,55 Гц, 1H), 6,77 (д, J=5,26 Гц, 1H), 7,29 (д, J=3,79 Гц, 1H), 7,93 (д, J=5,14 Гц, 1H), 8,77 (с, 1H).

Стадия 4. Синтез (1S,2S,3R,5S)-3-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((5,6,7,8-тетрагидро-2,7-нафтиридин-1-ил)окси)циклопентан-1,2-диола (GGG-5) Соединение GGG-4 обрабатывали в стандартных условиях снятия защиты, аналогичных стадии 3 в схеме СС, получая GGG-5 (6 мг, 90%).

ЖХ-МС [M+1] 382,20.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 1,93 - 2,02 (м, 1H), 2,86 - 2,92 (м, 3H), 2,92 - 2,98 (м, 1H), 3,01 (т, J=5,99 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 4,08 (д, J=4,03 Гц, 1H), 4,20 (ш с, 2H), 4,66 (дд, J=8,93, 4,52 Гц, 1H), 5,15 - 5,23 (м, 1H), 5,23 - 5,29 (м, 1H), 6,91 (д, J=5,26 Гц, 1H), 7,16 (д, J=3,30 Гц, 1H), 7,99 - 8,06 (м, 2H), 9,13 (с, 1H), 9,52 (ш с, 1H), 9,64 (ш с, 1H).

Пример 158 (схема ННН) - (1S,2R,3R,5S)-3-((2-метилпиримидин-4-ил)окси)-5-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диол (ННН-6).



Стадия 1. Синтез трет-бутил 8-(((1S,4R)-4-((трет-бутоксикарбонил)окси)циклопент-2-ен-1-ил)окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-карбоксилата (ННН-1).

Емкость А: в высушенную в сушильном шкафу реакционную емкость, оснащенную магнитной мешалкой и охлажденную под струей аргона, добавляли аддукт три(бензилиденацетон)дипалладия (0) хлороформ (44,7 мг, 0,043 ммоль) и MFCD02684551 (R,R)-DACH-Нафтил Trost лиганд (102 мг, 0,129 ммоль). Емкость вакуумированно продували аргоном под динамичным вакуумом, и добавляли ДХЭ (3,6 мл), который барботировали аргоном в течение 30 мин. Раствор перемешивали в течение 30 мин при к.т. в результате чего был получен ярко-оранжевый раствор легированного катализатора. На данной стадии готовили емкость В.

Емкость В: В высушенную в сушильном шкафу реакционную емкость, оснащенную магнитной мешалкой и охлажденную под струей аргона, добавляли трет-бутил 8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-карбоксилат (538 мг, 2,16 ммоль), и ди-трет-бутил-((1R,3S)-циклопент-4-ен-1,3-диил)-бис(карбонат) (ВВ-1) (который получали, как описано в J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 6054-6055) (778 мг, 2,59 ммоль). Емкость вакуумированно продували аргоном под динамичным вакуумом, и добавляли ДХЭ (3,6 мл), который барботировали аргоном в течение 30 мин, с последующим добавлением содержимого емкости А с использованием герметичного шприца. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при к.т. в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали, применяя флеш-колоночную хроматографию (24 г SiO₂, Isco, 100% Гептан до 100% EtOAc, 20 мл фракции), получая ННН-1 (973 мг, >95%) в виде желтой пены. ЖХ-МС [M+H-Вос-изобутилен] = 276 наблюдался.

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 7,12 (т, J=7,9 Гц, 1H), 6,75 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,72 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,22 (тд, J=1,4, 5,7 Гц, 1H), 6,18 - 6,09 (м, 1H), 5,47 (т, J=5,8 Гц, 1H), 5,15 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,59 - 4,40 (м, J=8,2 Гц, 2H), 3,74 - 3,54 (м, 2H), 3,05 (тд, J=7,4, 14,5 Гц, 1H), 2,81 (т, J=5,7 Гц, 2H), 1,96 (тд, J=4,5, 14,5 Гц, 1H), 1,52 - 1,47 (м, 18H).

Стадия 2. Синтез трет-бутил 8-(((1S,2S,3R,4R)-4-((трет-бутоксикарбонил)окси)-2,3-дигидроциклопентил)окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-карбоксилата (ННН-2).

В сцинтилляционную емкость, оснащенную магнитной мешалкой, и содержащей ННН-1 (225 мг,

0,521 ммоль), добавляли ДХМ (2,6 мл). В раствор добавляли 4-метилморфолин-N-оксид (NMO) (0,32 мл, 1,50 ммоль) в виде 50 мас.% раствора в воде с последующим добавлением по каплям осмия тетраоксида (130 мкл, 0,02 ммоль) в виде 4 мас.% раствора в воде. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 23 ч. Реакционную смесь переносили в делительную лейку с ДХМ, разбавляли водой и дополнительно разбавляли 1М NaHSO₃. Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали 3 порциями ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали, и концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали, применяя флеш-колоночную хроматографию (12 г SiO₂, Isco, 100% Гептан до 100% EtOAc, 9 мл фракции), получая ННН-2 (211 мг, 87%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [М+Н-Вос-изобутилен] = 310 наблюдался.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 7,12 (т, J=7,9 Гц, 1H), 6,76 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,71 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,90 (тд, J=5,8, 9,0 Гц, 1H), 4,69 - 4,59 (м, 1H), 4,45 (с, 2H), 4,34 (с, 1H), 4,26 (ш с, 1H), 3,63 (д, J=5,7 Гц, 2H), 2,81 (т, J=5,7 Гц, 3H), 2,03 - 1,91 (м, J=5,7, 9,3 Гц, 1H), 1,53 - 1,48 (м, 18H).

Стадия 3. Синтез трет-бутил 8-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-((трет-бутоксикарбонил)окси)-2,2-диметилтетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (ННН-3).

В реакционную емкость, оснащенную магнитной мешалкой, содержащую ННН-2 (211 мг, 0,453 ммоль), добавляли ацетон (0,29 мл), 4-толуолсульфоновой кислоты моногидрат (172 мг, 0,906 ммоль) и 2,2-диметоксипропан (0,56 мл, 4,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь переносили в делительную лейку с EtOAc и водой. Двухфазную смесь разбавляли нас. раствором NaHCO₃, и фазы разделяли. Органические фазы промывали 1 порцией полу-нас. раствора NaHCO₃, и объединенные водные промывочные фазы снова экстрагировали 1 порцией EtOAc. Объединенные органические фазы сушили (MgSO₄), фильтровали, и концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали, применяя флеш-колоночную хроматографию (12 г SiO₂, Isco, от 100% гептана до 100% EtOAc, 9 мл фракции), получая ННН-3 (140,5 мг, 61%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [М+Н-Вос-изобутилен] = 350 наблюдался.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 7,12 (с, 1H), 6,73 (т, J=8,1 Гц, 2H), 4,94 (д, J=4,6 Гц, 1H), 4,80 - 4,66 (м, 3H), 4,61 - 4,43 (м, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,80 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,47 (тд, J=5,4, 15,4 Гц, 1H), 2,25 (тд, J=1,5, 15,4 Гц, 1H), 1,49 (с, 12H), 1,45 (с, 9H), 1,31 (с, 3H).

Стадия 4. Синтез трет-бутил 8-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-гидрокси-2,2-диметилтетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (ННН-4).

В микроволновую емкость, оснащенную магнитной мешалкой, содержащую ННН-3 (134,5 мг, 0,266 ммоль), добавляли диоксан (1,3 мл) и воду (1,3 мл). В раствор добавляли лития гидроксид (63,7 мг, 2,66 ммоль), и емкость герметизировали тефлоновой крышкой. Емкость помещали в блок нагревания и перемешивали при 100°C в течение 19 ч. Емкость удаляли из блока нагревания и давали охладиться до к.т. Раствор переносили в делительную лейку с EtOAc и разбавляли водой. Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали 3 порциями EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали, и концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали, применяя флеш-колоночную хроматографию (4 г SiO₂, Isco, от 100% Гептана до 100% EtOAc, 9 мл фракции), получая ННН-4 (97,3 мг, 90%) в виде белой пены. ЖХ-МС [М+Н-Вос] = 306 наблюдался.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 7,17 (т, J=7,9 Гц, 1H), 6,84 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,81 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,75 (дд, J=5,4, 7,8 Гц, 2H), 4,67 (дд, J=1,3, 5,6 Гц, 1H), 4,55 - 4,33 (м, 2H), 4,27 (д, J=4,6 Гц, 1H), 3,78 - 3,49 (м, 2H), 2,82 (т, J=5,7 Гц, 2H), 2,42 (тд, J=5,0, 15,0 Гц, 1H), 2,10 (д, J=15,0 Гц, 1H), 1,49 (с, 9H), 1,46 (с, 3H), 1,31 (с, 3H).

Стадия 5. Синтез трет-бутил 8-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-диметил-6-((2-метилпиримидин-4-ил)окси)тетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (ННН-5).

В высушенную в сушильном шкафу реакционную емкость, оснащенную магнитной мешалкой, содержащую ННН-4 (43 мг, 0,110 ммоль), добавляли ДМФ (0,53 мл) и натрия гидрид (8,5 мг, 0,210 ммоль) в виде 60 мас.% дисперсии в минеральном масле. Раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч, получая темный, коричневый раствор натрия алкоксида. В раствор добавляли 4-хлор-2-метилпиримидин (16,4 мг, 0,127 ммоль), и емкость помещали в блок нагревания и нагревали при 115°C в течение 16 ч. Реакционную смесь осторожно гасили путем добавления по каплям воды. Раствор дополнительно разбавляли водой и переносили в делительную лейку с EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали 4 порциями 3:1 смеси ДХМ/ИПС. Объединенные органические экстракты промывали 1 порцией насыщенного солевого раствора, сушили (MgSO₄), фильтровали, и концентрировали в вакууме. Сырой продукт ННН-5 использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС [М+Н-Вос] = 398 наблюдался.

Стадия 6. Синтез (1S,2R,3R,5S)-3-((2-метилпиримидин-4-ил)окси)-5-(((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диола (ННН-6).

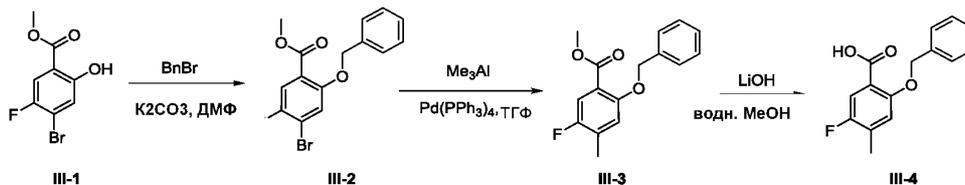
В круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой, содержащую ННН-5 (53 мг, 0,11 ммоль, сырой продукт со стадии 5) добавляли воду (1,0 мл) и ТФУ (0,5 мл). Раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь переносили в делительную лейку с ДХМ и регулировали до щелочного

pH нас. водн. раствором NaHCO_3 . Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали 4 порциями 3:1 смеси ДХМ/ИПС. Объединенные органические экстракты промывали 1 порцией нас. водн. раствора NaHCO_3 , сушили (MgSO_4), фильтровали, и концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали, применяя препаративную ВЭЖХ (Lux Cellulose-1 $4,6 \times 100$ мм 3 мкм колонка, 20% MeOH/DEA @ 120 бар, 4 мл/мин), получая ННН-6 (7,06 мг, 19% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H] = 358 наблюдался; $[\alpha]^{22D} = +3,7^\circ$ (c=0,1, MeOH).

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.ч. 8,05 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,15 (т, J=7,9 Гц, 1H), 6,84 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,79 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,67 (д, J=6,5 Гц, 1H), 4,68 (ш с, 2H), 4,61 (тд, J=4,2, 8,1 Гц, 1H), 4,26 (т, J=4,3 Гц, 1H), 4,12 (тд, J=4,9, 7,4 Гц, 1H), 4,02 - 3,90 (м, 3H), 2,90 (т, J=5,7 Гц, 2H), 2,74 (тд, J=7,7, 15,0 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H), 1,62 (тд, J=4,7, 14,6 Гц, 1H).

Синтез 2-(бензилокси)-5-фтор-4-метилбензойной кислоты (III-4).

Схема III



Стадия 1 - синтез метил 2-(бензилокси)-4-бром-5-фторбензоата (III-2).

В раствор метил 4-бром-5-фтор-2-гидроксибензоата III-1 (1,62 г, 6,505 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляли K_2CO_3 (2,7 г, 19,5 ммоль) и BnBr (2,23 г, 13 ммоль). Смесь перемешивали при 16°C в течение 3 ч. Смесь разбавляли водой (100 мл). Затем смесь экстрагировали EtOAc (50 мл \times 2). Органические слои собирали, сушили и выпаривали с получением сырого продукта, который очищали, применяя флеш-хроматографию, элюировали петролевым эфиром/ EtOAc от 0 до 10% с получением III-2 (1,8 г, 82%) в виде белого твердого вещества, и непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 2 - синтез метил 2-(бензилокси)-5-фтор-4-метилбензоата (III-3).

Смесь из III-2 (2 г, 5,87 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (339 мг, 0,293 ммоль) в ТГФ (20 мл) дегазировали N_2 четыре раза, затем добавляли AlMe_3 (7,87 мл, 15,7 ммоль, 2M) при 0°C , затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 24 ч. Реакционную смесь затем гасили водн. тетрагидратом калия натрия тартрата, экстрагировали EtOAc три раза, объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , удаляли растворитель в вакууме, остаток очищали, применяя флеш-биотаж (петролевым эфиром/ EtOAc =0-5%) с получением III-3 (660 мг, 41%) в виде желтого масла.

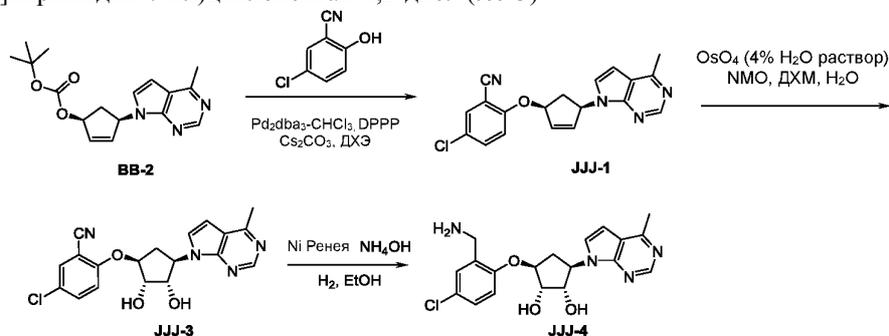
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 7,57 - 7,47 (м, 3H), 7,43 - 7,37 (м, 2H), 7,36 - 7,30 (м, 1H), 6,84 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 2,29 (д, J=2,0 Гц, 3H).

Стадия 3 - синтез 2-(бензилокси)-5-фтор-4-метилбензойной кислоты (III-4).

В раствор III-3 (0,71 г, 2,59 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли раствор $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (326 мг, 7,77 ммоль) в H_2O (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционный раствор выпаривали для того, чтобы удалить большую часть метанола, и затем остаток регулировали до pH~2, используя 1N HCl. Образовывались белые твердые вещества, и экстрагировали EtOAc (20 мл \times 2). Органические слои сушили и выпаривали с получением III-4 (670 мг, 99,5%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 10,76 (ш с, 1H), 7,83 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,52 - 7,37 (м, 5H), 6,96 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 2,35 (с, 3H).

Пример 159 (схема JJJ) - (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(аминометил)-4-хлорфенокси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол (JJJ-3)



Стадия 1 - синтез 5-хлор-2-(((1S,4R)-4-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)окси)бензонитрила (JJJ-1).

В сухую микроволновую емкость (продуovali N_2) добавляли BB-2 (100 мг, 0,317 ммоль), 5-хлор-2-гидроксибензонитрил (56 мг, 0,37 ммоль), Cs_2CO_3 (114 мг, 0,35 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8,2 мг, 0,008 ммоль) и DPPP (7,85 мг, 0,019 ммоль). Затем емкость продували N_2 три раза, и добавляли ДХЭ (1,5 мл, который барботировали N_2 в течение 30 мин). Черную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Затем реакци-

онную смесь непосредственно очищали, применяя препаративную ТСХ (петролейный эфир:EtOAc=1/4) с получением JJJ-1 (83 мг, 75%, в виде желтой смолы. ЖХ-МС [M+1] 351.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 8,77 (с, 1H), 7,56 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=2,6, 8,9 Гц, 1H), 7,41 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,00 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,63 (д, J=3,5 Гц, 1H), 6,40 (тд, J=1,9, 5,5 Гц, 1H), 6,26 (дд, J=2,4, 5,6 Гц, 1H), 6,14 - 6,08 (м, 1H), 5,44 (д, J=7,0 Гц, 1H), 3,21 - 3,11 (м, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,04 (тд, J=3,2, 14,9 Гц, 1H).

Стадия 2 - синтез 5-хлор-2-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентил)окси)бензонитрила (JJJ-2).

В смесь из JJJ-1 (83 мг, 0,237 ммоль) в ДХМ (6 мл)/ H_2O (0,2 мл) добавляли NMO (96 мг, 0,71 ммоль) и OsO_4 (4% в t-BuOH, 80 мг, 0,013 ммоль) при 20°C. Коричневую смесь перемешивали при 20°C в течение 6 ч. Смесь разбавляли ДХМ (5 мл) и гасили нас. раствором Na_2SO_3 (2 мл) и разделяли. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (5 мл). Объединенный водный слой экстрагировали ДХМ (5 мл \times 2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая сырой продукт, (100 мг) в виде светло-желтого твердого вещества, которое очищали, применяя препаративную ТСХ (EtOAc:MeOH=10:1), получая JJJ-2 (40 мг, 44%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 385.

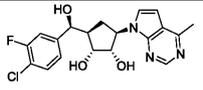
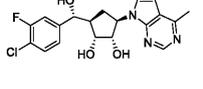
^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,60 (с, 1H), 7,73 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,66 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=2,6, 9,2 Гц, 1H), 7,30 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,76 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,35 - 5,26 (м, 1H), 4,69 (дд, J=4,9, 8,4 Гц, 1H), 4,21 (д, J=4,5 Гц, 1H), 3,04 (ддд, J=6,8, 9,8, 14,8 Гц, 1H), 2,71 (с, 3H), 2,17 (ддд, J=3,0, 7,7, 14,7 Гц, 1H).

Стадия 3 - синтез (1S,2S,3S,5R)-3-(2-(аминометил)-4-хлорфенокси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (JJJ-3).

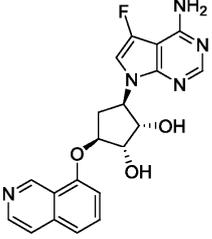
Смесь из JJJ-2 (40 мг, 0,104 ммоль) и Ni Ренея (8 мг) в EtOH (7 мл)/ $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,5 мл) дегазировали H_2 четыре раза. Смесь перемешивали при 20°C в атмосфере балонного H_2 в течение 20 ч. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме, получая белое твердое вещество, которое очищали, применяя препаративную ТСХ (ДХМ:MeOH: $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ =10:1:0,1), получая продукт (~20 мг) в виде желтой смолы и лиофилизировали. Вещество снова очищали, применяя препаративную ВЭЖХ с получением JJJ-3 (9 мг, 22%). ЖХ-МС [M+1] 389.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,60 (с, 1H), 7,56 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,42 (д, J=2,5 Гц, 2H), 7,21 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,74 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,11 (кв, J=9,1 Гц, 1H), 4,82 - 4,76 (м, 2H), 4,29 (дд, J=2,1, 5,1 Гц, 1H), 4,26 - 4,15 (м, 2H), 3,06 - 2,92 (м, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,37 (ддд, J=5,0, 9,7, 14,4 Гц, 1H).

Примеры 160 и 161 получали используя аналогичные химические приемы, как и в схеме А, используя (4-хлор-3-фторфенил)магния бромид для стадии 8.

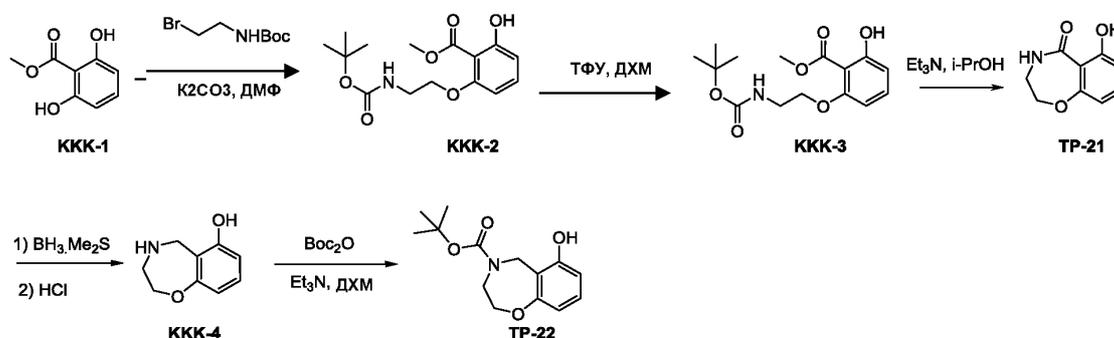
Пример 160		392 [M+1]	(1S,2R,3R,5R)-3-((S)-(4-хлор-3-фторфенил)(гидрокси)метил)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 8,59 (с, 1H), 7,65 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,53 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,40 (дд, J=1,8, 10,5 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=1,9, 8,2 Гц, 1H), 6,69 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,73 (д, J=4,8 Гц, 1H), 5,02 - 4,93 (м, 1H), 4,80 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,64 - 4,58 (м, 1H), 4,56 (д, J=3,8 Гц, 1H), 4,28 (тд, J=6,1, 9,9 Гц, 1H), 3,95 - 3,90 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,29 - 2,21 (м, 1H), 2,02 (тд, J=8,6, 12,9 Гц, 1H), 1,67 - 1,57 (м, 1H)
Пример 161		392 [M+1]	(1S,2R,3R,5R)-3-((R)-(4-хлор-3-фторфенил)(гидрокси)метил)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 8,59 (с, 1H), 7,65 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,51 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=1,5, 10,5 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=1,9, 8,2 Гц, 1H), 6,71 - 6,67 (м, 1H), 5,71 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,97 - 4,88 (м, 1H), 4,86 (д, J=6,5 Гц, 1H), 4,82 (т, J=4,9 Гц, 1H), 4,67 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,26 - 4,18 (м, 1H), 3,90 (кв, J=4,9 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,27 - 2,18 (м, 1H), 1,89 - 1,71 (м, 2H)

Пример 162 получали способом, аналогичным примеру 99 схеме NN, используя изохинолин-8-ол на стадии 2.

Пример 162 изохинолин-8-ол		396 ЖХ-МС [M+1]	(1S,2S,3R,5S)-3-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7-ил)-5-(изохинолин-8-илокси)циклопентан-1,2-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, MeOD- <i>d</i> ₄) δ м.ч. 9,62 (с, 1Н), 8,46 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 8,04 (с, 1Н), 7,79 (д, J=5,5 Гц, 1Н), 7,72 (т, J=8,0 Гц,
			1Н), 7,52 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 7,21 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,13 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 5,19 (кв, J=9,0 Гц, 1Н), 4,68 (ш дд, J=4,9, 8,9 Гц, 2Н), 4,33 (ш д, J=4,8 Гц, 1Н), 3,12 - 3,01 (м, 1Н), 2,29 - 2,18 (м, 1Н)

Синтез 6-гидрокси-3,4-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-5(2Н)-она (ТР-21) и трет-бутил 6-гидрокси-2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5Н)-карбоксилата (ТР-22) (схема ККК).

Схема ККК



Стадия 1 - синтез метил 2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этокси)-6-гидроксибензоата (ККК-2).

Раствор метил 2,6-дигидроксибензоата (1,2 г, 7,14 ммоль), трет-бутил (2-бромэтил)карбамата (2,33 г, 7,14 ммоль) и K₂CO₃ (2,5 г, 17,8 ммоль) в ДМФ (10 мл) перемешивали при 15°C в течение 32 ч. В реакционную смесь добавляли воду, и экстрагировали EtOAc три раза. Объединенные органические слои сушили над натрия сульфатом, концентрировали в вакууме, и остаток очищали, применяя флеш-хроматографию (петролейный эфир/EtOAc = 10-20%) с получением соединения ККК-2 (900 мг, 41%) в виде белого твердого вещества, и непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 2 - синтез метил 2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этокси)-6-гидроксибензоата (ККК-3).

В раствор соединения ККК-2 (900 мг, 2,89 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (2 мл) при 0-5°C, затем реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли, и остаток (700 мг, >99%) непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 3 - синтез 6-гидрокси-3,4-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-5(2Н)-она (ТР-21).

В раствор соединения ККК-3 (700 мг, 3,31 ммоль) в *i*-PrOH (6 мл) добавляли ТЭА (3,35 г, 33,1 ммоль) при 15°C, затем реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 6 ч. Растворитель удаляли, и остаток очищали, применяя флеш-хроматографию (20 г, петролейный эфир/EtOAc = 10-50%) с получением соединения ТР-21 (480 мг, 81%) в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 12,61 (с, 1Н), 7,33 - 7,29 (м, 1Н), 6,70 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 6,57 (ш с, 1Н), 6,53 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 4,41 - 4,35 (м, 2Н), 3,57 (кв, J=4,8 Гц, 2Н).

Стадия 4 - синтез 2,3,4,5-тетрагидробензо[*f*][1,4]оксазепин-6-ол (ККК-4).

В раствор соединения ТР-21 (100 мг, 0,56 ммоль) в безводном ТГФ (2 мл) по каплям добавляли ВН₃-Me₂S (127 мг, 1,67 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂. После добавления, смесь нагревали до 70°C (кипячение с обратным холодильником) в течение 3 ч. Реакционную смесь затем осторожно гасили 1 мл MeOH при -10~-20°C, затем добавляли еще 10 мл 6N HCl, затем кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч, удаляли большую часть растворителя в вакууме, затем остаток регулировали до pH 8-9 K₂CO₃, экстрагировали EtOAc три раза. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого соединения ККК-4 (0,5 г, >99%). ЖХ-МС [M+1] 166.

Стадия 5 - синтез трет-бутил 6-гидрокси-2,3-дигидробензо[*f*][1,4]оксазепин-4(5Н)-карбоксилата (ТР-22).

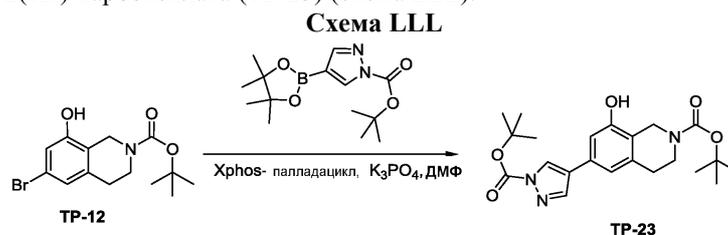
Сырое соединение ККК-4 (500 мг, 0,61 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл) и MeOH (5 мл). Добавляли (Voc)₂O (132 мг, 0,605 ммоль) и Et₃N (184 мг, 1,82 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 15°C

в течение 16 ч. Добавляли ДХМ (10 мл), затем промывали уксусной кислотой (5 мл) и насыщенным раствором NaCl (5 мл). Органический слой отделяли, сушили и выпаривали с получением остатка. Затем добавляли 10 мл MeOH, чтобы растворить остаток, затем в смесь добавляли K₂CO₃ (200 мг). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. В раствор добавляли ДХМ (25 мл × 2), раствор промывали уксусной кислотой (5 мл, pH <7) и насыщенным раствором NaCl (5 мл). Органические слои объединяли, сушили и выпаривали с получением сырого продукта, который очищали, применяя препаративную ТСХ с получением соединения TP-22 (13 мг, 8%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 7,62 (ш с, 1H), 7,07 (т, J=8,2 Гц, 1H), 6,73 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,64 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,37 (с, 2H), 4,01 - 3,92 (м, 2H), 3,79 - 3,70 (м, 2H), 1,40 (с, 9H).

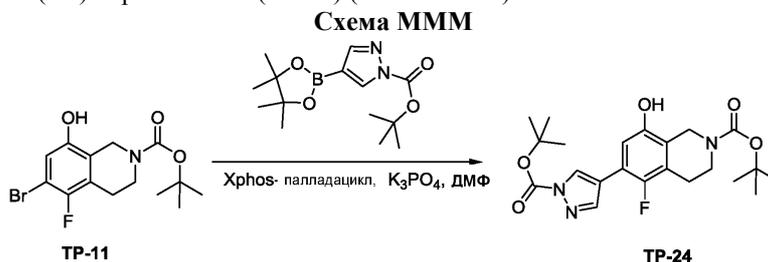
ЖХ-МС [M-Вос+1] 210.

Синтез трет-бутил 6-(1-(трет-бутоксикарбонил)-1H-пиразол-4-ил)-8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (TP-23) (схема LLL).



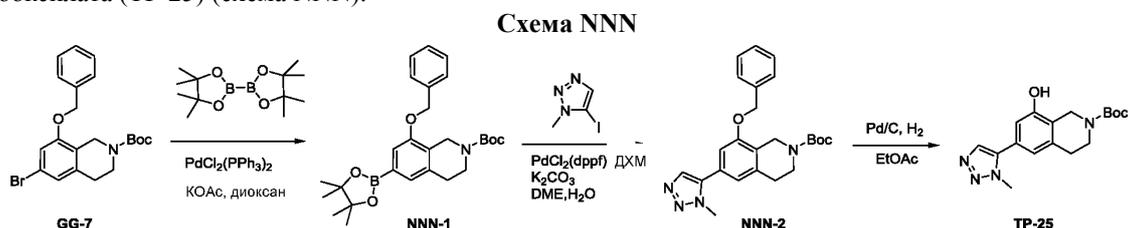
В атмосфере N₂, TP-12 (50 мг, 0,15 ммоль), трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (67 мг, 0,23 ммоль), K₃PO₄ (97 мг, 0,46 ммоль) и XPhos-палладацикл (13 мг, 0,015 ммоль) добавляли в емкость. Добавляли ДМФ (1,60 мл), и реакционный раствор нагревали до 50°C в микроволновом излучении в течение 16 ч. EtOAc и H₂O добавляли в разбавленный реакционный раствор. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3 мл × 2). Органические слои разделяли, сушили и выпаривали с получением сырого продукта, который очищали, применяя препаративную ТСХ (петролейный эфир/EtOAc=1/1) с получением желаемого соединения TP-23 (33 мг, 90%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС [M-Вос+1] 316.

Синтез трет-бутил 6-(1-(трет-бутоксикарбонил)-1H-пиразол-4-ил)-5-фтор-8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (TP-24) (схема MMM).



TP-24 было синтезировано способом, аналогичным TP-23 (схема LLL), исходя из TP-11. ЖХ-МС [M-Вос+1] 334.

Синтез трет-бутил 8-гидрокси-6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (TP-25) (схема NNN).



Стадия 1 - синтез трет-бутил 8-(бензилокси)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (NNN-1).

Смесь из GG-7 (3,00 г, 7,17 ммоль), бис(пинаколато)дибора (2,73 г, 10,8 ммоль), KOAc (1,4 г, 14,3 ммоль) и PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (262 мг, 0,36 ммоль) в диоксане (30,0 мл) нагревали до 80°C в течение 16 ч. В разбавленный реакционный раствор добавляли воду (30 мл), затем экстрагировали EtOAc (30 мл × 2). Органические слои объединяли, сушили и выпаривали с получением сырого продукта, который очищали, применяя флеш-хроматографию (120 г силикагель), элюировали петролейным эфиром/EtOAc 0-20%, с получением NNN-1 (3 г, 90%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M-Вос+1] 366.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 7,50 - 7,45 (м, 2H), 7,43 - 7,39 (м, 2H), 7,37 - 7,30 (м, 1H), 7,13 (д, J=2,5 Гц, 2H), 5,15 (ш с, 2H), 4,54 - 4,38 (м, 2H), 3,59 - 3,50 (м, 2H), 2,77 (т, J=5,5 Гц, 2H), 1,42 (с, 9H), 1,29 (с, 12H).

Стадия 2 - синтез трет-бутил 8-(бензилокси)-6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3,4-

дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (NNN-2).

Емкость в атмосфере аргона, содержащую NNN-1 (800 мг, 1,72 ммоль), 5-йод-1-метил-1H-1,2,3-триазол (467 мг, 2,23 ммоль), PdCl₂(dppf)-ДХМ (126 мг, 0,172 ммоль), K₂CO₃ (475 мг, 3,44 ммоль), DME (10,0 мл) и воду (1,00 мл), закупоривали и нагревали при 80°C в течение 16 ч. В реакционную смесь добавляли воду (10,0 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 2). Органические слои разделяли, сушили и выпаривали с получением сырого продукта, который очищали, применяя флеш-хроматографию (80 г), элюировали петролейным эфиром/EtOAc (1:1) с получением NNN-2 (640 мг, 89%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС [M+1] 421.

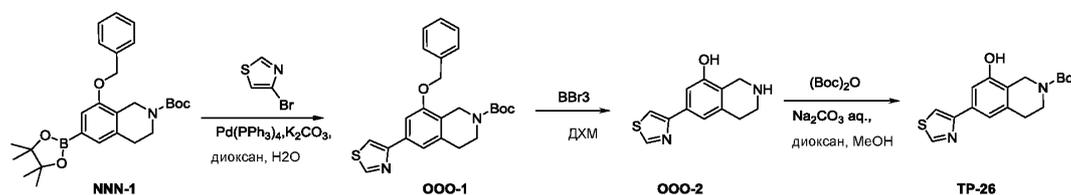
Стадия 3 - синтез трет-бутил 8-гидрокси-6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (TP-25).

Соединение NNN-2 (640 мг, 1,52 ммоль) растворяли в EtOAc (3 мл). В указанную выше смесь добавляли Pd/C (162 мг, 1,52 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 48 ч. Раствор разбавляли EtOAc (10 мл) и фильтровали. Фильтрат выпаривали с получением сырого продукта, который очищали, применяя флеш-хроматографию, элюировали петролейным эфиром/EtOAc от 0 до 30%, с получением желаемого продукта TP-25 (320 мг, 64%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 331.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 10,04 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 6,91 - 6,77 (м, 2H), 4,40 (с, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,56 (м, 2H), 2,78 (м, 2H), 1,45 (с, 9H).

Синтез трет-бутил 8-гидрокси-6-(тиазол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (TP-26) (схема 000).

Схема 000



Стадия 1 - синтез трет-бутил 8-(бензилокси)-6-(тиазол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (OOO-1).

Емкость в атмосфере аргона содержащую соединение NNN-1 (800 мг, 1,72 ммоль), 4-бромтиазол (367 мг, 2,23 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (278 мг, 0,241 ммоль), K₂CO₃ (523 мг, 3,78 ммоль), диоксан (10 мл) и воду (1 мл) закупоривали и нагревали при 80°C в течение 16 ч. Воду (10 мл) добавляли в реакционную смесь и экстрагировали EtOAc (10 мл × 2). Органический слой разделяли, сушили и выпаривали с получением сырого продукта, который очищали, применяя флеш-хроматографию, элюировали петролейным эфиром/EtOAc от 0 до 20%) с получением OOO-1 (370 мг, 51%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС [M+23] 445.

Стадия 2 - синтез 6-(тиазол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ола (OOO-2).

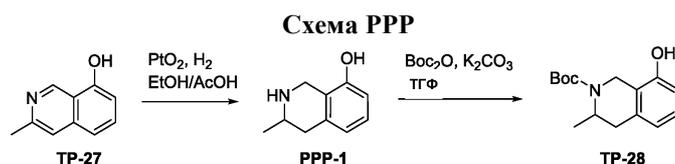
Соединение OOO-1 (320 мг, 0,76 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл) и охлаждали до 0°C на ледяной бане. VBr₃ (1,14 г, 4,54 ммоль) добавляли в реакционный раствор и перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до 0°C. Метанол (3,00 мл) добавляли в реакционный раствор по каплям с последующим добавлением воды (20 мл). Реакционный раствор промывали ДХМ (10 мл × 2). Водный слой отделяли. Твердый Na₂CO₃ использовали, чтобы регулировать pH до 9. Конечный раствор соединения OOO-2 непосредственно использовали для следующей стадии. ЖХ-МС [M+1] 233.

Стадия 3 - синтез трет-бутил 8-гидрокси-6-(тиазол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (TP-26)

MeOH (5,00 мл) и диоксан (5,00 мл) добавляли в раствор соединения OOO-2 (180 мг, реакционный водный раствор, 40,0 мл), затем в реакционную смесь добавляли (Boc)₂O (335 мг, 1,55 ммоль) и перемешивали при 25°C в течение 16 ч. В разбавленный раствор ДХМ (20 мл) добавляли pH регулировали до pH~3 путем добавления 1N водн. HCl. Раствор разделяли, и водный слой экстрагировали ДХМ (10 мл). Органические слои объединяли и промывали насыщенным NaCl (20,0 мл). Органические слои отделяли, сушили и выпаривали с получением сырого продукта, который очищали, применяя флеш-хроматографию, элюировали петролейным эфиром/EtOAc 0-50% с получением TP-26 (180 мг, 70%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 333.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 9,78 (с, 1H), 9,16 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,99 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,33 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 4,38 (с, 2H), 3,56 (м, 2H), 2,77 (м, 2H), 1,44 (с, 9H).

Синтез трет-бутил 8-гидрокси-3-метил-3,4-дигидроизохиолин-2(1H)-карбоксилата (TP-28) (схема PPP).



Стадия 1. Синтез 3-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-8-ола (PPP-1).

В раствор 3-метилизохиолин-8-ола (TP-27) (который получали по Tetrahedron Letters 49 (2008) 3725-3728] (100 мг, 0,628 ммоль) в EtOH/AcOH (6 мл/0,2 мл) добавляли PtO₂ (80 мг, 0,35 ммоль), гидрогенизировали H₂ под давлением 45 фунтов на квадратный дюйм при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали EtOH, растворитель выпаривали с получением сырого продукта PPP-1 (103 мг, 100%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС [M+1] 163,9.

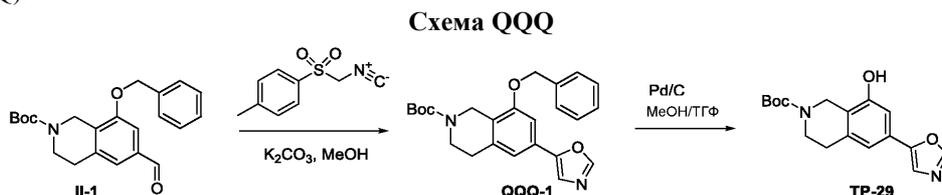
Стадия 2. Синтез трет-бутил 8-гидрокси-3-метил-3,4-дигидроизохиолин-2(1H)-карбоксилата (TP-28).

В раствор PPP-1 (103 мг, 0,628 ммоль) в THF (6 мл, 0,1 M) добавляли Boc₂O (225 мг, 1,03 ммоль) и K₂CO₃ (356 мг, 2,57 ммоль) при 15°C, перемешивали при к.т. в течение 15 ч. Растворитель удаляли, остаток растворяли в MeOH, добавляли 0,1 г K₂CO₃, перемешивали в течение 2 ч. Твердое вещество отфильтровывали и промывали EtOAc, фильтрат концентрировали и очищали, применяя препаративную ТСХ с получением TP-28 (70 мг, 42%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+1-tBu] 207,9.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 7,09 - 7,01 (м, 1H), 6,71 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,81 (ш д, J=17,6 Гц, 1H), 4,63 (ш с, 1H), 4,18 (д, J=17,6 Гц, 1H), 3,08 (ш дд, J=5,5, 16,1 Гц, 1H), 2,55 (ш ддд, J=1,8, 14,6, 16,3 Гц, 1H), 1,54 -1,43 (с, 9H), 1,09 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Синтез трет-бутил 8-гидрокси-6-(оксазол-5-ил)-3,4-дигидроизохиолин-2(1H)-карбоксилата (TP-29) (схема QQQ).



Стадия 1. Синтез трет-бутил 8-(бензилокси)-6-(оксазол-5-ил)-3,4-дигидроизохиолин-2(1H)-карбоксилата (QQQ-1).

В раствор II-1 (265 мг, 0,721 ммоль) и п-толуолсульфонилметилизоцианида (465 мг, 2,38 ммоль) в метаноле (14,4 мл, c=0,05 M) добавляли K₂CO₃ (199 мг, 1,44 ммоль), полученную в результате суспензию кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, добавляли EtOAc и H₂O. Слои разделяли; водную фазу экстрагировали EtOAc. Органические слои концентрировали, очищали, применяя колоночную хроматографию с 35% EtOAc/гептан с получением QQQ-1 (100 мг, 34%) в виде бесцветного масла.

ЖХ-МС [M+1-Boc] 307,15.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,51 (с, 9H), 2,86 (т, J=5,01 Гц, 2H), 3,67 (т, J=5,62 Гц, 2H), 4,62 (с, 2H), 5,16 (ш с, 2H), 7,06 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,35 (д, J=7,21 Гц, 1H), 7,41 (т, J=7,34 Гц, 2H), 7,44 - 7,50 (м, 2H), 7,90 (с, 1H).

Стадия 2. Синтез трет-бутил 8-гидрокси-6-(оксазол-5-ил)-3,4-дигидроизохиолин-2(1H)-карбоксилата (TP-29).

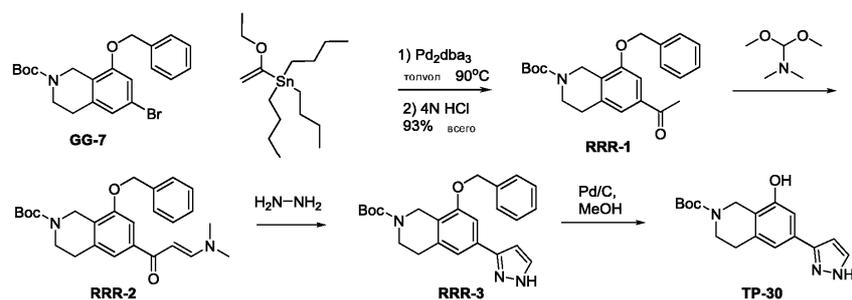
Соединение TP-29 получали из QQQ-1 способом, аналогичным стадии 9 в схеме GG (79 мг, 100%).

ЖХ-МС [M+1-Boc] 217,10.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,54 (с, 9H), 2,83 (ш с, 2H), 3,67 (т, J=5,69 Гц, 2H), 4,60 (ш с, 2H), 6,95 (ш с, 2H), 7,27 (с, 1H), 7,90 (с, 1H).

Синтез трет-бутил 8-гидрокси-6-(1H-пиразол-3-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (TP-30) (схема RRR).

Схема RRR



Стадия 1. Синтез трет-бутил 6-ацетил-8-(бензилокси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (RRR-1).

Соединение RRR-1 получали из GG-7 способом, аналогичным стадии 1 в схеме JJ (360,0 мг, 80,2%).

Стадия 2. Синтез трет-бутил (E)-8-(бензилокси)-6-(3-(диметиламино)акрилоил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (RRR-2).

RRR-1 (65 мг, 0,17 ммоль) и N,N-диметилформамид диметилацеталь (0,5 мл) нагревали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, очищали, применяя колоночную хроматографию с 70% EtOAc/гептан с получением RRR-2 70 мг (94% выход) в виде желтого масла.

ЖХ-МС [M+1] 437,20.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,50 (с, 9H), 2,77 - 2,92 (м, 2H), 2,92 - 3,22 (м, 6H), 3,66 (т, J=5,01 Гц, 2H), 4,62 (с, 2H), 5,17 (ш с, 2H), 5,66 (д, J=12,35 Гц, 1H), 7,28 (ш с, 1H), 7,32 (д, J=7,21 Гц, 1H), 7,38 (т, J=7,27 Гц, 3H), 7,43 - 7,49 (м, 2H), 7,80 (д, J=12,35 Гц, 1H).

Стадия 3. Синтез трет-бутил 8-(бензилокси)-6-(1H-пиразол-3-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (RRR-3).

RRR-2 (70 мг, 0,16 ммоль) и гидразин моногидрат (183 мг, 1,28 ммоль, 0,178 мл) в 2 мл EtOH перемешивали при к.т. в течение ночи. В реакционную смесь добавляли EtOAc и H₂O, слои разделяли, водную фазу экстрагировали EtOAc. Органические фазы объединяли и промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали с получением RRR-3 58,8 мг (90% выход) в виде твердого вещества.

ЖХ-МС [M+1-tBu] 350,10.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,51 (с, 9H), 2,76 - 2,93 (м, 2H), 3,67 (т, J=5,50 Гц, 2H), 4,62 (с, 2H), 5,16 (ш с, 2H), 6,59 (д, J=2,32 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,30 - 7,36 (м, 1H), 7,39 (т, J=7,27 Гц, 2H), 7,44 - 7,49 (м, 2H), 7,62 (д, J=2,20 Гц, 1H).

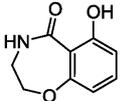
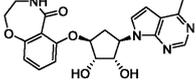
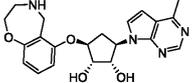
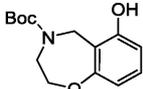
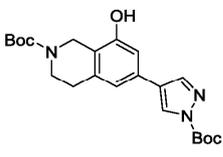
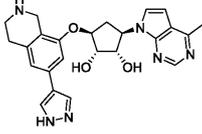
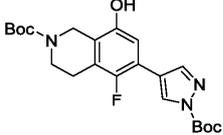
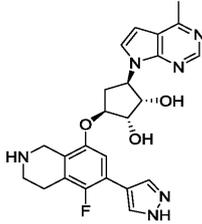
Стадия 4. Синтез трет-бутил 8-гидрокси-6-(1H-пиразол-3-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (TP-30).

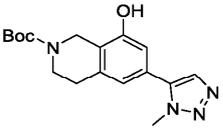
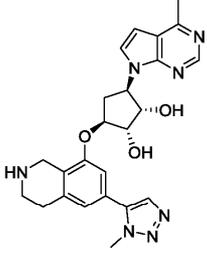
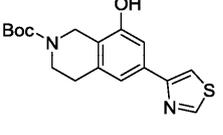
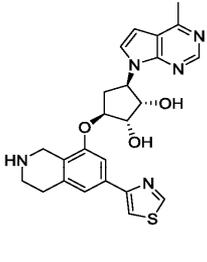
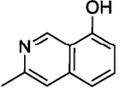
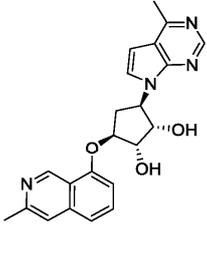
Соединение TP-30 получали из RRR-3 способом, аналогичным стадии 9 в схеме GG (32 мг, 70%).

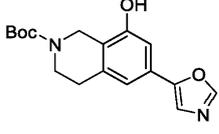
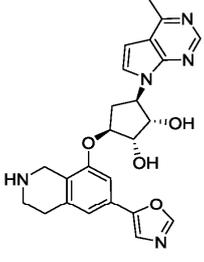
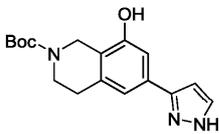
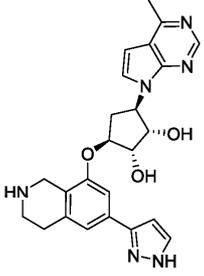
ЖХ-МС [M+1-Boc] 216,10.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,51 (с, 9H), 2,77 (т, J=5,26 Гц, 2H), 3,62 (т, J=5,50 Гц, 2H), 4,58 (ш с, 2H), 6,46 (ш с, 1H), 6,97 (с, 1H), 7,12 (ш с, 1H), 7,50 - 7,63 (м, 1H).

Примеры 163-171 получали способом, аналогичным примеру 78 на схеме CC, используя соответствующий NBoc-защищенный тетрагидроизохинолин на стадии 1.

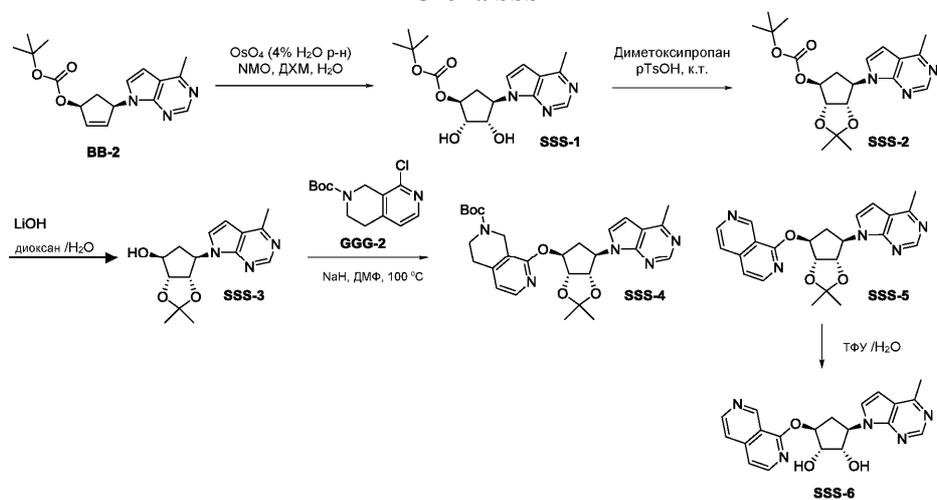
<p>Пример 163</p> <p>ТР-21</p>  <p>Пропускается конечная стадия снятия защиты</p>		<p>411 ЖХ-МС [M+1]</p>	<p>6-(((1S,2S,3S,4R))-2,3-дигидрокси-4-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентил)окси)-3,4-дигидробензо[ф][1,4]оксазепин-5(2Н)-он</p> <p>¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 8,62 (с, 1Н), 8,33 (т, J=6,1 Гц, 1Н), 7,97 (д, J=3,8 Гц, 1Н), 7,38 (т, J=8,3 Гц, 1Н), 6,98 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 6,69 (дд, J=2,0, 5,8 Гц, 2Н), 5,35 (д, J=3,5 Гц, 1Н), 5,31 - 5,23 (м, 1Н), 5,08 (д, J=6,8 Гц, 1Н), 4,71 (ш д, J=6,3 Гц, 1Н), 4,63 - 4,56 (м, 1Н), 4,11 (ш д, J=4,8 Гц, 2Н), 4,00 (ш с, 1Н), 3,25 - 3,16 (м, 2Н), 2,90 - 2,80 (м, 1Н), 2,64 (с, 3Н), 1,72 (м, 1Н)</p>
<p>Пример 164</p> <p>ТР-22</p>		<p>397 ЖХ-МС [M+1]</p>	<p>(1S,2S,3R,5S)-3-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((2,3,4,5-тетрагидробензо[ф][1,4]оксазепин-6-ил)окси)циклопентан-1,2-диол</p>
<p>Вос</p> 			<p>НCl соль</p> <p>¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ м.ч. = 9,12 - 8,97 (м, 1Н), 8,15 - 7,95 (м, 1Н), 7,36 - 7,26 (м, 1Н), 7,25 - 7,12 (м, 1Н), 7,00 - 6,88 (м, 1Н), 6,75 (д, J=6,5 Гц, 1Н), 5,46 - 5,33 (м, 1Н), 4,81 - 4,73 (м, 2Н), 4,68 - 4,52 (м, 2Н), 4,36 - 4,14 (м, 3Н), 3,67 - 3,56 (м, 2Н), 3,12 - 3,04 (м, 1Н), 3,00 (ш с, 3Н), 2,40 - 2,25 (м, 1Н)</p>
<p>Пример 165</p> <p>ТР-23</p> <p>Вос</p> 		<p>447 ЖХ-МС [M+1]</p>	<p>(1S,2S,3S,5R)-3-((6-(1Н-пирозол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол</p> <p>НCl Соль</p> <p>¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.ч. 8,85 - 8,80 (м, 1Н), 8,00 - 7,95 (м, 2Н), 7,81 (ш дд, J=1,4, 3,9 Гц, 1Н), 7,14 - 7,07 (м, 2Н), 7,05 (ш д, J=3,3 Гц, 1Н), 5,39 - 5,27 (м, 2Н), 4,92 - 4,82 (м, 1Н), 4,30 (ш с, 3Н), 3,50 - 3,39 (м, 2Н), 3,11 - 2,99 (м, 3Н), 2,88 (ш с, 3Н), 2,20 (ш с, 1Н)</p>
<p>Пример 166</p> <p>ТР-24</p> <p>Вос</p> 		<p>465 ЖХ-МС [M+1]</p>	<p>(1S,2S,3S,5R)-3-((5-фтор-6-(1Н-пирозол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол</p> <p>НCl соль</p> <p>¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.ч. 8,57 (с, 1Н), 8,42 (с, 1Н), 8,08 (с, 1Н), 7,51 (д, J=3,8 Гц, 1Н), 7,12 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 6,80 (с, 1Н), 5,22 - 5,13 (м, J=8,9, 8,9, 8,9 Гц, 2Н), 4,89 - 4,84 (м, 1Н), 4,66 - 4,61 (м, 1Н), 4,39 - 4,27 (м, 3Н), 3,54 - 3,49 (м, 2Н), 3,11 - 3,04 (м, J=5,6, 5,6 Гц, 2Н), 3,04 - 2,96 (м, 1Н), 2,68 (с, 3Н), 2,17 - 2,07 (м, 1Н)</p>

<p>Пример 167</p> <p>ТР-25</p> 		<p>462 ЖХ-МС [M+1]</p> <p>(1S,2S,3S,5R)-3-((6-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол HCl соль</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.ч. 8,93 - 8,91 (с, 1H), 7,93 - 7,90 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,19 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,14 - 7,11 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 5,42 (м, 1H), 4,94 - 4,86 (м, 2H), 4,46 (с, 2H), 4,40 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,61 - 3,54 (м, 2H), 3,24 - 3,16 (м, 2H), 3,17 - 3,07 (м, 1H), 2,98 (с, 3H), 2,37 - 2,26 (м, 1H)</p>
<p>Пример 168</p> <p>ТР-26</p> 		<p>464 ЖХ-МС [M+1]</p> <p>(1S,2S,3R,5S)-3-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((6-(тиазол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диол HCl соль</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.ч. 9,09 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,90 (с, 1H), 7,91 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,89 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,17 - 7,15 (м, 1H), 5,43 (м, 1H), 4,96 (м, 1H), 4,85 - 4,83 (м, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,41 (м, 1H), 3,59 - 3,54 (м, 2H), 3,23 - 3,18 (м, 2H), 3,18 - 3,11 (м, 1H), 2,96 (с, 3H), 2,35 - 2,26 (м, 1H)</p>
<p>Пример 169</p> <p>ТР-27</p>  <p>Пропускается конечная стадия снятия защиты</p>		<p>391 ЖХ-МС [M+1]</p> <p>(1S,2S,3R,5S)-3-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((3-метилизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ м.ч. 9,56 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,71 - 7,60 (м, 3H), 7,43 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,13 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,75 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,30 (кв, J=8,9 Гц, 1H), 4,98 (м, 1H), 4,91 (м, 1H), 4,38 (д, J=5,0 Гц, 1H), 3,16 - 3,08 (м, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,70 (с, 3H), 2,45 - 2,37 (м, 1H)</p>

<p>Пример 170</p> <p>TP-29</p> 		<p>448</p> <p>ЖХ-МС [M+1]</p>	<p>(1S,2S,3R,5S)-3-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((6-(оксазол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диола</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ м.ч. 8,99 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,01 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,35 (д, J=16,6 Гц, 2H), 7,17 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,40 (кв, J=9,3 Гц, 1H), 4,79 (дд, J=5,0, 9,0 Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,26 (д, J=4,5 Гц, 1H), 3,55 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,23 - 3,07 (м, 3H), 2,97 (с, 3H), 2,33 (ддд, J=4,1, 9,6, 13,9 Гц, 1H)</p>
<p>Пример 171</p> <p>TP-30</p> 		<p>447</p> <p>ЖХ-МС [M+1]</p>	<p>(1S,2S,3S,5R)-3-((6-(1H-пирразол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола</p> <p>HCl соль</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.ч. = 8,88 (с, 1H), 7,86 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,79 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,34 (м, 2H), 7,14 (м, 1H), 6,77 (м, 1H), 5,41 (м, 1H), 4,93 (м, 1H), 4,75 - 4,70 (м, 1H), 4,44 - 4,36 (м, 3H), 3,58 - 3,50 (м, 2H), 3,25 - 3,07 (м, 3H), 2,93 (с, 3H), 2,31 (м, 1H)</p>

Пример 172 (схема SSS) - синтез (1S,2S,3S,5R)-3-(изохинолин-8-илокси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (SSS-6).

Схема SSS



Стадия 1. Синтез трет-бутил ((1S,2S,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентил)карбоната (SSS-1).

Соединение SSS-1 получали из BB-2 способом, аналогичным стадии 2 в схеме CC, с получением 274 мг (82% выход) в виде бесцветного масла.

ЖХ-МС [M+1] 350,10.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,51 (с, 9H), 2,18 (ддд, J=14,21, 9,14, 5,26 Гц, 1H), 2,71 (с, 3H), 3,02 (дт, J=14,18, 8,07 Гц, 1H), 3,95 - 4,02 (м, 1H), 4,30 (дд, J=5,38, 2,08 Гц, 1H), 4,51 (дд, J=7,82, 5,50 Гц, 1H), 4,96 - 5,08 (м, 2H), 6,61 (д, J=3,67 Гц, 1H), 7,29 (д, J=3,67 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H).

Стадия 2. Синтез трет-бутил ((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)карбоната (SSS-2) Соединение SSS-2 получали из SSS-1 способом, аналогичным стадии 3 в схеме P, с получением 181 мг (59% выход) в виде бесцветного масла.

ЖХ-МС [M+1] 390,15.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,32 (с, 3H), 1,50 (с, 9H), 1,58 (с, 3H), 2,38 - 2,48 (м, 1H), 2,73

(с, 3H), 2,84 - 2,95 (м, 1H), 4,82 (д, J=6,11 Гц, 1H), 4,99 (дд, J=6,54, 3,12 Гц, 1H), 5,06 - 5,13 (м, 1H), 5,21 - 5,29 (м, 1H), 6,57 (д, J=3,67 Гц, 1H), 7,31 (д, J=3,67 Гц, 1H), 8,78 (с, 1H).

Стадия 3. Синтез (3aR,4S,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ола (SSS-3).

Соединение SSS-3 получали из SSS-2 способом, аналогичным стадии 1 в схеме FFF с получением 127 мг (94% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+1] 290,15.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,33 (с, 3H), 1,55 (с, 3H), 2,20 (дд, J=15,65, 1,34 Гц, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,95 - 3,08 (м, 1H), 4,44 - 4,50 (м, 1H), 4,80 (д, J=5,38 Гц, 1H), 4,84 (дт, J=10,58, 2,48 Гц, 1H), 4,98 (д, J=5,01 Гц, 1H), 6,15 (д, J=9,41 Гц, 1H), 6,55 (д, J=3,67 Гц, 1H), 8,73 (с, 1H).

Стадия 4. Синтез трет-бутил 8-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)окси)-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбоксилата (SSS-4) и 1-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)окси)-2,7-нафтиридина (SSS-5).

В раствор SSS-3 (80,7 мг, 0,279 ммоль) в ДМФ (5,58 мл, с=0,05 М) добавляли NaH (16,7 мг, 0,419 ммоль, 60%). После перемешивания в течение 10 мин, добавляли GGG-2 (75,0 мг, 0,279 ммоль). Полученную в результате реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили разбавленным раствором NaHCO₃, и затем распределяли между этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл). Органические фазы разделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над натрия сульфатом, концентрировали и очищали, применяя колоночную хроматографию с 60% EtOAc/гептан с получением SSS-4 (15 мг, 10%)

ЖХ-МС [M+1] 522,20.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,34 (с, 3H), 1,50 (с, 9H), 1,60 (с, 3H), 2,45 (д, J=14,18 Гц, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,76 (т, J=5,38 Гц, 2H), 3,05 (дт, J=14,61, 7,12 Гц, 1H), 3,60 (ш с, 1H), 3,65 (ш с, 1H), 4,39 (ш с, 2H), 4,94 (д, J=6,24 Гц, 1H), 5,05 (дд, J=6,17, 1,90 Гц, 1H), 5,34 (ддд, J=7,70, 4,95, 2,38 Гц, 1H), 5,60 (ш с, 1H), 6,61 (ш с, 1H), 6,69 (д, J=5,14 Гц, 1H), 7,38 (д, J=3,67 Гц, 1H), 7,95 (д, J=5,14 Гц, 1H), 8,79 (м, 1H). и элюировали 5% MeOH/EtOAc с получением SSS-5 (35 мг, 30%)

ЖХ-МС [M+1] 418,15.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 1,38 (с, 3H), 1,63 (с, 3H), 2,56 (дт, J=14,98, 3,82 Гц, 1H), 2,72 (с, 3H), 3,04 - 3,19 (м, 1H), 5,11 (д, J=6,11 Гц, 1H), 5,21 (д, J=6,11 Гц, 1H), 5,35 - 5,46 (м, 1H), 5,83 (дт, J=3,97, 2,05 Гц, 1H), 6,61 (д, J=3,67 Гц, 1H)

7,20 (д, J=5,87 Гц, 1H), 7,39 (д, J=3,67 Гц, 1H), 7,55 (д, J=5,62 Гц, 1H), 8,22 (д, J=5,87 Гц, 1H), 8,70 (ш с, 1H), 8,77 (с, 1H), 9,38 (ш с, 1H).

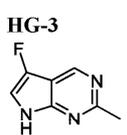
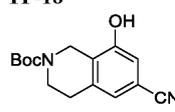
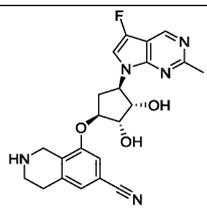
Стадия 5. Синтез (1S,2S,3S,5R)-3-(изохинолин-8-илокси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (SSS-6).

Соединение SSS-6 получали из SSS-5 способом, аналогичным стадии 10 в схеме А, с получением 11,6 мг (36% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+1] 378,10.

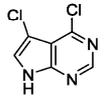
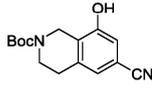
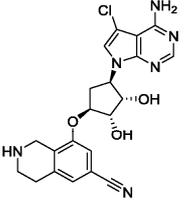
¹H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 2,05 - 2,15 (м, 1H), 2,64 - 2,72 (м, 3H), 2,98 (ддд, J=14,75, 9,24, 7,48 Гц, 1H), 4,25 (д, J=3,08 Гц, 1H), 4,72 (дд, J=8,69, 4,73 Гц, 1H), 5,21 (кв, J=8,88 Гц, 1H), 5,48 (дд, J=5,94, 3,30 Гц, 1H), 6,80 (д, J=3,52 Гц, 1H), 7,43 (д, J=5,94 Гц, 1H), 7,78 - 7,89 (м, 2H), 8,24 (д, J=5,72 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,80 (ш с, 1H), 9,72 (ш с, 1H).

Пример 173 получали способом, аналогичным СС-3 (пример 78), используя соответствующий пирролопиримидин на стадии 1 схемы ВВ и соответствующий N-Вос-защищенный тетрагидроизохинолин на стадии 1 схемы СС.

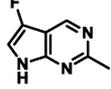
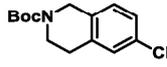
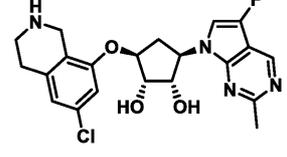
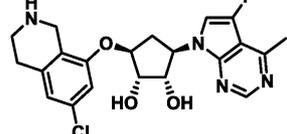
<p>Пример 173</p> <p>HG-3</p>  <p>TP-18</p> 		<p>424 ЖХ-МС [M+1]</p>	<p>8-(((1S,2S,3S,4R)-4-(5-фтор-2-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,3-дигидроксициклопентил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-карбонитрил</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ м.ч. 9,09 (ш с, 1H), 7,66 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 5,38 (кв, J=9,1 Гц, 1H), 4,79 (т, J=5,1 Гц, 1H), 4,60 (дд, J=5,3, 9,3 Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 4,19 (д, J=4,8 Гц, 1H), 3,60 - 3,50 (м, 2H), 3,21 - 3,13 (м, 2H), 3,02 (тд, J=8,2, 14,5 Гц, 1H), 2,83 - 2,79 (м, 3H), 2,19 (ддд, J=4,6, 9,6, 14,1 Гц, 1H)</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

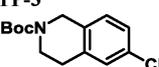
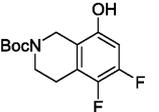
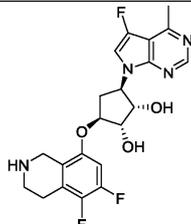
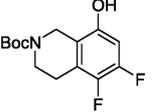
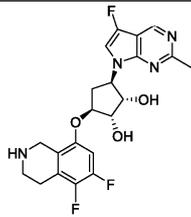
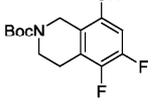
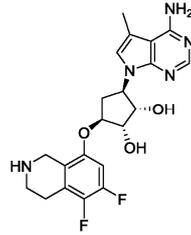
Пример 174 получали способом, аналогичным NN-5 (пример 99), используя соответствующий пир-

ролопиримидин на стадии 1 схемы ВВ и соответствующий N-Вос защищенный тетрагидроизохинолин на стадии 1 схемы NN.

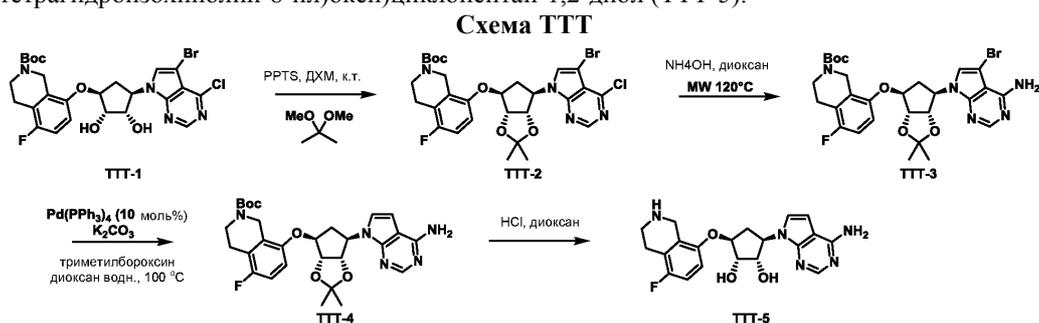
<p>Пример 174 4,5-дихлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин</p>  <p>TP-18</p> 		<p>441 ЖХ-МС [M+1]</p> <p>8-(((1S,2S,3S,4R)-4-(4-амино-5-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,3-дигидроксициклопентил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-карбонитрил HCl соль ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ м.ч. 8,30 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 5,29 - 5,21 (м, 1H), 4,78 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,62 (дд, J=5,2, 9,2 Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,19 (д, J=5,1 Гц, 1H), 3,57 - 3,51 (м, 2H), 3,18 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,09 - 2,96 (м, 1H), 2,20 (ддд, J=4,5, 9,7, 14,0 Гц, 1H)</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Примеры 175-179 получали способом, аналогичным SS-5 (пример 121) используя соответствующий N-Вос защищенный тетрагидроизохинолин на стадии 1 и соответствующий пирролопиримидин на стадии 2 схемы SS. Стадия 4 на схеме SS не требовалась для данных примеров.

<p>Пример 175: HG-3 (стадия 4 пропускается)</p>  <p>TP-3</p> 		<p>433 ЖХ-МС [M+H]</p> <p>(1S,2S,3S,5R)-3-((6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(5-фтор-2-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол ¹H ЯМР (400 МГц, ДЕЙТЕРИЯ ОКСИД) δ м.ч. 9,13 (с, 1H), 7,61 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,97 (д, J=4,0 Гц, 2H), 5,40 (ш д, J=8,5 Гц, 1H), 4,72 (ш д, J=2,0 Гц, 1H), 4,58 (дд, J=4,8, 9,0 Гц, 1H), 4,32 - 4,27 (м, 3H), 3,46 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,09 - 3,05 (м, 2H), 3,01 (с, 1H), 2,83 (с, 3H), 2,17 - 2,07 (м, 1H).</p>
<p>Пример 176: HG-4 (стадия 4 пропускается)</p>		<p>433 ЖХ-МС [M+H]</p> <p>(1S,2S,3S,5R)-3-((6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(5-фтор-4-метил-7Н-пирроло[2,3-</p>

 <p>ТР-3</p> 		<p>d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол ¹Н ЯМР (400 МГц, ДЕЙТЕРИЯ ОКСИД) δ м.ч. 8,88 (с, 1Н), 7,69 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 7,01 (д, J=4,0 Гц, 2Н), 5,43 (кв, J=9,0 Гц, 1Н), 4,89 - 4,83 (м, 1Н), 4,66 (дд, J=4,8, 8,8 Гц, 1Н), 4,41 - 4,30 (м, 3Н), 3,52 (т, J=6,3 Гц, 2Н), 3,17 - 3,05 (м, 3Н), 3,01 (с, 3Н), 2,26 - 2,07 (м, 1Н).</p>
<p>Пример 177</p> <p>НГ-4 (стадия 4 пропускается)</p>  <p>ТР-6</p> 		<p>435 ЖХ-МС [M+1]</p> <p>(1S,2S,3S,5R)-3-((5,6-дифтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(5-фтор-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол НCl Соль ¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.ч. = 8,77 (с, 1Н), 7,58 (ш с, 1Н), 6,92 - 6,85 (м, 1Н), 5,32 (ш д, J=8,3 Гц, 1Н), 4,78 - 4,77 (м, 1Н, під D₂O), 4,61 - 4,47 (м, 1Н), 4,26 (ш с, 3Н), 3,46 (ш с, 2Н), 3,04 (ш с, 2Н), 2,98 (ш д, J=7,5 Гц, 1Н), 2,90 (с, 3Н), 2,09 (ш с, 1Н)</p>
<p>Пример 178</p> <p>НГ-4 (стадия 4 пропускается)</p>  <p>ТР-6</p> 		<p>435 ЖХ-МС [M+1]</p> <p>(1S,2S,3S,5R)-3-((5,6-дифтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(5-фтор-2-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол НCl соль ¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.ч. = 9,09 (с, 1Н), 7,59 (с, 1Н), 6,87 (ш дд, J=6,5, 12,3 Гц, 1Н), 5,39 - 5,30 (м, 1Н), 4,58 - 4,57 (м, 1Н), 4,24 (ш с, 2Н), 3,63 (ш д, J=5,0 Гц, 1Н), 3,56 (с, 2Н), 3,45 (ш т, J=5,8 Гц, 1Н), 3,03 (ш с, 2Н), 2,99 - 2,92 (м, 1Н),</p>
		<p>2,78 (с, 3Н), 2,08 (ш д, J=10,5 Гц, 1Н)</p>
<p>Пример 179</p> <p>НГ-6</p>  <p>ТР-6</p> 		<p>432 ЖХ-МС [M+1]</p> <p>(1S,2S,3R,5S)-3-(4-амино-5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((5,6-дифтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диол НCl соль ¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ м.ч. = 8,27 (с, 1Н), 7,37 (с, 1Н), 7,15 - 7,00 (м, 1Н), 5,29 - 5,11 (м, 1Н), 4,73 - 4,57 (м, 2Н), 4,35 (ш с, 2Н), 4,17 (ш д, J=3,5 Гц, 1Н), 3,61 - 3,49 (м, 2Н), 3,13 (ш с, 2Н), 3,02 - 2,91 (м, 1Н), 2,55 - 2,44 (м, 3Н), 2,23 - 2,09 (м, 1Н)</p>

Пример 180 (схема ТТТ) - (1S,2S,3R,5S)-3-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диол (ТТТ-5).



Стадия 1. Синтез трет-бутил 8-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-(5-бром-4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)окси)-5-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-карбоксилата (ТТТ-2).

Промежуточное соединение ТТТ-1 получали по следующим общим процедурам для стадий 1-3 на схеме SS, используя ТР-2 и 5-бром-4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин в качестве соответствующих исходных веществ.

В скintилляционную емкость, оснащенную магнитной мешалкой, содержащей промежуточное соединение ТТТ-2 (281 мг, 0,470 ммоль), добавляли ДХМ (5,0 мл), 2,2-диметоксипропан (0,58 мл, 4,70 ммоль), и PPTS (11,8 мг, 0,047 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 23 ч. Раствор переносили в делительную лейку ДХМ и промывали 2 порциями полу-насыщенного солевого раствора. Органические фазы сушили (MgSO₄), фильтровали, и концентрировали в вакууме, получая названное соединение ТТТ-2 (266 мг, 89%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H] = 637 наблюдался.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 8,68 (с, 1H), 7,49 (ш с, 1H), 6,97 - 6,86 (м, 1H), 6,84 - 6,71 (м, 1H), 5,35 (ш с, 1H), 4,95 (д, J=2,1, 6,1 Гц, 1H), 4,81 (д, J=6,1 Гц, 2H), 4,48 (ш с, 2H), 3,65 (ш с, 2H), 3,07 - 2,89 (м, 1H), 2,80 (ш с, 2H), 2,50 (д, J=15,3 Гц, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,47 (ш с, 9H), 1,34 (с, 3H).

Стадия 2. Синтез трет-бутил 8-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-(4-амино-5-бром-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)окси)-5-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-карбоксилата (ТТТ-3).

В микроволновую емкость, оснащенную магнитной мешалкой, добавляли ТТТ-2 (152 мг, 0,238 ммоль) в виде раствора в диоксане (0,60 мл). В раствор добавляли аммония гидроксид (0,6 мл, 5,00 ммоль) и емкость герметизировали тефлоновой крышкой. Емкость помещали в микроволновой реактор и нагревали до 120°C в течение 6 ч, затем давали остыть до к.т. в течение ночи. Раствор переносили в делительную лейку ДХМ и разбавляли водой. Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали 3 порциями ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали, и концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали, применяя флеш-колоночную хроматографию (12 г SiO₂, Isco, от 100% гептана до 100% EtOAc, 9 мл фракции), получая названное соединение ТТТ-3 (81 мг, 55%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H] = 618 наблюдался.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 8,31 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,98 - 6,85 (м, 1H), 6,84 - 6,73 (м, 1H), 5,61 (ш с, 2H), 5,36 - 5,18 (м, 1H), 4,94 (д, J=2,5, 6,1 Гц, 1H), 4,82 - 4,73 (м, 2H), 4,56 - 4,45 (м, 2H), 3,90 - 3,42 (м, 2H), 3,02 - 2,87 (м, 1H), 2,80 (т, J=4,9 Гц, 2H), 2,46 (тд, J=4,4, 14,8 Гц, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,53 - 1,42 (м, 9H), 1,33 (с, 3H).

Стадия 3. Синтез трет-бутил 8-(((3aR,4S,6R,6aS)-6-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)окси)-5-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-карбоксилата (ТТТ-4).

В реакционную емкость, оснащенную магнитной мешалкой, добавляли ТТТ-3 (81,0 мг, 0,131 ммоль), калия карбонат (54,3 мг, 0,393 ммоль), и Pd(PPh₃)₄ (15,1 мг, 0,013 ммоль). Емкость герметизировали тефлоновой крышкой и продували аргоном под динамичным вакуумом. В емкость добавляли диоксан (0,58 мл) и воду (0,07 мл). Емкость переносили в блок нагревания и нагревали при 100°C в течение 3,5 дней. Емкость удаляли из блока нагревания и давали остыть до к.т. Реакционную смесь разбавляли водой и переносили в делительную лейку ДХМ. Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали 3 порциями ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали, и концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали, применяя препаративную высокоэффективную жидкостную хроматографию (Lux 5u Cellulose-2 30x250 мм колонка, 33% MeOH мас./0,05% DEA в CO₂, 100 бар, 80 мл/мин), получая названное соединение ТТТ-4 (17,1 мг, 24%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H] = 540 наблюдался. [α]_D²² = +2,2° (C=0,1, MeOH).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 8,35 (с, 1H), 7,19 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,94 - 6,85 (м, 1H), 6,84 - 6,75 (м, 1H), 6,44 (ш с, 1H), 5,34 - 5,26 (м, 1H), 5,19 (ш с, 2H), 5,01 (д, J=2,6, 6,2 Гц, 1H), 4,79 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,75 (т, J=5,3 Гц, 1H), 4,44 (ш с, 2H), 3,65 (ш с, 2H), 3,07 - 2,86 (м, 1H), 2,78 (т, J=5,1 Гц, 2H), 2,59 -

2,42 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,49 (ш с, 9H), 1,33 (с, 3H).

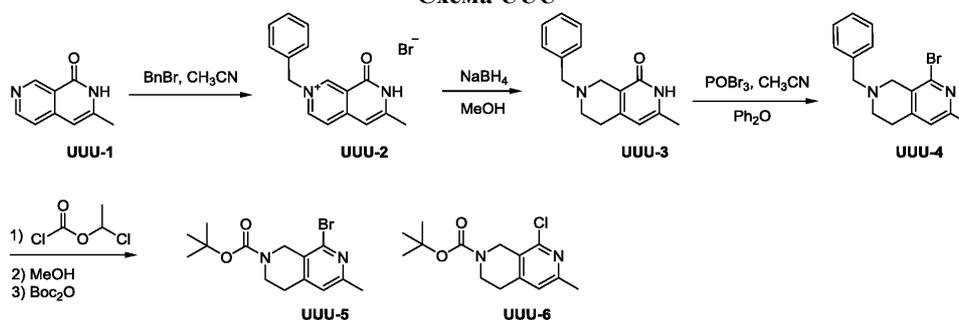
Стадия 4. Синтез (1S,2S,3R,5S)-3-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диола (ТТТ-5).

В сцинтилляционную емкость, оснащенную магнитной мешалкой, содержащей ТТТ-4 (17,1 мг, 0,032 ммоль), добавляли воду (0,08 мл). В раствор добавляли гидрохлоридную кислоту (0,4 мл, 4,0 М в диоксане, 2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 ч. Раствор переносили в делительную лейку ДХМ, разбавляли водой, и нейтрализовали нас. раствором NaHCO_3 . Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали 3 порциями 3:1 смеси ДХМ:ИПС. Объединенные органические экстракты сушили (MgSO_4), фильтровали, и концентрировали в вакууме. Вещество, полученное таким образом, сушили при замораживании, получая названное соединение ТТТ-5 (12,5 мг, >95%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}] = 400$ наблюдался.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.ч. 8,08 (с, 1H), 7,22 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 6,95 - 6,79 (м, 2H), 6,63 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 5,12 (кв, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,69 - 4,61 (м, 1H), 4,57 (дд, $J=4,8, 8,4$ Гц, 1H), 4,16 (д, $J=4,3$ Гц, 1H), 3,96 (ш с, 2H), 3,08 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 2,97 (ддд, $J=7,3, 9,3, 14,6$ Гц, 1H), 2,76 (т, $J=5,9$ Гц, 2H), 2,04 (ддд, $J=3,9, 8,4, 14,1$ Гц, 1H).

Пример 181 - (1S,2S,3S,5R)-3-((3-метил-5,6,7,8-тетрагидро-2,7-нафтиридин-1-ил)окси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола

Схема UUU



Стадия 1 - синтез 2-бензил-6-метил-8-оксо-7,8-дигидро-2,7-нафтиридин-2-ия бромида (UUU-2).

В смесь из 3-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-она UUU-1 (которую получали способом, аналогичным тому, что в патенте WO2002068393) (3,9 г, 21,85 ммоль) в CH_3CN (50 мл) добавляли BnBr (6,25 г, 36,5 ммоль) при к.т. (25°C). Затем, смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником (85°C) в течение 16 ч. Осадок собирали фильтрованием, промывали этанолом (30 мл) и сушили в вакууме, получая UUU-2 (4,8 г, 60%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС $[\text{M}-\text{Br}]$ 251.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ м.ч. = 12,57 (ш с, 1H), 9,77 (с, 1H), 8,88 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 8,08 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,55 (ш д, $J=6,8$ Гц, 2H), 7,44 (ш д, $J=7,3$ Гц, 3H), 6,70 (с, 1H), 5,86 (с, 2H), 2,40 (с, 3H).

Стадия 2 - синтез 7-бензил-3-метил-5,6,7,8-тетрагидро-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (UUU-3).

В раствор соединения UUU-2 (4,8 г, 14,49 ммоль) в MeOH (50 мл) порциями добавляли NaBH_4 (7,68 г, 203 ммоль) в течение 10 мин при 0°C затем перемешивали при к.т. (25°C) в течение 4 ч. Смесь концентрировали в вакууме для того, чтобы удалить растворитель. Добавляли ДХМ (40 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, получая сырой продукт, который очищали, применяя силикагелевую хроматографию (MeOH/ДХМ=0~10%), получая UUU-3 (2,65 г, 72%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС $[\text{M}+1]$ 255.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ м.ч. = 11,33 (ш с, 1H), 7,42 - 7,32 (м, 4H), 7,30 - 7,24 (м, 1H), 5,78 (с, 1H), 3,63 (с, 2H), 3,11 (с, 2H), 2,59 (ш д, $J=4,5$ Гц, 2H), 2,56 (ш д, $J=3,5$ Гц, 2H), 2,10 (с, 3H).

Стадия 3 - 2-бензил-8-бром-6-метил-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин (UUU-4).

В раствор UUU-3 (2,15 г, 8,45 ммоль) в CH_3CN (20 мл) и Ph_2O (40 мл) при к.т. (25°C). Затем, порциями добавляли POBr_3 (12,1 г, 42,3 ммоль) и нагревали при кипячении с обратным холодильником (85°C) в атмосфере N_2 в течение 4 ч, при этом через 20 мин. начинало образовываться оранжевое твердое вещество. Осадок собирали фильтрованием, растворяли в воде (20 мл), и нейтрализовали раствором NaHCO_3 до pH 8. Затем, смесь экстрагировали ТВМЕ (50 мл \times 2). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (25 мл \times 2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме, получая сырой продукт, который очищали, применяя хроматографию (силикагель EtOAc/петролейный эфир = 0~40%), получая UUU-4 (1,55 г, 58%) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС $[\text{M}+1]$ 317.

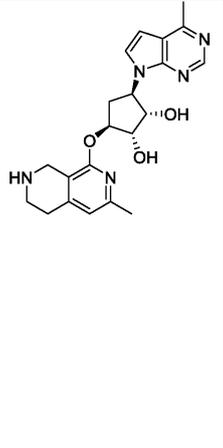
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. = 7,40 - 7,32 (м, 4H), 7,32 - 7,28 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 3,75 (с, 2H), 3,59 (с, 2H), 2,84 - 2,78 (м, 2H), 2,69 - 2,64 (м, 2H), 2,47 (с, 3H).

Стадия 4 - синтез трет-бутил 8-бром-6-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбоксилата (UUU-5) и трет-бутил 8-хлор-6-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбоксилата (UUU-6).

В раствор соединения UUU-4 (1,30 г, 4,1 ммоль) в ДХМ (15 мл) по каплям добавляли 1-хлорэтилхлорформиат (0,62 мл, 5,74 ммоль) при к.т. (0°C) в течение 1 мин. Затем, смесь нагревали до к.т. (20°C) перемешивали в течение 10 мин и нагревали при кипячении с обратным холодильником (40°C) в

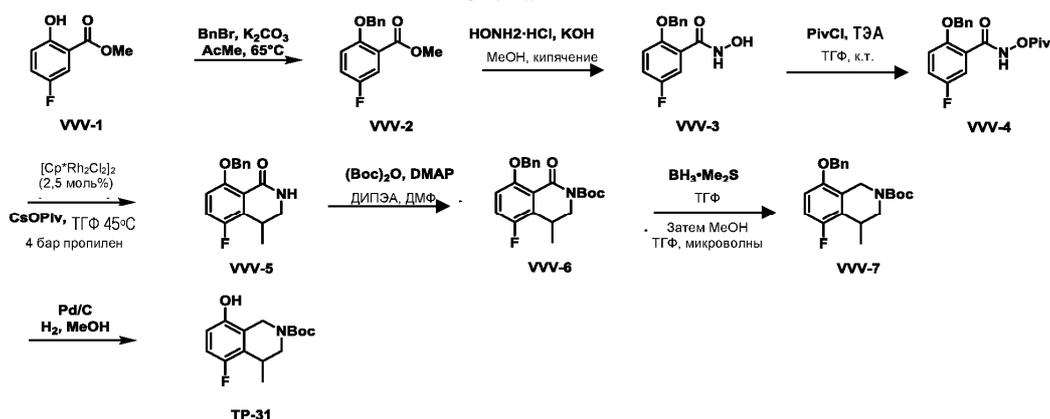
течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме для того, чтобы удалить растворитель. Затем твердое вещество растворяли в MeOH (15 мл) и нагревали при кипячении с обратным холодильником (63°C) в течение 1,5 ч. Затем добавляли (Boc)₂O (1,07 г, 4,92 ммоль) и Et₃N (1,71 мл, 12,3 ммоль). Смесь нагревали при (63°C) в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме, получая сырой продукт, который очищали, применяя хроматографию (силикагель MeOH/ДХМ=0~10%), получая смесь продуктов из соединения UUU-5 и UUU-6 в соотношении ~1:1 (872 мг) в виде белого твердого вещества, и непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХ-МС [M+1] 327 та 283.

Стадии 5-7 осуществляли аналогичным способом, как и стадии 2-4 на схеме GGG, используя FFF-1.

<p>Пример 181</p> 	<p>396 [M+1]</p>	<p>(1S,2S,3S,5R)-3-((3-метил-5,6,7,8-тетрагидро-2,7-нафтиридин-1-ил)окси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 8,64 (с, 1H), 7,61 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,72 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 5,26 - 5,21 (м, 1H), 5,12 (кв, J=8,7 Гц, 1H), 4,56 (дд, J=4,9, 8,4 Гц, 1H), 4,05 (ш д, J=2,3 Гц, 1H), 3,94 - 3,82 (м, 2H), 3,05 (ш т, J=5,9 Гц, 2H), 2,86 (ддд, J=7,4, 9,6, 14,4 Гц, 1H), 2,72 - 2,66 (м, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,92 - 1,78 (м, 1H)</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Синтез трет-бутил-5-фтор-8-гидрокси-4-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (TP-31).

Схема VVV



Стадия 1. Синтез метил 2-(бензилокси)-5-фторбензоата (VVV-2).

В круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой, добавляли метил 5-фтор-2-гидроксибензоат VVV-1 (3,68 г, 21,6 ммоль), калия карбонат (10,5 г, 75,7 ммоль), и ацетон (108 мл). В раствор добавляли бензилбромид (2,70 мл, 22,7 ммоль), и колбу оснащали Findenser™. Колбу помещали в нагревательный кожух и нагревали при 65°C в течение 13 ч. Колбу удаляли из блока нагревания и давали остыть до к.т. Твердые вещества фильтровали через слой целита и промывали несколькими порциями ацетона. Фильтрат концентрировали в вакууме и переносили в делительную лейку с EtOAc (-100 мл). Раствор промывали 2 порциями полу нас. солевого раствора, сушили (MgSO₄), фильтровали, и концентрировали в вакууме, получая названное соединение VVV-2 (5,64 г, >95% выход) в виде белого кристаллического твердого вещества. Данное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 7,54 (дд, J=3,3, 8,7 Гц, 1H), 7,51 - 7,45 (м, 2H), 7,44 - 7,36 (м, 2H), 7,36 - 7,29 (м, 1H), 7,14 (ддд, J=3,2, 7,5, 9,1 Гц, 1H), 6,97 (дд, J=4,3, 9,0 Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 3,92 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. -122,59 (с, 1F).

Стадия 2. Синтез 2-(бензилокси)-5-фтор-N-гидроксибензамида (VVV-3).

В круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой, содержащую VVV-2 (5,64 г, 21,7 ммоль), добавляли гидроксиламина гидрохлорид (4,52 г, 65,0 ммоль), калия гидроксид (7,29 г, 130 ммоль), и метанол (108 мл). Колбу оснащали Findenser™ и помещали в нагревательный кожух. Реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 3,5 ч. Реакционную смесь удаляли из нагревательного кожуха и давали постепенно остыть до к.т. Раствор нейтрализовали уксусной кислотой и концентрировали в вакууме. Остаток переносили в делительную лейку с EtOAc и разбавляли водой. Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали 3 по 100 мл порциями EtOAc. Органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтро-

вали, и концентрировали в вакууме, получая названное соединение VVV-3 (5,62 г, >95% выход) в виде белого твердого вещества. Вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС [M+H] = 262 наблюдался.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 10,71 (с, 1H), 9,18 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,47 (д, J=7,3 Гц, 2H), 7,39 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,35 - 7,27 (м, 2H), 7,25 (дд, J=3,2, 8,3 Гц, 1H), 7,19 - 7,13 (м, 1H), 5,20 (с, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. -123,18 (с, 1F).

Стадия 3. Синтез 2-(бензилокси)-5-фтор-N-(пивалоилокси)бензамида (VVV-4).

В круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой, содержащую VVV-3 (3,0 г, 11,5 ммоль), добавляли ТГФ (35 мл) и триэтиламин (1,60 мл, 11,5 ммоль) с последующим добавлением по каплям пивалоилхлорида (1,55 мл, 12,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь переносили в делительную лейку с EtOAc. Раствор промывали 2 порциями 1 М водн. HCl, 1 порцией полунасыщенного NaHCO₃, и 2 порциями насыщенного солевого раствора. Органический раствор затем сушили (MgSO₄), фильтровали, и концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали, применяя флеш-колоночную хроматографию (40 г SiO₂, Isco, от 100% гептана до 100% EtOAc, 20 мл фракции), получая названное соединение (3,83 г, >95%) в виде бесцветного масла, сольватированного EtOAc. Масло загружали в ДХМ и разбавляли гептаном с последующим концентрированием в вакууме. Вещество, которое получали, дополнительно сушили под высоким вакуумом в течение ночи, получая названное соединение VVV-4 (3,59 г, 90%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H] = 346 наблюдался.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 10,95 (с, 1H), 7,89 (дд, J=3,2, 9,1 Гц, 1H), 7,53 - 7,33 (м, 5H), 7,16 (дд, J=3,3, 7,2, 9,0 Гц, 1H), 7,00 (дд, J=4,1, 9,1 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 1,35 (с, 9H).

Стадия 4. Синтез 8-(бензилокси)-5-фтор-4-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она (VVV-5).

В сцинтилляционную емкость, оснащенную магнитной мешалкой, добавляли VVV-4 (500 мг, 1,45 ммоль), цезия пивалат (678 мг, 2,90 ммоль), и [Cr¹RhCl₂]₂ (25,4 мг, 0,036 ммоль). Содержимое емкости переносили в реактор высокого давления и добавляли TFE (7,0 мл). Реактор продували азотом 3 раза с последующими 3 циклами продувания газообразным пропиленом. Реакционную смесь нагревали до 45°C под давлением 4 бар газообразного пропилена в течение 20 ч. Раствор переносили в круглодонную колбу и концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали, применяя флеш-колоночную хроматографию (24 г SiO₂, Isco, от 100% гептана до 100% EtOAc, 9 мл фракции), получая названное соединение VVV-5 (270 мг, 65%, 93:7 г.г.) в виде светло-розового твердого вещества. HSCQC и NOESY анализы согласуются с назначенным региоизомером. ЖХ-МС [M+H] = 286 наблюдался.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 7,55 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,43 - 7,34 (м, 2H), 7,30 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,10 (т, J=8,8 Гц, 1H), 6,87 (дд, J=4,3, 9,0 Гц, 1H), 5,98 (д, J=3,7 Гц, 1H), 5,29 - 5,21 (м, 1H), 5,18 - 5,11 (м, 1H), 3,70 (дд, J=0,7, 4,0, 12,6 Гц, 1H), 3,38 - 3,28 (м, 1H), 3,23 (дд, J=1,5, 6,0, 12,6 Гц, 1H), 1,35 (д, J=7,0 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. -129,24 (с, 1F).

Стадия 5. Синтез трет-бутил-8-(бензилокси)-5-фтор-4-метил-1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (VVV-6).

В круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой, добавляли VVV-5 (100 мг, 0,350 ммоль) в виде раствора в ДМФ (4,0 мл). Раствор охлаждали до 10°C с последующим добавлением (Boc)₂O (84,1 мг, 0,386 ммоль), ДИПЭА (92 мкл, 0,526 ммоль) и DMAP (2,1 мг, 0,017 ммоль). Реакционной смеси давали перемешиваться при к.т. в течение 16 ч, что обеспечивало низкое преобразование в желаемый продукт. Реакционную смесь затем нагревали при 50°C в течение 24 ч и затем поднимали до 75°C в течение дополнительных 24 ч для достижения полного расхода исходного материала. Реакционную смесь разбавляли водой и переносили в делительную лейку с EtOAc. Фазы разделяли, и органическую фазу промывали 1 порцией насыщенного солевого раствора, сушили (Ns₂SO₄), фильтровали, и концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали, применяя флеш-колоночную хроматографию (SiO₂, от 1% EtOAc/Петролейный эфир до 40% EtOAc/Петролейный эфир), получая названное соединение VVV-6 (100 мг, 74%) в виде бесцветной смолы. ЖХ-МС [M+H-Boc] = 286 наблюдался. Стадия 6. Синтез трет-бутил-8-(бензилокси)-5-фтор-4-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (VVV-7).

В круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой, добавляли VVV-6 (100 мг, 0,259 ммоль) в виде раствора в ТГФ. Раствор охлаждали до 0°C с последующим добавлением по каплям BH₃·ТГФ. После завершения добавления, реакционную смесь удаляли из ледяной бани и нагревали до 60°C в атмосфере азота в течение 6 ч. На данной стадии реакционную смесь охлаждали до -10°C и гасили путем осторожного добавления по каплям MeOH. Реакционной смеси давали перемешиваться при -10°C в течение 16 ч и затем концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали, применяя препаративную тонкослойную хроматографию (SiO₂, 20% EtOAc/Петролейный эфир), получая названное соединение VVV-7 (35,0 мг, 36%) в виде бесцветной смолы. ЖХ-МС [M+H-Изобутилен] = 316 наблюдался.

Стадия 7. Синтез трет-бутил-5-фтор-8-гидрокси-4-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (TP-31).

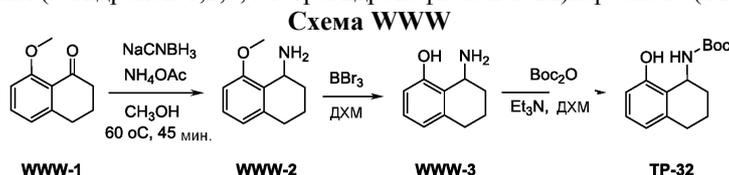
В круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой, добавляли VVV-7 (70 мг, 0,190 ммоль) в виде раствора в MeOH (4,5 мл). В раствор добавляли Pd/C (10,0 мг, 0,094 ммоль), и свободное простран-

ство над содержимым колбы продували водородом 5 раз. Реакционной смеси давали перемешиваться при к.т. при 1 атм. газообразного водорода в течение 2,5 ч. Реакционную смесь фильтровали и твердые вещества промывали ДХМ.

Фильтрат концентрировали в вакууме, и сырой остаток очищали, применяя препаративную тонкослойную хроматографию (SiO_2 , 20% EtOAc /Петролейный эфир), получая названное соединение TP-31 (45 мг, 85%) в виде бесцветной смолы. ЖХ-МС [$\text{M}+\text{H}$ -Изобутилен] = 226 наблюдался.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 6,76 (ш т, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,55 (дд, $J=4,4, 8,7$ Гц, 1H), 5,14 - 4,78 (м, 2H), 4,22 - 3,95 (м, 2H), 3,23 - 2,94 (м, 2H), 1,54 - 1,46 (с, 9H), 1,23 (д, $J=7,3$ Гц, 3H).

Синтез трет-бутил (8-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафтаден-1-ил)карбамата (TP-32).



Стадия 1 - синтез 8-метокси-1,2,3,4-тетрагидронафтаден-1-амина (WWW-2).

В перемешиваемую желтую суспензию 8-метокси-3,4-дигидронафтаден-1(2H)-она WWW-1 (600 мг, 3,4 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ (5,25 г, 68 ммоль) при 15°C . Смесь перемешивали при 15°C в течение 15 мин. и затем добавляли NaBH_3CN (1,5 г, 24 ммоль) при 15°C . Смесь облучали в микроволновом реакторе при 60°C в течение 45 мин. Смесь гасили нас. раствором NaHCO_3 (15 мл) и H_2O (15 мл) и перемешивали при 15°C в течение 5 мин. Смесь концентрировали для того, чтобы удалить MeOH . Остаток экстрагировали ДХМ (20 мл \times 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта WWW-2 (580 мг, 96%) в виде светло-розовой смолы и использовали, как есть, на следующей стадии.

Стадия 2 - синтез 8-амино-5,6,7,8-тетрагидронафтаден-1-ола (WWW-3).

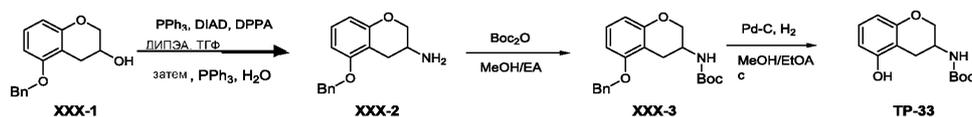
Соединение WWW-2 (550 мг, 3,10 ммоль) растворяли в HCl /диоксане (5,00 мл), раствор перемешивали при 15°C в течение 10 мин. Затем раствор выпаривали с получением остатка. Остаток растворяли в ДХМ и охлаждали до 0°C на ледяной бане. Затем в реакционный раствор по каплям добавляли BBr_3 (7,77 мг, 31,0 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при 20°C в течение 5 ч. Реакционный раствор гасили MeOH (8,00 мл), затем pH раствора регулировали до pH 7 путем добавления насыщенного водн. раствора NaHCO_3 . Конечный раствор WWW-3 непосредственно использовали на следующей стадии (100 мл).

Стадия 3 - синтез трет-бутил (8-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафтаден-1-ил)карбамата (TP-32).

В раствор $(\text{Boc})_2\text{O}$ (730 мг, 3,34 ммоль) в диоксане (5,00 мл) добавляли раствор соединения WWW-3 (раствор в водн. нас. растворе NaHCO_3 , 15 мл \sim 3,3 ммоль) при 0°C в одной порции. Реакционный раствор перемешивали при 20°C в течение 50 ч. Реакционную смесь экстрагировали ДХМ (2 \times), и органические фазы объединяли и промывали нас. раствором лимонной кислоты (2 \times 15 мл), водн. нас. раствором Na_2CO_3 (2 \times 15 мл), и насыщенным соевым раствором (2 \times 15 мл). Органические фазы сушили и выпаривали с получением остатка, который очищали, применяя препаративную ТСХ (петролейный эфир/ EtOAc =4/1) с получением TP-32 (410 мг, 50%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [$\text{M}+\text{tBu}+1$] 207.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.ч. 9,20 (с, 1H), 6,96 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,78 (ш д, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,57 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,51 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 4,80 - 4,71 (м, 1H), 2,72 - 2,63 (м, 1H), 2,61 - 2,53 (м, 1H), 1,89 - 1,74 (м, 2H), 1,67 - 1,46 (м, 2H), 1,39 (с, 9H). Синтез трет-бутил (5-гидроксихроман-3-ил)карбамата (TP-33).

Схема XXX



Стадия 1 - синтез 5-(бензилокси)хроман-3-амина (XXX-2).

Соединение XXX-1 (700 мг, 2,73 ммоль, получали, используя точные процедуры, описанные в литературе J. Org. Chem, 2013, 78, 7859-7884) вводили в аналогичные процедуры Mitsunobu и Staudinger с такой же ссылкой, получая продукт XXX-2 (520 мг, 75%) в виде бесцветной смолы, непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХ-МС [$\text{M}+1$] 266.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 7,48 - 7,36 (м, 4H), 7,36 - 7,30 (м, 1H), 7,07 (т, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,52 (дд, $J=2,5, 8,3$ Гц, 2H), 5,07 (с, 2H), 4,18 - 4,07 (м, 1H), 3,80 (ддд, $J=1,0, 7,3, 10,5$ Гц, 1H), 3,43 - 3,29 (м, 1H), 3,07 (дд, $J=5,0, 16,6$ Гц, 1H), 2,50 (дд, $J=7,3, 16,8$ Гц, 1H).

Стадия 2 - синтез трет-бутил (5-(бензилокси)хроман-3-ил)карбамата (XXX-3).

В раствор XXX-2 (520 мг, 2,04 ммоль) в сухом MeOH (20 мл) добавляли Boc_2O (889 мг, 4,07 ммоль)

при к.т. и перемешивали в течение 30 мин. (20 мл EtOAc добавляли для растворимости). Смесь концентрировали в вакууме, получая сырое соединение, которое очищали, применяя силикагелевую хроматографию, элюировали EtOAc в петролейном эфире от 0 до 50% затем EtOAc в ДХМ от 0 до 50%, получая XXX-3 (620 мг, 76%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M-tBu+1] 300.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 7,45 - 7,36 (м, 4H), 7,34 (ш д, J=6,8 Гц, 1H), 7,12 - 7,05 (м, 1H), 6,53 (д, J=8,3 Гц, 2H), 5,06 (с, 2H), 4,91 - 4,79 (м, 1H), 4,26 - 4,15 (м, 1H), 4,08 (ш с, 2H), 3,01 - 2,92 (м, 1H), 2,81 - 2,69 (м, 1H), 1,44 (с, 9H).

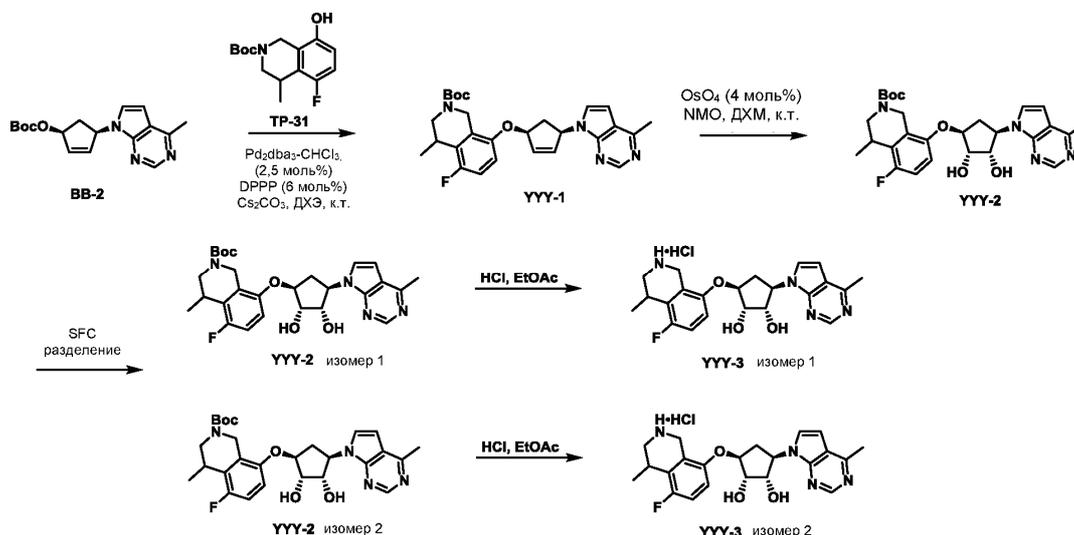
Стадия 3 - синтез трет-бутил (5-гидроксихроман-3-ил)карбамата (TP-33).

Смесь из XXX-3 (620 мг, 2,43 ммоль) и Pd/C (300 мг) в MeOH/EtOAc (10 мл/10 мл) дегазировали H_2 четыре раза. Смесь перемешивали при к.т. в атмосфере баллонного H_2 в течение 16 ч. Смесь фильтровали и концентрировали, (избыток Woc_2O из предыдущей стадии также Woc-защищенный фенол, поэтому добавляли MeOH (20 мл) и K_2CO_3 (2 г) и перемешивали в течение 2 ч, затем фильтровали). Смесь фильтровали и концентрировали. Сырое соединение разбавляли EtOAc и промывали насыщенным соевым раствором (15 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме, затем лиофилизировали, получая TP-33 (420 мг, 91%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M-tBu+1] 210.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 6,99 (т, J=8,2 Гц, 1H), 6,48 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,40 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,19 (ш с, 1H), 4,96 - 4,89 (м, 1H), 4,22 (ш с, 1H), 4,15 - 4,03 (м, 2H), 2,91 (дд, J=5,5, 16,8 Гц, 1H), 2,71 (ш д, J=17,3 Гц, 1H), 1,45 (с, 9H).

Пример 182 и пример 183 (схема YYY) - (1S,2S,3S,5R)-3-((-5-фтор-4-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола гидрохлорид (YYY-3-изомер 1 и YYY-3-изомер 2).

Схема YYY



Стадия 1. Синтез трет-бутил-5-фтор-4-метил-8-(((1S,4R)-4-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (YYY-1).

В микроволновую емкость, оснащенную магнитной мешалкой, добавляли TP-31 (45 мг, 0,160 ммоль), BB-2 (50,4 мг, 0,160 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (4,14 мг, 0,004 ммоль), DPPP (3,96 мг, 0,010 ммоль), и цезия карбонат (57,3 мг, 0,176 ммоль). Емкость продували азотом под динамичным вакуумом и добавляли свежее дегазированный ДХЭ (1,0 мл). Раствор перемешивали при к.т. в атмосфере азота в течение 1 ч. Раствор концентрировали в вакууме, и сырой остаток очищали, применяя препаративную тонкослойную хроматографию (SiO_2 , 33% EtOAc/Петролейный эфир), получая названное соединение YYY-1 (60 мг, 86%) в виде смолы. ЖХ-МС [M+H] = 579 наблюдался.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 8,76 (с, 1H), 7,35 - 7,28 (м, 1H), 6,84 (ш т, J=8,7 Гц, 1H), 6,73 - 6,51 (м, 2H), 6,37 (ш с, 1H), 6,19 - 5,99 (м, 2H), 5,28 (ш с, 1H), 4,24 - 3,95 (м, 2H), 3,22 - 3,05 (м, 3H), 2,73 (д, J=2,5 Гц, 3H), 1,96 (ш д, J=14,6 Гц, 1H), 1,69 - 1,63 (м, 1H), 1,50 (с, 9H), 1,23 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез трет-бутил-8-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентил)окси)-5-фтор-4-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (YYY-2).

В реакционную емкость, оснащенную магнитной мешалкой, добавляли YYY-1 (60,0 мг, 0,130 ммоль) в виде раствора в ДХМ (6,0 мл). В раствор добавляли воду (0,2 мл), NMO (44,1 мг, 0,376 ммоль) и OsO_4 (112 мг, 0,0176 ммоль). Реакционной смеси давали перемешиваться при к.т. в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили нас. раствором Na_2SO_3 (5 мл) и переносили в делительную лейку с ДХМ. Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали 1 порцией ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали, и концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали, применяя препаративную тонкослойную хроматографию, получая названное соединение YYY-2 (35 мг, 54%) в виде бесцвет-

ной смолы. ЖХ-МС [M+H] = 513 наблюдался.

Стадия 3. Синтез трет-бутил-8-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентил)окси)-5-фтор-4-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-карбоксилата (YYY-2-изомер 1 и YYY-2-изомер 2).

YYY-2 (30 мг, 0,058 ммоль) дополнительно очищали, применяя препаративную сверхкритическую жидкостную хроматографию (OD 250 мм × 30 мм × 5 мкм, от 0,1% NH₄OH/ИПС до 30% NH₄OH/ИПС, 60 мл/мин), получая разделенные диастереомеры YYY-2-изомер 1 (15 мг, 50%) и YYY-2-изомер 2 (15 мг, 50%) в виде белых твердых веществ. ЖХ-МС [M+H] = 513 наблюдался.

Стадия 4, используя YYY-2-изомер 1: синтез (1S,2S,3S,5R)-3-((-5-фтор-4-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола гидрохлорида (YYY-3-изомер 1).

В реакционную емкость, оснащенную магнитной мешалкой, добавляли YYY-2-изомер 1 (15 мг, 0,029 ммоль) в виде раствора в EtOAc (1,0 мл). Раствор охлаждали до 0°C с последующим добавлением HCl (4M EtOAc, 59 мкл). Реакционную смесь удаляли из ледяной бани и перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Раствор концентрировали в вакууме с последующим высушиванием на воздухе, получая названное соединение YYY-3-изомер 1 (8,26 мг, 63%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H] = 413 наблюдался.

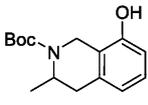
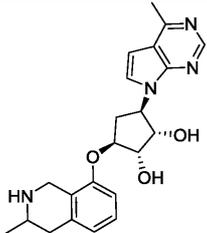
¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.ч. 9,05 (д, J=3,3 Гц, 1H), 8,08 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,24 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,15 - 6,99 (м, 2H), 5,41 (кв, J=9,3 Гц, 1H), 4,76 (ш д, J=4,8 Гц, 2H), 4,52 - 4,41 (м, 1H), 4,36 - 4,27 (м, 1H), 4,23 (д, J=4,8 Гц, 1H), 3,57 - 3,40 (м, 3H), 3,12 - 2,99 (м, 4H), 2,27 (дт, J=5,1, 9,5 Гц, 1H), 1,47 (д, J=6,7 Гц, 3H).

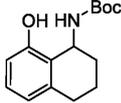
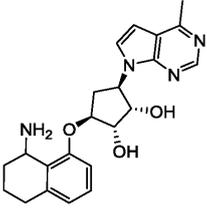
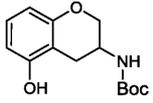
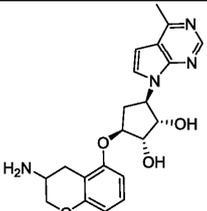
Стадия 4, используя YYY-2-изомер 2. Синтез (1S,2S,3S,5R)-3-((-5-фтор-4-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола гидрохлорида (YYY-3-изомер 2)).

В реакционную емкость, оснащенную магнитной мешалкой, добавляли YYY-2-изомер 2 (15 мг, 0,029 ммоль) в виде раствора в EtOAc (1,0 мл). Раствор охлаждали до 0°C с последующим добавлением HCl (4M EtOAc, 59 мкл). Реакционную смесь удаляли из ледяной бани и перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Раствор концентрировали в вакууме с последующим высушиванием на воздухе, получая названное соединение YYY-2-изомер 2 (8,48 мг, 70%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H] = 413 наблюдался.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.ч. 9,04 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,06 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,24 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,16 - 7,01 (м, 2H), 5,42 (кв, J=9,4 Гц, 1H), 4,77 - 4,70 (м, 2H), 4,48 - 4,39 (м, 1H), 4,36 - 4,27 (м, 1H), 4,21 (д, J=4,7 Гц, 1H), 3,55 - 3,40 (м, 3H), 3,17 - 2,96 (м, 4H), 2,33 - 2,18 (м, 1H), 1,46 (д, J=6,7 Гц, 3H).

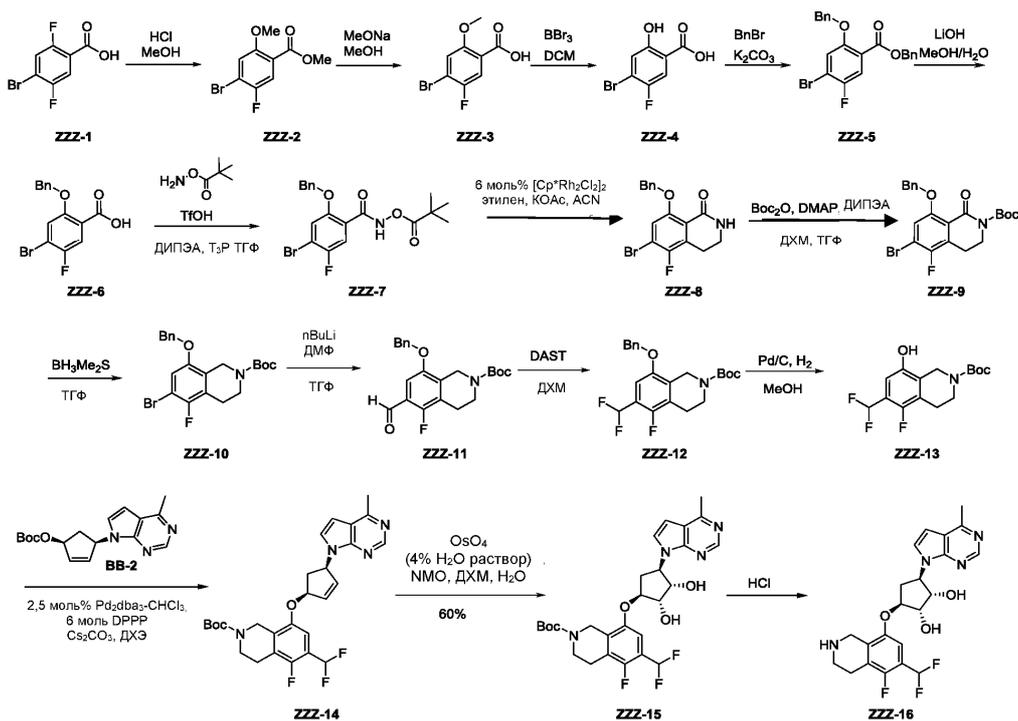
Примеры 184-189 получали аналогичным способом, как примеры 182 и 183 (схема YYY), исходя из соответствующего рацемического тетрагидроизохинолина на стадии 1 и разделяя диастереомеры перед конечным снятием защиты.

<p>Примеры 184 и 185</p> <p>TR-28</p> 		<p>395 ЖХ-МС [M+1]</p> <p>(1S,2S,3S,5R)-3-((3-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол</p> <p>Пример 184 (Изомер 1) - ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ м.ч. 9,07 (с, 1H), 8,08 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,31 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,01 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,90 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,42 (кв, J=9,2 Гц, 1H), 4,83 - 4,73 (м, 2H), 4,54 (д, J=16,3 Гц, 1H), 4,34 (д, J=16,6 Гц, 1H), 4,24 (д, J=4,5 Гц, 1H), 3,73 - 3,62 (м, 1H), 3,23 - 3,04 (м, 2H), 3,03 - 2,91 (м, 4H), 2,32 - 2,23 (м, 1H), 1,54 (д, J=6,5 Гц, 3H).</p> <p>Пример 185 (Изомер 2) - ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) 9,08 (с, 1H), 8,06 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,31 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,24 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,01 (д,</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

			J=8,3 Гц, 1H), 6,90 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,41 (кв, J=9,2 Гц, 1H), 4,84 - 4,73 (м, 2H), 4,59 - 4,50 (м, 1H), 4,34 (д, J=16,8 Гц, 1H), 4,22 (д, J=5,0 Гц, 1H), 3,70 - 3,60 (м, 1H), 3,21 - 3,05 (м, 2H), 3,04 - 2,92 (м, 4H), 2,34 - 2,25 (м, 1H), 1,55 (д, J=6,3 Гц, 3H)
<p>Примеры 186 и 187</p> <p>TP-32</p> 		<p>378 ЖХ-МС [M-16+1]</p>	<p>(1S,2S,3S,5R)-3-((8-амино-5,6,7,8-тетрагидронафтален-1-ил)окси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол</p> <p>Пример 186 (Изомер 1) - ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ м.ч. 8,71 (с, 1H), 7,74 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,34 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,05 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,89 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,86 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,18 (кв, J=9,4 Гц, 1H), 4,84 - 4,79 (м, 3H), 4,22 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,06 (тд, J=8,4, 14,3 Гц, 1H), 2,98 - 2,88 (м, 1H), 2,88 - 2,81 (м, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,50 (ддд, J=4,3, 10,0, 14,1 Гц, 1H), 2,25 - 2,10 (м, 2H), 1,98 - 1,89 (м, 2H)</p> <p>Пример 187 (Изомер 2) - ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ м.ч. 8,63 (с, 1H), 7,53 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,15 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,89 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,78 - 6,72 (м, 2H), 5,18 (кв, J=9,1 Гц, 1H), 4,82 (дд, J=5,0, 8,5 Гц, 1H), 4,78 - 4,72 (м, 1H), 4,40 - 4,29 (м, 2H), 3,04 - 2,93 (м, 1H), 2,89 - 2,74 (м, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,36 - 2,23 (м, 1H), 2,02 - 1,86 (м, 3H), 1,80 (д, J=4,5 Гц, 1H)</p>
<p>Пример 188 и 189</p> <p>TP-33</p> 		<p>397 ЖХ-МС [M+1]</p>	<p>(1S,2S,3S,5R)-3-((3-аминохроман-5-ил)окси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол</p> <p>Пример 188 (Изомер 1) - ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.ч. 8,82 (с, 1H), 7,81 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,15 (т, J=8,3 Гц, 1H), 7,08 (д, J=4,0 Гц, 1H), 6,65 (д, J=7,8 Гц,</p>
			<p>1H), 6,56 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,33 (кв, J=9,1 Гц, 1H), 4,77 - 4,73 (м, 1H), 4,62 (дд, J=5,1, 8,7 Гц, 1H), 4,32 - 4,22 (м, 2H), 4,14 (д, J=11,3 Гц, 1H), 3,97 (ш д, J=1,8 Гц, 1H), 3,13 (дд, J=6,3, 18,1 Гц, 1H), 3,02 (ддд, J=7,0, 9,8, 15,1 Гц, 1H), 2,87 (м, 4H), 2,21 - 2,12 (м, 1H)</p> <p>Пример 189 (Изомер 2) - ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.ч. 8,84 (с, 1H), 7,80 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,17 (т, J=8,3 Гц, 1H), 7,10 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,66 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,58 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,41 - 5,31 (м, 1H), 4,77 (ш с, 2H), 4,36 - 4,28 (м, 2H), 4,17 (ш д, J=12,0 Гц, 1H), 4,01 (ш д, J=1,5 Гц, 1H), 3,20 - 3,10 (м, 1H), 3,09 - 2,99 (м, 1H), 2,94 (ш с, 1H), 2,90 (с, 3H), 2,23 - 2,12 (м, 1H)</p>

Пример 190 (схема ZZZ) - (1S,2S,3S,5R)-3-((6-(дифторметил)-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол (ZZZ-16).

Схема ZZZ



Стадия 1 - синтез метил 4-бром-5-фтор-2-метоксибензоата (ZZZ-2).

Раствор 4-бром-2,5-дифторбензойной кислоты ZZZ-1 (95 г, 400,85 ммоль) в 4М HCl/MeOH (1500 мл) нагревали при 65°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали в вакууме, получая ZZZ-2 (100 г, >99%) в виде светло-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 7,93 (д, J=5,5, 9,8 Гц, 1H), 7,81 (д, J=6,0, 8,5 Гц, 1H), 3,92 - 3,85 (м, 3H).

Стадия 2 - синтез 4-бром-5-фтор-2-метоксибензойной кислоты (ZZZ-3).

В раствор ZZZ-2 (80 г, 7,97 ммоль) в сухом ДМФ (1200 мл) добавляли раствор MeONa (~17,2 г, 319 ммоль, полученный путем растворения 8 г Na в 80 мл MeOH) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем нагревали вплоть до к.т. (25°C) и перемешивали в течение 1 ч. В смесь добавляли ТВМЕ (1л) затем, выливали в ледяную воду (800 мл). Смесь экстрагировали ТВМЕ (500 мл × 4). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (300 мл × 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая метиловый простой эфир, метиловый сложный эфир (12,1 г) в виде светло-желтой смолы. Водный слой содержал карбоновую кислоту, и его нейтрализовали HCl (1М) до pH 5 затем, экстрагировали EtOAc (800 мл × 3). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (400 мл × 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая ZZZ-3 (100 г, >99% сырой продукт) в виде желтого масла и непосредственно использовали на следующей стадии. ЯМР содержал ДМФ.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 7,59 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,46 (д, J=5,8 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H).

Стадия 3 - синтез 4-бром-5-фтор-2-гидроксибензойной кислоты (ZZZ-4).

В раствор ZZZ-3 (~60 г сырого продукта, 240,93 ммоль) в сухом ДХМ (600 мл) добавляли BBr₃ (68,3 мл растворяли в ДХМ 600 мл, 723 ммоль) при к.т. (20°C). Смесь перемешивали при к.т. (20°C) в течение 2 ч. Смесь выливали в воду (500 мл) и экстрагировали ДХМ (800 мл × 3). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (300 мл × 2) сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая ZZZ-4 (35 г, 62%) в виде желтой смолы.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 7,62 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,33 (д, J=5,8 Гц, 1H).

Стадия 4 - синтез бензил 2-(бензилокси)-4-бром-5-фторбензоата (ZZZ-5).

В раствор ZZZ-4 (35 г, 148,93 ммоль) в сухом ДМФ (300 мл) добавляли K₂CO₃ (41,2 г, 298 ммоль) и BnBr (38,2 г, 223 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (300 мл × 3). Органические слои собирали, сушили и концентрировали с получением сырого светло-желтого масла, которое очищали, применяя систему combi-flash (силикагель EtOAc/петролейный эфир = 0-8%) получая ZZZ-5 (22 г, 36%) в виде светло-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 7,67 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,48 - 7,32 (м, 10H), 7,25 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 5,14 (с, 2H).

Стадия 5 - синтез 2-(бензилокси)-4-бром-5-фторбензойной кислоты (ZZZ-6).

В раствор ZZZ-5 (22 г, 52,98 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли раствор LiOH.H₂O (6,67 г, 159

ммоль) в H₂O (200 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (150 мл × 2). Водный слой нейтрализовали 1 М водн. HCl при 0°C до pH 4-5, затем экстрагировали EtOAc (200 мл × 2). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50 мл × 2) сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая ZZZ-6 (12,5 г, 73%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 324,96.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 13,16 (ш с, 1H), 7,66 - 7,56 (м, 2H), 7,53 - 7,46 (м, 2H), 7,45 - 7,37 (м, 1H), 7,45 - 7,37 (м, 1H), 7,37 - 7,30 (м, 1H), 5,22 (с, 2H).

Стадия 6 - синтез 2-(бензилокси)-4-бром-5-фтор-N-(пивалоилокси)бензамида (ZZZ-7).

В раствор ZZZ-6 (23 г, 70,74 ммоль) в ТГФ (300 мл) добавляли О-пивалоилгидроксиламин (35,4 г, 141 ммоль), ДИПЭА (54,9 г, 424 ммоль) при к.т. (25°C). Затем ТЗР (113 г, 177 ммоль) добавляли при 0°C. После добавления смесь перемешивали 0°C в течение 10 мин. затем, нагревали вплоть до к.т. (20°C) и перемешивали в течение 16 ч. Смесь концентрировали для того, чтобы удалить большую часть растворителя. Остаточную смесь разбавляли EtOAc (80 мл), промывали нас. водн. NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл × 2). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50 мл × 2) сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта (42 г) в виде желтой смолы, которую очищали, применяя хроматографию (силикагель, EtOAc/Петролейный эфир = 0-25%), получая ZZZ-7 (26 г, 87%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 424.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 10,80 (ш с, 1H), 7,93 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,51 - 7,34 (м, 5H), 7,27 - 7,23 (м, 1H), 5,24 (с, 2H), 1,33 (с, 9H).

Стадия 7 - синтез 8-(бензилокси)-6-бром-5-фтор-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она (ZZZ-8).

В суспензию ZZZ-7 (26 г, 64 ммоль) в MeCN (600 мл) добавляли KOAc (6,91 г, 70,4 ммоль) и [Cr*Rh₂Cl₂]₂ (2,37 г, 3,84 ммоль), емкость охлаждали до 0°C, этилен продували в емкости в течение 30 мин. и герметизировали. Реакционную смесь перемешивали при к.т. (20°C) в течение 16 ч. Смесь концентрировали с получением сырого продукта (26 г) в виде желтого твердого вещества, которое очищали, применяя хроматографию (силикагель, петролейный эфир:EtOAc = 0-100%), получая ZZZ-8 (12 г, 59%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 351.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 7,92 (ш с, 1H), 7,56 (д, J=7,0 Гц, 2H), 7,44 - 7,35 (м, 3H), 7,34 - 7,28 (м, 1H), 5,19 (с, 2H), 3,30 (дт, J=3,6, 6,2 Гц, 2H), 2,86 (т, J=6,1 Гц, 2H).

Стадия 8 - синтез трет-бутил 8-(бензилокси)-6-бром-5-фтор-1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (ZZZ-9).

В раствор ZZZ-8 (11 г, 33,113 ммоль) в ТГФ (40 мл) и ДХМ (120 мл) добавляли Вос₂O (11,6 г, 53 ммоль), ДИПЭА (15 г, 116 ммоль) и DMAP (607 мг, 4,97 ммоль). После добавления, смесь перемешивали при к.т. (22°C) в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая сырое соединение (17,2 г) в виде желтой смолы, которую затем очищали, применяя систему combi-flash (EtOAc/петролейный эфир = 0-20%), получая ZZZ-9 (14,52 г, 97%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+23] 472.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 7,63 - 7,22 (м, 6H), 5,32 - 5,14 (м, 2H), 3,86 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,97 (т, J=5,9 Гц, 2H), 1,50 (с, 9H).

Стадия 9 - синтез трет-бутил 8-(бензилокси)-6-бром-5-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (ZZZ-10).

В раствор ZZZ-9 (14,81 г, 32,9 ммоль) в ТГФ (150 мл) добавляли ВН₃Ме₂S (19,7 мл, 197 ммоль) при к.т. (25°C). Смесь нагревали при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь медленно гасили MeOH (40 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником (65°C) в течение 16 ч. Смесь концентрировали с получением сырого продукта (26 г) в виде желтой смолы, в которую добавляли воду (60 мл), продукт экстрагировали EtOAc (100 мл × 2). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50 мл × 2) сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая сырое соединение (17 г), которое очищали, применяя хроматографию (силикагель, EtOAc/петролейный эфир = 0-25%), получая ZZZ-10 (13,2 г) в виде светло-желтой смолы, которую лиофилизировали, получая ZZZ-10 (13,06 г, 91%) был получен в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M-Вос+1] 337.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 7,44 - 7,31 (м, 5H), 6,92 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,04 (ш с, 2H), 4,51 (с, 2H), 3,63 (ш т, J=5,8 Гц, 2H), 2,88 - 2,72(м, 2H), 1,50 (с, 9H).

Стадия 10 - синтез трет-бутил 8-(бензилокси)-5-фтор-6-формил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (ZZZ-11).

В высушенную в сушильном шкафу круглодонную колбу добавляли ZZZ-10 (285 мг, 0,653 ммоль) и сухой ТГФ (4,35 мл, 0,15 М). Добавляли раствор ДМФ (0,98 мл, 0,98 ммоль, 1М в ТГФ), и смесь охлаждали до -78°C сухим льдом/ацетоном. По каплям добавляли nBuLi (0,92 мл, 1,47 ммоль, 1,6М в гексанах) и перемешивали при -78°C в течение 30 мин, при этом реакционная смесь из прозрачной менялась на желтую. ЖХ-МС все еще показывала ~50% ZZZ-10, и поэтому добавляли следующие 0,5 экв. ДМФ (0,49 мл, 0,49 ммоль, 1М в ТГФ) и nBuLi (0,46 мл, 0,735 ммоль, 1М в гексанах) и перемешивали в течение 25 мин. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Водный слой экстрагировали EtOAc 3х. Объединенные органические экстракты промывали водой и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сырого желтого масла (404 мг), которое очищали, применяя ISCO 25 г 0-20%

EtOAc/Гептаны, получая ZZZ-11 в виде прозрачного масла (215 мг, 60%). ЖХ-МС [M+1] 286.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 10,35 (с, 1H), 7,49 - 7,32 (м, 5H), 7,23 (д, J=5,3 Гц, 1H), 5,13 (ш с, 2H), 4,64 (с, 2H), 3,69 (т, J=5,7 Гц, 2H), 2,86 (т, J=5,1 Гц, 2H), 1,52 (с, 9H).

Стадия 11 - синтез трет-бутил 8-(бензилокси)-6-(дифторметил)-5-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (ZZZ-12).

В раствор ZZZ-11 (418 мг, 1,08 ммоль) добавляли ДХМ (10,8 мл, 0,1M). Раствор охлаждали до 0°C, затем по каплям добавляли DAST (0,36 мл, 2,71 ммоль) и перемешивали в течение 4 ч. при к.т. ЖХ-МС показывает ~25% продукта. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, и повторно по каплям добавляли DAST (0,36 мл, 2,71 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакция не завершилась, и добавляли дополнительные 2 экв. и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь затем нейтрализовали нас. водн. NaHCO₃. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали ДХМ 2х, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, затем очищали, применяя ISCO 12 г 0-15% EtOAc/Гептаны, получая ZZZ-12 в виде белого твердого вещества (322 мг, 73%). ЖХ-МС [M-Вос+1] 308.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 7,47 - 7,32 (м, 5H), 7,03 - 6,75 (м, 2H), 5,10 (ш с, 2H), 4,59 (ш с, 2H), 3,66 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,84 - 2,75 (м, 2H), 1,50 (с, 9H).

Стадия 12 - синтез трет-бутил 6-(дифторметил)-5-фтор-8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (ZZZ-13).

В круглодонную колбу добавляли ZZZ-12 (322 мг, 0,79 ммоль) и MeOH (15,8 мл, 0,05 M). Добавляли 10% Pd/C (30 мг) и добавляли баллонный водород. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали применяя шприц и фильтруя мундштук. Сырое белое вещество (252 мг) растворяли в ДХМ:MeOH (~2:1) до полной растворимости, добавляли в ISCO 12 г и очищали с 0-25% EtOAc/гептаны с получением ZZZ-13 в виде белого твердого вещества (239 мг, 95%). ЖХ-МС [M-Вос+1] 218.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 6,99 - 6,62 (м, 2H), 4,55 (ш с, 2H), 3,66 (т, J=5,9 Гц, 2H), 2,79 (ш с, 2H), 1,52 (с, 9H).

Стадия 13 - синтез трет-бутил 6-(дифторметил)-5-фтор-8-(((1S,4R)-4-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-2-ен-1-ил)окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (ZZZ-14).

В микроволновую емкость (которую сушили с помощью промышленного фена, затем охлаждали под струей N₂) добавляли соединение ВВ-2 (238 мг, 0,753 ммоль), ZZZ-13 (239 мг, 0,753 ммоль), Cs₂CO₃ (270 мг, 0,829 ммоль), DPPP (18,7 мг, 0,0452 ммоль) и Pd₂(dba)₃-CHCl₃ (19,5 мг, 0,02 ммоль), емкость продували N₂ пять раз и добавляли ДХЭ (3 мл, который барботировали N₂ в течение 30 мин). Емкость продували N₂ более трех раз. Раствор перемешивали при 18°C в атмосфере N₂ в течение 55 мин. Реакционную смесь очищали, применяя препаративную ТСХ (EtOAc/петролейный эфир = 1,5:1) с получением продукта ZZZ-14 (330 мг, 85%) в виде бесцветной смолы. ЖХ-МС [M+1] 515.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,78 (с, 1H), 7,29 (ш д, J=3,4 Гц, 1H), 7,04 - 6,72 (м, 2H), 6,59 (ш д, J=3,0 Гц, 1H), 6,39 (ш д, J=5,3 Гц, 1H), 6,19 (ш д, J=4,6 Гц, 1H), 6,08 (ш дд, J=2,2, 4,3 Гц, 1H), 5,40 - 5,32 (м, 1H), 4,50 (ш с, 2H), 3,73 - 3,57 (м, 2H), 3,26 - 3,16 (м, 1H), 2,80 (ш т, J=5,4 Гц, 2H), 2,74 (с, 3H), 1,52 (с, 9H).

Стадия 14 - синтез трет-бутил 6-(дифторметил)-8-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентил)окси)-5-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (ZZZ-15).

В смесь из ZZZ-14 (330 мг, 0,641 ммоль) в ДХМ (10 мл)/H₂O (0,4 мл) добавляли NMO (225 мг, 1,92 ммоль) и OsO₄ (4% в t-BuOH, 285 мг, 0,045 ммоль) при 15°C. Черный раствор перемешивали при 18°C в течение 3 ч. Смесь гасили нас. водн. Na₂SO₃ (5 мл) и разбавляли ДХМ (10 мл) и разделяли. Водный слой экстрагировали ДХМ (5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая сырой продукт, (450 мг) в виде коричневого твердого вещества, которое очищали, применяя препаративную ТСХ (сначала, EtOAc/MeOH=20:1, вторым, EtOAc), получая ZZZ-15 (210 мг, 60%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 549.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,69 (с, 1H), 7,22 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,10 (ш д, J=5,3 Гц, 1H), 7,04 - 6,73 (м, 1H), 6,61 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,03 - 4,88 (м, 1H), 4,80 (ш с, 1H), 4,60 - 4,39 (м, 3H), 4,36 - 4,24 (м, 1H), 3,65 (ш д, J=5,8 Гц, 2H), 3,46 - 3,29 (м, 1H), 3,20 - 3,02 (м, 1H), 2,80 (ш т, J=5,4 Гц, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,62 (с, 1H), 2,39 (с, 1H), 1,56 - 1,34 (м, 9H).

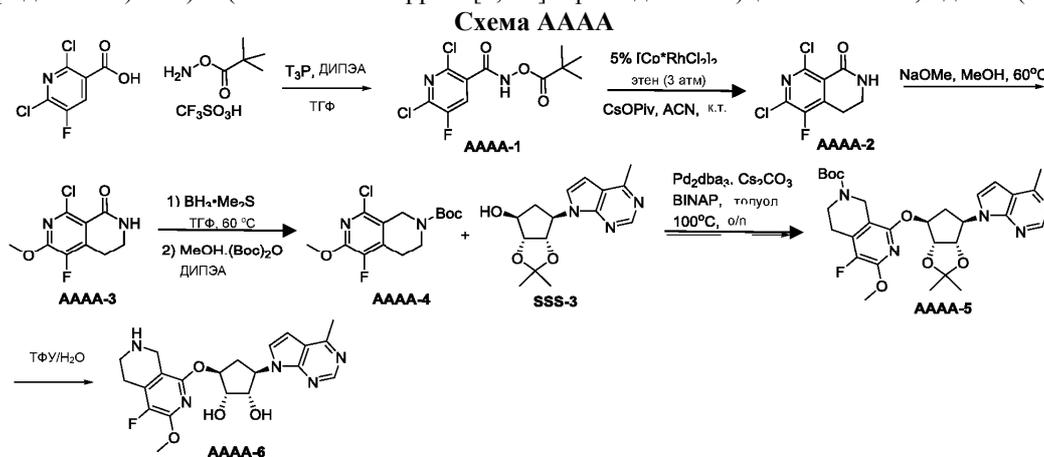
Стадия 15 - синтез (1S,2S,3S,5R)-3-((6-(дифторметил)-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (ZZZ-16).

В раствор ZZZ-15 (210 мг, 0,383 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли HCl (г) /диоксан (4 N, 0,766 мл, 3,06 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 23°C в течение 2 ч. Осаждалось твердое вещество. Растворитель декантировали, и твердое вещество сушили и лиофилизировали с получением ZZZ-16 в виде 2HCl соли + 2 H₂O (165 мг, 83%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 449.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.ч. 8,93 (с, 1H), 7,91 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,24 - 6,88 (м, 3H), 5,41 (кв, J=9,0 Гц, 1H), 4,87 (ш дд, J=2,4, 4,4 Гц, 1H), 4,75 (дд, J=5,0, 8,8 Гц, 1H), 4,45 (с, 2H), 4,39 (ш д, J=5,0 Гц, 1H),

3,58 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,19 - 3,07 (м, 3H), 2,99 (с, 3H), 2,35 - 2,24 (м, 1H).

Пример 191 (схема АААА) - синтез (1S,2S,3S,5R)-3-((4-фтор-3-метокси-5,6,7,8-тетрагидро-2,7-нафтиридин-1-ил)окси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (АААА-6).



Стадия 1. Синтез 2,6-дихлор-5-фтор-N-(пивалоилокси)никотинамида (АААА-1).

Соединение АААА-1 получали способом, аналогичным стадии 4 на схеме FF, используя 2,6-дихлор-5-фторникотиновую кислоту, с получением 5,85 г (80% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 9,91 (ш с, 1H), 8,02 (д, J=5,14 Гц, 1H), 1,37 (с, 9H).

Стадия 2. Синтез 6,8-дихлор-5-фтор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (АААА-2).

Соединение АААА-2 получали из АААА-1 способом, аналогичным стадии 4 на схеме GG, используя цезия пивалат, с получением 1,47 г (33% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1-2Cl] 167,0.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 6,13 (ш с, 1H), 3,59 (тд, J=6,45, 3,48 Гц, 2H), 3,09 (т, J=6,42 Гц, 2H).

Стадия 3. Синтез 8-хлор-5-фтор-6-метокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (АААА-3).

В раствор АААА-2 (200 мг, 0,85 ммоль) в 20 мл MeOH добавляли натрия метоксид (161 мг, 2,98 ммоль, 5,96 мл, 0,5 M), раствор нагревали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, вновь растворяли в ДХМ, промывали дважды H₂O, ДХМ выпаривали, применяя роторный испаритель, сырой продукт очищали, применяя колоночную хроматографию с 100% EtOAc с получением 100 мг АААА-3 (51% выход) в виде почти белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 231,0.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 5,96 (ш с, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,52 (тд, J=6,39, 3,48 Гц, 2H), 3,03 (т, J=6,24 Гц, 2H).

Стадия 4. Синтез трет-бутил 8-хлор-5-фтор-6-метокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбоксилата (АААА-4).

Соединение АААА-4 получали из АААА-3 способом, аналогичным стадии 5 на схеме GG, с получением 105 мг (76% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС [M+1-Boc] 217,0.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 4,48 (с, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,63 (т, J=5,93 Гц, 2H), 2,82 (т, J=5,69 Гц, 2H), 1,50 (с, 9H).

Стадия 5. Синтез трет-бутил 8-(((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)окси)-5-фтор-6-метокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбоксилата (АААА-5).

Смесь из (3aR,4S,6R,6aS)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ола (SSS-3) (98,0 мг, 0,34 ммоль), АААА-4 (107 мг, 0,339 ммоль), цезия карбоната (221 мг, 0,677 ммоль), три(добензилиденацетон)дипалладия (31,0 мг, 0,0339 ммоль) и BINAP (42,2 мг, 0,0677 ммоль) в толуоле (6,77 мл, c=0,05 M) дегазировали и продували N₂ три раза. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение ночи, ЖХ-МС показала, что реакция не завершилась. Добавляли цезия карбонат (221 мг, 0,677 ммоль), три(добензилиденацетон)дипалладия (31,0 мг, 0,0339 ммоль) и BINAP (42,2 мг, 0,0677 ммоль), дегазировали и продолжали нагревать при 100°C в течение 2 дней. Реакционную смесь охлаждали до к.т., добавляли H₂O, экстрагировали EtOAc, сырой продукт концентрировали и очищали, применяя колоночную хроматографию с 85% EtOAc/гептан с получением 60 мг (31% выход) желтого масла. ЖХ-МС [M+1] 570,1.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 8,79 (с, 1H), 7,37 (д, J=3,67 Гц, 1H), 6,61 (ш с, 1H), 5,47 (ш с, 1H), 5,35 (дд, J=7,95, 5,26, 2,69 Гц, 1H), 4,98 - 5,05 (м, 1H), 4,89 (д, J=6,24 Гц, 1H), 4,36 (ш с, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,56 - 3,64 (м, 2H), 3,01 (дт, J=14,55, 7,27 Гц, 1H), 2,78 (т, J=5,26 Гц, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,41 - 2,52 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,50 (с, 9H), 1,33 (с, 3H).

Стадия 6. Синтез (1S,2S,3S,5R)-3-((4-фтор-3-метокси-5,6,7,8-тетрагидро-2,7-нафтиридин-1-ил)окси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (АААА-6).

Соединение АААА-6 получали из АААА-5 способом, аналогичным стадии 10 на схеме А, с получением 19,7 мг (33% выход). ЖХ-МС [M+1] 430,0.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 9,68 (ш с, 1H), 9,56 (ш с, 1H), 9,07 (с, 1H), 7,99 (ш с, 1H), 7,10 (ш с, 1H), 5,11 - 5,26 (м, 2H), 4,64 (дд, J=9,05, 4,65 Гц, 1H), 4,15 (ш с, 2H), 4,10 (д, J=4,03 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,38 (ш с, 2H), 2,91 - 3,03 (м, 3H), 2,87 (с, 3H), 1,95 - 2,05 (м, 1H).

Примеры 192 и 193 получали способом, аналогичным примеру 191 за исключением того, что этоксид натрия в этаноле использовали на стадии 3 схемы АААА для примера 192 и натрия изопропоксид в изопропаноле использовали на стадии 3 схемы АААА для примера 193.

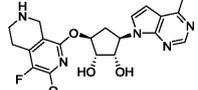
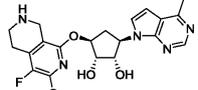
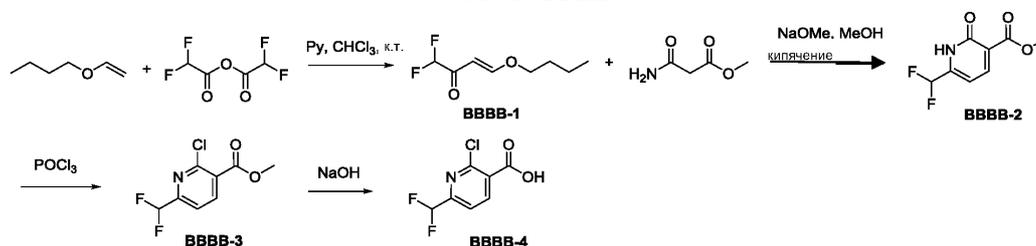
Пример 192		444,05 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((3-этокси-4-фтор-5,6,7,8-тетрагидро-2,7-нафтиридин-1-ил)окси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 9,50 (ш с, 1 H) 9,40 (ш с, 1 H) 8,99 (ш с, 1 H) 7,93 (ш с, 1 H) 7,04 (ш с, 1 H) 5,19 (кв, J=9,17 Гц, 1 H) 5,07 - 5,13 (м, 1 H) 4,63 (дд, J=9,05, 4,52 Гц, 1 H) 4,34 - 4,51 (м, 2 H) 4,15 (ш с, 2 H) 4,09 (д, J=4,16 Гц, 1 H) 3,39 (ш с, 2 H) 2,88 - 3,03 (м, 3 H) 2,83 (с, 3 H) 1,93 - 2,03 (м, 1 H) 1,33 (т, J=6,97 Гц, 3 H)
Пример 193		458,00 [M+1]	(1S,2S,3S,5R)-3-((4-фтор-3-изопропокси-5,6,7,8-тетрагидро-2,7-нафтиридин-1-ил)окси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол
			¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 9,98 (ш с, 1 H) 9,82 (ш с, 1 H) 9,21 (с, 1 H) 8,10 (д, J=3,67 Гц, 1 H) 7,22 (д, J=3,67 Гц, 1 H) 5,18 - 5,30 (м, 2 H) 5,10 (д, J=5,14 Гц, 1 H) 4,67 (дд, J=9,11, 4,46 Гц, 1 H) 4,13 (д, J=4,52 Гц, 2 H) 4,09 (д, J=4,03 Гц, 1 H) 3,36 (ш с, 2 H) 2,96 - 3,03 (м, 2 H) 2,94 (м, 4 H) 1,96 - 2,08 (м, 1 H) 1,35 (д, J = 6,1 Гц, 3 H) 1,29 (д, J = 6,1 Гц, 3 H)

Схема ВВВВ - синтез 2-хлор-6-(дифторметил)никотиновой кислоты (ВВВВ-4).

Схема ВВВВ



Стадия 1. Синтез (Е)-4-бутокси-1,1-дифторбут-3-ен-2-она (ВВВВ-1) Соединение ВВВВ-1 получали в соответствии с WO20080269059.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 7,86 (д, J=12,47 Гц, 1H), 5,90 (д, 1H), 5,77 (т, J=56 Гц, 1H), 4,01 (т, J=6,48 Гц, 2H), 1,68 - 1,80 (м, 2H), 1,41 - 1,48 (м, 2H), 0,97 (т, J=7,40 Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез метил 6-(дифторметил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилата (ВВВВ-2).

Соединение ВВВВ-2 получали в соответствии с WO20080269059.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 12,18 (ш с, 1H), 8,20 (д, J=5,87 Гц, 1H), 7,05 (ш с, 1H), 6,86 (т, J=52 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H).

Стадия 3. Синтез метил 2-хлор-6-(дифторметил)никотината (ВВВВ-3).

Смесь из ВВВВ-2 (3340 мг, 16,44 ммоль) и фосфора оксихлорида (10 мл) нагревали при 110°C в течение 24 ч, охлаждали до к.т., добавляли ледяную воду, нейтрализовали твердым КОН. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc три раза, органические слои объединяли и концентрировали, очищали, применяя колоночную хроматографию с 18% EtOAc/гептан с получением 3,27 г (90% выход) ВВВВ-3 в виде белого твердого вещества.

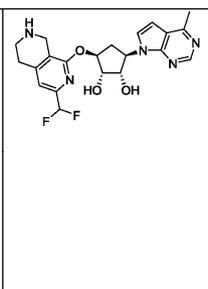
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 8,31 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,67 (д, J=7,83 Гц, 1H), 6,61 (т, J=56 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. -116,82 (с, 1F).

Стадия 4. Синтез 2-хлор-6-(дифторметил)никотиновой кислоты (ВВВВ-4).

В раствор ВВВВ-3 (1160 мг, 5,235 ммоль) в 20 мл MeOH добавляли натрия гидроксид (1050 мг, 26,2 ммоль, 5,23 мл, 5M), нагревали при 65°C в течение 4 ч. Реакционную смесь нейтрализовали 1N HCl до pH 4, растворитель удаляли, твердое вещество сушили в вакууме и использовали на следующей стадии.

Пример 194 получали способом, аналогичным примеру 191 (схема АААА) за исключением того,

что стадия 3 пропускается.

<p>Пример 194</p> 	<p>432,05 [M+1]</p>	<p>(1S,2S,3S,5R)-3-((3-(дифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-2,7-нафтиридин-1-ил)окси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 10,27 (ш с, 1 H) 10,13 (ш с, 1 H) 9,22 (с, 1 H) 8,12 (д, J=3,67 Гц, 1 H) 7,15 - 7,28 (м, 2 H) 6,84 (т, J = 56 Гц, 1 H) 5,12 - 5,30 (м, 2 H) 4,69 (дд, J=8,93, 4,65 Гц, 1 H) 4,08 - 4,27 (м, 3 H) 3,38 (д, J=9,66 Гц, 2 H) 3,10 (ш с, 2 H) 2,86 - 3,00 (м, 4 H) 1,92 - 2,10 (м, 1 H)</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Примеры 195 и 196 получали способом, аналогичным примеру 99 на схеме NN, используя соответствующий NBoc-защищенный тетрагидроизохинолин на стадии 2.

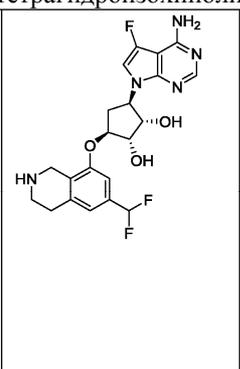
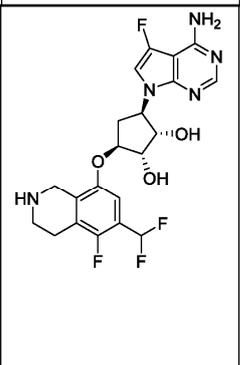
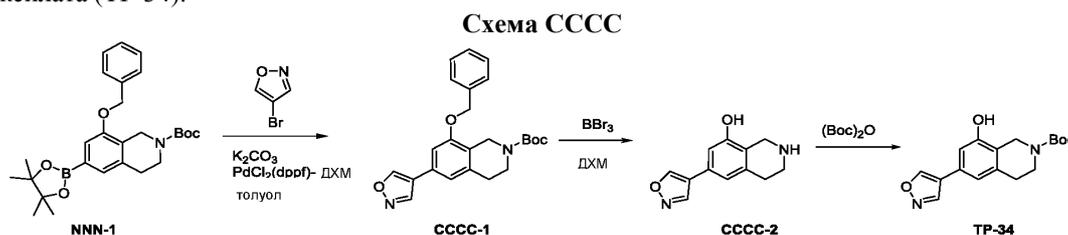
<p>Пример 195</p> <p>TP-14</p> 	<p>450,2 [M+1]</p>	<p>(1S,2S,3R,5S)-3-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((6-(дифторметил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диол ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O, HCl соль) δ м.ч. 8,20 (с, 1H), 7,25 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,77 (т, J=56,0 Гц, 1H), 5,29 - 5,17 (м, 1H), 4,84 - 4,81 (м, 1H), 4,56 (дд, J=5,0, 8,8 Гц, 1H), 4,37 (с, 2H), 4,29 (д, J=4,3 Гц, 1H), 3,50 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,13 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,03 (дд, J=7,2, 9,3, 14,9 Гц, 1H), 2,15 - 2,01 (м, 1H)</p>
<p>Пример 196</p> <p>ZZZ-13</p> 	<p>468,1 [M+1]</p>	<p>(1S,2S,3R,5S)-3-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((6-(дифторметил)-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диол ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, HCl соль) δ м.ч. 9,84 (ш с, 2H), 8,76 (ш с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,70 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,38 - 7,02 (м, 2H), 5,07 (кв, J=9,1 Гц, 1H), 4,71 - 4,56 (м, 1H), 4,47 (дд, J=4,9, 9,4 Гц, 1H), 4,23 (ш с, 2H), 3,99 (ш д, J=5,0 Гц, 1H), 3,37 (ш с, 2H), 3,03 - 2,95 (м, 2H), 2,93 - 2,80 (м, 1H), 1,96 - 1,81 (м, 1H)</p>

Схема CCCC - синтез трет-бутил 8-гидрокси-6-(изоксазол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (TP-34).



Стадия 1 - синтез трет-бутил 8-(бензилокси)-6-(изоксазол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (CCCC-1).

Раствор NNN-1 (600 мг, 1,29 ммоль), 4-бромизоксазола (286 мг, 1,93 ммоль), K₂CO₃ (535 мг, 3,87 ммоль) и PdCl₂(dppf)-ДХМ (94 мг, 0,129 ммоль) в толуоле (2,5 мл) и воде (1,5 мл) перемешивали в атмосфере N₂ при 75°C в течение 16 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к.т. Добавляли воду, и смесь экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт, очищали, применяя колоночную хроматографию с EtOAc/петролейным эфиром 15-85% с получением бесцветного масла CCCC-1 (160 мг, 31%). ЖХ-МС [M-tBu+1] 350,9.

Стадия 2 - синтез 6-(изоксазол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ола (CCCC-2).

Соединение CCCC-1 (140 мг, 0,344 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл). Реакционный раствор охлаждали до 0°C на ледяной бане. Добавляли BBr₃ (518 мг, 2,07 моль).

Реакционная смесь стала из суспензии прозрачным желтым раствором. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, и в реакционную смесь по каплям добавляли MeOH (2 мл), с последующим добавлением воды (20 мл). Реакционный раствор про-

мывали ДХМ (10 мл × 2). Водный слой отделяли, и его pH регулировали до pH 9, используя твердый NaHCO₃. Конечный раствор СССС-2 использовали для следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки (23 мл, водн. раствор сырого продукта, >99%).

Синтез трет-бутил 8-гидрокси-6-(изоксазол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (ТР-34).

MeOH (5 мл) и диоксан (5 мл) добавляли в раствор СССС-2 (23 мл водн.), затем в реакционный раствор добавляли Вос₂O (83 мг, 0,38 ммоль), раствор перемешивали при 25°C в течение 16 ч. pH реакционного раствора регулировали до pH~3 путем добавления 1N водн. HCl. Раствор разделяли, затем водный слой экстрагировали ДХМ (10 мл). Органические слои объединяли и промывали насыщенным NaCl (20,0 мл). Органический слой отделяли, сушили и выпаривали с получением сырого продукта, который очищали, применяя флеш-хроматографию, элюировали петролевым эфиром/EtOAc от 0 до 50%, с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества ТР-34 (84 мг, 77% выход по 2 стадиям). МС [M-Вос+1] 217,1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 9,83 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,36 (с, 2H), 3,55 (м, 2H), 2,75 (м, 2H), 1,44 (с, 9H).

Пример 197 получали, используя химические подходы, изображенные на схеме СС и используя соединение ТР-34.

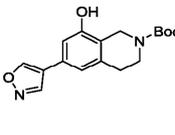
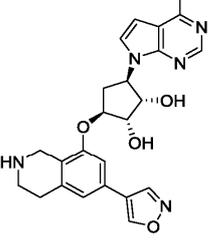
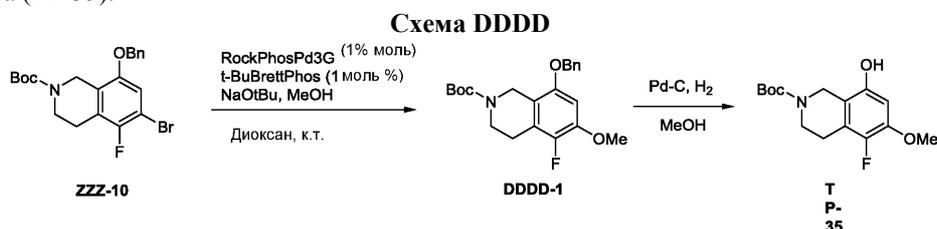
<p>Пример 197</p> <p>ТР-34</p> 		<p>448,1 [M+1]</p>	<p>(1S,2S,3S,5R)-3-((6-(изоксазол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.ч. 8,98 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 7,80 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,12 - 7,07 (м, 2H), 5,35 (кв, J=9,0 Гц, 1H), 4,90 - 4,86 (м, 1H), 4,69 - 4,65 (м, 1H), 4,39 - 4,31 (м, 3H), 3,50 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,17 - 3,01 (м, 3H), 2,89 (с, 3H), 2,28 - 2,16 (м, 1H)</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Схема DDDD - синтез трет-бутил 5-фтор-8-гидрокси-6-метокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (ТР-35).



Стадия 1 - синтез трет-бутил 8-(бензилокси)-5-фтор-6-метокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (DDDD-1).

В емкость А загружали t-BuBrettPhos (49 мг, 0,10 ммоль), NaOtBu (67,8 мг, 0,706 ммоль) и ZZZ-10 (220 мг, 0,504 ммоль) в диоксане (3 мл). Емкость дегазировали N₂ три раза. Затем в емкость А добавляли MeOH (81 мг, 2,52 ммоль). В емкость В загружали RockPhosPd3G (85 мг, 0,10 ммоль) и дегазировали N₂ три раза, с последующим добавлением диоксана (2 мл) и перемешивали в течение 1 мин. Препаративный катализатор из емкости В переносили в емкость А, и реакционный раствор перемешивали при 25°C в течение 16 ч. EtOAc (10 мл) добавляли в разбавленный раствор и промывали водой (5 мл × 2). Органические слои разделяли, сушили и выпаривали с получением сырого продукта, который очищали, применяя флеш-хроматографию, элюировали EtOAc/петролевым эфиром от 0 до 15% с получением желаемого продукта в виде бесцветного масла DDDD-1 (110 мг, 56%). ЖХ-МС [M-Вос+1] 287,9.

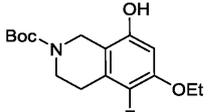
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 7,54 - 7,27 (м, 5H), 6,83 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,43 - 4,26 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,53 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,71 - 2,66 (м, 2H), 1,42 (с, 9H).

Стадия 2 - синтез трет-бутил 5-фтор-8-гидрокси-6-метокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (ТР-35).

Соединение DDDD-1 (110 мг, 0,28 ммоль) растворяли в MeOH (3 мл) и EtOAc (1 мл) с последующим добавлением Pd/C (15 мг, 0,142 ммоль). Раствор дегазировали H₂ четыре раза и перемешивали при 25°C в течение 16 ч в атмосфере баллонного H₂. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (5 мл), фильтровали, и концентрировали с получением ТР-35 в виде белого твердого вещества (70 мг, 83%). ЖХ-МС [M-tBu+1] 242,1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 9,58 (с, 1H), 6,46 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,28 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,55 - 3,50 (м, 2H), 2,65 (м, 2H), 1,43 (с, 9H).

Соединение ТР-36 получали, используя химический подход, аналогичный схеме DDDD, используя EtOH на стадии 1

TP-36 	256 [M-tBu+1]	трет-бутил 6-этоксифтор-8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 9,52 (с, 1H), 6,44 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,28 (с, 2H), 3,99 (кв, J=6,9 Гц, 2H), 3,55 - 3,49 (м, 2H), 2,64 (ш т, J=6,0 Гц, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,32 (т, J=6,9 Гц, 3H)
---------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Примеры 198 и 199 получали, используя химический подход, аналогичный изображенному на схеме СС и используя соединения TP-35 и TP-36 соответственно.

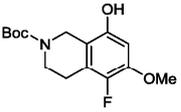
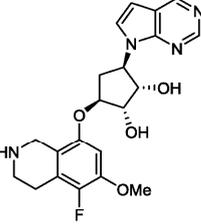
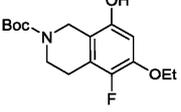
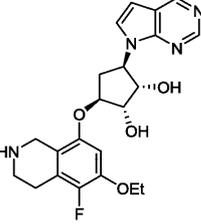
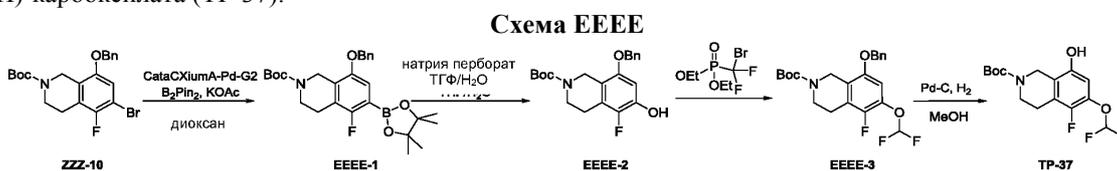
Пример 198 TP-35 		428,9 [M+1] (1S,2S,3S,5R)-3-((5-фтор-6-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD, HCl соль) δ м.ч. 9,05 (с, 1H), 8,09 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,25 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,93 - 6,85 (м, 1H), 5,40 (кв, J=9,3 Гц, 1H), 4,94-4,90 (м, 1H), 4,81 -4,66 (м, 1H), 4,33 (с, 2H), 4,21 (д, J=5,0 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,57 - 3,47 (м, 2H), 3,14 - 3,05 (м, 3H), 3,02 (с, 3H), 2,37 - 2,24 (м, 1H)
Пример 199 TP-36 		443,1 [M+1] (1S,2S,3S,5R)-3-((6-этоксифтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол ¹ H ЯМР (400 МГц, D ₂ O, HCl соль) δ м.ч. 8,82 (с, 1H), 7,84 - 7,74 (м, 1H), 7,08 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,70 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 5,28 (кв, J=9,1 Гц, 1H), 4,76 - 4,73 (м, 1H), 4,66 - 4,58 (м, 1H), 4,36 - 4,20 (м, 3H), 4,18 - 4,05 (м, 2H), 3,45 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,08 - 2,93 (м, 3H), 2,87 (с, 3H), 2,23 - 2,09 (м, 1H), 1,31 (т, J=7,0 Гц, 3H)

Схема EEEE - синтез трет-бутил 6-(диформетокси)-5-фтор-8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (TP-37).



Стадия 1 - синтез трет-бутил 8-(бензилокси)-5-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (EEEE-1).

В раствор ZZZ-10 (500 мг, 1,15 ммоль) в диоксане (29 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (1,46 г, 5,73 ммоль). Раствор дегазировали N₂ в течение 10 мин, и cataCXium® A-Pd-G2 (76,6 мг, 0,12 ммоль) и KOAc (337 мг, 1,79 ммоль) добавляли в реакционный раствор в атмосфере N₂. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Добавляли воду (10 мл), и реакционную смесь экстрагировали EtOAc (10 мл × 2). Органические слои разделяли, сушили и выпаривали с получением сырого продукта, который очищали, применяя флеш-хроматографию, элюировали петролейным эфиром/EtOAc 0-20% с получением EEEE-1 (78%, 443 мг) в виде сырого твердого вещества. ЖХ-МС [M+Voc+1] 384,0.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 7,52 - 7,32 (м, 5H), 7,05 (д, J=4,3 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,47 (ш с, 2H), 3,57 (ш т, J=5,8 Гц, 2H), 2,72 - 2,66 (м, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,30 (с, 12H).

Стадия 2 - синтез трет-бутил 8-(бензилокси)-5-фтор-6-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (EEEE-2).

В раствор EEEE-1 (430 мг, 0,89 ммоль) в ТГФ (4 мл) и воды (4 мл) добавляли натрия перборат (306 мг, 3,74 ммоль) одной порцией при к.т. в атмосфере N₂. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и водой (5 мл). Органический слой отделяли, сушили и выпаривали с получением сырого продукта, который очищали, применяя флеш-хроматографию, элюировали петролейным эфиром/EtOAc 0-20% с получением EEEE-2 (150 мг, 45%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+Na] 396.

Стадия 3 - синтез трет-бутил 8-(бензилокси)-6-(диформетокси)-5-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (EEEE-3).

KOH (165 мг, 2,95 моль) суспендировали в смеси из ацетонитрила (1 мл) и воды (1 мл) и охлаждали до -20°C. Порциями добавляли соединение EEEE-2 (110 мг, 0,295 ммоль), с последующим добавлением диэтил(бром-диформетил)фосфоната (157 мг, 0,59 ммоль) в течение 15 мин. Смесь нагревали до 25°C в

течение 2 дней. В реакционный раствор добавляли воду и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Органические слои разделяли, сушили и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали, применяя флеш-хроматографию, элюировали петролейным эфиром/EtOAc 0-10%, с получением EEEE-3 (100 мг, 80%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 324.

Стадия 4 - синтез трет-бутил 6-(диформетокси)-5-фтор-8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (TP-37).

В раствор EEEE-3 (100 мг, 0,23 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (25 мг, 0,024 ммоль). Смесь дегазировали и продували H₂ три раза. Полученную в результате смесь перемешивали при к.т. (28°C) в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (20 мл) и фильтровали, и концентрировали с получением TP-37 в виде белого твердого вещества (75 мг, 95%). ЖХ-МС [M-tBu+1] 278,0.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 9,99 (ш с, 1H), 7,31 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,62 (д, J=8 Гц, 1H), 4,33 (с, 2H), 3,55 (т, J=8 Гц, 2H), 2,69 (т, J=8 Гц, 2H), 1,43 (с, 9H).

Пример 200 получали, используя химический подход, аналогичный изображенному на схеме СС, и используя соединение TP-37.

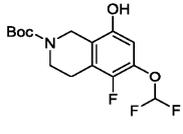
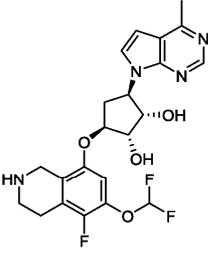
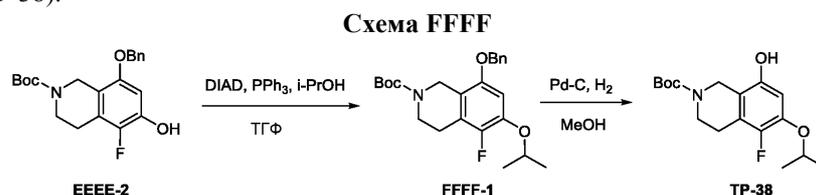
<p>Пример 200</p> <p>TP-37</p> 		<p>465,1 [M+1]</p> <p>(1S,2S,3S,5R)-3-((6-(диформетокси)-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, D₂O, HCl соль) δ м.ч. 8,85 (с, 1H), 7,82 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,11 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,98 - 6,58 (м, 2H), 5,32 (кв, J=9,0 Гц, 1H), 4,76 - 4,73 (м, 1H), 4,67 - 4,62 (м, 1H), 4,35 - 4,25 (м, 3H), 3,49 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,10 - 2,96 (м, 3H), 2,90 (с, 3H), 2,24 - 2,12 (м, 1H)</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Схема FFFF - синтез трет-бутил 5-фтор-8-гидрокси-6-изопропокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (TP-38).



Стадия 1 - синтез трет-бутил 8-(бензилокси)-5-фтор-6-изопропокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (FFFF-1).

В раствор EEEE-2 (170 мг, 0,455 ммоль) в ТГФ (3 мл) охлаждали, используя ледяную баню, и добавляли PPh₃ (478 мг, 1,82 ммоль) в атмосфере N₂. По каплям добавляли DIAD (368 мг, 1,82 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин, которая становилась белой суспензией. Затем i-PrOH (82,1 мг, 1,37 ммоль) добавляли в реакционный раствор одной порцией и перемешивали при 15°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и H₂O (100 мл). Смесь разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт, очищали, применяя флеш-хроматографию, элюировали петролейным эфиром/EtOAc 0-20% с получением FFFF-1 (160 мг, 85%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС [M-tBu+1] 270,1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 7,50 - 7,29 (м, 5H), 6,78 (д, J=7,0 Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,65 - 4,53 (м, 1H), 4,38 (ш д, J=2,8 Гц, 2H), 3,54 (т, J=5,9 Гц, 2H), 2,74 - 2,62 (м, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,23 (д, J=6,0 Гц, 6H).

Стадия 2 - синтез трет-бутил 5-фтор-8-гидрокси-6-изопропокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (TP-38).

В раствор FFFF-1 (160 мг, 0,385 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (41 мг, 0,039 ммоль). Смесь дегазировали и продували H₂ три раза, используя баллонный H₂, затем перемешивали при комнатной температуре (28°C) в течение 16 ч в атмосфере баллонного H₂. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (20,0 мл) фильтровали и концентрировали с получением TP-38 в виде желтого твердого вещества (118 мг, 94%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 9,50 (ш д, J=2,5 Гц, 1H), 6,45 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,41 (тд, J=6,0, 12,0 Гц, 1H), 4,28 (с, 2H), 3,52 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,64 (ш т, J=5,8 Гц, 2H), 1,42 (с, 9H), 1,26 (д, J=6,0 Гц, 6H).

Пример 201 получали, используя химический подход, аналогичный изображенному, на схеме СС, и используя соединение TP-38.

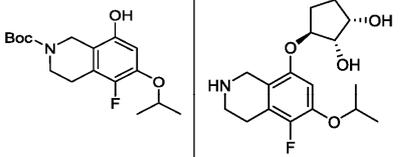
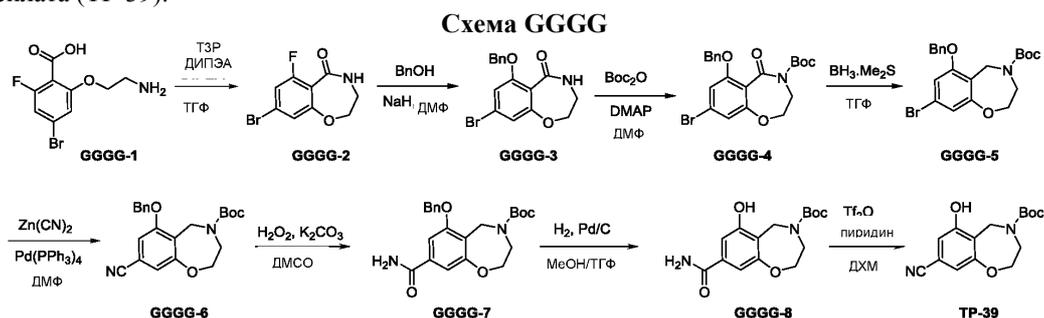
<p>Пример 201</p> <p>TP-38</p> 	<p>456,9 [M+1]</p>	<p>(1S,2S,3S,5R)-3-((5-фтор-6-изопропокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, D₂O, HCl соль) δ м.ч. 8,90 (с, 1H), 7,88 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,16 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,80 (д, J=6,8 Гц, 1H), 5,37 (кв, J=9,0 Гц, 1H), 4,89-4,82 (м, 1H), 4,73 - 4,63 (м, 2H), 4,35-4,30 (м, 3H), 3,52 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,14 - 3,01 (м, 3H), 2,96 (с, 3H), 2,25 (ддд, J=4,0, 9,4, 13,9 Гц, 1H), 1,37-1,30 (м, 6H)</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Схема GGGG - синтез трет-бутил 8-циано-6-гидрокси-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилата (TP-39).



Стадия 1 - Синтез 8-бром-6-фтор-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-она (GGGG-2).

В суспензию GGGG-1 (13,8 г, 43,87 ммоль, которую получали, используя ссылку на патент US2015/64196) в сухом THF (400 мл) добавляли ДИПЭА (28,3 г, 219 ммоль) и ТЗР (50% в EtOAc, 41,9 г, 65,8 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 ч, затем при к.т. 25°C в течение 6 ч. Смесь выливали в воду (400 мл) и экстрагировали EtOAc (400 мл × 2). Экстракт промывали насыщенным соевым раствором (300 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением GGGG-2 (9500 мг, 83%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 261,6.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 8,57 (ш с, 1H), 7,44 (дд, J=1,8, 9,5 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 4,22 (т, J=5,5 Гц, 2H), 3,27 (кв, J=5,6 Гц, 2H).

Стадия 2 - синтез 6-(бензилокси)-8-бром-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-она (GGGG-3).

В суспензию 60% NaH (6 г, 150 ммоль) в сухом DMF (140 мл) добавляли раствор GGGG-2 (6,5 г, 25 ммоль) и BnOH (5,41 г, 50 ммоль) в сухом DMF (70 мл) при к.т. 25°C в атмосфере N₂, затем перемешивали при к.т. 25°C в атмосфере N₂ в течение 16 ч. Смесь выливали в ледяную воду (400 мл) при этом образовывалось твердое вещество. Смесь фильтровали. Твердое вещество промывали водой и сушили в вакууме, получая GGGG-3 (9500 мг, >99%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 347,7.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 8,27 (ш т, J=5,7 Гц, 1H), 7,47 (д, J=6,6 Гц, 2H), 7,42 - 7,36 (м, 2H), 7,35 - 7,29 (м, 1H), 7,26 - 7,15 (м, 1H), 6,93 (д, J=1,4 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,12 (т, J=5,5 Гц, 2H), 3,18 (кв, J=5,6 Гц, 2H).

Стадия 3 - синтез трет-бутил 6-(бензилокси)-8-бром-5-оксо-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилата (GGGG-4).

В раствор GGGG-3 (7,3 г, 21 ммоль) в DMF (150 мл) добавляли Boc₂O (6,86 г, 31,43 ммоль), ДИПЭА (8,13 г, 62,9 ммоль) и DMAP (256 мг, 2,1 ммоль) при к.т. 25°C в течение 2 ч. Смесь выливали в воду. Твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой. Твердое вещество растворяли в EtOAc/THF (50 мл/50 мл) и сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, получая сырой продукт GGGG-4 (10 г, >99%) в виде желтой смолы, и непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4 - синтез трет-бутил 6-(бензилокси)-8-бром-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилата (GGGG-5).

В раствор GGGG-4 (10 г, 21 ммоль) в THF (150 мл) добавляли NH₃·Me₂S (8,39 мл, 83,9 ммоль) при к.т. 25°C. Смесь перемешивали при 60°C в атмосфере N₂ в течение 16 ч, затем оставляли стоять при к.т. в течение 2 дней. Реакционную смесь медленно гасили MeOH (70 мл). Затем смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч и концентрировали. Сырой продукт, очищали, применяя колоночную хроматографию (колонка - 120 г диоксида кремния, EtOAc в петролейном эфире от 0 до 50%), получая GGGG-5 (3130 мг, 34%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+23] 456.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 7,52 - 7,31 (м, 5H), 6,84 (ш с, 1H), 6,82 (ш с, 1H), 5,06 (ш с, 2H), 4,64 (ш с, 2H), 4,15 - 4,10 (м, 2H), 3,80 (ш с, 2H), 1,29 (ш с, 9H).

Стадия 5 - синтез трет-бутил 6-(бензилокси)-8-циано-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилата (GGGG-6).

Соединение GGGG-5 (680 мг, 1,57 ммоль), $Zn(CN)_2$ (368 мг, 3,13 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (181 мг, 0,157 ммоль) в ДМФ (10 мл) барботировали N_2 в течение 10 мин. Смесь перемешивали при 120°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали, фильтровали, и концентрировали. Остаток очищали, применяя силикагелевую хроматографию, элюировали EtOAc в петролейном эфире от 0 до 50%, получая GGGG-6 (520 мг, 87%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M-Вос+1] 280,9.

Стадия 6 - синтез трет-бутил 6-(бензилокси)-8-карбамоил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилата (GGGG-7).

В раствор GGGG-6 (520 мг, 1,37 ммоль) и K_2CO_3 (189 мг, 1,37 ммоль) в ДМСО (5 мл) медленно добавляли 30% H_2O_2 (465 мг, 4,1 ммоль) при к.т. 25°C. Примечание: выделялся газ и экзотерма. Смесь перемешивали при к.т. 25°C в течение 1 ч. Смесь выливали в воду (10 мл) и фильтровали. Твердое вещество промывали водой. Твердое вещество суспендировали в MeOH (30 мл) и концентрировали в вакууме, получая GGGG-7 (520 мг, 96%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+Na] 421.

Стадия 7 - синтез трет-бутил 8-карбамоил-6-гидрокси-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилата (GGGG-8).

Смесь из GGGG-7 (520 мг, 1,31 ммоль) и Pd/C (125 мг) в MeOH/ТГФ (15 мл/15 мл) дегазировали H_2 четыре раза. Смесь перемешивали при 25°C в атмосфере баллонного H_2 в течение 16 ч. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме, получая GGGG-8 (400 мг, 99%) в виде белого твердого вещества.

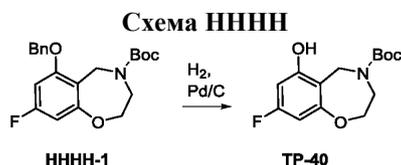
1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , ротамеры) δ м.ч. 9,85 (ш с, 1H), 7,80 (ш с, 1H), 7,22 (ш с, 1H), 7,11 - 6,97 (м, 1H), 6,92 (ш с, 1H), 4,57 (ш с, 2H), 4,20 - 4,03 (м, 2H), 3,68 (ш с, 2H), 1,42 - 1,13 (м, 9H).

Стадия 8 - синтез трет-бутил 8-циано-6-гидрокси-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилата (TP-39).

В суспензию GGGG-8 (100 мг, 0,324 моль) и пиридин (128 мг, 1,62 моль) в безводном ДХМ (2 мл) добавляли Tf_2O (275 мг, 0,973 моль) при 0°C и перемешивали в течение 0,5 ч. Реакционную смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме насухо. Остаток растворяли в MeOH (3 мл), с последующим добавлением K_2CO_3 (300 мг). Смесь перемешивали при к.т. 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали, применяя препаративную ТСХ (петролейный эфир/EtOAc 1:1), получая TP-39 (55 мг, 58%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M-Вос+1] 190,8.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , ротамеры) δ м.ч. 10,47 (ш с, 1H), 6,83 (ш с, 2H), 4,70 - 4,51 (м, 2H), 4,22-4,18 (м, 2H), 3,69 (ш с, 2H), 1,46 - 1,21 (м, 9H).

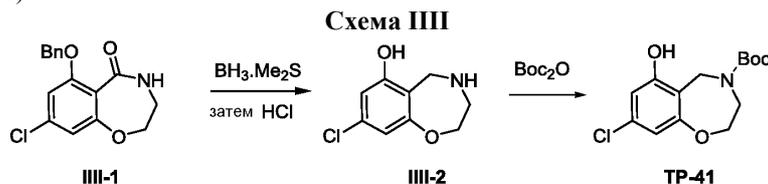
Схема НННН - синтез трет-бутил 8-фтор-6-гидрокси-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилата (TP-40).



В раствор НННН-1 (который получали, используя способ аналогичный стадиям 1-4 в схеме GGGG, используя 2-(2-аминоэтокси)-4,6-дифторбензойную кислоту, 1980 мг, 5,302 ммоль) в MeOH (74 мл) добавляли 10% влажный Pd/C (590 мг) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в атмосфере баллонного H_2 в течение 1,2 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали, получая TP-40 (1420 мг, 95%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M-Вос+1] 184,8 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , ротамеры) δ м.ч. 10,60 - 9,69 (ш с, 1H), 6,34-6,30 (м, 1H), 6,26 - 6,12 (м, 1H), 4,63 - 4,39 (м, 2H), 4,23 - 4,01 (м, 2H), 3,75 - 3,58 (м, 2H), 1,46 - 1,20 (м, 9H).

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , Переменная температура 80°C) δ м.ч. 6,33 (ш д, J=10,3 Гц, 1H), 6,19 (дд, J=2,3, 10,3 Гц, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,19 - 4,06 (м, 2H), 3,69 (ш т, J=4,4 Гц, 2H), 1,36 (с, 9H).

Схема III - синтез трет-бутил 8-хлор-6-гидрокси-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилата (TP-41).



Стадия 1 - синтез 8-хлор-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-6-ола (III-2).

В раствор III-1 (который получали, используя способ аналогичный стадиям 1-3 в схеме GGGG, используя 2-(2-аминоэтокси)-4-хлор-6-фторбензойную кислоту, 1000 мг, 3,292 ммоль) в сухом ТГФ (11 мл) добавляли $BH_3.Me_2S$ (2,63 мл, 26,3 ммоль) при к.т. 25°C в атмосфере N_2 . После добавления, смесь нагревали при 70°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до к.т. (25°C) и гасили MeOH (3 мл). Смесь концентрировали в виде белого твердого вещества. Сырой продукт, растворяли в конц. HCl (13,7 мл) и нагревали

при 110°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали, получая III-2 (860 мг, >99%) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС [M+1] 199,7.

Стадия 2 - синтез трет-бутил 8-хлор-6-гидрокси-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилата (TP-41).

В раствор III-2 (1171 мг, 3,3 ммоль) в MeOH (21 мл) добавляли ТЭА (3,58 мл, 25,6 ммоль) и Вос₂O (1,32 г, 6,02 ммоль), затем перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме, получая сырой продукт, (1032 мг) в виде белого твердого вещества. Сырой продукт, очищали, применяя систему combi-flash (EtOAc/Петролейный эфир = 0~50%), получая TP-41 (520 мг, 30%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M-tBu+1] 243,6.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, ротамеры) δ м.ч. 10,13 (с, 1H), 6,61 - 6,57 (м, 1H), 6,45 (ш с, 1H), 4,61 - 4,46 (м, 2H), 4,25 - 4,05 (м, 2H), 3,66 (ш с, 2H), 1,42 - 1,27 (м, 9H).

Примеры 202-204 получали, используя химический подход, аналогичный изображенному на схеме СС, и используя соединения TP-39, TP-40 и TP-41 соответственно.

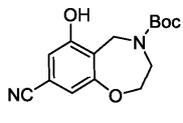
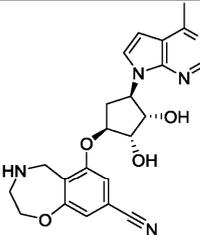
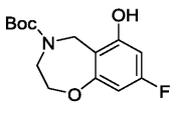
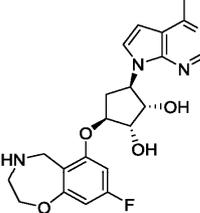
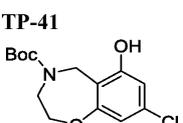
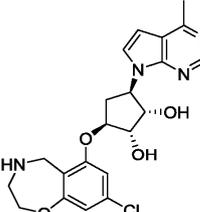
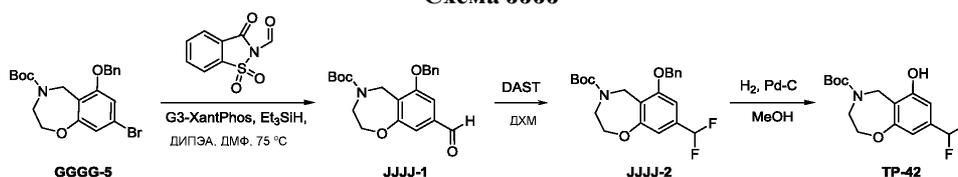
<p>Пример 202</p> <p>TP-39</p> 		<p>422,2 [M+1]</p> <p>6-(((1S,2S,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентил)окси)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбонитрил</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, D₂O, HCl соль) δ м.ч. 8,86 (с, 1H), 7,85 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,25 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,20 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,11 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,35 (кв, J=9,2 Гц, 1H), 4,86 - 4,80 (м, 2H), 4,60 (кв, J=14,8 Гц, 2H), 4,43 - 4,26 (м, 3H), 3,66 (т, J=4,9 Гц, 2H), 3,15 - 3,04 (м, 1H), 2,91 (с, 3H), 2,28 - 2,18 (м, 1H)</p>
<p>Пример 203</p> <p>TP-40</p> 		<p>414,9 [M+1]</p> <p>(1S,2S,3S,5R)-3-((8-фтор-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-6-ил)окси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD, HCl соль) δ м.ч. = 9,07 (с, 1H), 8,12 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=2,5, 10,8 Гц, 1H), 6,59 (дд, J=2,4, 9,4 Гц, 1H), 5,40 (кв, J=9,3 Гц, 1H), 4,77 (дд, J=5,0, 9,3 Гц, 2H), 4,62 - 4,50 (м, 2H), 4,34 (тдт, J=4,5, 9,3, 13,6 Гц, 2H), 4,25 (д, J=5,0 Гц, 1H), 3,65 (т, J=4,6 Гц, 2H), 3,13 - 3,04 (м, 1H), 3,02 (с, 3H), 2,36 (ддд, J=4,4, 9,7, 14,3 Гц, 1H)</p>
<p>Пример 204</p> <p>TP-41</p> 		<p>431,1 [M+1]</p> <p>(1S,2S,3S,5R)-3-((8-хлор-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-6-ил)окси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,65 (с, 1H), 7,59 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,90 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,78 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,71 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,24 (кв, J=9,0 Гц, 1H), 4,73 - 4,66 (м, 2H), 4,21 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,16 - 4,04 (м, 4H), 3,22 - 3,17 (м, 2H), 3,00 (ддд, J=7,5, 9,2, 14,4 Гц, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,29 - 2,15 (м, 1H)</p>

Схема JJJ - синтез трет-бутил 8-(диформетил)-6-гидрокси-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилата (TP-42).

Схема JJJ



Стадия 1 - синтез трет-бутил 6-(бензилокси)-8-формил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилата (JJJJ-1).

Ссылка на Manabe, K. et al. Org. Lett., 2013, 5370-5373. В реакционную емкость добавляли раствор GGGG-5 (1,64 г, 3,62 ммоль) в безводном ДМФ (18 мл) и N-формилсахарине (1200 мг, 5,66 ммоль), G3

Xantphos (107 мг, 0,113 ммоль) и ДИПЭА (634 мг, 4,91 ммоль). Смесь барботировали N_2 в течение 4 мин. В указанный выше раствор добавляли Et_3SiH (571 мг, 4,91 ммоль) при $0^\circ C$. После добавления, полученную в результате смесь барботировали N_2 в течение 5 мин, и затем нагревали при $75^\circ C$ в течение 16 ч. Реакционную смесь распределяли между $EtOAc$ и водой. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали $EtOAc$ (30 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая сырой продукт, который очищали, применяя флеш-колонку (20 г, гель, $EtOAc$: петролейный эфир 1%-14%), получая JJJ-1 (730 мг, 53%) в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, ротамеры) δ м.ч. 9,87 (ш с, 1H), 7,59 - 7,30 (м, 5H), 7,21 (ш с, 1H), 7,14 (ш с, 1H), 5,16 (ш с, 2H), 4,75 (ш с, 2H), 4,24 - 4,17, (м, 2H), 3,85 (ш с, 2H), 1,54 - 1,13 (м, 9H).

Стадия 2 - синтез трет-бутил 6-(бензилокси)-8-(дифторметил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилата (JJJ-2).

В раствор JJJ-1 (930 мг, 2,43 ммоль) в безводном ДХМ (49 мл) добавляли DAST (3,91 г, 24,3 ммоль) при $0^\circ C$ в атмосфере N_2 . После добавления реакционную смесь нагревали до комнатной температуры ($32^\circ C$) и перемешивали при этой температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор разбавляли в ДХМ (50 мл) и нас. водн. $NaHCO_3$ и перемешивали до прекращения выделения CO_2 . Реакционную смесь распределяли между ДХМ и H_2O . Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая сырой продукт, который очищали, применяя флеш-колонку ($EtOAc$: петролейный эфир 1%-15%), получая JJJ-2 (530 мг, 54%) в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, ротамеры) δ м.ч. 7,58 - 7,29 (м, 5H), 6,82 (ш с, 1H), 6,79 (ш с, 1H), 6,54 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 5,12 (ш с, 2H), 4,72 (ш с, 2H), 4,21 - 4,07 (м, 2H), 3,83 (ш с, 2H), 1,54 - 1,13 (м, 9H).

Стадия 3 - синтез трет-бутил 8-(дифторметил)-6-гидрокси-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилата (TP-42).

В раствор JJJ-2 (530 мг, 1,31 ммоль) в $MeOH$ (13 мл) добавляли Pd/C (139 мг, 0,0163 ммоль). Смесь дегазировали и продували H_2 три раза, затем перемешивали при к.т. ($35^\circ C$) в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали. Остаток лиофилизировали для того, чтобы удалить остаточный растворитель с получением TP-42 (360 мг, 87%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [$M-tBu+1$] 259,7.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, ротамеры) δ м.ч. 10,21 - 9,89 (м, 1H), 7,02 - 6,47 (м, 3H), 4,65 - 4,49 (м, 2H), 4,22 - 4,04 (м, 2H), 3,74 - 3,62 (м, 2H), 1,46 - 1,11 (м, 9H).

Пример 205 получали, используя химический подход, аналогичный изображенному на схеме СС, и используя соединение TP-42.

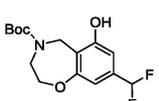
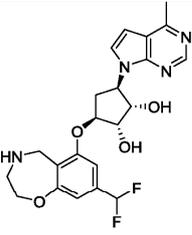
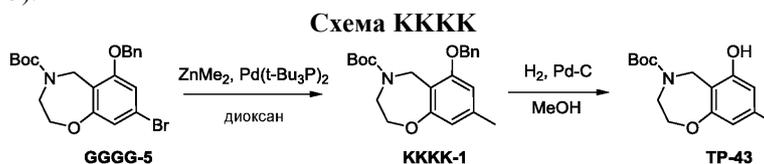
<p>Пример 205</p> <p>TP-42</p> 		<p>447,1 [$M+1$]</p> <p>(1S,2S,3S,5R)-3-((8-(дифторметил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-6-ил)окси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, D_2O, HCl соль) δ м.ч. 8,90 (с, 1H), 7,89 (д, $J=3,9$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,77 (т, $J=55,8$ Гц, 1H), 5,37 (кв, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,91 - 4,84 (м, 1H), 4,73 - 4,68 (м, 1H), 4,60 (дд, $J=13,4, 30,7$ Гц, 2H), 4,45 - 4,24 (м, 3H), 3,67 (т, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,15 - 3,04 (м, 1H), 2,90 (с, 3H), 2,33 - 2,20 (м, 1H)</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Схема КККК - синтез трет-бутил 6-гидрокси-8-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилата (TP-43).



Стадия 1 - синтез трет-бутил 6-(бензилокси)-8-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилата (KKKK-1).

Раствор GGGG-5 (200 мг, 0,46 ммоль) в диоксане (9,21 мл) дегазировали N_2 в течение 5 мин. Затем в реакционный раствор добавляли бис(три-tert-бутилфосфин) $Pd(0)$ (23,5 мг, 0,05 ммоль) и $(Me)_2Zn$ (0,921 мл, 0,92 ммоль) и нагревали при $90^\circ C$ в течение 16 ч. Реакционный раствор выливали в $EtOAc$ и 1N HCl (20 мл:20 мл). Смесь разделяли, и водный слой промывали $EtOAc$ (20 мл \times 2). Органические слои разделяли, сушили и выпаривали с получением сырого продукта, который очищали, применяя флеш-хроматографию, элюировали петролейным эфиром/ $EtOAc$ от 0 до 25%, получая KKKK-1 (160 мг, 94%) в

виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+Na] 392,1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, ротамеры) δ м.ч. 7,57 - 7,30 (м, 5H), 6,62 (ш с, 1H), 6,39 (с, 1H), 5,09 (ш с, 2H), 4,65-4,60 (м, 2H), 4,17 - 4,04 (м, 2H), 3,68 (ш с, 2H), 2,22 (с, 3H), 1,42 - 1,15 (м, 9H).

Стадия 2 - синтез трет-бутил 6-гидрокси-8-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилата (TP-43).

Соединение КККК-1 (160 мг, 0,433 ммоль) растворяли в MeOH (8,00 мл). Затем в реакционный раствор добавляли Pd/C, затем дегазировали H₂ четыре раза и перемешивали при 30°C в атмосфере H₂ (баллонный) в течение 16 ч. ДХМ (20 мл) добавляли в разбавленный реакционный раствор, затем фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали, применяя флеш-хроматографию, элюировали петролейным эфиром/EtOAc от 0 до 25%, с получением TP-43 (100 мг, 83%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M-Вос+1] 179,9.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, ротамеры) δ м.ч. 9,41 (с, 1H), 6,37-6,35 (м, 1H), 6,22-6,20 (м, 1H), 4,58 - 4,42 (м, 2H), 4,13 - 3,95 (м, 2H), 3,70 - 3,59 (м, 2H), 2,13 (с, 3H), 1,41 - 1,27 (м, 9H).

Пример 206 получали, используя химический подход, аналогичный изображенному на схеме СС, и используя соединение TP-43.

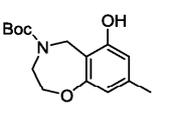
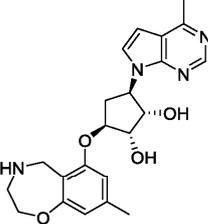
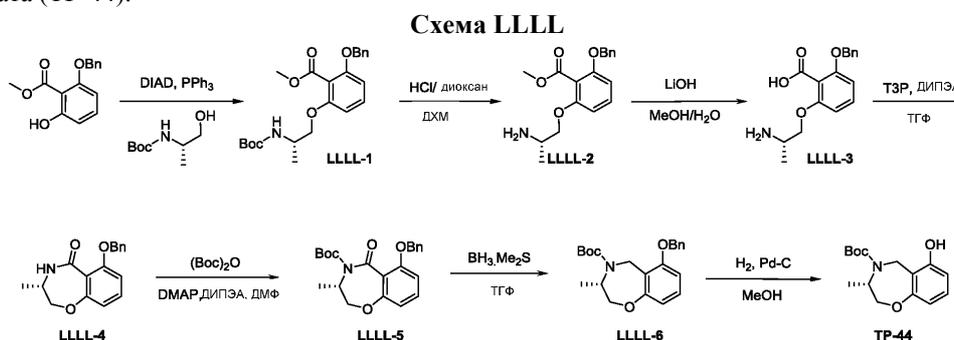
<p>Пример 206</p> <p>TP-43</p> 		<p>411,1 [M+1]</p> <p>(1S,2S,3S,5R)-3-((8-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-6-ил)окси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, D₂O, HCl соль) δ м.ч. 8,89 (с, 1H), 7,87 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,14 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,71 (с, 1H), 5,38 (кв, J=9,0 Гц, 1H), 4,77 - 4,70 (м, 2H), 4,62 - 4,47 (м, 2H), 4,40 - 4,22 (м, 3H), 3,63 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,09 (ддд, J=7,3, 9,3, 14,7 Гц, 1H), 2,95 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,28 - 2,16 (м, 1H)</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Схема LLLL - синтез трет-бутил (S)-6-гидрокси-3-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилата (TP-44).



Стадия 1 - синтез метил (S)-2-(бензилокси)-6-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропокси)бензоата (LLLL-1).

В раствор метил 2-(бензилокси)-6-гидроксибензоата (2,80 мг, 10,8 ммоль) в ТГФ (40,0 мл) добавляли PPh₃ (7,11 г, 27,1 ммоль) на ледяной бане в атмосфере N₂. DIAD (5,48 г, 27,1 ммоль) добавляли в указанную выше смесь по каплям, затем перемешивали при 25°C в течение 40 мин. Затем добавляли трет-бутил (S)-(1-гидроксипропан-2-ил)карбамат (5,70 г, 32,5 ммоль) в сухом ТГФ (20,0 мл), и реакционную смесь перемешивали при 28°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и H₂O (100 мл). Смесь разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая сырой продукт, который очищали, применяя ISCO (120 г силикагель, петролейный эфир:EtOAc=4:1), получая LLLL-1 (3,50 г, 78%) в виде бесцветной смолы.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 7,42 - 7,35 (м, 4H), 7,34 - 7,29 (м, 2H), 6,83 - 6,75 (м, 2H), 6,71 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 3,95-3,92 (м, 1H), 3,80 - 3,70 (м, 5H), 1,43 - 1,34 (м, 9H), 1,08 (д, J=6,5 Гц, 3H).

Стадия 2 - синтез метил (S)-2-(2-аминопропокси)-6-(бензилокси)бензоата (LLLL-2).

В раствор LLLL-1 (4,30 г, 10,3 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли HCl(г)/диоксан (~4N, 20 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали, получая LLLL-2 в виде HCl соли (4,00 г, >99%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 3 - синтез (S)-2-(2-аминопропокси)-6-(бензилокси)бензойной кислоты (LLLL-3).

В суспензию LLLL-2 (4,0 г, 3,17 ммоль) в MeOH (60 мл) и воды (12 мл) добавляли LiOH·H₂O (3,46 г, 82,4 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивали при 75°C в течение 15 ч. pH раствора регулировали до

pH~3 1N. Раствор выпаривали с получением сырого продукта LLLL-3 (3,10 г, >99%) в виде белого твердого вещества, которое использовали для следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

Стадия 4 - синтез (S)-6-(бензилокси)-3-метил-3,4-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-5(2H)-она (LLLL-4).

В суспензию LLLL-3 (4,00 г, 5,77 ммоль) в сухом ТГФ (60 мл) добавляли ДИПЭА (3,73 г, 28,9 ммоль) и ТЗР (50% в EtOAc, 7,35 г, 11,5 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч. Реакция не завершилась, и ДИПЭА (3,73 г, 28,9 ммоль) и ТЗР (50% в EtOAc, 7,35 г, 11,5 ммоль) присутствовали и перемешивали в течение других 16 ч. EtOAc (40,0 мл) добавляли в разбавленный раствор. Раствор промывали 1N HCl (30 мл), насыщенным водн. NaHCO₃ (30 мл) и насыщенным соевым раствором (30 мл). Органические слои разделяли, сушили и выпаривали с получением сырого продукта, который очищали, применяя флеш-хроматографию, элюировали петролевым эфиром/EtOAc от 0 до 50% с получением желаемого продукта LLLL-4 (900 мг, 55%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 283,9.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 8,09 (д, J=6,3 Гц, 1H), 7,51 - 7,44 (м, 2H), 7,41 - 7,25 (м, 4H), 6,99 - 6,91 (м, 1H), 6,68 (дд, J=0,9, 8,2 Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 3,97 (дд, J=4,3, 10,3 Гц, 1H), 3,86 - 3,77 (м, 1H), 3,46-3,44 (м, 1H), 1,05 (д, J=6,5 Гц, 3H).

Стадия 5 - синтез трет-бутил (S)-6-(бензилокси)-3-метил-5-оксо-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилата (LLLL-5).

В раствор LLLL-4 (900 мг, 3,18 ммоль) в ДМФ (20,0 мл) добавляли ДИПЭА (1,23 г, 9,53 ммоль) и DMAP (38,8 мг, 0,318 ммоль) при 25°C. Добавляли Вос₂O (1,04 мг, 4,76 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли льдом с водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл × 5), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали, концентрировали в вакууме, получая сырой продукт, который очищали, применяя ISCO (4 г силикагель, EtOAc:петролевым эфир=18%-20%), получая LLLL-5 (720 мг, 59%) в виде белого твердого вещества, и использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС [M-Вос+1] 238,9.

Стадия 6 - синтез трет-бутил (S)-6-(бензилокси)-3-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилата (LLLL-6).

В раствор LLLL-5 (720 мг, 1,88 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли ВН₃.Ме₂S (10 М, 0,751 мл, 7,51 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 74°C в атмосфере N₂ в течение 2 ч. Реакционную смесь медленно гасили MeOH (5 мл) и нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 16 ч. Смесь концентрировали с получением сырого продукта, который очищали, применяя систему combi-flash (40 г силикагелевая колонка, EtOAc в петролевым эфире 9-10%, получая LLLL-6 (530 мг, 76,4%) в виде бесцветной смолы. ЖХ-МС [M-Вос+1] 270,0.

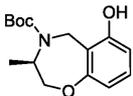
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, ротамеры) δ м.ч. 7,54 - 7,32 (м, 5H), 7,06 (т, J=8,2 Гц, 1H), 6,70 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,46 (дд, J=0,8, 8,3 Гц, 1H), 5,35 - 4,97 (м, 3H), 4,54 - 4,30 (м, 1H), 4,24 - 4,02 (м, 3H), 1,39-1,22 (м, 9H), 1,06 (м, 3H).

Стадия 7 - синтез трет-бутил (S)-6-гидрокси-3-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилата (TP-44).

В раствор LLLL-6 (530 мг, 1,43 ммоль) в MeOH (10,0 мл) добавляли влажный 10% Pd/C (100 мг). Реакционный раствор перемешивали при 30°C в атмосфере баллонного H₂ в течение 16 ч. Затем смесь фильтровали через целит, промывали MeOH, и концентрировали с получением TP-44 (360 мг, 90%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, ротамеры) δ м.ч. 9,61 - 9,49 (м, 1H), 6,87 (т, J=8,2 Гц, 1H), 6,44 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,26 (дд, J=1,0, 8,0 Гц, 1H), 5,23 - 4,94 (м, 1H), 4,54 - 4,28 (м, 1H), 4,15 - 4,00 (м, 3H), 1,39-1,25 (м, 9H), 1,06 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Соединение TP-45 получали, используя условия, аналогичные схеме LLLL, используя трет-бутил (R)-(1-гидроксипропан-2-ил)карбамат на стадии 1.

<p>TP-45</p> 	<p>179,9 [M-Вос+1]</p>	<p>трет-бутил (R)-6-гидрокси-3-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилат ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, ротамеры) δ м.ч. 8,15 - 7,57 (м, 1H), 6,81 (ш т, J=7,9 Гц, 1H), 6,43 (ш д, J=8,0 Гц, 1H), 6,39 - 6,20 (м, 1H), 4,96 (д, J=16,1 Гц, 1H), 4,71 - 4,31 (м, 1H), 4,17 - 4,03 (м, 2H), 3,87 (ш дд, J=3,8, 12,5 Гц, 1H), 1,53 - 1,35 (м, 9H), 1,32 (ш д, J=6,8 Гц, 3H)</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Примеры 207 и 208 получали, используя химический подход, аналогичный изображенному на схеме СС, и используя соединения TP-44 и TP-45 соответственно.

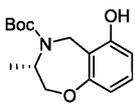
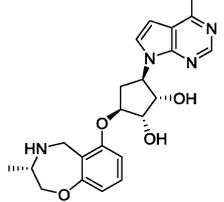
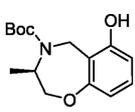
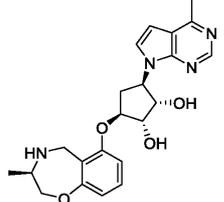
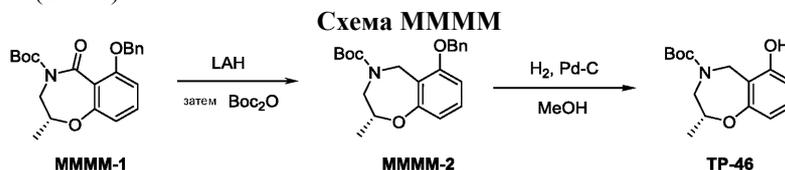
<p>Пример 207</p> <p>TP-44</p> 		<p>410,9 [M+1]</p> <p>(1S,2S,3S,5R)-3-((S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-6-ил)окси-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 8,65 (с, 1H), 7,67 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,08 (т, J=8,1 Гц, 1H), 6,83 - 6,69 (м, 2H), 6,59 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,32 (д, J=4,0 Гц, 1H), 5,19 - 5,07 (м, 2H), 4,59 - 4,50 (м, 2H), 4,35 (д, J=14,9 Гц, 1H), 4,19 (дд, J=2,4, 11,8 Гц, 1H), 4,01 (ш с, 1H), 3,59 (ш д, J=14,7 Гц, 1H), 3,39 (ш с, 1H), 3,15 (ш д, J=6,5 Гц, 1H), 2,89 - 2,77 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,45-2,50 (м, 1H), 2,03 - 1,91 (м, 1H), 0,97 (д, J=6,5 Гц, 3H)</p>
<p>Пример 208</p> <p>TP-45</p> 		<p>411,2 [M+1]</p> <p>(1S,2S,3S,5R)-3-((R)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-6-ил)окси-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, D₂O, HCl соль) δ м.ч. 8,81 (с, 1H), 7,77 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,32 (т, J=8,3 Гц, 1H), 7,07 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,86 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,77 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,31 (кв, J=8,9 Гц, 1H), 4,84 - 4,73 (м, 3H), 4,42 (дд, J=2,5, 13,3 Гц, 1H), 4,34 (дд, J=1,4, 4,9 Гц, 1H), 4,21 (д, J=14,6 Гц, 1H), 3,93 - 3,72 (м, 2H), 3,11 - 2,94 (м, 1H), 2,88 (с, 3H), 2,24 - 2,11 (м, 1H), 1,28 (д, J=6,5 Гц, 3H)</p>

Схема ММММ - синтез трет-бутил (R)-6-гидрокси-2-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилата (TP-46).



Стадия 1 - синтез трет-бутил (R)-6-(бензилокси)-2-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилата (ММММ-1).

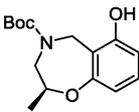
В соединении ММММ-1 (которое получали способом, аналогичным стадиям 1-5 на схеме LLLL, используя трет-бутил (R)-(2-гидроксипропил)карбамат), 500 мг, (1,5 ммоль) в сухом ТГФ (10,0 мл) добавляли LAH (233 мг, 6,14 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивали при 75°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., причем в реакционную смесь добавляли воду (2,0 мл), с последующим добавлением Boc₂O (670 мг, 3,07 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2,5 ч. при к.т., затем добавляли воду и реакционную смесь экстрагировали EtOAc (10 мл × 3), сушили над Na₂SO₄, концентрировали с получением сырого продукта, который очищали, применяя ISCO (20 г, силикагель, EtOAc/петролейный эфир=15%), получая ММММ-2 (520 мг, 92%) в виде бесцветной смолы. ЖХ-МС [M-Boc+1] 269,9.

Стадия 2 - синтез трет-бутил (R)-6-гидрокси-2-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилата (TP-46).

Соединение ММММ-2 (520 мг, 1,3 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл), добавляли Pd/C (100 мг, 0,940 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при 25°C в атмосфере H₂ в течение 2 ч. Затем смесь фильтровали через целит, промывали MeOH, и концентрировали. Остаток очищали, применяя ISCO (20 г, силикагель, EtOAc/петролейный эфир=25%), получая TP-46 (234 мг, 67%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M-Boc+1] 179,7.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 7,55 (с, 1H), 7,06 (т, J=8,1 Гц, 1H), 6,73 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,67 - 6,55 (м, 1H), 4,64 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,15 - 4,07 (м, 1H), 3,90 (ш д, J=14,4 Гц, 1H), 3,84 - 3,76 (м, 1H), 3,29 (дд, J=8,9, 14,5 Гц, 1H), 1,41 (с, 9H), 1,29 (д, J=6,5 Гц, 3H).

Соединение TP-47 получали способом аналогичным тому, что на схеме ММММ, используя трет-бутил (S)-(2-гидроксипропил)карбамат

TP-47 	179,8 [M- Boc+1]	трет-бутил (S)-6-гидрокси-2-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилат ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.ч. 7,56 (с, 1H), 7,05 (т, J=8,2 Гц, 1H), 6,72 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,66 - 6,59 (м, 1H), 4,63 (д, J=14,3 Гц, 1H), 4,14 - 4,07 (м, 1H), 3,89 (ш д, J=14,6 Гц, 1H), 3,85 - 3,76 (м, 1H), 3,29 (дд, J=8,8, 14,3 Гц, 1H), 1,40 (с, 9H), 1,29 (д, J=6,5 Гц, 3H)
---------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Примеры 209 и 210 получали, используя химический подход, аналогичный изображенному на схеме СС, и используя соединения TP-46 и TP-47 соответственно.

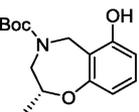
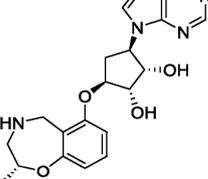
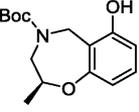
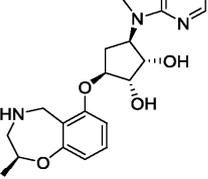
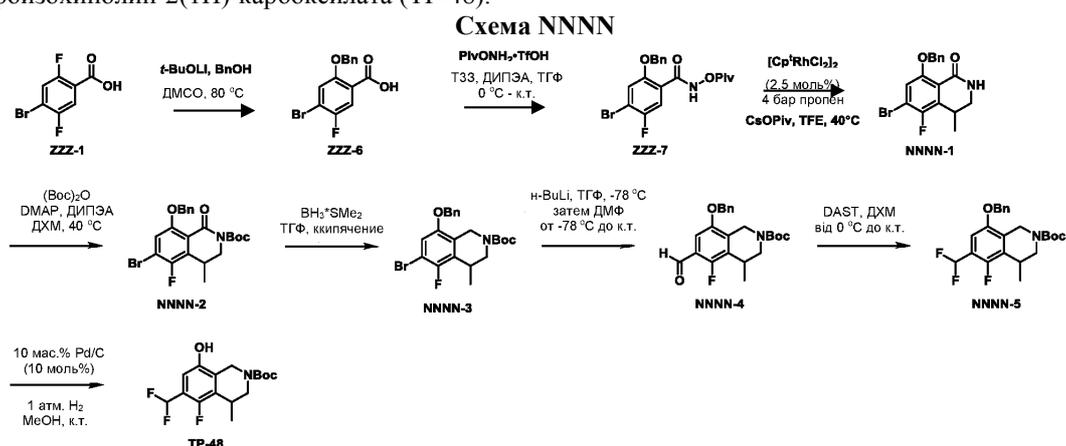
Пример 209 TP-46 		411,2 [M+1] (1S,2S,3S,5R)-3-(((R)-2-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-6-ил)окси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол ¹ H ЯМР (400 МГц, D ₂ O, HCl соль) δ м.ч. 8,80 (с, 1H), 7,77 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,30 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,06 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,84 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,76 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,28 (кв, J=9,0 Гц, 1H), 4,84 - 4,75 (м, 3H), 4,32 (дд, J=1,6, 4,9 Гц, 1H), 4,26 - 4,13 (м, 2H), 3,56 (ш д, J=12,5 Гц, 1H), 3,34 (дд, J=10,5, 13,8 Гц, 1H), 3,06 - 2,94 (м, 1H), 2,87 (с, 3H), 2,23 - 2,09 (м, 1H), 1,38 (д, J=6,5 Гц, 3H)
Пример 210 TP-47 		410,9 [M+1] (1S,2S,3S,5R)-3-(((S)-2-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-6-ил)окси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD, HCl соль) δ м.ч. 9,04 (с, 1H), 8,09 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,36 (т, J=8,2 Гц, 1H), 7,22 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,98 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,42 (кв, J=9,2 Гц, 1H), 4,81 - 4,72 (м, 3H), 4,33 (д, J=16 Гц, 1H), 4,29 - 4,22 (м, 2H), 3,63 - 3,60 (м, 1H), 3,42-3,39 (м, 1H), 3,14 - 3,05 (м, 1H), 3,01 (с, 3H), 2,33 (дд, J=4,4, 9,8, 14,2 Гц, 1H), 1,48 (д, J=6,5 Гц, 3H)

Схема NNNN - синтез трет-бутил-6-(диформетил)-5-фтор-8-гидрокси-4-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (TP-48).



Стадия 1. Синтез 2-(бензилокси)-4-бром-5-фторбензойной кислоты (ZZZ-6).

В круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой, добавляли литий трет-бутоксид (3,81 г, 47,6 ммоль) и ДМСО (119 мл, 0,2M). Колбу оснащали предохранителем, и добавляли бензил спирт (4,95 мл, 47,6 ммоль). Колбу помещали в нагревательный кожух и нагревали до 80°C в течение 5 минут. Колбу удаляли, и добавляли ZZZ-1 (5,64 г, 23,8 ммоль). Колбу возвращали в нагревательный кожух и нагревали при 80°C в течение 17 ч. Реакционную смесь удаляли из нагревательного кожуха и давали остыть до к.т. Раствор выливали в 1,2л воды и подкисляли 48 мл 1M водн. HCl, в результате получая желто-коричневый осадок. Твердые вещества отфильтровывали и промывали водой. Твердые вещества собира-

ли и сушили в вакуумном сушильном шкафу в течение 3,5 ч при 80°C, получая названное соединение ZZZ-6 (7,21 г, 93%) в виде светло желто-коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 13,10 (ш с, 1H), 7,61 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,57 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,48 (д, J=7,1 Гц, 2H), 7,44 - 7,36 (м, 2H), 7,35 - 7,28 (м, 1H), 5,22 (с, 2H).

Стадия 2. Синтез 2-(бензилокси)-4-бром-5-фтор-N-(пивалоилокси)бензамида (ZZZ-7).

В круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой, добавляли ZZZ-6 (5,73 г, 17,6 ммоль) и ТГФ (176 мл, 0,1M). Раствор охлаждали до 0°C, и добавляли ТЗР (24,7 г, 38,8 ммоль) в виде 50 мас.% раствора в EtOAc. После добавления реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 25°C. В указанный выше раствор добавляли ДИПЭА (18,4 мл, 106 ммоль) с последующим добавлением FF-3 (5,18 г, 19,4 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой, разбавляли EtOAc, и переносили в делительную лейку. Фазы разделяли, и органическую фазу промывали 1 порцией 10% раствора лимонной кислоты, 1 порцией нас. раствора NaHCO₃, и 1 порцией насыщенного солевого раствора. Органический экстракт затем сушили (MgSO₄), фильтровали, и концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали, применяя флеш-колоночную хроматографию (12 г SiO₂, Isco, от 100% Гептана до 100% EtOAc, 9 мл фракции), получая названное соединение ZZZ-7 (6,24 г, 83%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 10,79 (с, 1H), 7,94 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,52 - 7,35 (м, 5H), 7,27 - 7,23 (м, 1H), 5,26 (с, 2H), 1,34 (с, 9H).

Стадия 3. Синтез 8-(бензилокси)-6-бром-5-фтор-4-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она (NNNN-1).

В 80 мл стальной реактор добавляли ZZZ-7 (4,00 г, 9,43 ммоль), цезия пивалат (4,41 г, 18,9 ммоль), [Cr¹RhCl₂]₂ (166 мг, 0,236 ммоль) и трифторэтанол (47 мл, 0,2M). Реактор продували азотом 3 раза с последующим продуванием 3 циклами газообразного пропилена. Реакционную смесь нагревали до 40°C под давлением 4 бар газообразного пропилена в течение 3 дней. Раствор гасили водн. NaHCO₃ и переносили в делительную лейку с ДХМ. Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали 2 порциями ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали, и концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали, применяя флеш-колоночную хроматографию (40 г SiO₂, Isco, от 100% Гептана до 10% MeOH/EtOAc, 25 мл фракции), получая названное соединение NNNN-1 (2,27 г, 66%, 9:1 г.г.) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H] = 364 наблюдался.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 7,55 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,47 - 7,36 (м, 2H), 7,35 - 7,28 (м, 1H), 7,13 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,92 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,27 - 5,19 (м, 1H), 5,16 - 5,10 (м, 1H), 3,69 (дд, J=4,0, 12,7 Гц, 1H), 3,40 - 3,30 (м, 1H), 3,23 (ддд, J=1,3, 6,0, 12,6 Гц, 1H), 1,36 (д, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 4. Синтез трет-бутил-8-(бензилокси)-6-бром-5-фтор-4-метил-1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (NNNN-2).

В круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой, и содержащую NNNN-1 (1,20 г, 3,29 ммоль) добавляли ДХМ (11,0 мл, 0,3M), ДИПЭА (0,86 мл, 4,94 ммоль), (Boc)₂O (1,08 г, 4,94 ммоль), и DMAP (60,4 мг, 0,494 ммоль). Колбу оснащали предохранителем, и помещали в блок нагревания. Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 16 ч. Колбу удаляли из блока нагревания и охлаждали до к.т. Реакционную смесь гасили водой и переносили в делительную лейку с ДХМ. Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали 2 порциями ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали, и концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали, применяя флеш-колоночную хроматографию (40 г SiO₂, Isco, от 100% гептана до 100% EtOAc, 9 мл фракции), получая названное соединение NNNN-2 (1,41 г, 92%) в виде белой пены. ЖХ-МС [M+H-Boc] = 364 наблюдался.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 7,55 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,44 - 7,35 (м, 2H), 7,32 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,11 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,28 - 5,20 (м, 1H), 5,18 - 5,09 (м, 1H), 4,21 (дд, J=2,2, 13,2 Гц, 1H), 3,61 (дд, J=3,2, 13,1 Гц, 1H), 3,39 - 3,27 (м, 1H), 1,59 (с, 9H), 1,33 (д, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 5. Синтез трет-бутил-8-(бензилокси)-6-бром-5-фтор-4-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (NNNN-3).

В круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой, содержащую NNNN-2 (1,41 г, 3,04 ммоль), добавляли ТГФ (15 мл, 0,2M) и комплекс борандиметилсульфида (1,44 мл, 15,2 ммоль). Колбу оснащали предохранителем и переносили в блок нагревания. Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 30 мин. Колбу удаляли из блока нагревания и постепенно охлаждали до к.т. Реакционную смесь гасили, добавляя по каплям метанол пока выделение газа не завершилось, с последующим разбавлением гептаном. Раствор концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали, применяя флеш-колоночную хроматографию (40 г SiO₂, Isco, от 100% гептана до 10% EtOAc/Гептан до 100% EtOAc, 9 мл фракции), получая названное соединение NNNN-3 (1,13 г, 82%) в виде белой пены. ЖХ-МС [M+H-Boc] = 350 наблюдался.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 7,47 - 7,30 (м, 5H), 6,93 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,18 - 4,79 (м, 3H), 4,26 - 3,96 (м, 2H), 3,28 - 2,95 (м, 2H), 1,51 (с, 9H), 1,25 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Стадия 6. Синтез трет-бутил-8-(бензилокси)-5-фтор-6-формил-4-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (NNNN-4).

Примечание: nBuLi титровали, ТГФ сушили над активированными 4А молекулярными ситами, и иголки шприцов сушили в сушильном шкафу при 85°C в вакууме перед использованием.

Круглодонную колбу, содержащую NNNN-3 (1,00 г, 2,22 ммоль) сушили под высоким вакуумом в течение ночи, оснащали магнитной мешалкой, и продували аргоном под динамичным вакуумом. В колбу добавляли ТГФ (11,0 мл, 0,2М), и раствор охлаждали до -78°C с помощью AcMe/сухая ледяная баня. В охлажденный раствор по каплям добавляли н-бутиллитий (1,7 мл, 2,30 ммоль), чтобы индуцировать обмен металл-галоген. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в атмосфере аргона в течение 30 мин.

Примечание: Реакционная смесь преобразовывается в ярко-оранжевую при добавлении по каплям nBuLi.

В раствор по каплям добавляли ДМФ (0,26 мл, 3,4 ммоль) при -78°C. На данной стадии, ледяную баню удаляли, и реакционной смеси давали постепенно нагреться до комнатной температуры.

Примечание: Реакционная смесь преобразовывается в светло-желтую при нагревании до комнатной температуры.

Реакционную смесь обратно гасили путем добавления реакционного раствора в нас. водн. раствор NH₄Cl (10 мл). Водную фазу экстрагировали 4 порциями ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали, и концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали, применяя флеш-колоночную хроматографию (24 г SiO₂, Isco, от 100% Гептана до 100% EtOAc, 20 мл фракции), получая названное соединение NNNN-4 (885 мг, >95%) в виде белого воскообразного твердого вещества. ЖХ-МС [M+H-Вос] = 300 наблюдался.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 10,34 (с, 1H), 7,48 - 7,31 (м, 5H), 7,21 (д, J=5,3 Гц, 1H), 5,29 - 4,87 (м, 3H), 4,32 - 4,03 (м, 2H), 3,35 - 3,18 (м, 1H), 3,17 - 3,00 (м, 1H), 1,52 (с, 9H), 1,29 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Стадия 7. Синтез трет-бутил-8-(бензилокси)-6-(дифторметил)-5-фтор-4-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (NNNN-5).

Сцинтилляционную емкость, оснащенную магнитной мешалкой, содержащую NNNN-4 (1,77 г, 4,43 ммоль), продували аргоном под динамичным вакуумом. В емкость загружали ДХМ (44 мл, 0,1М), и раствор охлаждали до 0°C с последующим добавлением по каплям DAST (1,46 мл, 11,1 ммоль). Ледяную баню удаляли, и раствору давали постепенно нагреться до к.т. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение 24 ч. Во время прохождения реакции, добавляли 2 дополнительные аликвоты DAST (1,46 мл, 11,1 ммоль) через 12 и 17 ч соответственно, для прохождения преобразования (всего 7,5 эквивалентов DAST). Реакционную смесь гасили добавляя по каплям нас. раствор водн. NaHCO₃ ВНИМАНИЕ: Быстрое выделение газообразного CO₂ происходит во время гашения. Содержимое емкости переносили в делительную лейку с ДХМ, и разбавляли водой. Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали 3 порциями ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали, и концентрировали в вакууме.

Сырой остаток очищали, применяя флеш-колоночную хроматографию (40 г SiO₂, Isco, от 100% Гептана до 100% EtOAc, 20 мл фракции), получая названное соединение NNNN-5 (1,59 г, 85%) в виде светло-желтой смолы. ЖХ-МС [M+H-Вос] = 322 наблюдался.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 7,49 - 7,29 (м, 5H), 6,95 (д, J=5,3 Гц, 1H), 6,89 (т, J=55,1 Гц, 1H), 5,22 - 4,90 (м, 3H), 4,27 - 4,02 (м, 2H), 3,28 - 2,96 (м, 2H), 1,51 (с, 9H), 1,26 (д, J=7,0 Гц, 3H).

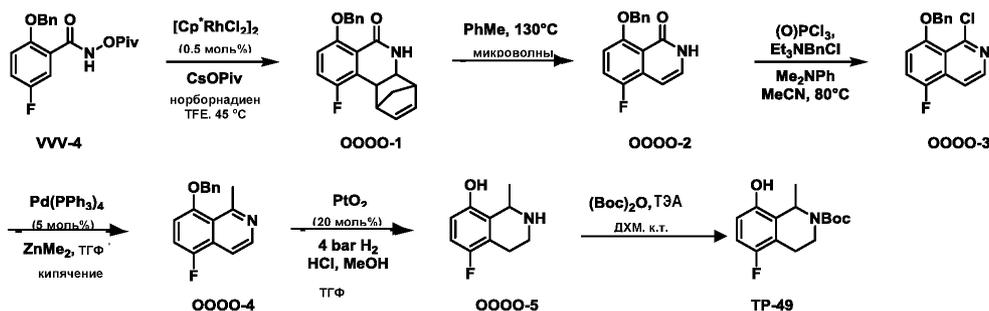
Стадия 8. Синтез трет-бутил-6-(дифторметил)-5-фтор-8-гидрокси-4-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (TP-48).

В 500 мл круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой, и содержащую NNNN-5 (1,65 г, 3,91 ммоль), добавляли метанол (78 мл, 0,05М). В раствор добавляли Pd/C 10 мас.% (417 мг, 0,391 ммоль), и раствор продували газообразным водородом под динамичным вакуумом. Реакционную смесь перемешивали интенсивно под давлением 1 атм водорода в течение 1,5 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, твердые вещества промывали ДХМ, и фильтрат концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали, применяя флеш-колоночную хроматографию (24 г SiO₂, Isco, от 100% Гептана до 100% EtOAc, 20 мл фракции), получая названное соединение TP-48 (1,15 г, 88%) в виде белой пены. ЖХ-МС [M+H-Вос] = 232 наблюдался.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 7,00 - 6,65 (м, 2H), 5,22 - 4,79 (м, 1H), 4,29 - 3,94 (м, 2H), 3,28 - 2,95 (м, 2H), 1,58 - 1,51 (м, 9H), 1,23 (д, J=7,0 Гц, 3H).

Схема OOOO - синтез трет-бутил-5-фтор-8-гидрокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (TP-49).

Схема OOOO



Стадия 1. Синтез 7-(бензилокси)-10-фтор-1,4а,5,10b-тетрагидро-1,4-метанофенантридин-6(4Н)-она (OOOO-1).

В круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой, добавляли VVV-4 (2,29 г, 6,63 ммоль), цезия пивалат (3,10 г, 13,3 ммоль), $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ (20,5 мг, 0,0332 ммоль), и трифторэтанол (33 мл, 0,2М). Колбу закупоривали резиновой прокладкой, и добавляли норборнадиен (0,74 мл, 7,29 ммоль). Колбу помещали в нагревательный кожух, и реакционную смесь нагревали до 45 °С в течение 40 мин. Колбу удаляли из блока нагревания, и охлаждали до к.т. Раствор разбавляли водой с последующим добавлением ДХМ, и фазы разделяли. Органическую фазу промывали 1 порцией воды, сушили (MgSO_4), фильтровали, и концентрировали в вакууме. Сырой остаток дополнительно сушили под высоким вакуумом, получая названное соединение OOOO-1 в виде оранжевого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}] = 336$ наблюдался.

Стадия 2. Синтез 8-(бензилокси)-5-фторизохинолин-1(2Н)-он (OOOO-2).

В микроволновую емкость, оснащенную магнитной мешалкой, добавляли OOOO-1 (~6,63 ммоль) в виде раствора в толуоле (15 мл, 0,44М). Емкость герметизировали тефлоновой крышкой и помещали в микроволновой реактор. Реакционную смесь нагревали до 130 °С в течение 1 ч. Раствор переносили в круглодонную колбу ДХМ и концентрировали в вакууме. Сырой остаток дополнительно сушили под высоким вакуумом, получая названное соединение OOOO-2 (1,79 г, >95%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}] = 270$ наблюдался.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 11,07 (ш с, 1H), 7,62 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,46 (т, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,39 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,33 - 7,27 (м, 1H), 7,24 - 7,19 (м, 1H), 7,00 (дд, $J=4,2, 9,0$ Гц, 1H), 6,45 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 5,20 (с, 2H).

Стадия 3. Синтез 8-(бензилокси)-1-хлор-5-фторизохинолина (OOOO-3).

В реакционную емкость, оснащенную магнитной мешалкой, добавляли бензилтриэтиламмония хлорид (846 мг, 3,71 ммоль) и OOOO-2 (500 мг, 1,86 ммоль) в виде раствора в ацетонитриле (19 мл, 0,1М). Емкость герметизировали тефлоновой крышкой, и добавляли диметиланилин (0,35 мл, 2,79 ммоль) с последующим добавлением по каплям фосфора оксихлорида (1,04 мл, 11,1 ммоль). Емкость помещали в блок нагревания, и нагревали при 80 °С в течение 10 мин. Раствор концентрировали, и сырой остаток переносили в делительную лейку с ДХМ и разбавляли водой. Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали 2 порциями ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили (MgSO_4), фильтровали, и концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали, применяя флеш-колоночную хроматографию (24 г SiO_2 , Isco, от 100% Гептана до 100% EtOAc , 9 мл фракции), получая названное соединение OOOO-3 (465 мг, 87%) в виде светло-оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}] = 288$ наблюдался.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 8,32 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,48 - 7,28 (м, 4H), 6,97 (дд, $J=4,3, 8,7$ Гц, 1H), 5,27 (с, 2H).

Стадия 4. Синтез 8-(бензилокси)-5-фтор-1-метилизохинолина (OOOO-4).

В высушенную в сушильном шкафу реакционную емкость, оснащенную магнитной мешалкой, и охлажденную под струей аргона, добавляли OOOO-3 (422 мг, 1,47 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (84,7 мг, 0,0733 ммоль). Емкость закупоривали резиновой прокладкой и продували аргоном под динамичным вакуумом. В емкость добавляли ТГФ (7,33 мл, 0,2М) с последующим добавлением по каплям диметилцинка (2,20 мл, 4,40 ммоль). Емкость герметизировали тефлоновой крышкой и помещали в блок нагревания. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 75 °С в течение 1 ч. Емкость удаляли из блока нагревания, и охлаждали до к.т. Реакционную смесь осторожно гасили, добавляя по каплям нас. водн. раствор NH_4Cl . Раствор переносили в делительную лейку с ДХМ. Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали 3 порциями ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали 1 порцией насыщенного солевого раствора, сушили (MgSO_4), фильтровали, и концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали, применяя флеш-колоночную хроматографию (12 г SiO_2 , Isco, от 100% Гептана до 100% EtOAc , 9 мл фракции), получая (356 мг) светло-оранжевое твердое вещество. Выделенное вещество вновь подвергали флеш-колоночной хроматографии (12 г SiO_2 , Isco, от 100% Гептана до 10% MeOH/EtOAc , 9 мл фракции), получая названное соединение OOOO-4 (310 мг, 79%) в виде белого твердого вещества. Выде-

ленное твердое вещество использовали на следующей стадии с ~80% чистотой на основе ^1H ЯМР анализа. ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}] = 268$ наблюдался.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,43 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=7,1$ Гц, 2H), 7,47 - 7,39 (м, 3H), 7,22 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,86 (дд, $J=4,3, 8,6$ Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 3,10 (с, 3H).

Стадия 5. Синтез 5-фтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ола (ОООО-5).

В стальной реактор добавляли ОООО-4 (250 мг, 0,935 ммоль), PtO_2 (42,5 мг, 0,187 ммоль), этанол (15 мл) и уксусную кислоту (0,5 мл). Раствор гидрогенизировали под давлением 45 фунтов на квадратный дюйм газообразного водорода при к.т. в течение 20 ч. Раствор фильтровали через целит, и твердые вещества промывали этанолом. Фильтрат концентрировали в вакууме, получая названное соединение ОООО-5 (178 мг, >95%) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

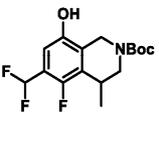
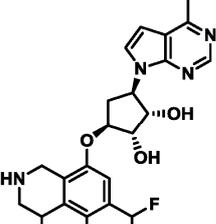
^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.ч. 6,92 - 6,85 (м, 1H), 6,71 - 6,65 (м, 1H), 4,69 (кв, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,51 - 3,37 (м, 2H), 3,06 - 2,84 (м, 2H), 1,62 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

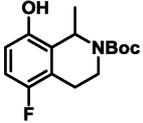
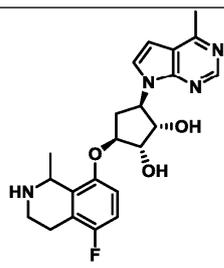
Стадия 6. Синтез трет-бутил 5-фтор-8-гидрокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (ТР-49).

В круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой, и содержащую ОООО-5 (130 мг, 0,717 ммоль), добавляли метанол (10 мл, 0,07M), $(\text{Boc})_2\text{O}$ (157 мг, 0,717 ммоль), и триметиламин (145 мг, 1,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2,5 ч. Раствор концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали, применяя флеш-колоночную хроматографию (20 г SiO_2 , Isco, 25% EtOAc /петролейный эфир), получая названное соединение ТР-49 (158 мг, 78%) в виде белого твердого вещества.

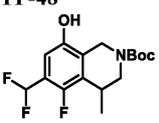
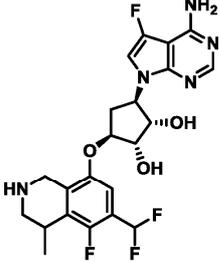
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.ч. 6,81 - 6,69 (м, 1H), 6,55 (дд, $J=4,4, 8,7$ Гц, 1H), 5,54 - 5,20 (м, 1H), 4,32 - 4,03 (м, 1H), 3,36-3,07 (м, 1H), 2,86 - 2,66 (м, 2H), 1,51 (с, 9H), 1,43 (д, $J=6,6$ Гц, 3H).

Примеры 211-214 получали способом, аналогичным примерам 182 и 183 (схема YYY), исходя из соответствующего рацемического тетрагидроизохинолина на стадии 1 и разделяя диастереомеры перед конечным снятием защиты.

<p>Примеры 211 и 212: ТР-48</p> 		<p>463 наблюдался [M+H]</p>	<p>(1S,2S,3S,5R)-3-((6-(дифторметил)-5-фтор-4-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

			<p>Пример 211 (Изомер 1) - ¹H ЯМР (400 МГц, ДЕЙТЕРИЯ ОКСИД) δ м.ч. 8,83 (с, 1H), 7,80 (ш с, 1H), 7,14 - 6,80 (м, 3H), 5,32 (кв, J=9,0 Гц, 1H), 4,78 (ш с, 2H), 4,48 - 4,37 (м, 1H), 4,32 - 4,18 (м, 2H), 3,50 - 3,32 (м, 3H), 3,10 - 2,98 (м, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,24 - 2,13 (м, 1H), 1,33 (д, J=6,8 Гц, 3H).</p> <p>Пример 212 (Изомер 2) - ¹H ЯМР (400 МГц, ДЕЙТЕРИЯ ОКСИД) δ м.ч. 8,83 (с, 1H), 7,80 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,14 - 6,77 (м, 3H), 5,32 (кв, J=9,1 Гц, 1H), 4,80 - 4,78 (м, 1H), 4,64 (ш дд, J=5,0, 8,9 Гц, 1H), 4,47 - 4,35 (м, 1H), 4,30 - 4,20 (м, 2H), 3,51 - 3,30 (м, 3H), 3,09 - 2,95 (м, 1H), 2,88 (с, 3H), 2,26 - 2,10 (м, 1H), 1,32 (д, J=6,8 Гц, 3H).</p>
<p>Примеры 213 и 214: ГР-49 </p>		413 наблюдается [M+H]	<p>(1S,2S,3S,5R)-3-((5-фтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-н-8-ил)окси)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол</p> <p>Пример 213 (Изомер 1) - ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.ч. 9,04 (с, 1H), 8,03 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,23 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,14 - 6,96 (м, 2H), 5,39 (кв, J=9,1 Гц, 1H), 4,79 (ш дд, J=4,9, 9,3 Гц, 3H),</p>
			<p>4,27 (ш д, J=4,2 Гц, 1H), 3,67 - 3,48 (м, 2H), 3,19 - 2,95 (м, 6H), 2,29 (ш т, J=10,1 Гц, 1H), 1,75 (д, J=6,5 Гц, 3H).</p> <p>Пример 214 (Изомер 2) - ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.ч. 9,03 (с, 1H), 8,08 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,25 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,14 - 7,01 (м, 2H), 5,37 (кв, J=9,2 Гц, 1H), 4,82 - 4,73 (м, 3H), 4,22 (ш д, J=4,5 Гц, 1H), 3,63 - 3,54 (м, 2H), 3,20 - 2,99 (м, 6H), 2,38 (ддд, J=3,9, 9,7, 13,8 Гц, 1H), 1,75 (д, J=6,6 Гц, 3H).</p>

Примеры 215 и 216 получали способом, аналогичным примерам 182 и 183 (схема YYU), исходя из соответствующего рацемического тетрагидроизохинолина на стадии 1 осуществляя аминолиз способом, аналогичным стадии 4 (схема NN), и разделяя диастереомеры перед конечным снятием защиты.

<p>Примеры 215 и 216: TR-48</p> 		<p>482 наблюдался [M+H]</p>	<p>(1S,2S,3R,5S)-3-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((6-(дифторметил)-5-фтор-4-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)циклопентан-1,2-диол</p> <p>Пример 215 (Изомер 1) - ¹H ЯМР (400 МГц, ДЕЙТЕРИЯ ОКСИД) δ м.ч. 8,24 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,21 - 6,88 (м, 2H), 5,36 - 5,21 (м, 1H), 4,87 (ш д, J=1,8 Гц, 1H), 4,57 (ш дд, J=5,1, 8,7 Гц, 1H), 4,51 - 4,42 (м, 1H), 4,36 - 4,23 (м, 2H), 3,58 - 3,43 (м, 3H),</p>
			<p>3,14 - 2,99 (м, 1H), 2,17 - 2,06 (м, 1H), 1,41 (д, J=6,5 Гц, 3H).</p> <p>Пример 216 (Изомер 2) - ¹H ЯМР (400 МГц, ДЕЙТЕРИЯ ОКСИД) δ м.ч. 8,22 (с, 1H), 7,28 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,21 - 6,85 (м, 2H), 5,30 - 5,16 (м, 1H), 4,86 (ш д, J=1,5 Гц, 1H), 4,56 (дд, J=5,0, 9,0 Гц, 1H), 4,46 (ш д, J=16,8 Гц, 1H), 4,37 - 4,20 (м, 2H), 3,61 - 3,41 (м, 3H), 3,02 (ддд, J=7,5, 9,2, 14,9 Гц, 1H), 2,18 - 2,02 (м, 1H), 1,53 - 1,34 (м, 3H).</p>

Биологические примеры

Способы биохимического анализа.

Соединения растворяли в ДМСО и серийно разбавляли, используя 3-разовые разбавления, в 100% ДМСО при концентрации в 50 раз большей, чем желаемая концентрация анализа. После разбавления 1 мкл добавляли в пустой 96-луночный планшет для микротитрования. Протеиновый комплекс PRMT5/MEP50 смешивали с пептидом H4 (1-21) ((SGRGKGGKGLGKGGAKRHRKV)) в буфере для анализа PRMT5 (50 мМ Трис, pH 8,5, 50 мМ NaCl, 5 мМ MgCl₂, 1 мМ ЕДТО, 1 мМ ТСЕР) и добавляли 44 мкл в планшет для микротитрования, содержащий соединение. S-аденозил-L-метионин (SAM) получают комбинацией ³H меченого SAM с немеченым SAM в буфере для анализа PRMT5 таким образом, что конечная концентрация SAM составляла 10 мкМ, и удельная активность составляла 0,2 мКи/мкл. Реакционную смесь инициировали добавлением 5 мкл исходного SAM в планшет для микротитрования. Окончательные условия реакции составляли 10 нМ комплекса PRMT5/MEP50, 200 нМ пептида и 1 мкМ SAM. После 25-минутного инкубирования при комнатной температуре, реакцию останавливали добавлением 100 мкл 20% ТСА. Продукт 3H-пептида фиксировали, используя 96-луночный планшет для фильтрации (MSIPN4B, Millipore) и промывали 5 раз буфером PBS. Сцинтилляционную жидкость (100 мкл) добавляли в высушенный планшет для фильтрации, и считали в жидкостном сцинтилляционном счетчике. Значения IC₅₀ определяли путем приближения данных к стандартному уравнению 4-параметрического ответа на дозу, используя собственное программное обеспечение Pfizer.

Результаты биохимического анализа для примеров приведены в табл. 1, показаны в качестве значения IC₅₀ в мкМ.

Таблица 1

Ингибирование фермента PRMT5

Пример	PRMT5 IC50 (мкМ)						
1	0,510	56	0,002	111	0,028	166	0,003
2	8,382	57	0,048	112	0,004	167	
3	0,032	58	0,289	113	0,001	168	
4	0,681	59	5,743	114	0,004	169	0,037
5	0,025	60	>200	115	0,147	170	0,001
6	0,423	61	2,124	116	0,257	171	0,014
7	0,120	62	0,025	117	0,005	172	1,285
8	3,389	63	1,057	118	0,002	173	0,003
9	0,060	64	>200	119	0,001	174	
10	0,941	65	>200	120	0,001	175	0,005
11	0,020	66	0,004	121	0,001	176	0,002
12	0,478	67	>200	122	0,003	177	0,004
13	0,016	68	>200	123	0,002	178	0,002
14	0,719	69	>200	124	0,002	179	0,001
15	>200	70	13,56	125	0,001	180	0,003
16	>200	71	0,069	126	0,001	181	0,001
17	2,767	72	0,022	127	0,009	182	0,002
18	3,701	73	6,885	128	0,001	183	0,001
19	0,064	74	63,29	129	0,001	184	0,001
20	17,09	75	37,85	130	0,001	185	0,006
21	0,217	76	143,59	131	0,001	186	0,012
22	0,003	77	0,065	132	0,002	187	0,971
23	0,572	78	0,001	133	0,001	188	0,004
24	0,071	79	0,083	134	0,001	189	0,604
25	0,056	80	0,130	135	10,22	190	0,001
26	0,704	81	1,666	136	11,11	191	0,001
27	0,449	82	0,991	137	0,123	192	0,055
28	5,769	83	0,020	138	0,002	193	0,180
29	>200	84	0,002	139	0,001	194	0,001
30	>200	85	0,002	140	0,017	195	0,001
31	0,466	86	0,004	141	3,931	196	0,001
32	15,69	87	0,002	142	0,011	197	0,001
33	3,580	88	0,001	143	0,006	198	0,001
34	59,47	89	0,001	144	0,077	199	0,091
35	0,150	90	0,002	145	0,011	200	0,001
36	2,697	91	0,001	146	0,027	201	0,310
37	0,266	92	0,001	147	0,024	202	0,001
38	15,71	93	0,001	148	0,002	203	0,001
39	0,114	94	0,001	149	0,069	204	0,002
40	2,045	95	0,006	150	0,071	205	0,001
41	0,046	96	0,019	151	0,078	206	0,002
42	1,387	97	0,065	152	0,008	207	0,024
43	0,879	98	0,011	153	0,005	208	0,008
44	16,97	99	0,002	154	0,001	209	0,005
45		100	0,001	155	0,002	210	0,001
46	0,297	101	0,001	156	0,107	211	0,001
47	29,47	102	0,001	157	0,004	212	0,001
48	0,005	103	0,001	158	>200	213	0,001
49	0,105	104	0,001	159	0,005	214	0,008
50	18,89	105	0,001	160	0,009	215	0,001
51	0,676	106	0,002	161	0,201	216	0,001
52	0,906	107	0,001	162	0,042		
53	0,006	108	0,001	163	>200		
54	0,126	109	0,001	164	0,004		
55	0,002	110	0,008	165	0,002		

A549 пролиферативный анализ.

Клетки аденокарциномы легкого (American Type Culture Collection) выдерживали в среде для роста DMEM (Life Technologies), дополненной 10% об./об. инактивированной нагреванием фетальной бычьей

сывороткой (Sigma) и культивировали при 37°C, 5% CO₂. Экспоненциально растущие клетки A549 высевали в 96-луночные черные планшеты обработанные тканевой культурой (Corning) с плотностью 2500 клеток/мл объемом 100 мкл культуральной среды и давали прикрепиться в течение ночи при 37°C, 5% CO₂. На следующий день, планшеты соединений получали, используя девяти-точечное 3,3-разовое разбавление в ДМСО с высокой концентрацией 10 мМ. Соединения дополнительно разбавляли в культуральной среде, и 11 мкл добавляли в клетки (конечная высокая концентрация анализа составляла 10 мкМ, и ДМСО составляла 0,2%). Клетки инкубировали с соединением при 37°C, 5%CO₂ в течение 7 дней с заменой среды и соединения на 4-й день. Выживаемость клеток анализировали на 7-й день, добавляя 100 мкл реагента Cell Titer Glo (Promega) в планшет для измерения количества АТФ, присутствующего в клетках. Люминесценцию считывали, используя ридер Envision 2104 Multilabel Reader (Perkin Elmer). 50% ингибирующей концентрации (IC₅₀) определяли с использованием 4-параметрической модели приближения нормализованного к ответу на дозу контроля ДМСО.

Результаты A549 пролиферативного анализа для примеров приведены в табл. 2, показаны в качестве значения IC₅₀ в мкМ.

Таблица 2

A549 клеточная пролиферация IC₅₀

Пример	A549 Клетка IC50 (мкМ)	Пример	A549 Клетка IC50 (мкМ)	Пример	A549 Клетка IC50 (мкМ)	Пример	A549 Клетка IC50 (мкМ)
3	1,098	100	0,185	138	1,477	195	0,022
5	0,932	101	0,112	139	0,637	196	0,003
11	1,394	102	0,192	140	2,380	197	3,461
13	0,971	103	0,201	143	1,402	198	3,822
19	1,072	104	0,460	146	7,069	200	0,140
22	0,135	105	0,383	148	4,883	202	1,765
25	1,673	106	3,847	154	0,002	203	0,677
48	0,192	107	0,991	159	5,199	204	0,720
53	0,227	108	0,163	160	0,405	205	0,248
55	3,168	109	0,067	164	3,859	206	6,548
56	0,378	114	3,940	165	0,766	207	1,479
66	6,813	117	7,141	166	0,039	210	1,546
77	1,123	118	4,840	169	0,743	211	0,014
78	1,615	119	0,556	173	3,572	212	0,002
84	0,500	120	0,442	175	3,229	213	1,198
85	0,920	121	0,938	176	1,563	214	1,081
86	1,840	122	4,478	177	2,374	215	0,001
87	0,296	123	0,452	178	4,057	216	0,006
88	0,545	124	3,828	180	0,159		
89	0,195	125	0,637	181	1,140		
90	0,948	126	0,498	182	2,180		
91	0,119	128	0,597	183	0,136		
92	0,312	129	1,045	184	1,398		
93	0,140	130	0,983	186	9,533		
94	0,115	131	0,482	188	6,473		
95	8,130	132	2,751	190	0,007		
98	1,494	133	0,443	191	7,017		
99	0,728	134	0,640	194	0,111		

Молекулярная биология.

Генное кодирование полной длины PRMT5, открытая рамка считывания (ORF) были непосредственно слиты с Ala2 к MDYKDDDDKGRAT последовательности кодирования Flag tag (SEQ ID: 1) и всю длину немеченый MEP50 (SEQ ID: 2) были кодоном, оптимизированным для экспрессии у млекопитающих и синтезированных GenScript, Piscataway, NJ. Синтезированные гены клонировали в экспрессионный вектор клеток насекомых pFASTBac Dual (Life Technologies), используя стандартные процедуры клонирования на основе ферментов рестрикции. В конечном конструкте PRMT5 ORF находился под контролем полиэдринового промотора (polH) тогда как MEP50 ORF находился под контролем промотора p10. Кроме того, MEP50 (SEQ ID: 2) субклонировали в вектор pFASTBac1, используя стандартные процедуры клонирования на основе ферментов рестрикции.

Экспрессия протеина.

Вирусы генерировали с помощью стандартных протоколов генерации вирусов Bac-to-Bac (Life Technologies) и амплифицировали к высокотитрованным пассажным двум (P2) исходным растворам. Сверхэкспрессию протеина проводили в экспоненциально растущих Sf21 клетках, инфицированного при 2x10⁶ с P2 вирусного исходного раствора при MOI = 1 PRMT5-Mep50 вируса двойного конструкта и ви-

руса Мер50 конструктора при соотношении 1:1. Протокол со-экспрессирования использовали для добавления дополнительного Мер50 для формирования гетеродимера FlagPRMT5-Мер50. Клетки собирали через 72 часа после инфицирования центрифугированием и замороженные пеллеты сохраняли при -80°C.

Очистка протеина.

Комплекс FlagPRMT5-Мер50 очищали от клеточного лизата, используя аффинную хроматографию Flag. Клетку лизировали в 50 мМ Трис 7,5, 200 мМ NaCl, 10% глицерина, 0,25 мМ ТСЕР, дополненным коктейлем ингибитора протеазы, не содержащим ЭДТУ (Roche). 1,5 мл лизисного буфер добавляли на 1 г замороженной пеллеты. Очищенный лизат получали путем центрифугирования клеточного лизата при 10000 г в течение 1 ч при 4°C. Для выделения FlagPRMT5-Мер50 в прозрачный лизат добавляли 5 мл Anti-FLAG M2 агарозы (Sigma) в течение 3 ч. После связывания партии в течение 3 ч при 4°C, Flag смолу, связанную с FlagPRMT5-Мер50 промывали 20 объемами колонок (CV) 50 мМ Трис 7,5, 200 мМ NaCl, 10% глицерина, 0,25 мМ ТСЕР с последующим элюированием комплекса FlagPRMT5-Мер50, используя 3 CV 50 мМ Трис 7,5, 200 мМ NaCl, 10% глицерина, 0,25 мМ ТСЕР, дополненным 200 мкг/мл FLAG пептида (DYKDDDDK). FlagPRMT5-Мер50 дополнительно очищали, используя S300 26/600 колонку (GE Healthcare) предварительно уравновешенную 2 CV 25 мМ Трис pH7,5, 150 мМ NaCl, 5% глицерина, 0,5 мМ ТСЕР буфера. Фракции пика, содержащие комплекс FlagPRMT5-Мер50, концентрировали до 1,6 мг/мл, быстро замораживали небольшими аликвотами, используя жидкий азот, и сохраняли при -80°C.

Последовательности

SEQ ID: 1

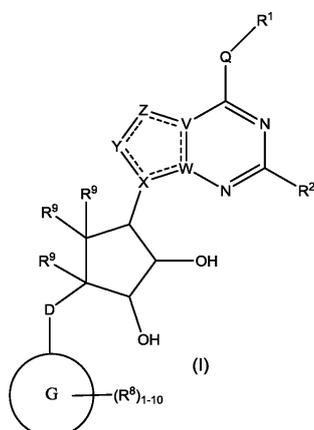
MDYKDDDDKGRATAAMAVGGAGGSRVSSGRDLNCPVEIADTLGAVAKQGFDFLCMP
VFHP
RFKREFIQEPAKNRPGPQTRSDLLSGRDWNTLIVGKLSPWIRPDSKVEKIRRNSEAAMLI
QELNFGAYLGLPAFLPLNQEDNTNLRVLTNHIHTGHHSSMFWMRVPLVAPEDLRDDI
I
ENAPTTHTEEYSGEEKTWMWVHNFRCTCXDYSKRIAVALEIGADLPSNHVIDRWLGEPI
KA
AILPTSIFLTNKKGFPVLSKMHQRLIFRLKLEVQFIITGTNNHSEKEFCSYLQYLEYLS
QNRPPPNAYELFAKGYEDYLSPLQPLMDNLESQTYEVFEKDPKYSQYQQAIYKCLLD
R
VPEEEKDTNVQVLMVLGAGRGPLVNASLRAAKQADRRIKLYAVEKNPNAVVTLENWQ
FEE
WGSQVTVVSSDMREWVAPEKADIIVSELLGSFADNELSPECLDGBODH.
HFLKDDGV SIPGEY
TSFLAPISSSKLYNEVRACREKDRDPEBODH.
FEMPYVVRLHNFHQLSAPQPCFTFSHPNRDP
MIDNNRYCTLEFPVEVNTVLHGFAGYFETVLYQDITLSIRPETHSPGMFSWFPILFPIKQ
PITVREGQTCVRFWRCSNSKKVWYEWAVTAPVCSAIHNPTGRSYTIGL*

SEQ ID: 2

MRKETPPPLVPPAAREWNLPPNAPACMERQLEAARYRSDGALLGASSLSGRCWAGSL
WL
FKDPCAAPNEGFCASAGVQTEAGVADLTWVGERGILVASDSДАБАJIALWELDENETLIV
SKFC
KYEHDDIVSTVSVLSSGTQAVSGSKDICKVWDLBODH. QVVLSSYRAHABODH.
VTCVAASPHKD
SVFLSCSEDNRILLWDTRCPKASQIGCSAPGYLPTSLAWHPQQSEVVFVFGDENGTVSLV
DTKSTCVLSSAVHSQCVTGLVFSHPVFLASLSEDCSLAVLDSSELFRSQAHRDFV
RDATWSPLNHSLLTTVGWDHQVHHVVPTEPLPAPGPASVTE*

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^1 выбирают из группы, состоящей из (C_1-C_8) алкила и $N(R^4)_2$, причем каждый R^4 независимо представляет собой $A-R^{14}$, где A отсутствует, и R^{14} представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород, (C_1-C_8) алкил или $N(R^5)_2$, причем каждый R^5 независимо представляет собой водород;

каждый R^3 независимо выбран из водорода, гидрокси, (C_1-C_8) алкила, или когда D представляет собой $C(R^3)_2$, R^3 является дополнительно выбранным из фтора;

каждый R^9 независимо представляет собой водород;

D представляет собой $C(R^3)_2$ или O ;

G представляет собой фенил или 9-11-членную гетероциклическую кольцевую систему, имеющую от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из азота или кислорода;

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из H , (C_1-C_8) алкила, (C_1-C_8) галогеналкила, гидрокси, (C_1-C_8) алкокси, 5-членного гетероарила, имеющего от 2 до 3 гетероатомов, выбранных из N , O и S , CN , галогена и $CON(R^4)_2$, и где необязательно соединенные два R^8 образуют карбонил;

Q отсутствует;

V представляет собой N или C , если Z присутствует, причем, если V образует двойную связь, V представляет собой углерод, или V представляет собой N или CH и образует двойную связь с W , если Z отсутствует;

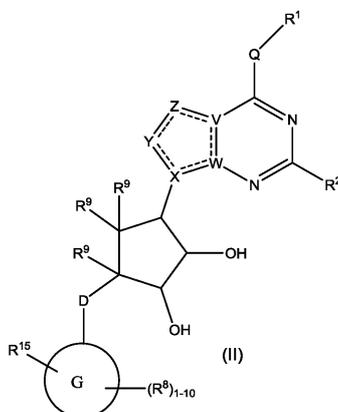
W представляет собой C , в случае, если W образует двойную связь, если W представляет собой углерод;

X представляет собой N , если Y присутствует, в случае, если X образует двойную связь, X представляет собой углерод, или X представляет собой NR^{16} , если Y отсутствует, где R^{16} представляет собой H или метил;

Y отсутствует или представляет собой CR^{10} ;

Z отсутствует или представляет собой CR^{12} , причем каждый R^{12} независимо выбран из водорода, фтора, хлора, брома.

2. Соединение формулы (II)



или его фармацевтически приемлемая соль, в котором

R^1 выбирают из группы, состоящей из (C_1-C_8) алкила и $N(R^4)_2$, причем каждый R^4 независимо представляет собой $A-R^{14}$, где A отсутствует, и R^{14} представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород или (C_1-C_8) алкил;
каждый R^3 независимо выбран из водорода, гидроксид;
D представляет собой $C(R^3)_2$ или O;

G представляет собой фенил;

R^{15} представляет собой гетероалкил, имеющий от 2 до 4 атомов с 1-2 гетероатомами, выбранными из азота и кислорода, связанный с атомом на G, или R^{15} представляет собой гетероалкилен, имеющий от 2 до 6 атомов с 1-2 гетероатомами, выбранными из азота и кислорода, связанный с атомом на G, необязательно замещенный 1-2 R^8 , и связанный с соседним атомом на G;

каждый R^8 выбирают из группы, состоящей из (C_1-C_8) алкила, (C_1-C_8) галогеналкила, гидроксид, (C_1-C_8) алкокси, 5-членного гетероарила, имеющего от 2 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, CN, галогена, и где необязательно два R^8 соединены с образованием карбонила;

причем каждый R^4 независимо представляет собой $A-R^{14}$, где A отсутствует, и R^{14} представляет собой водород;

Q отсутствует;

V представляет собой C, причем, если V образует двойную связь, V представляет собой углерод;

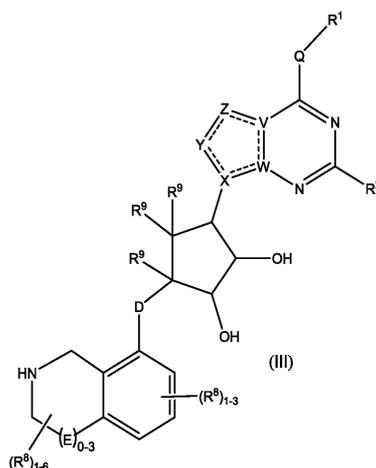
W представляет собой C, причем, если W образует двойную связь, W представляет собой углерод;

X представляет собой N;

Y представляет собой CR^{10} , причем каждый R^{10} независимо выбран из водорода;

Z представляет собой CR^{12} , причем каждый R^{12} независимо выбран из водорода, (C_1-C_8) алкила, фтора, хлора или брома.

3. Соединение формулы (III)



или его фармацевтически приемлемая соль, в котором
каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из (C_1-C_8) алкила и $N(R^4)_2$, причем
каждый R^4 независимо представляет собой $A-R^{14}$, где A отсутствует, и R^{14} представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород или (C_1-C_8) алкил;

каждый R^3 независимо представляет собой водород или гидроксид;

D представляет собой $C(R^3)_2$, O или $S(O)_{1-2}$;

E представляет собой CH_2 , $C(R^1)_2$ или O;

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из H, (C_1-C_8) алкила, (C_1-C_8) галогеналкила, гидроксид, 5-членного гетероарила, имеющего от 2 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, $N(R^4)_2$, CN, и где два R^8 необязательно соединены с образованием карбонила;

причем каждый R^4 независимо представляет собой $A-R^{14}$, где A отсутствует, и R^{14} представляет собой водород;

Q отсутствует;

V представляет собой C, причем, если V образует двойную связь, V представляет собой углерод;

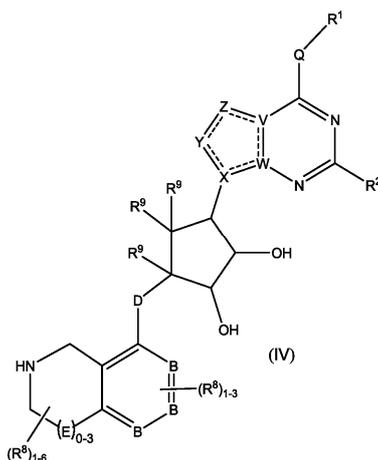
W представляет собой C, причем, если W образует двойную связь, W представляет собой углерод;

X представляет собой N;

Y представляет собой CR^{10} , причем каждый R^{10} независимо выбран из водорода;

Z представляет собой CR^{12} , причем каждый R^{12} независимо выбран из водорода, (C_1-C_8) алкила, фтора, хлора или брома.

4. Соединение формулы (IV)



или его фармацевтически приемлемая соль, в котором каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из (C_1-C_8) алкила и $N(R^4)_2$, причем каждый R^4 независимо представляет собой $A-R^{14}$, где A отсутствует, и R^{14} представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород или (C_1-C_8) алкил;

D представляет собой $C(R^3)_2$, O или $S(O)_{1-2}$;

каждый R^3 независимо представляет собой водород или гидрокси;

V представляет собой N или C ;

E представляет собой CH_2 , $C(R^1)_2$, O ;

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из H , (C_1-C_8) алкила, (C_1-C_8) галогеналкила, гидрокси, (C_1-C_8) алкокси, 5-членного гетероарила, имеющего от 2 до 3 гетероатомов, выбранных из N , O и S , $N(R^4)_2$, CN , и где два R^8 необязательно соединены с образованием карбонила;

причем каждый R^4 независимо представляет собой $A-R^{14}$, где A отсутствует, и R^{14} представляет собой водород;

Q отсутствует;

V представляет собой C , причем, если V образует двойную связь, V представляет собой углерод;

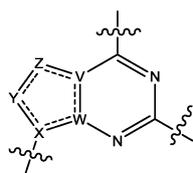
W представляет собой C , причем, если W образует двойную связь, W представляет собой углерод;

X представляет собой N ;

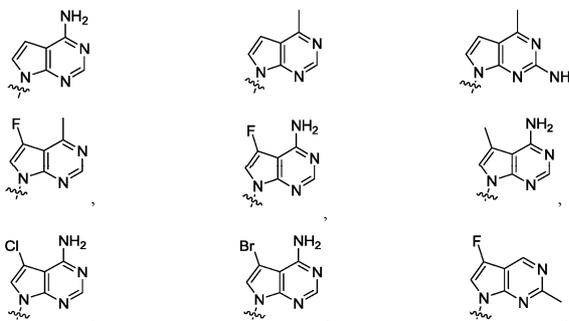
Y представляет собой CR^{10} , причем каждый R^{10} независимо выбран из водорода;

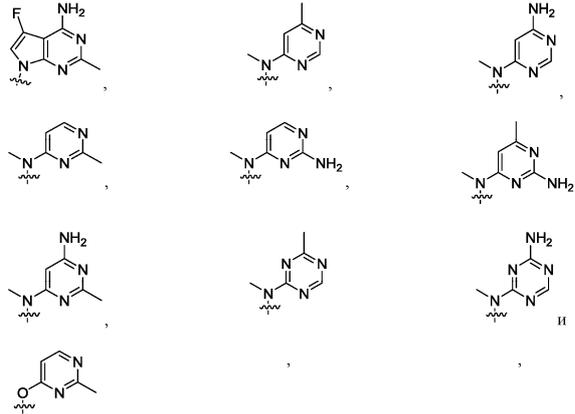
Z представляет собой CR^{12} , причем каждый R^{12} независимо выбран из водорода, (C_1-C_8) алкила, фтора, хлора или брома.

5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по какому-либо одному из пп.1-4, в котором

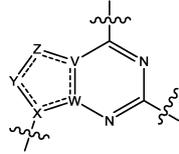


выбран из:

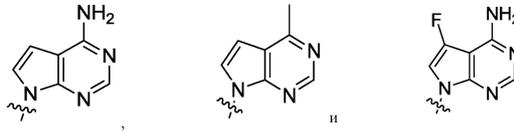




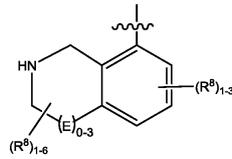
6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.5, в котором



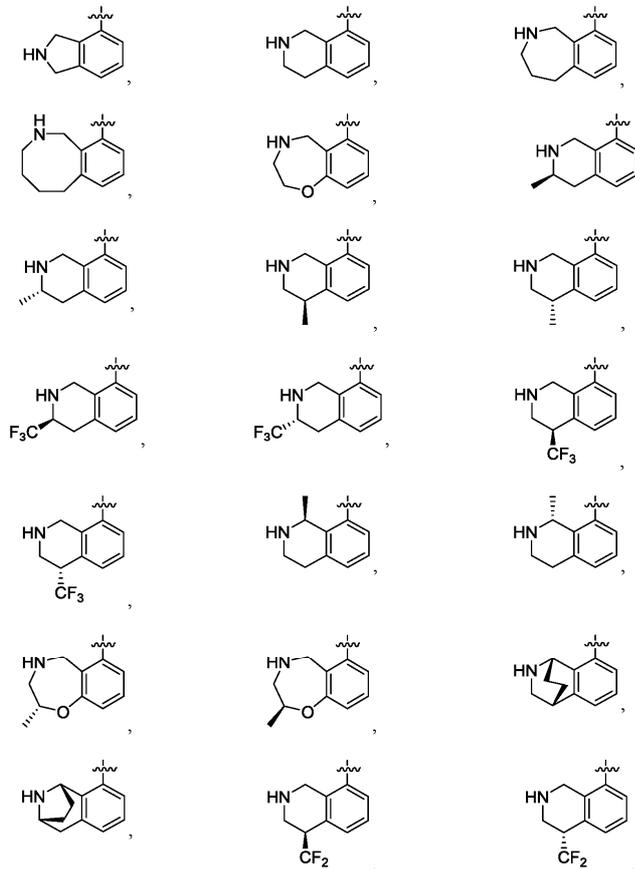
выбран из:

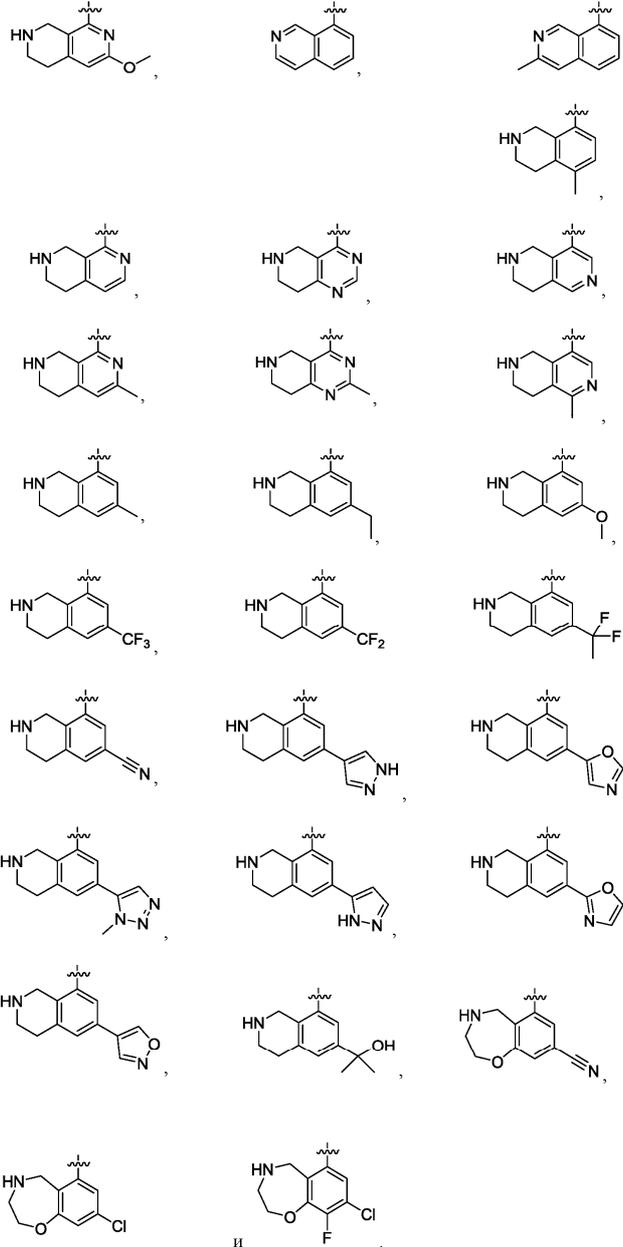


7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.3, в котором

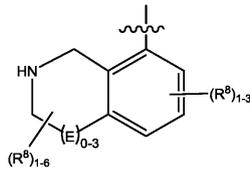


выбран из:

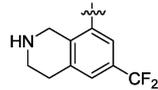




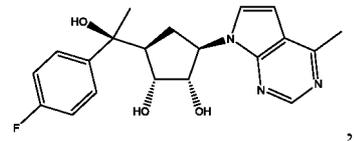
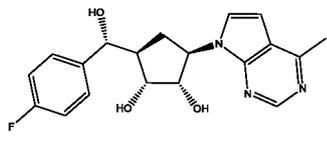
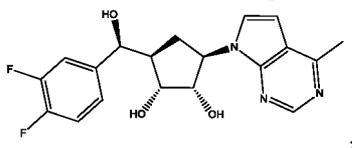
8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.7, в котором



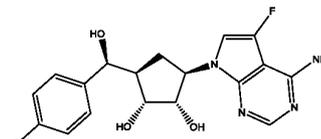
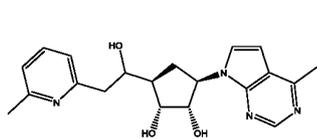
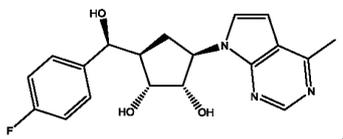
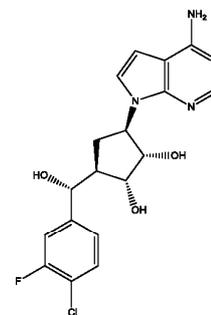
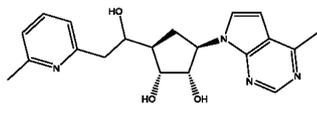
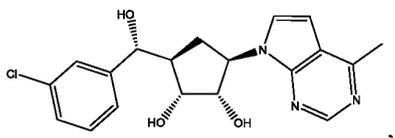
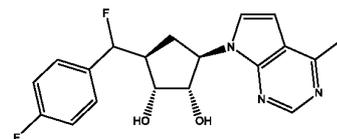
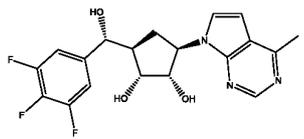
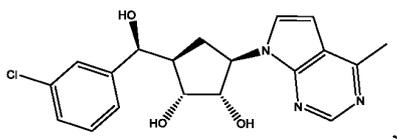
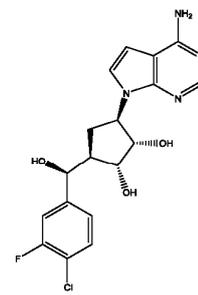
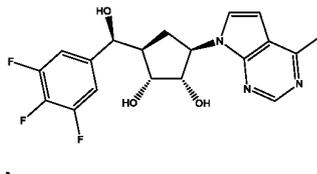
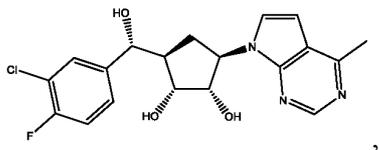
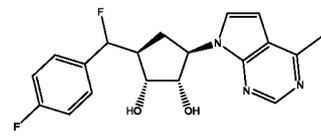
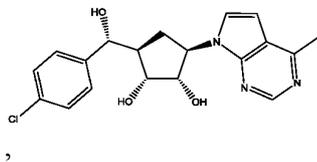
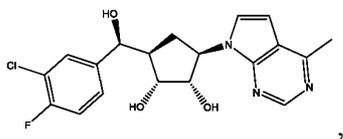
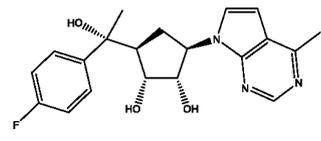
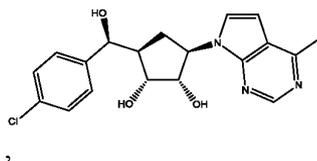
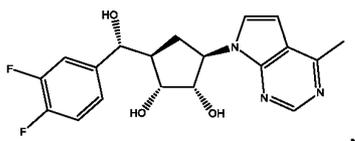
представляет собой



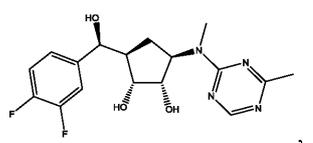
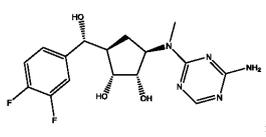
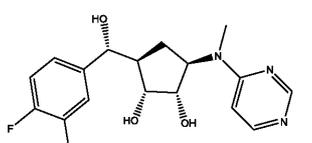
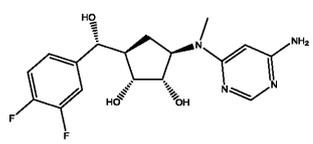
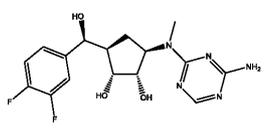
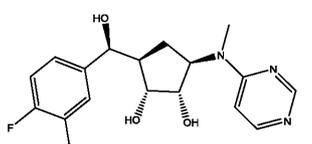
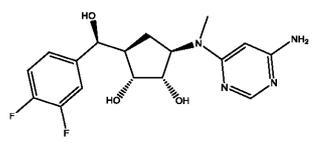
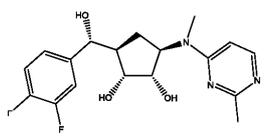
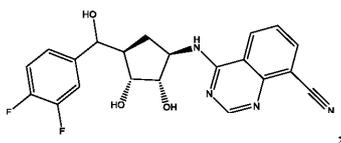
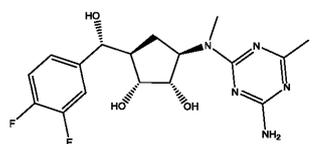
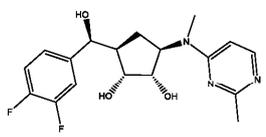
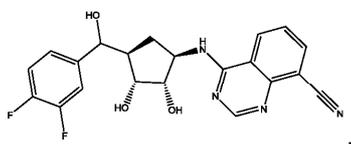
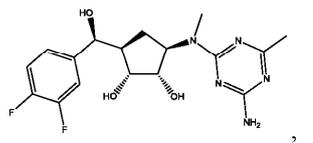
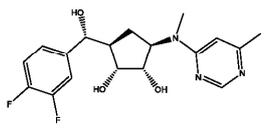
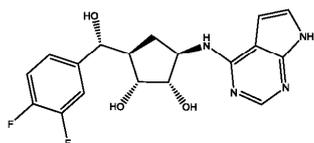
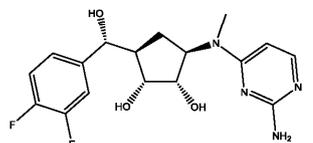
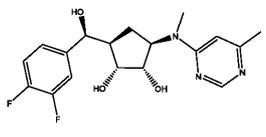
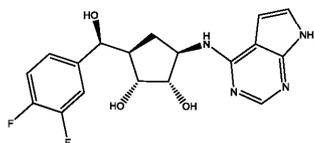
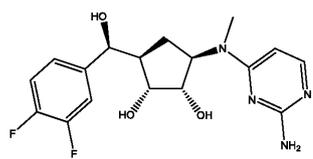
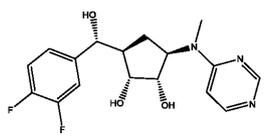
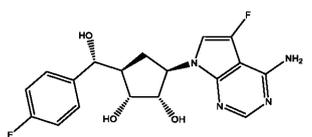
9. Соединение, выбранное из:



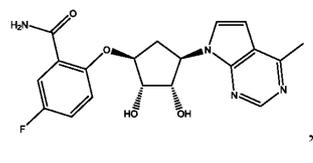
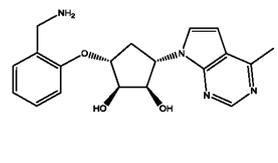
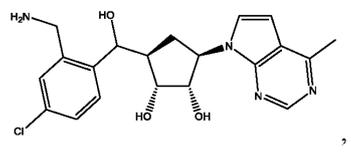
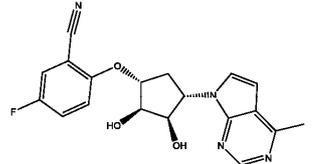
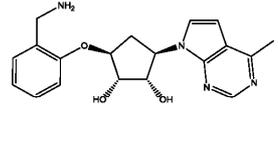
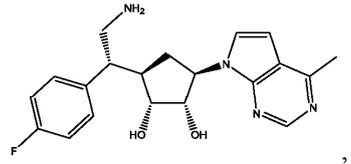
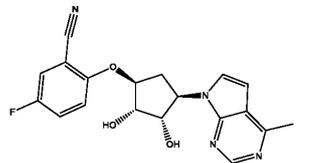
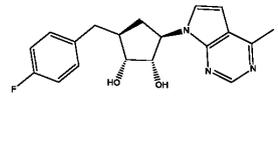
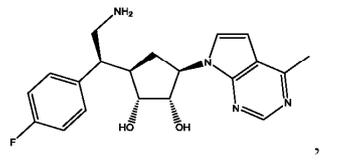
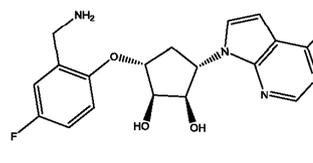
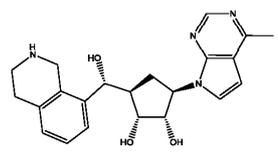
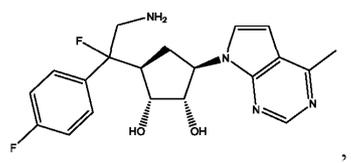
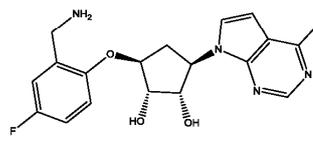
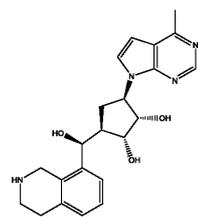
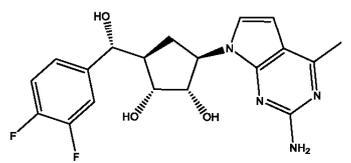
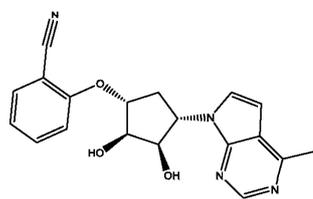
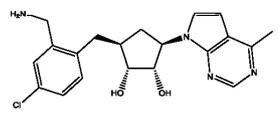
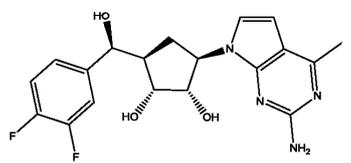
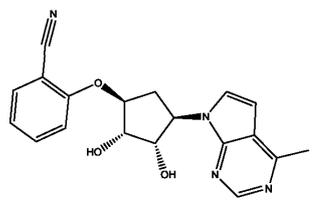
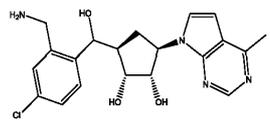
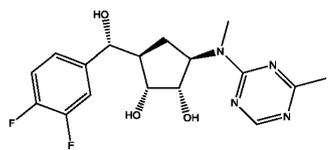
041648

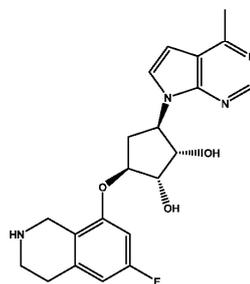
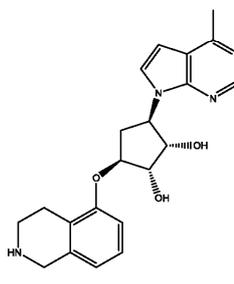
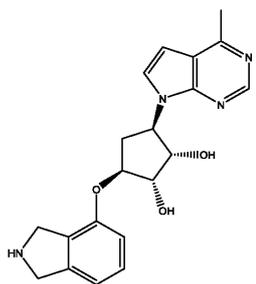
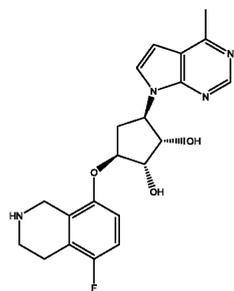
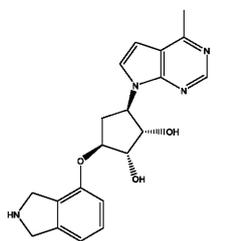
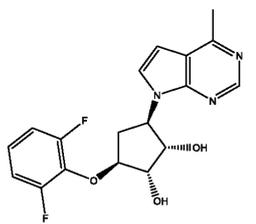
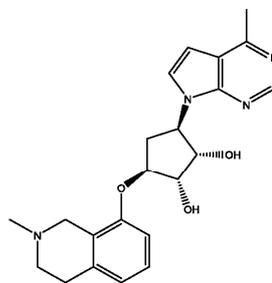
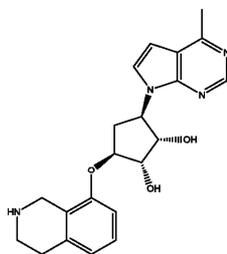
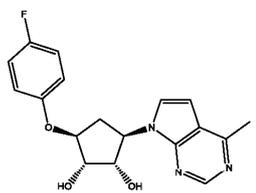
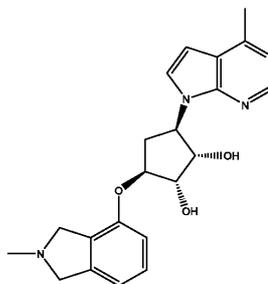
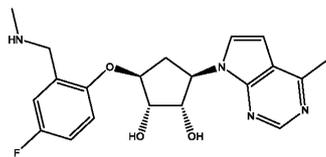
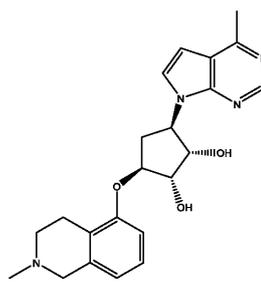
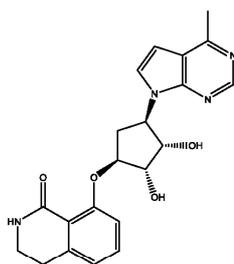
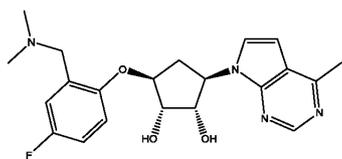


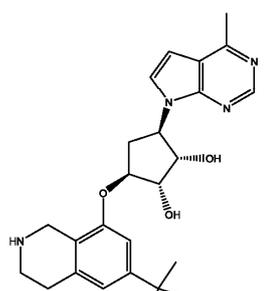
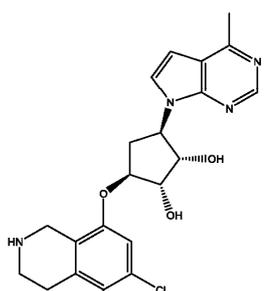
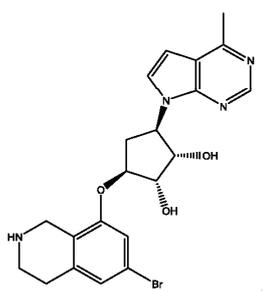
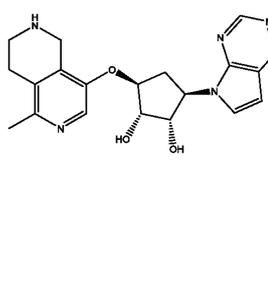
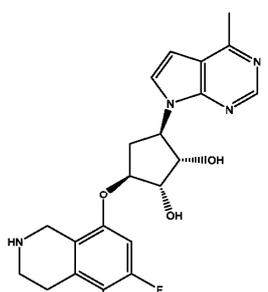
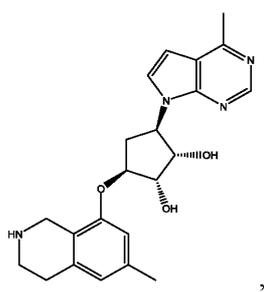
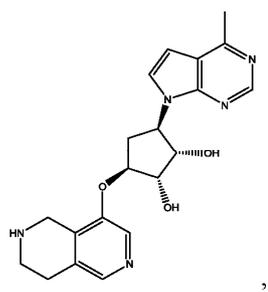
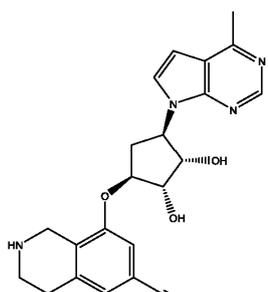
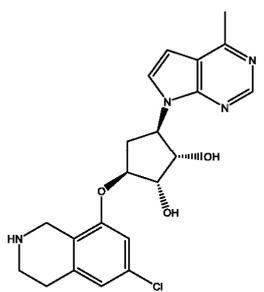
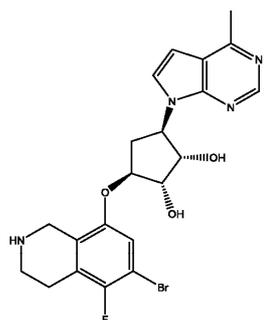
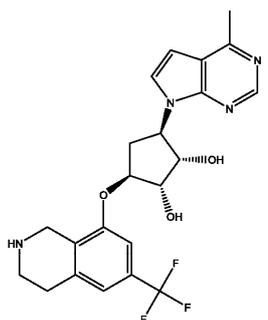
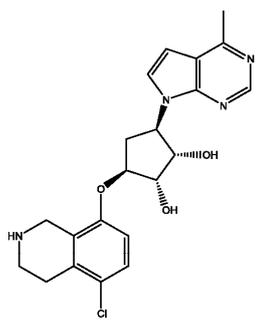
041648

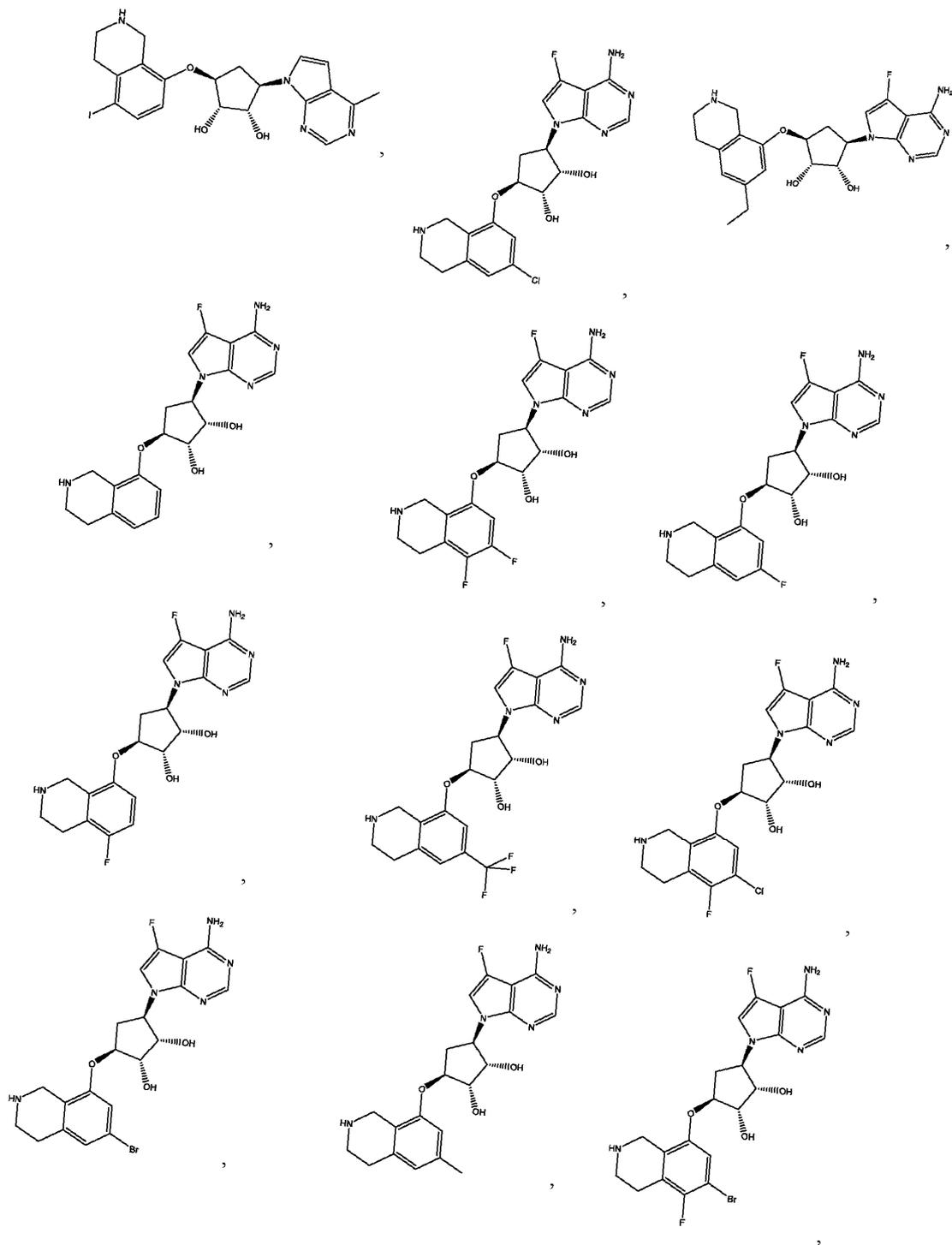


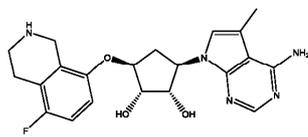
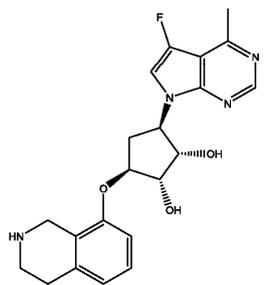
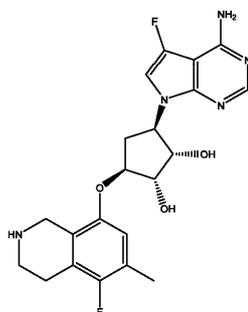
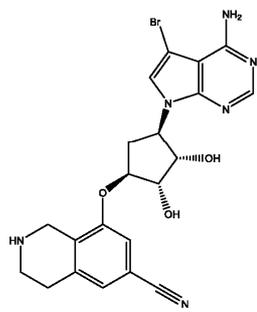
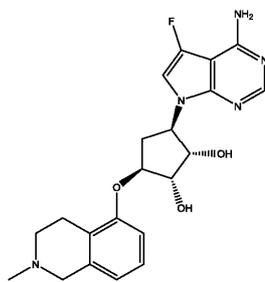
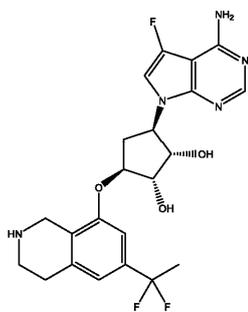
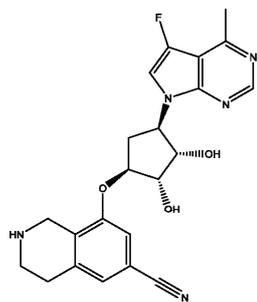
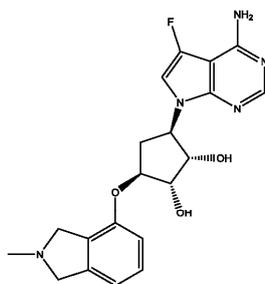
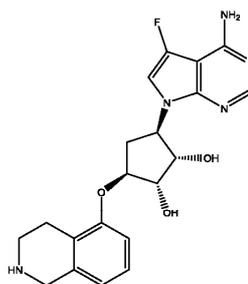
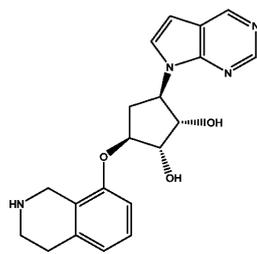
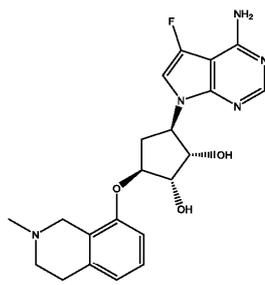
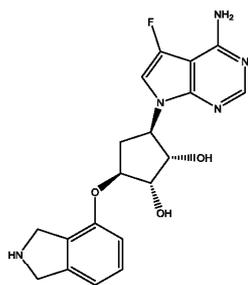
041648



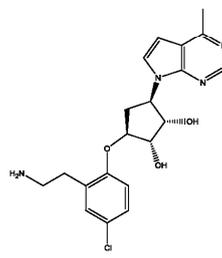
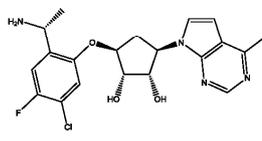
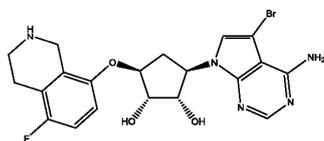
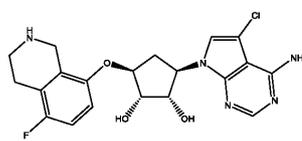
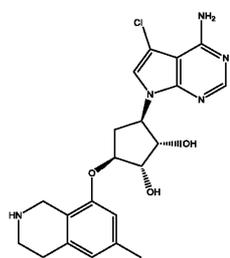
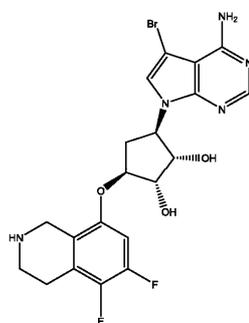
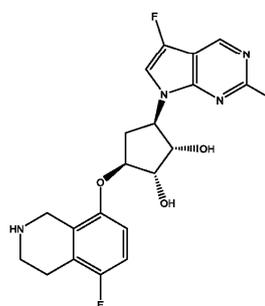
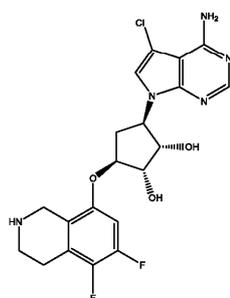
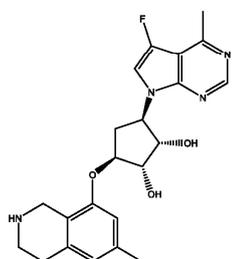
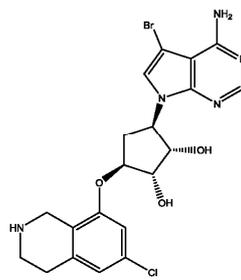
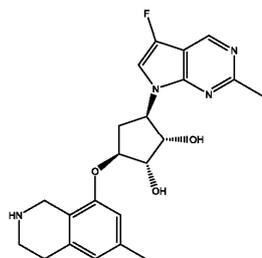
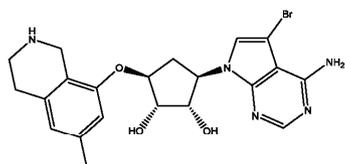
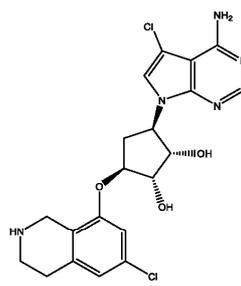
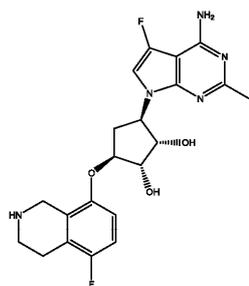
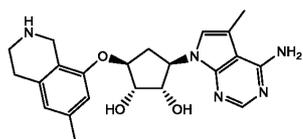


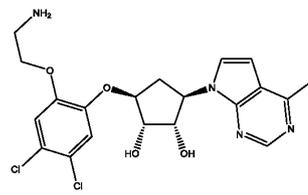
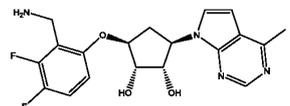
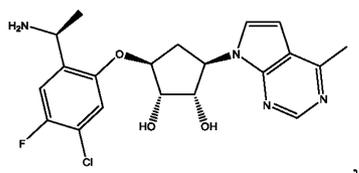
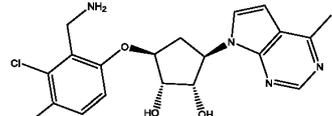
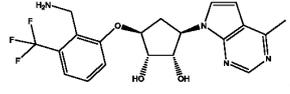
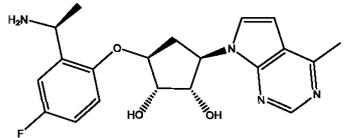
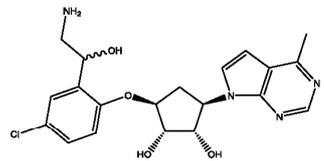
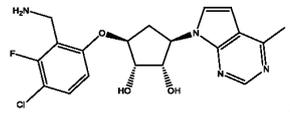
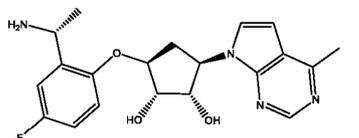
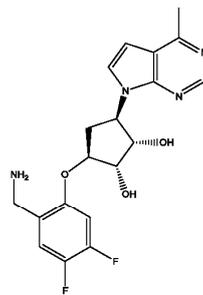
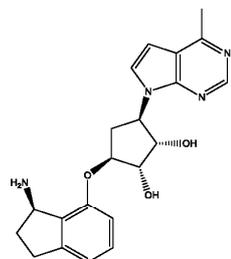
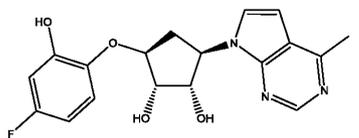
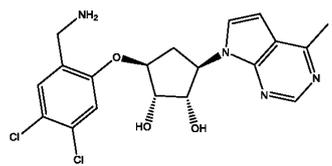
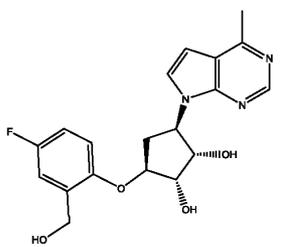


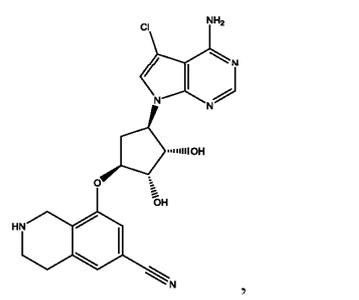
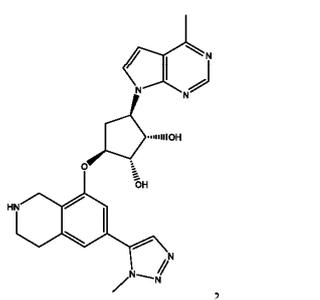
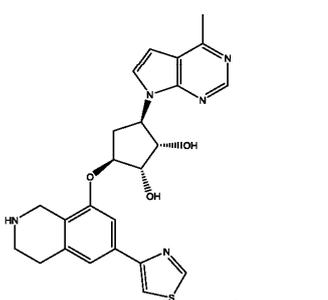
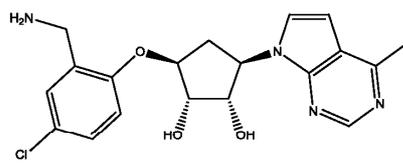
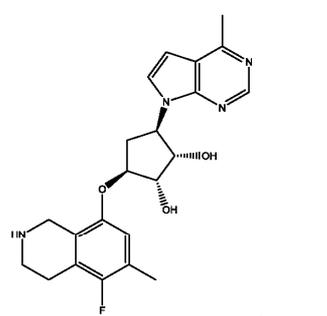
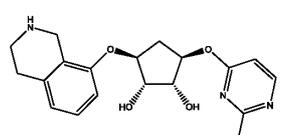
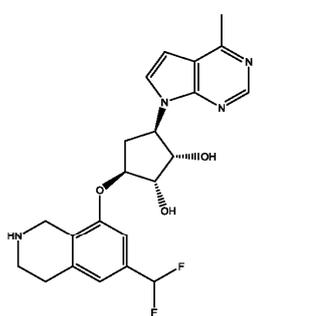
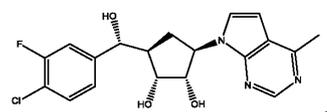
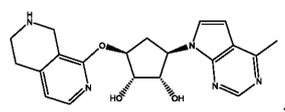
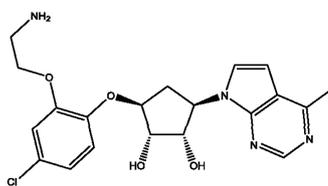
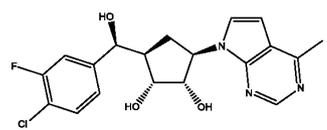
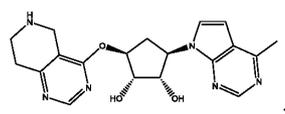
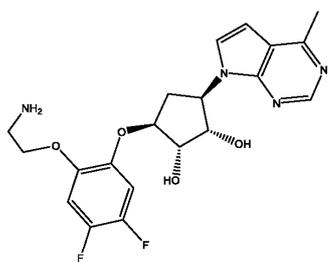




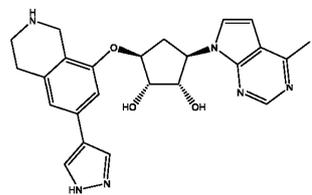
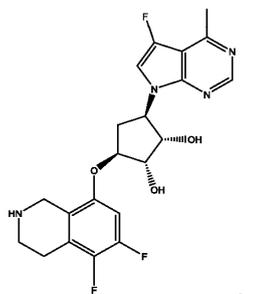
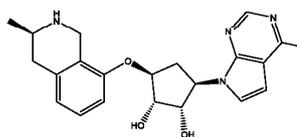
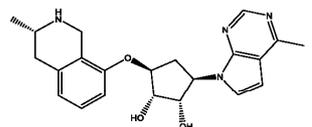
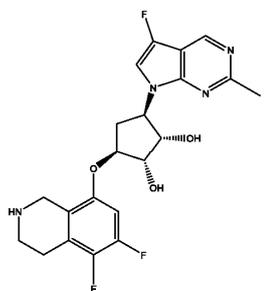
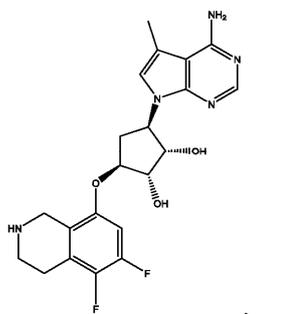
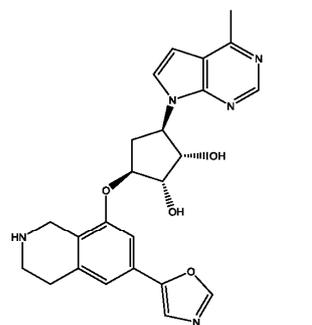
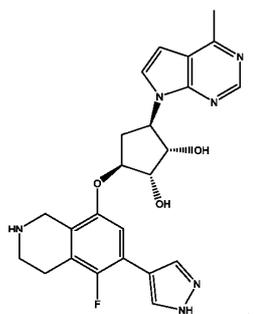
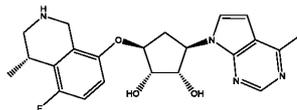
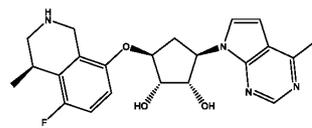
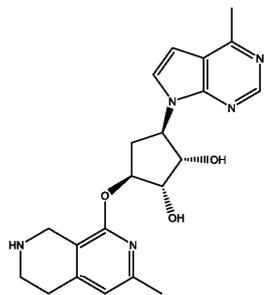
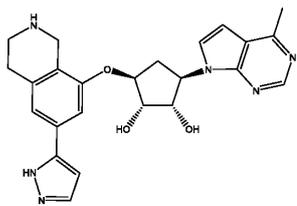
041648

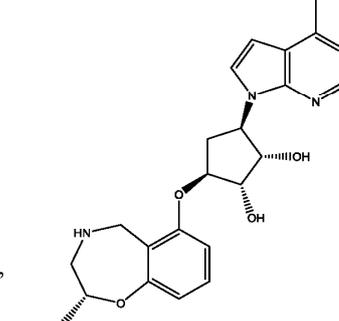
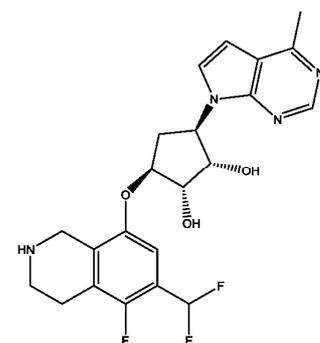
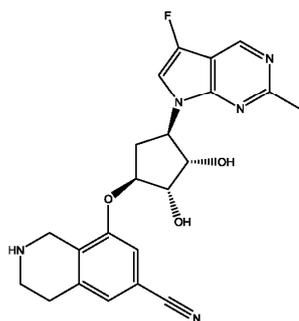
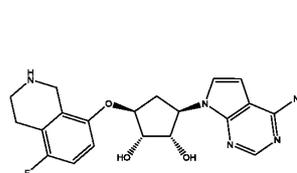
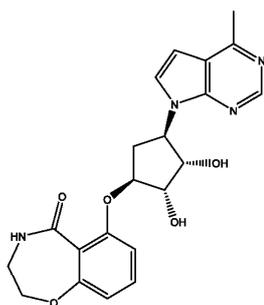
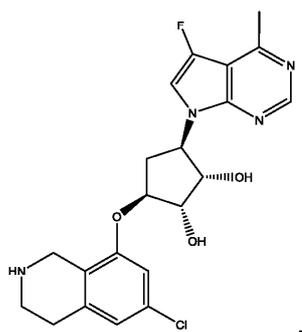
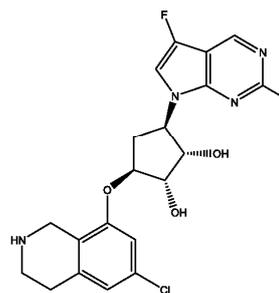
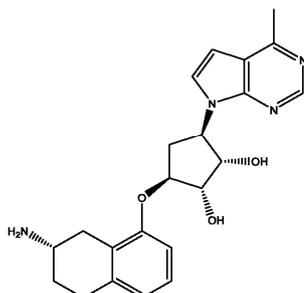
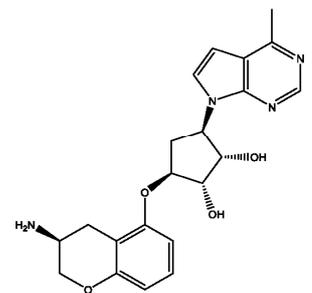
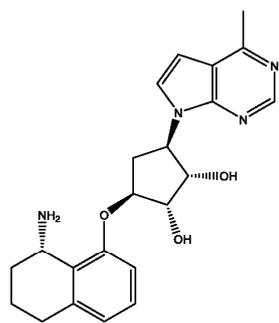
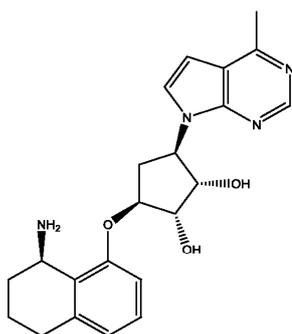
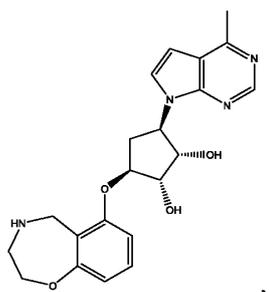


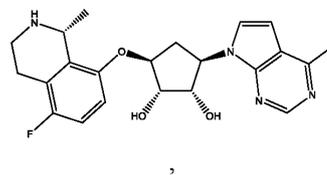
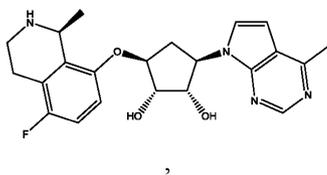
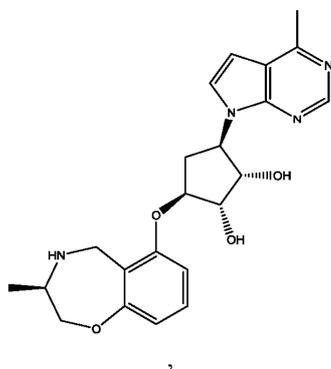
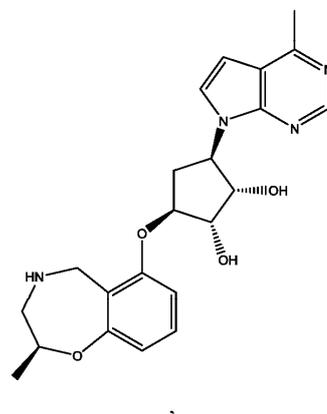
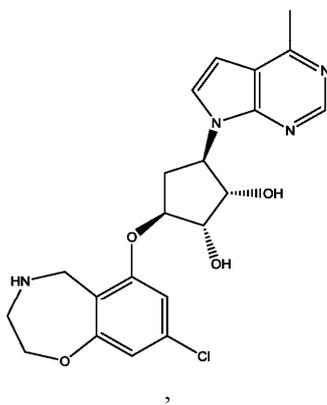
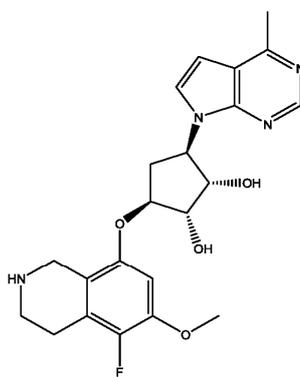
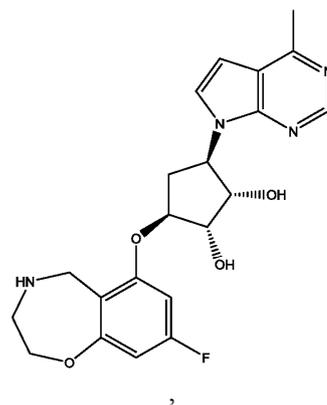
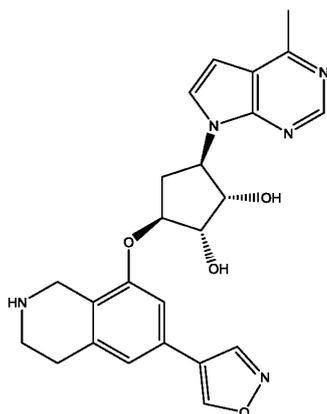
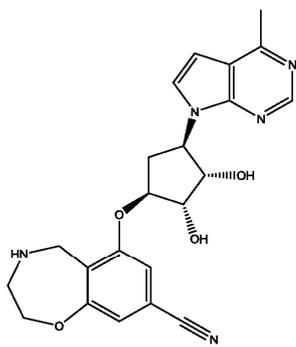


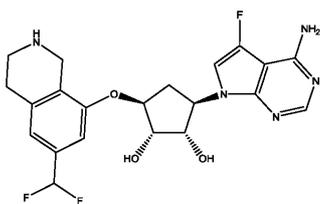


041648

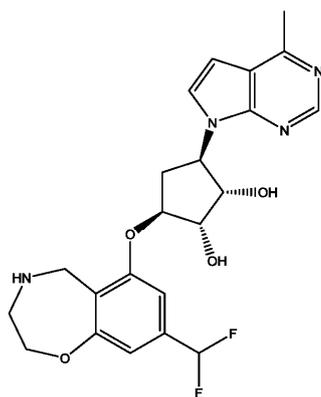




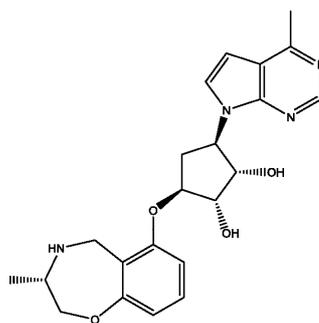




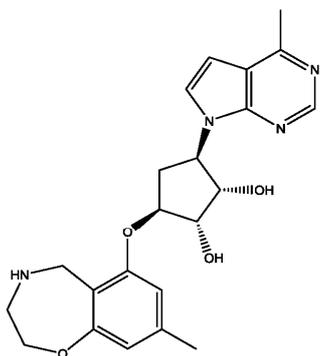
3



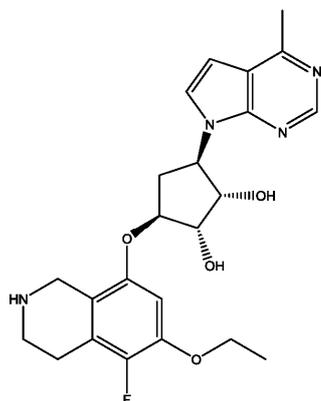
3



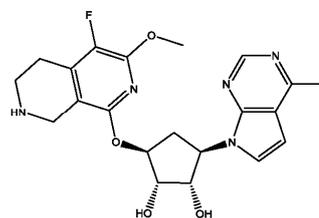
3



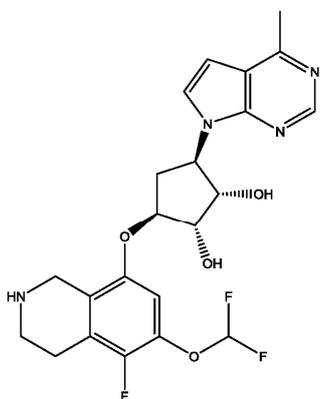
3



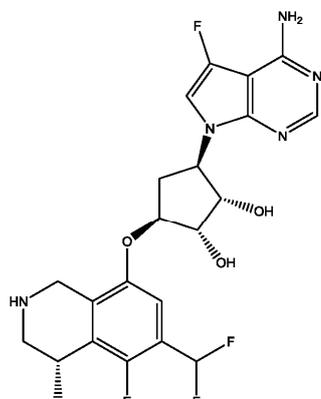
3



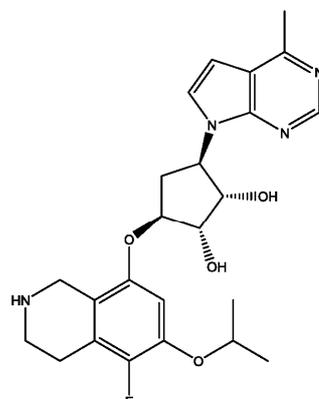
3



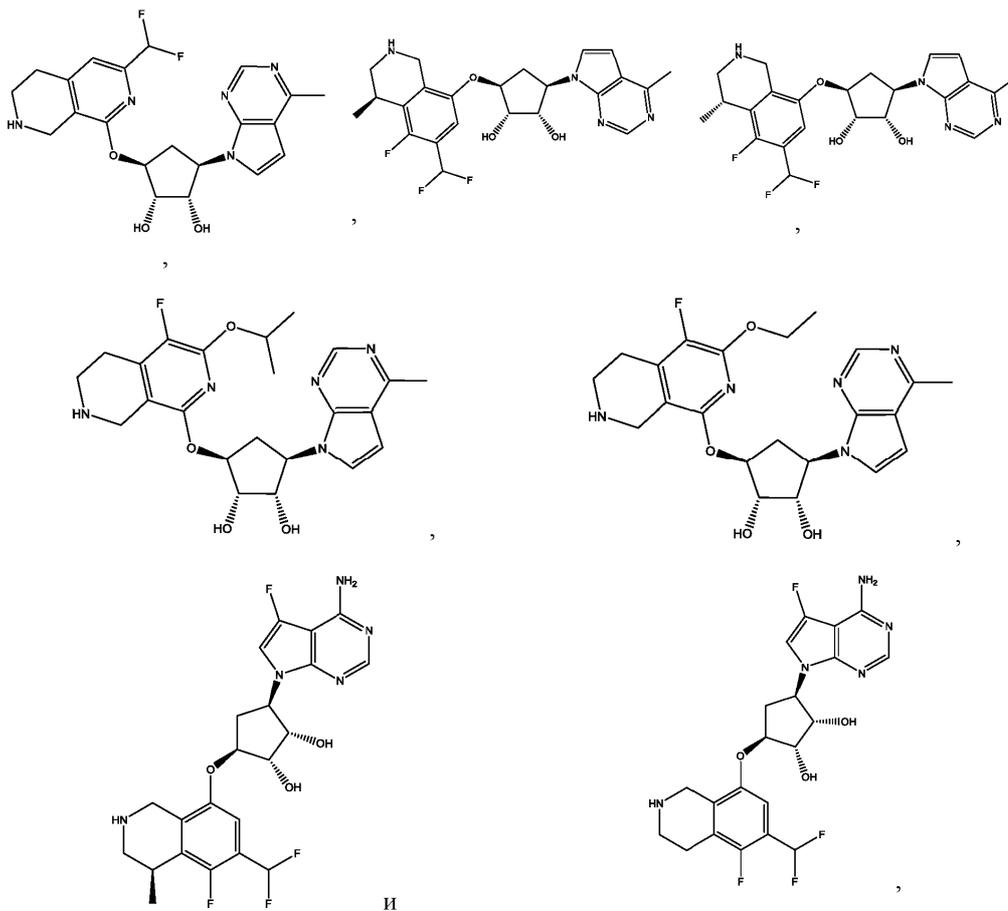
3



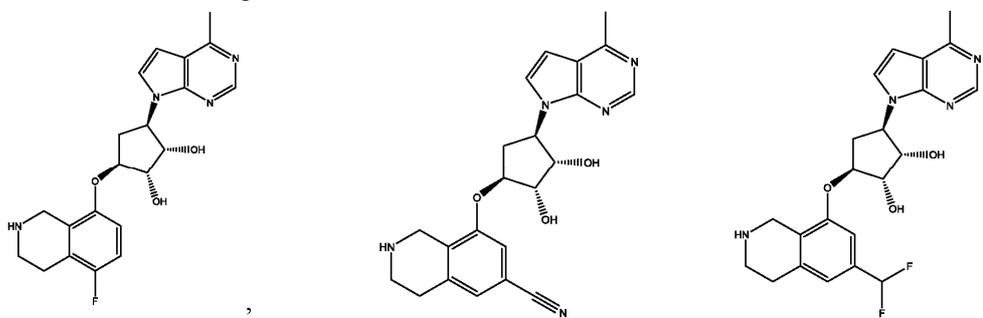
3

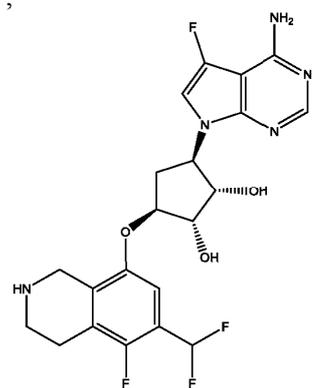
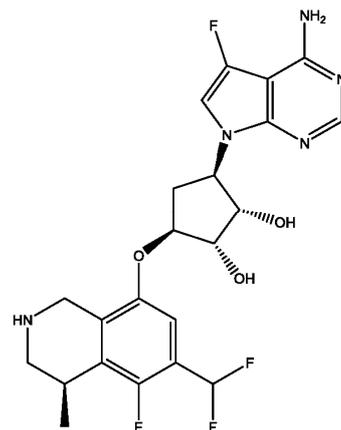
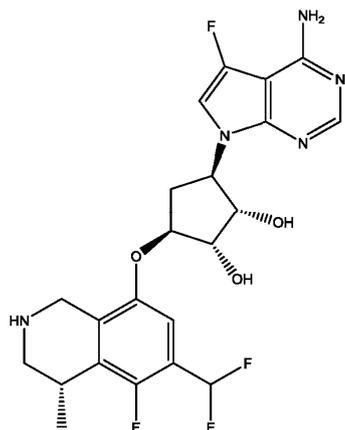
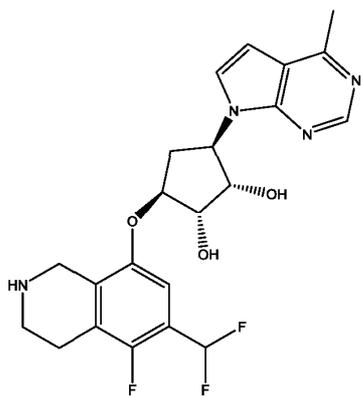


3



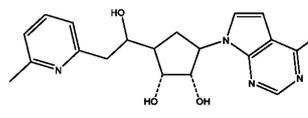
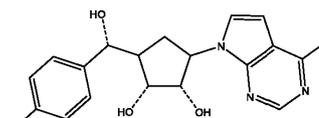
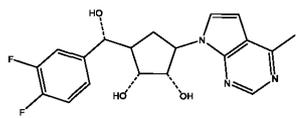
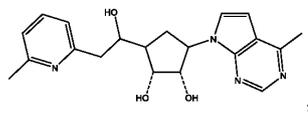
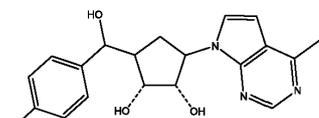
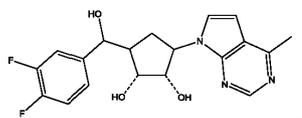
или его фармацевтически приемлемая соль.
10. Соединение, выбранное из:



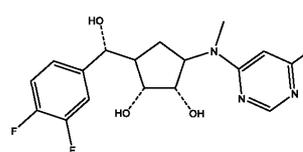
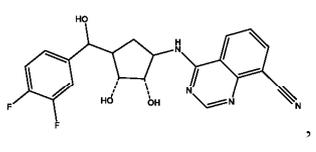
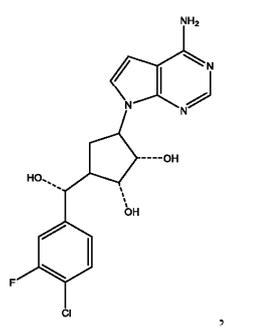
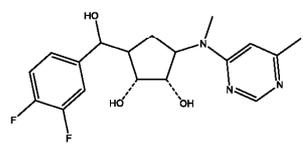
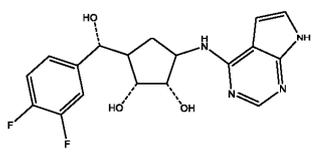
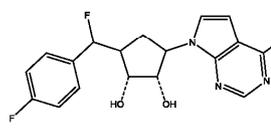
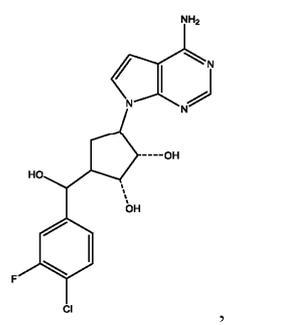
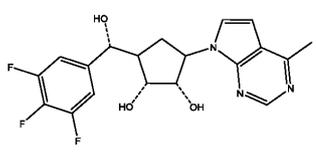
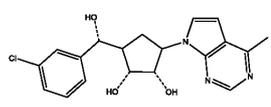
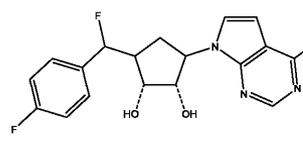
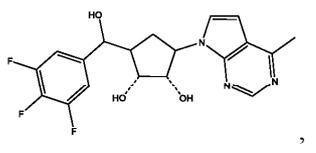
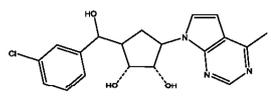
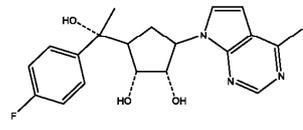
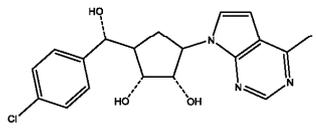
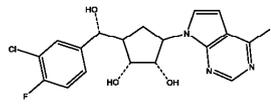
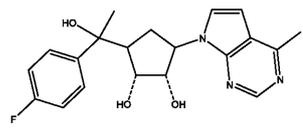
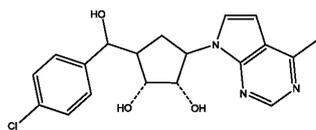
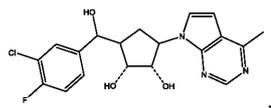


или его фармацевтически приемлемая соль.

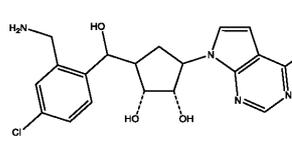
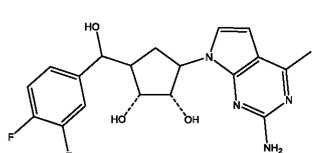
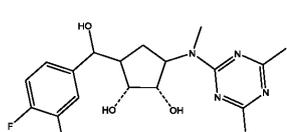
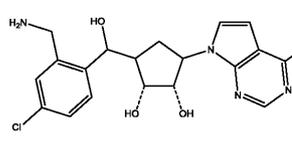
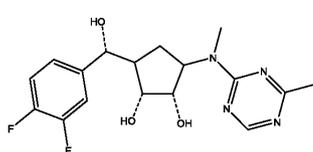
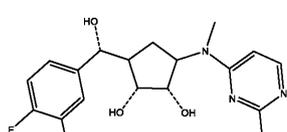
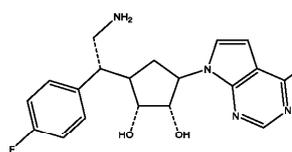
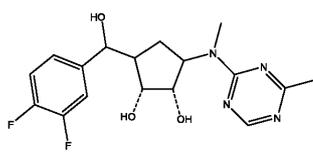
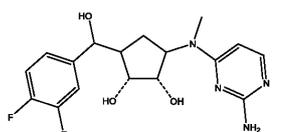
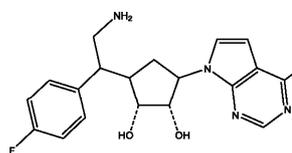
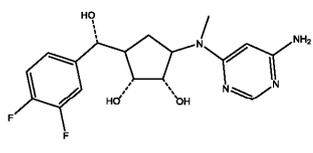
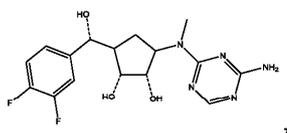
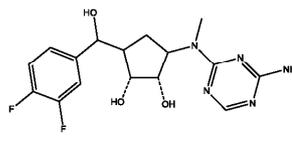
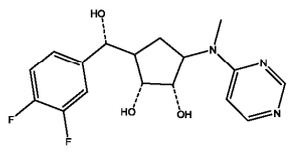
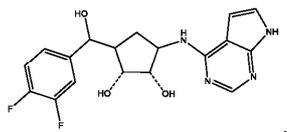
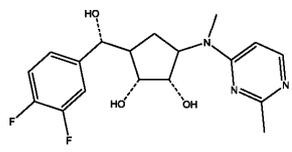
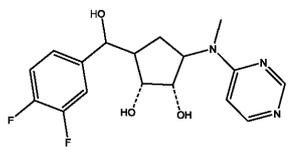
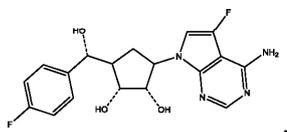
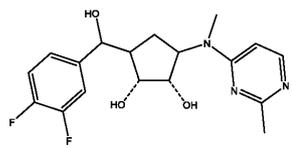
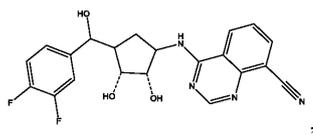
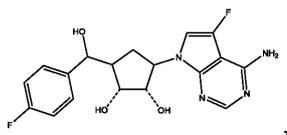
11. Соединение, выбранное из:



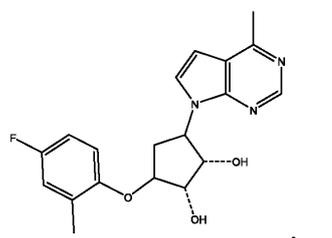
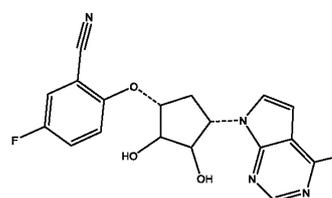
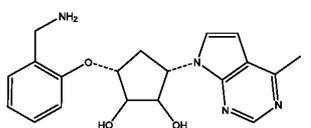
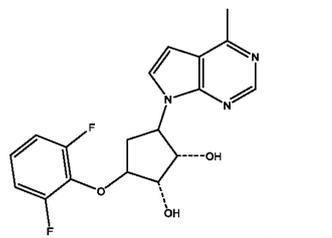
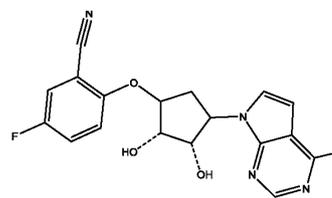
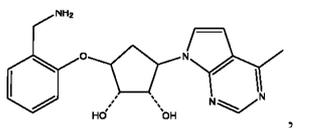
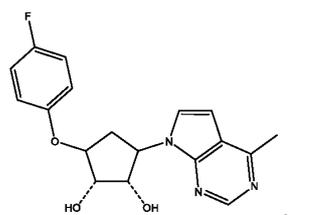
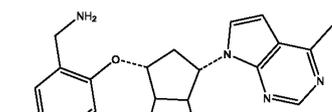
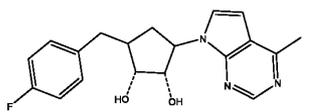
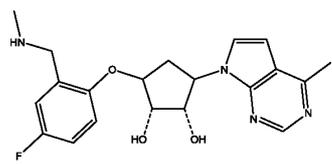
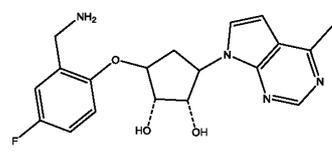
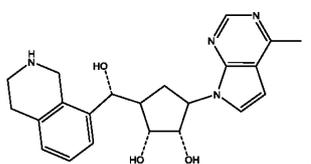
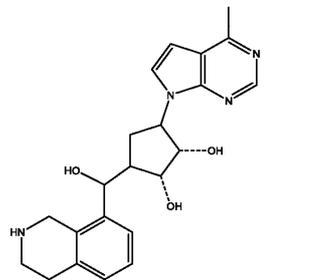
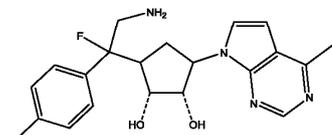
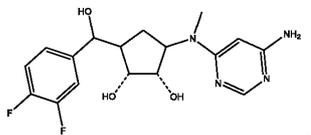
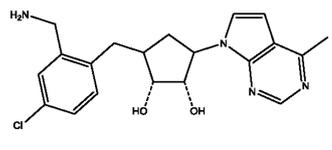
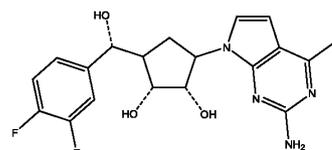
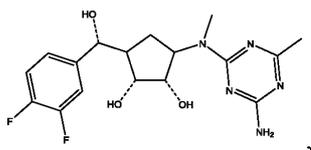
041648



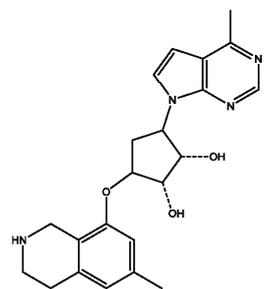
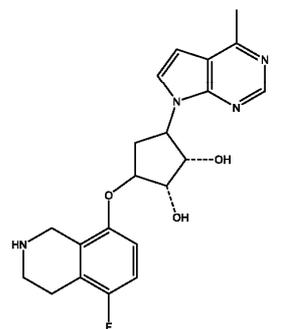
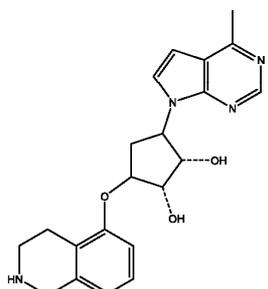
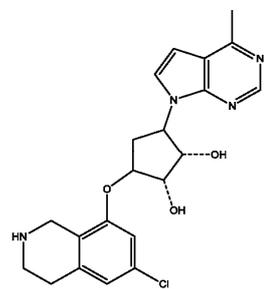
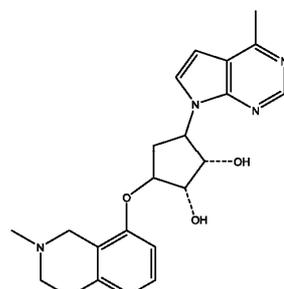
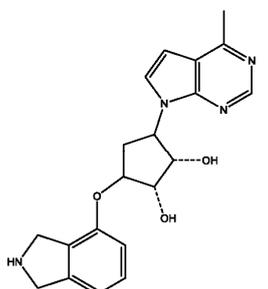
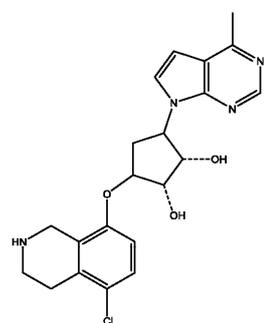
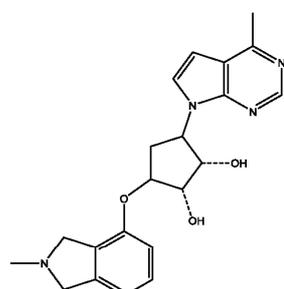
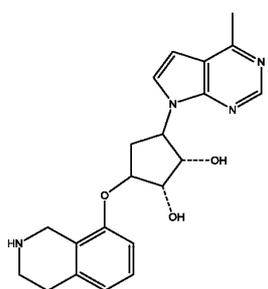
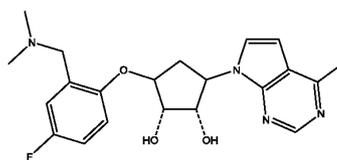
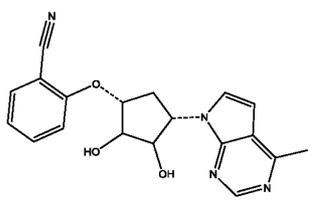
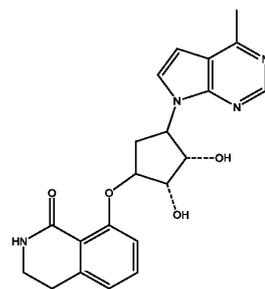
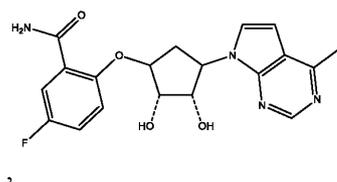
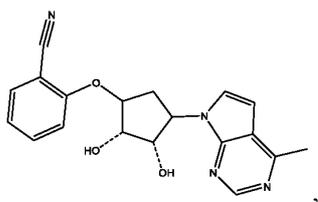
041648

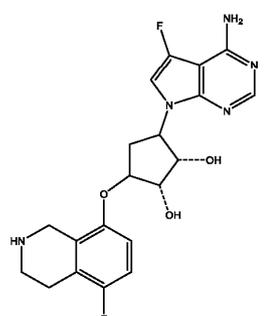
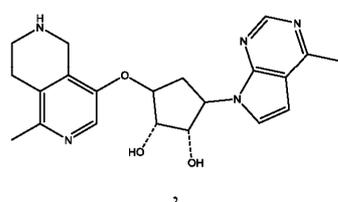
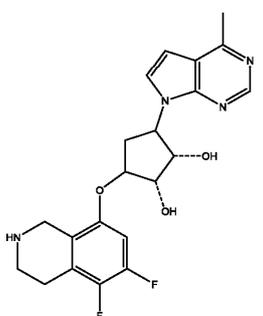
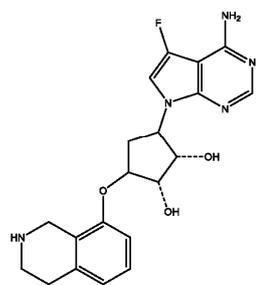
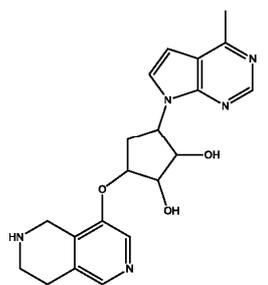
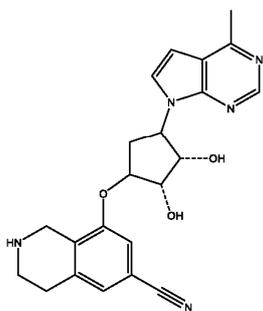
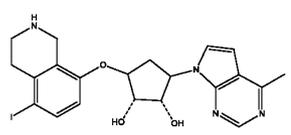
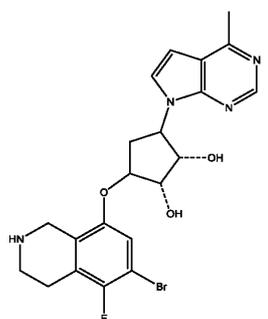
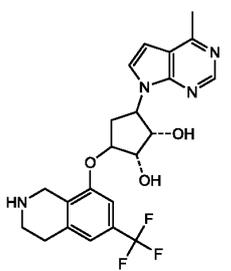
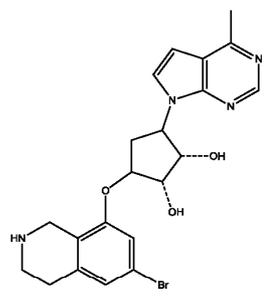
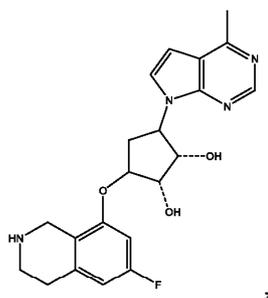
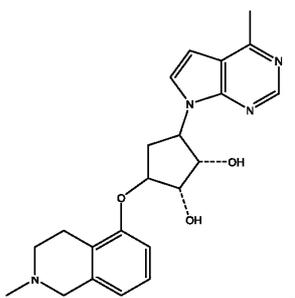


041648

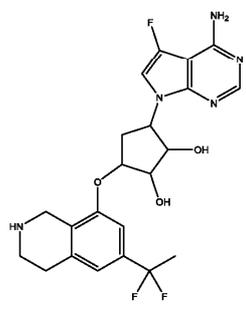
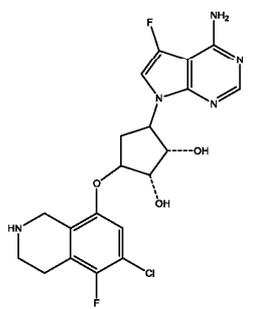
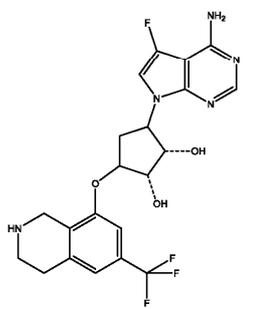
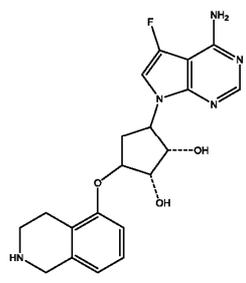
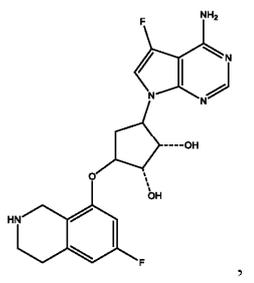
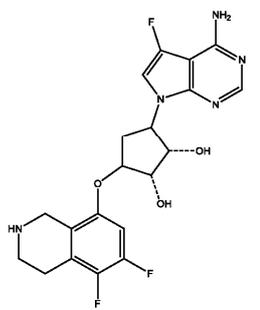
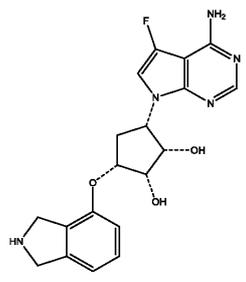
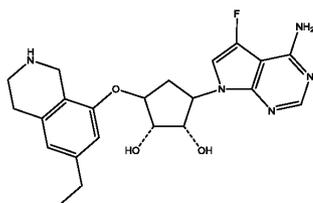
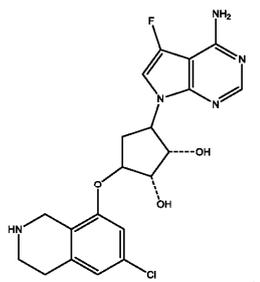
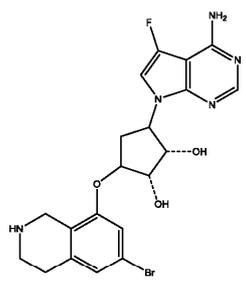
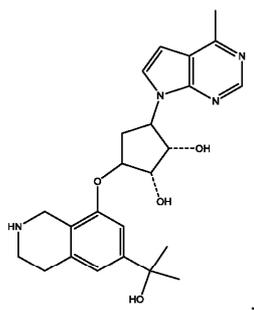
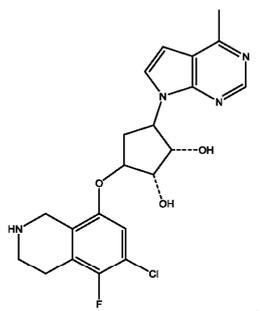


041648

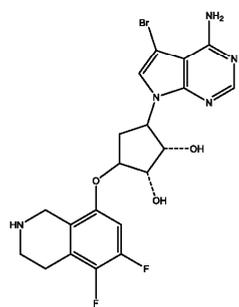
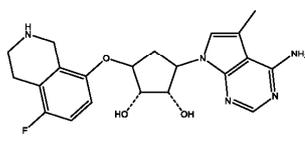
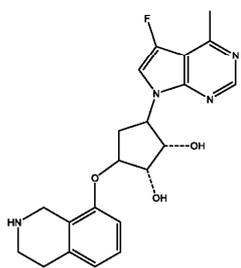
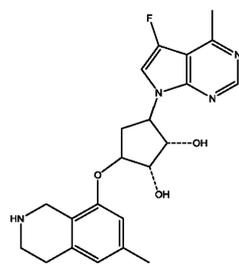
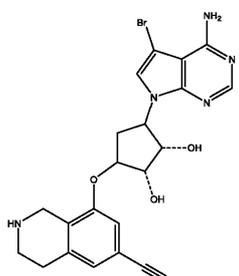
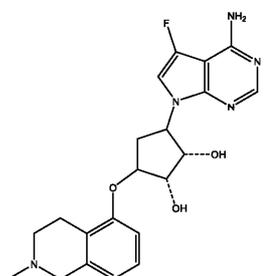
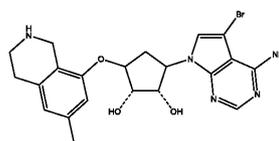
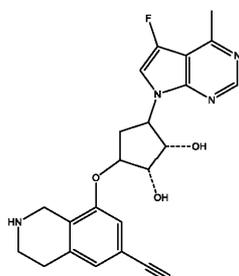
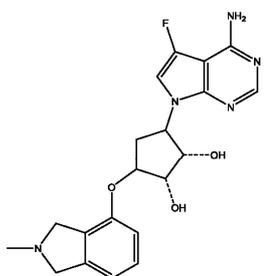
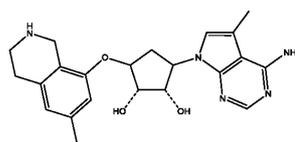
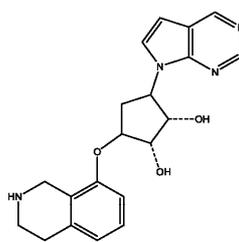
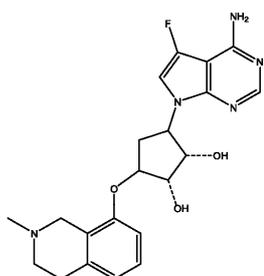
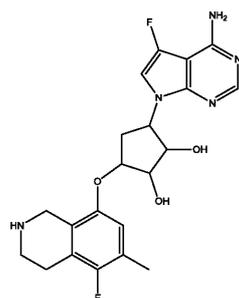
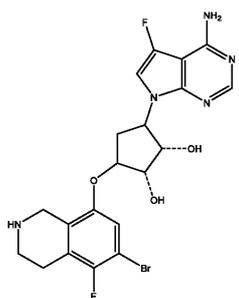
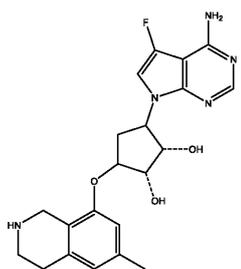


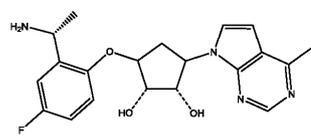
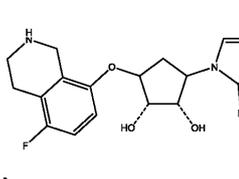
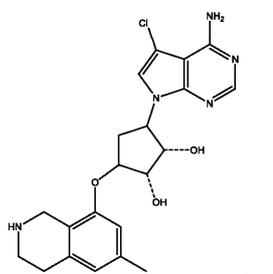
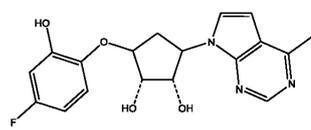
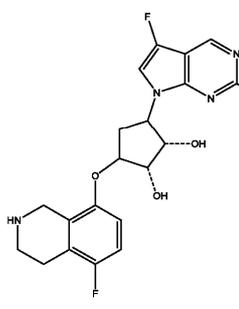
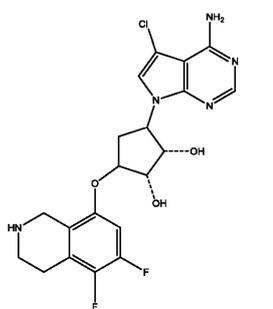
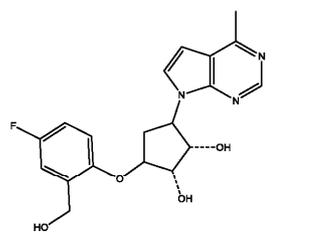
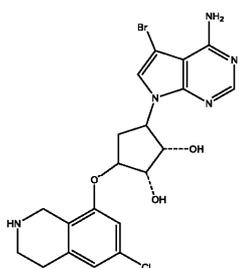
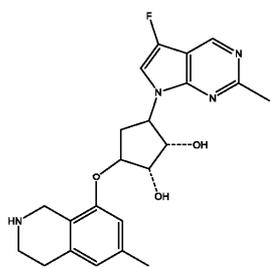
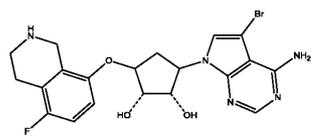
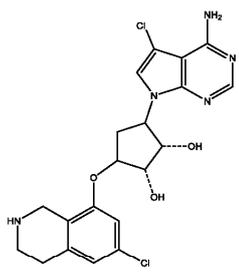
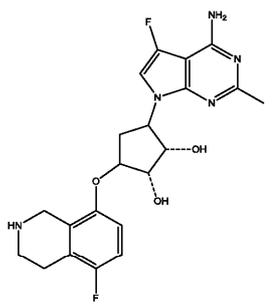


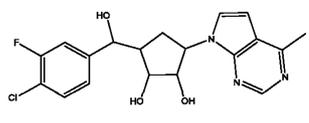
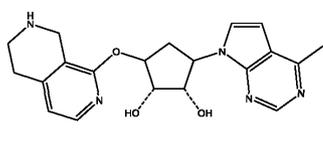
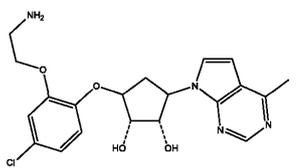
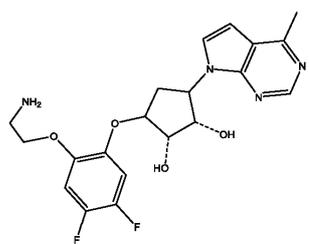
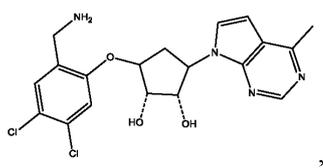
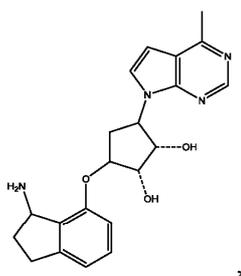
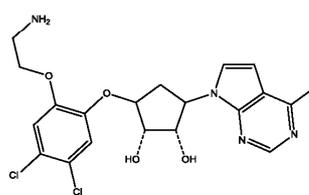
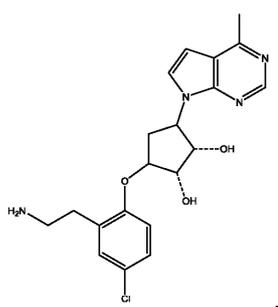
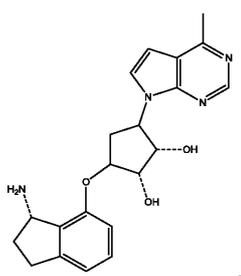
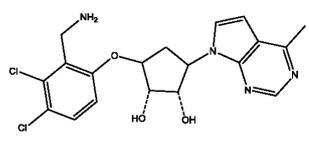
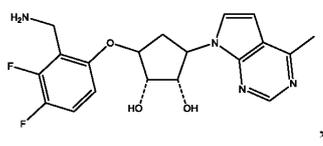
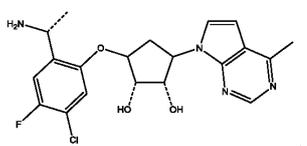
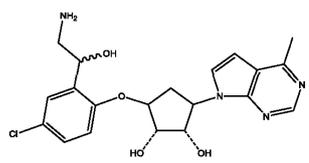
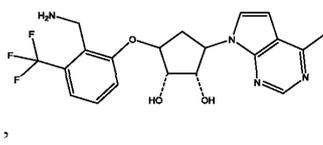
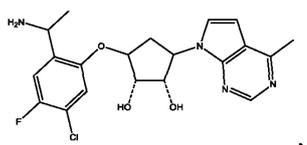
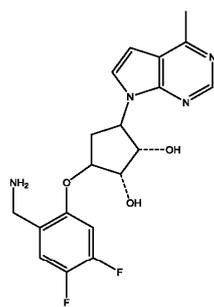
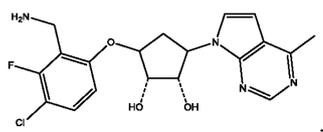
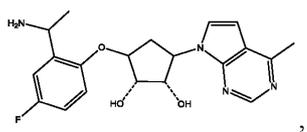
041648



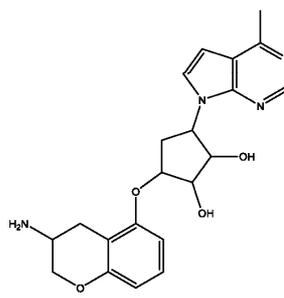
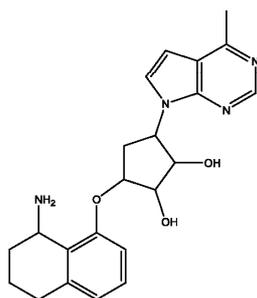
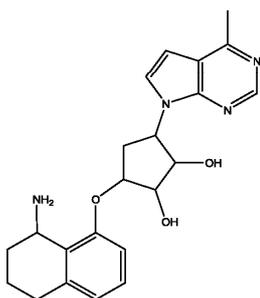
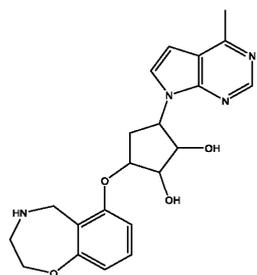
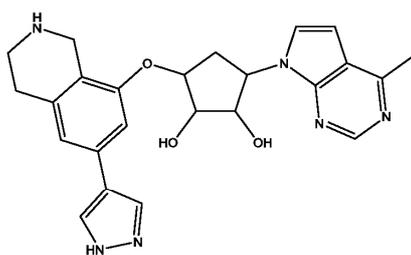
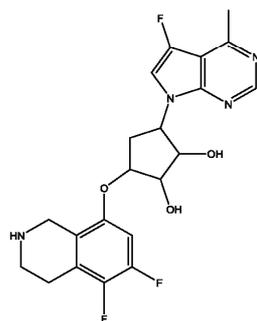
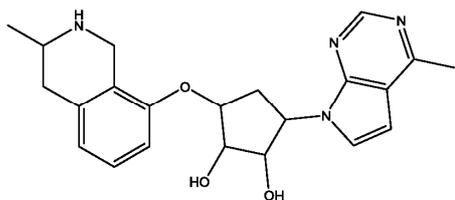
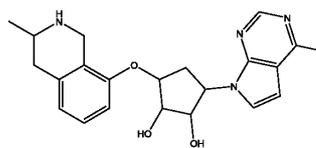
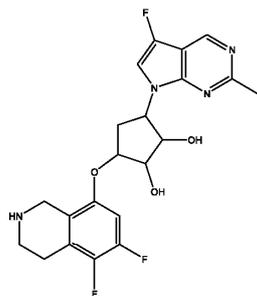
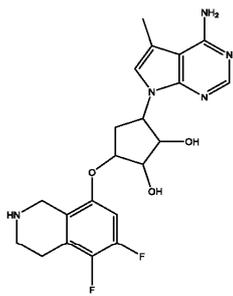
041648

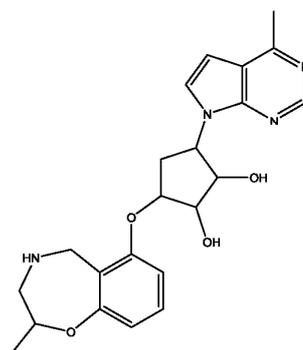
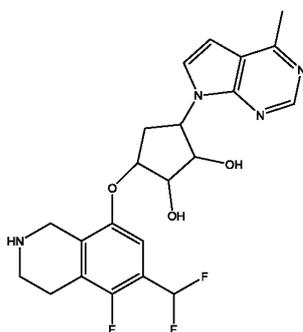
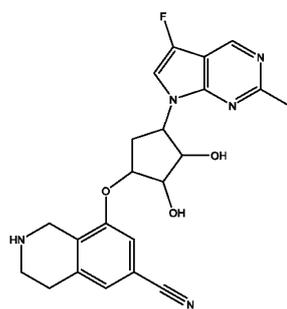
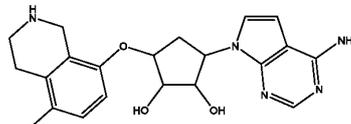
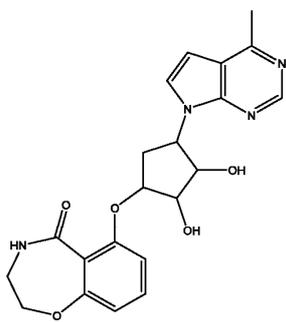
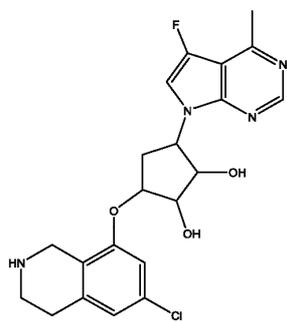
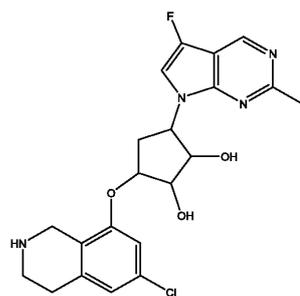
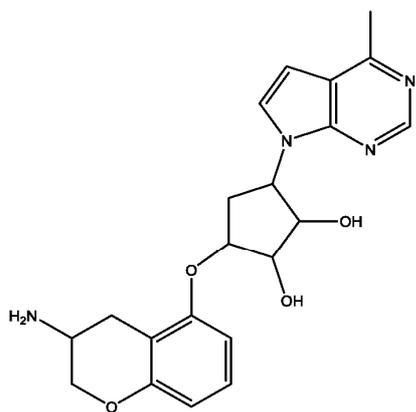


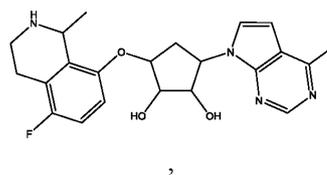
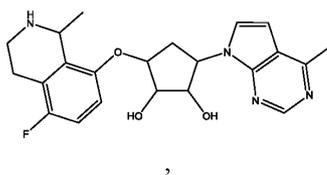
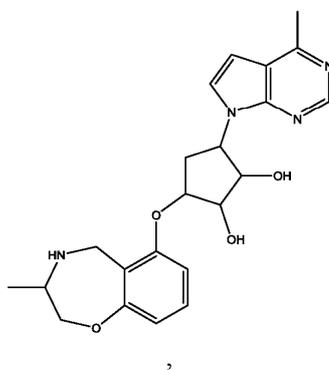
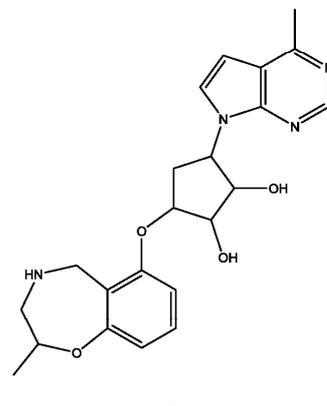
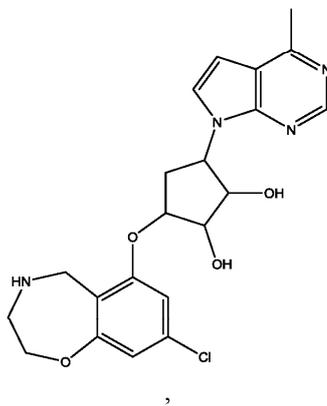
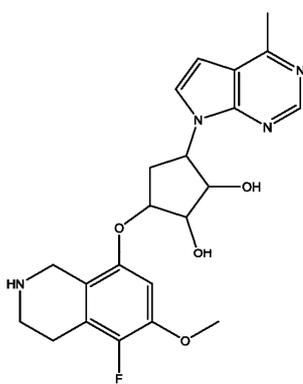
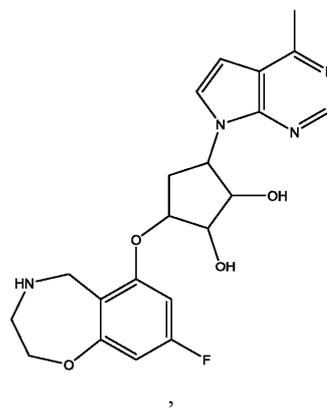
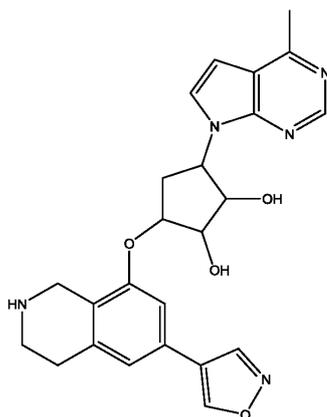
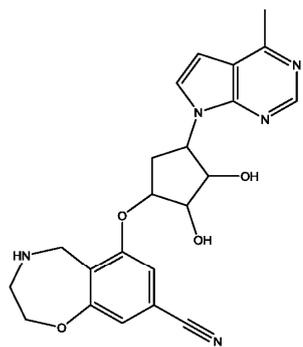




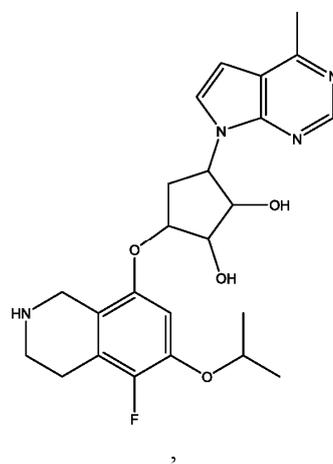
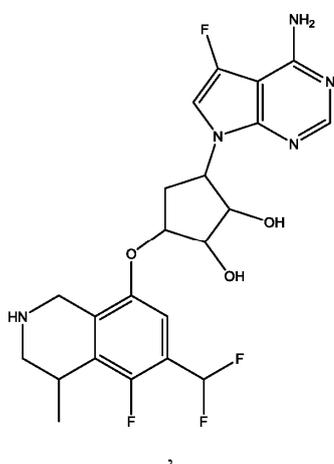
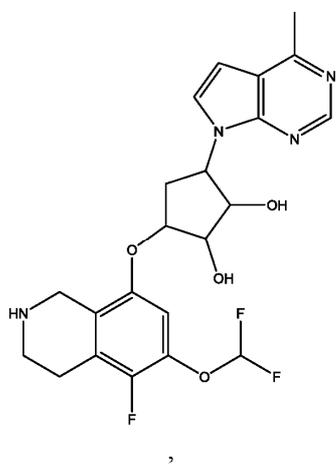
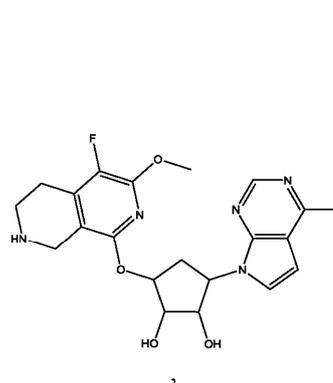
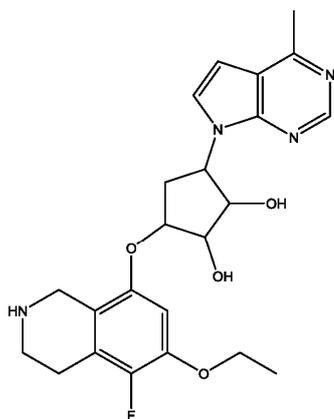
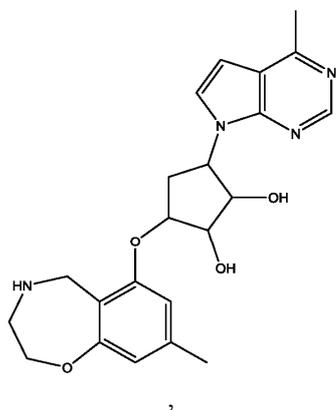
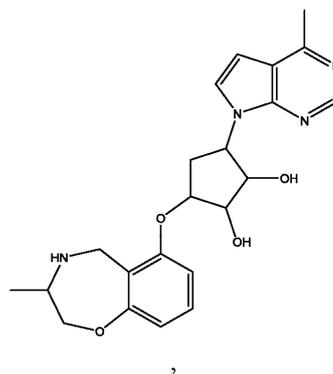
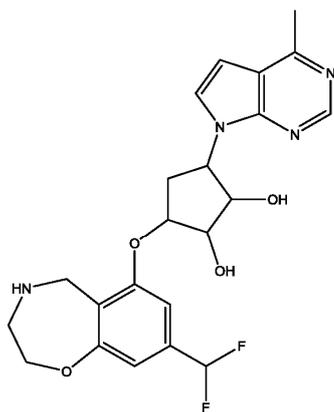
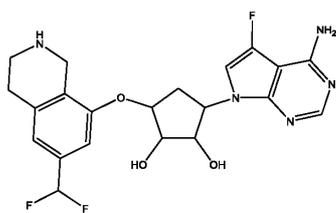
041648

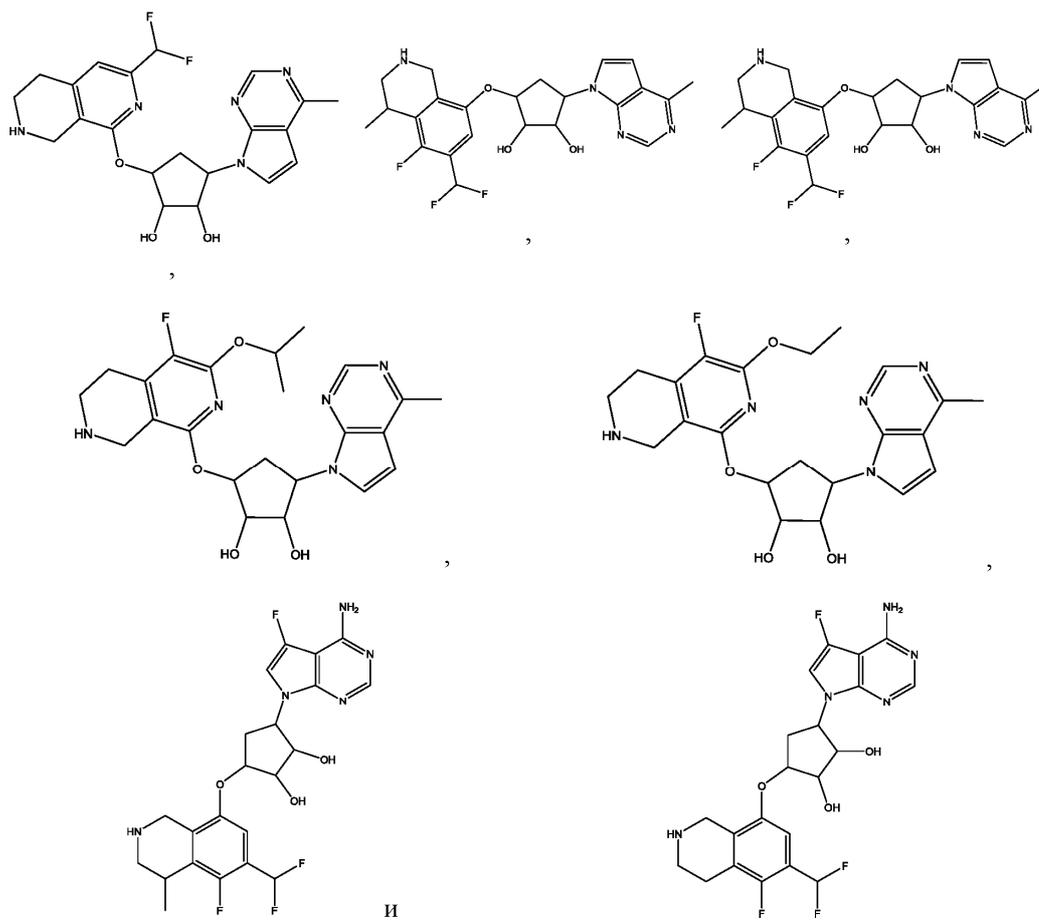






041648





или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по какому-либо одному из пп.1-10, в котором указанная соль выбрана из ацетата, аспартата, бензоата, безилата, бикарбоната/карбоната, бисульфата/сульфата, бората, камзилата, цитрата, эдизилата, эзилата, формиата, fumarата, глюсеפטата, глюконата, глюкуроната, гексафторфосфата, гибензата, гидрохлорида/хлорида, гидробромида/бромиды, гидройодида/йодида, изетионата, лактата, малата, малеата, малоната, мезилата, метилсульфата, нафтилата, 2-напсилата, никотината, нитрата, оротата, оксалата, пальмитата, памоата, фосфата/гидрофосфата/дигидрофосфата, сахара, стеарата, сукцината, тартрата, тозилата, трифторацетата, солей алюминия, аргинина, бензатина, кальция, холина, диэтиламина, диоламина, глицина, лизина, магния, меглюмина, оламина, калия, натрия, трометамин и цинка.

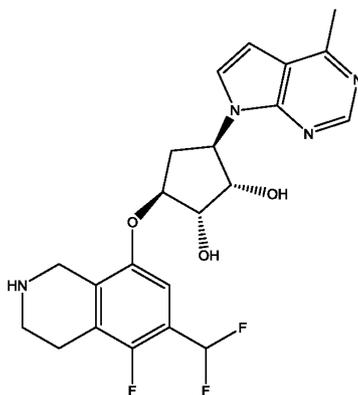
13. Соединение по какому-либо одному из пп.1-11, в котором указанная соль выбрана из гидрохлоридной, тозилатной и мезилатной соли.

14. Фармацевтическая композиция для ингибирования фермента PRMT5, содержащая эффективное количество соединения по какому-либо из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель.

15. Способ лечения рака у млекопитающих, где способ включает введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по какому-либо одному из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом рак представляет собой рак легких, рак поджелудочной железы, рак яичников, рак желудка, рак молочной железы, рак матки, рак маточных труб, рак эндометрия, рак шейки матки, рак влагалища, рак вульвы, рак пищевода, хронический или острый лейкоз, лимфоцитарные лимфомы и рак мочевого пузыря.

16. Применение соединения по какому-либо одному из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства, приемлемого в лечении рака у млекопитающих, при этом рак представляет собой рак легких, рак поджелудочной железы, рак яичников, рак желудка, рак молочной железы, рак матки, рак маточных труб, рак эндометрия, рак шейки матки, рак влагалища, рак вульвы, рак пищевода, хронический или острый лейкоз, лимфоцитарные лимфомы и рак мочевого пузыря.

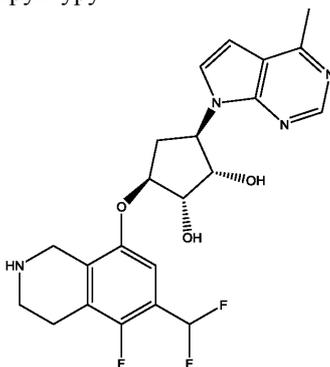
17. Соединение (1S,2S,3S,5R)-3-((6-(дифторметил)-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)циклопентан-1,2-диол, имеющий структуру



или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение по п.17, где указанная соль выбрана из ацетата, аспартата, бензоата, безилата, бикарбоната, карбоната, бисульфата, сульфата, бората, камзилата, цитрата, эдизилата, эзилата, формиата, fumarата, глюцептата, глюконата, глюкуроната, гексафторфосфата, гибензата, гидрохлорида, хлорида, гидробромида, бромида, гидройодида, йодида, изетионата, лактата, малата, малеата, малоната, мезилата, метилсульфата, нафтилата, 2-напсилата, сахарата, стеарата, сукцината, тартрата, тозилата, трифторацетата, солей алюминия, аргинина, бензатина, кальция, холина, диэтиламина, диоламина, глицина, лизина, магния, меглюмина, оламина, калия, натрия, трометамин и цинка.

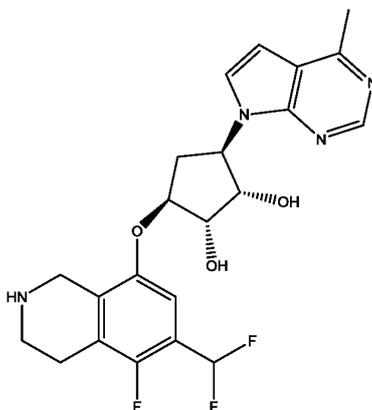
19. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение (1S,2S,3S,5R)-3-((6-(дифторметил)-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диол, имеющий структуру



или его фармацевтически приемлемая соль, и фармацевтически приемлемый носитель.

20. Соединение по какому-либо из пп.1-13 и 17, где указанная соль выбрана из фосфата, гидрофосфата и дигидрофосфата.

21. Способ лечения рака у млекопитающих, где способ включает введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения (1S,2S,3S,5R)-3-((6-(дифторметил)-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола, имеющего структуру



или его фармацевтически приемлемой соли, в котором рак представляет собой рак легких, рак поджелудочной железы, рак яичников, рак желудка, рак молочной железы, рак матки, рак маточных труб, рак эндометрия, рак шейки матки, рак влагалища, рак вульвы, рак пищевода, хронический или острый лейкоз, лимфоцитарные лимфомы и рак мочевого пузыря.

22. Способ по п.21, в котором рак представляет собой лимфому.
23. Способ по п.21, в котором рак представляет собой рак пищевода.
24. Способ по п.21, в котором рак представляет собой рак желудка.
25. Способ по п.21, в котором рак представляет собой рак легких.
26. Способ по п.21, в котором рак представляет собой рак молочной железы.
27. Способ по п.21, в котором рак представляет собой рак яичников.
28. Способ по п.21, в котором рак представляет собой рак мочевого пузыря.
29. Способ по п.21, в котором рак представляет собой рак шейки матки или рак матки.
30. Способ по п.21, в котором рак представляет собой рак поджелудочной железы.
31. Способ по п.21, в котором рак представляет собой острый лейкоз.

