

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042008**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.12.26

(21) Номер заявки
202092014

(22) Дата подачи заявки
2019.03.14

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

(54) СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ БЕЛКА АРГИНИНМЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 5 (PRMT5)

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

(32) 2018.03.14; 2018.05.04; 2018.10.05

(33) US

(43) 2021.03.24

(86) PCT/US2019/022288

(87) WO 2019/178368 2019.09.19

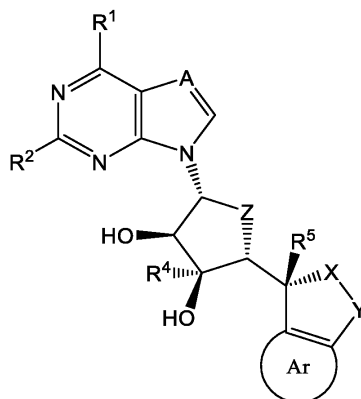
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ПРЕЛЮД ТЕРАПЬЮТИКС,
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)**

(72) Изобретатель:
**Луэнго Хуан, Линь Хун, Хокинз
Майкл, Шетти Рупа, Питис Филип
(US), Саборит Вильярройа Хисела
(ES)**

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

(56) WO-A1-2016135582
WO-A1-2016178870
WO-A1-2017032840
WO-A1-2017153186
BEATTIE D. ET AL.: "Synthesis and
evaluation of two series of 42-aza-carbocyclic
nucleosides as adenosine A²A receptor agonists",
BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY
LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol.
20, № 3, 1 February 2010 (2010-02-01), p. 1219-1224,
XP026861905, ISSN: 0960-894X [retrieved on
2009-12-01], scheme 2: intermediate 6b wherein R2 is
1-Indazolyl (cf compound 11 in Table 1)

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



I

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

B1**042008****042008****B1**

Перекрестные ссылки на родственные заявки

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

Область техники

Настоящее описание относится к ингибиторам PRMT5 и способам их применения.

Уровень техники

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

PRMT5 представляет собой общий репрессор транскрипции, который функционирует с многочисленными факторами транскрипции и репрессорными комплексами, включая BRG1 и hBRM, Blimp1 и Snail. Этот фермент, как только он рекрутируется к промотору, симметрично диметилирует H3R8 и H4R3. Важно отметить, что сайт H4R3 является основной мишенью для метилирования PRMT1 (ADMA) и обычно рассматривается как метка активации транскрипции. Таким образом, обе метки H4R3me2s (репрессивная; me2s указывает на модификацию SDMA) и H4R3me2a (активная; me2a указывает на модификацию ADMA) образуются *in vivo*. Специфичность PRMT5 в отношении H3R8 и H4R3 может изменяться за счет его взаимодействия с COPR5, и это, возможно, может играть важную роль в определении статуса корепрессора PRMT5.

Роль PRMT в раке.

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

Было показано, что уровни PRMT5 повышены в панели линий лимфоидных раковых клеток, а также в клинических образцах мантийноклеточной лимфомы. PRMT5 взаимодействует с рядом субстратов, которые участвуют во множестве клеточных процессов, включая процессинг РНК, передачу сигнала и регуляцию транскрипции. PRMT5 может напрямую модифицировать гистоны H3 и H4, что приводит к подавлению экспрессии генов. Сверхэкспрессия PRMT5 может стимулировать рост клеток и индуцировать трансформацию, напрямую репрессируя гены-супрессоры опухоли. Pal et al., Mol. Cell. Biol., 2003, 7475; Pal et al., Mol. Cell. Biol., 2004, 9630; Wang et al., Mol. Cell. Biol., 2008, 6262; Chung et al., J. Biol. Chem., 2013, 5534. В дополнение к его хорошо задокументированным онкогенным функциям в транскрипции и трансляции, фактор транскрипции MYC также обеспечивает надлежащий сплайсинг пре-мессенджер-РНК как важного шага в лимфомагенезе. Koh et al., Nature, 2015, 523, 7558; Hsu et al. Nature 2015, 525, 384.

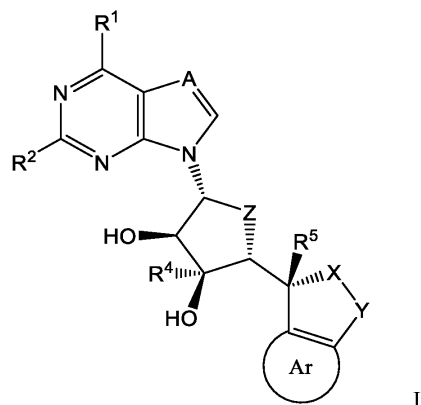
Обнаружение раковых зависимостей может дать информацию о терапевтических стратегиях и выявить предполагаемые мишени для лекарств. Обобщая данные комплексного геномного профилирования линий раковых клеток и функциональной характеристики зависимостей раковых клеток, недавно было обнаружено, что потеря фермента метилтиоаденозинфосфорилазы (MTAP) приводит к селективной зависимости от белка аргининметилтрансферазы 5 (PRMT5) и его партнера по связыванию WDR77. MTAP часто теряется из-за его близости к обычно делетированному гену-супрессору опухоли, CDKN2A. Клетки, несущие делеции MTAP, обладают повышенными внутриклеточными концентрациями метилтиоаденозина (MTA, метаболита, расщепляемого MTAP). Кроме того, MTA специфически ингибирует ферментативную активность PRMT5. Введение либо MTA, либо низкомолекулярного ингибитора PRMT5 показывает преимущественное уменьшение жизнеспособности MTAP-нулевых линий раковых клеток по сравнению с изогенными аналогами, экспрессирующими MTAP. В совокупности эти данные показывают, что PRMT5 является потенциальной уязвимой мишенью для множества видов рака, усиленной общим "пассажирским" геномным изменением. Роль PRMT5 в гемоглобинопатиях Переключение в развитии подтипа гена глобина человека с эмбрионального на взрослый, которое начинается при рождении, знаменует начало гемоглобинопатий, β-талассемии и серповидно-клеточной анемии (SCD). Наблюдение

за тем, что повышенная экспрессия гена глобина взрослого человека (в условиях наследственной персистенции мутаций фетального гемоглобина [HPFH]) значительно уменьшает клиническую тяжесть талассемии и SCD, побудило к поиску терапевтических стратегий для обращения сайленсинга гена гамма-глобина. Центральное место в подавлении гамма-генов занимает метилирование ДНК, которое маркирует критические динуклеотиды CpG, фланкирующие сайт начала транскрипции гена в эритроидных клетках костного мозга взрослого. Было показано, что эти метки устанавливаются в результате рекрутирования ДНК-метилтрансферазы, DNMT3A, на гамма-промотор с помощью белка аргининметилтрансферазы PRMT5. Zhao et al., Nat. Struct. Mol. Biol., 2009, 16, 304. PRMT5-опосредованное метилирование гистона H4R3 рекрутирует DNMT3 A, связывая гистон и ДНК метилирование в сайленсинге гена.

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

Краткое описание сущности изобретения

Настоящее описание относится к соединениям формулы I



I

или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвату;

где А представляет собой C-R³;

R¹ представляет собой галоген, -C₁-C₆-алкил, -C₁-C₆-алкокси, -C₃-C₆-циклоалкил, -C₁-C₆-алк-О-C₁-C₆-алкил, -NR⁶R^{6'};

R² представляет собой H;

R³ представляет собой H, галоген или -C₁-C₆-алкил;

R⁴ представляет собой H или -C₁-C₆-алкил;

R⁵ представляет собой H или -C₁-C₆-алкил;

R⁶ и R^{6'} каждый независимо представляет собой H или C₁-C₆-алкил; или

R⁶ и R^{6'} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C₁-C₆-гетероциклоалкильное кольцо, содержащее один гетероатом N;

X представляет собой O, S, NH или N(C₁-C₆-алкил); и

Y представляет собой -(CR⁹R^{9'})_n-, -CR⁹=CR^{9'}-, C(=O), -C(=O)-(CR⁹R^{9'})_n-, -C(=O)-O-(CR⁹R^{9'})_n-, -CR⁹R^{9'}-O-, -(CR⁹R^{9'})_n-O-(CR⁹R^{9'})_m- или -(CR⁹R^{9'})_n-NR¹⁰; или

X представляет собой -SO₂- и Y представляет собой -(CR⁹R^{9'})_n-;

где n=1, 2 или 3;

m=1 или 2;

каждый из R⁹ или R^{9'} независимо представляет собой H, D, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкил, галоген, -C₁-C₆-алкокси или гидрокси;

R¹⁰ представляет собой H;

Z представляет собой O или CH₂; и

Ar представляет собой фенильное кольцо, которое необязательно замещено одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из галогена, C₁-C₆-галогеналкила, C₁-C₆-галогеналкокси и C₁-C₆-алкила, 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее один гетероатом N, где указанное гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из галогена, C₁-C₆-галогеналкила, C₁-C₆-галогеналкокси и C₁-C₆-алкила, или 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее вплоть до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N и S, где указанное гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из галогена, C₁-C₆-галогеналкила, C₁-C₆-галогеналкокси и C₁-C₆-алкила.

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

Подробное описание иллюстративных вариантов реализации

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

Термин "алкил", когда он используется отдельно или как часть группы заместителя, относится к углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 12 атомов углерода ("C₁-C₁₂"), предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода ("C₁-C₆") в группе. Примеры алкильных групп включают метил (Me, C₁-алкил), этил (Et, C₂-алкил), н-пропил (C₃-алкил), изопропил (C₃-алкил), бутил (C₄-алкил), изобутил (C₄-алкил), втор-бутил (C₄-алкил), трет-бутил (C₄-алкил), пентил (C₅-алкил), изопентил (C₅-алкил), трет-пентил (C₅-алкил), гексил (C₆-алкил), изогексил (C₆-алкил) и т.п.

Термин "алкокси", когда он используется отдельно или как часть группы заместителя, относится к радикалу кислорода, к которому присоединена алкильная группа (т.е. -О-алкил). Примеры алкоксигрупп включают метокси (-OMe, C₁-алкокси), этокси (-OEt, C₂-алкокси), н-пропокси (C₃-алкокси), изопропокси (C₃-алкокси) и т.п.

Термин "галоген", когда он используется отдельно или как часть группы заместителя, относится к хлору, фтору, бром или йоду.

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

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

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

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

Термин "гетероциклоалкил", когда он используется отдельно или как часть группы заместителя, относится к любой трех-десятичленной моноциклической или бициклической насыщенной кольцевой структуре, содержащей по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, N и S. Гетероциклоалкильная группа может быть присоединенным к любому гетероатому или атому углерода кольца, так что в результате получается стабильная структура. Примеры подходящих гетероциклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, азепанил, азиридирил, азетидинил, пирролидинил, диоксоланил, имидазолидинил, пиазолидинил, пиперазинил, пиперидинил, диоксанил, морфолинил, дитианил, тиоморфолинил, оксазепанил, оксиранил, оксетанил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперазинил и т.п.

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

Термин "алкинил", когда он используется отдельно или как часть группы заместителя, относится к группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 12 атомов углерода ("C₁-C₁₂"), предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода ("C₂-C₄") в группе, и в которой группа включает по меньшей мере

одну тройную связь углерод-углерод. Примеры алкинильных групп включают этинил ($-\text{C}\equiv\text{CH}$; C_2 -алкинил), пропаргил ($-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$; C_3 -алкинил), пропинил ($-\text{C}\equiv\text{CCCH}_3$; C_3 -алкинил), бутинил ($-\text{C}\equiv\text{CCCH}_2\text{CH}_3$; C_4 -алкинил), пентинил ($\text{C}\equiv\text{CCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; C_5 -алкинил) и т.п.

Термин "арил", когда он используется отдельно или как часть группы заместителя, относится к моно- или бициклической ароматической углеводородной кольцевой структуре, имеющей 6 или 10 атомов углерода в кольце, где один или более атомов углерода в кольце необязательно заменены. Примеры заместителей включают атомы галогена, $-\text{C}_1$ - C_3 -алкильные группы и C_1 - C_3 -галогеналкильные группы. Атомы галогена включают хлор, фтор, бром и йод. C_1 - C_3 -галогеналкильные группы включают, например, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ и т.п.

Термин "гетероарил", когда он используется отдельно или как часть группы заместителя, относится к моно- или бициклической ароматической кольцевой структуре, включающей атомы углерода, а также до четырех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Гетероарильные кольца могут включать всего 5, 6, 9 или 10 кольцевых атомов. Гетероарильный фрагмент может быть необязательно замещенным. Примеры заместителей включают атомы галогена; $-\text{C}_1$ - C_3 -алкильные группы и C_1 - C_3 -галогеналкильные группы. Атомы галогена включают хлор, фтор, бром и йод.

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

Термин " C_1 - C_6 -алк", используемый отдельно или как часть группы заместителя, относится к алифатическому линкеру, имеющему 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, и включает, например, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ и $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. Термин " C_0 -алк" относится к связи. В некоторых аспектах C_1 - C_6 -алк может быть замещен одним или более заместителями-ОН, $-\text{NH}_2$ или галогеном (например, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, предпочтительно $-\text{F}$).

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

"Фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения согласно настоящему описанию, которая является фармацевтически приемлемой, и которая обладает желаемой фармакологической активностью исходного соединения. В частности, такие нетоксичные соли могут быть солями присоединения неорганических или органических кислот и солями присоединения оснований. В частности, такие соли включают

(1) кислотно-аддитивные соли, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п.; или образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, цикlopentanеppропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenзоил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксизтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, камфорсульфоновая кислота, 4-метилбицикло[2,2,2]-окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, триметилауксусная кислота, трет-бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и т.п.; или

(2) соли, образованные, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, либо заменен ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; или координируется с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, N-метилглюкамин и т.п.; соли дополнительно включают, только в качестве примера, натрий, калий, кальций, магний, аммоний, тетраалкиламмоний и т.п.; и когда соединение содержит основную функциональную группу, соли нетоксичных органических или неорганических кислот, таких как гидрохлорид, гидробромид, тартрат, мезилат, ацетат, малеат, оксалат и т.п.

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

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

"Субъект" включает людей. Термины "человек", "пациент" и "субъект" используются в данном документе взаимозаменяемо.

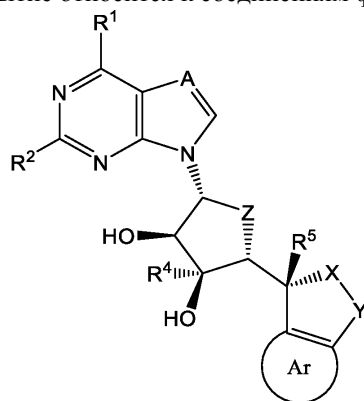
"Лечение" любого заболевания или нарушения относится в одном варианте реализации к облегчению заболевания или нарушения (т.е. к остановке или уменьшению развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте реализации "лечение" относится к улучшению по меньшей мере одного физического параметра, который может быть незаметен субъектом. В еще одном варианте реализации "лечение" относится к модуляции заболевания или нарушения либо физически (например, стабилизация различного симптома), либо физиологически (например, стабилизация физического параметра), либо и тем, и другим. В еще одном варианте реализации "лечение" относится к отсрочке начала заболевания или нарушения. В некоторых вариантах реализации "лечение" относится к профилактическому лечению, т.е. предотвращению начала заболевания или расстройства.

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

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

Также следует понимать, что соединения, которые имеют одинаковую молекулярную формулу, но различаются по природе или последовательности связывания их атомов или расположению их атомов в пространстве, называются "изомерами". Изомеры, которые различаются расположением атомов в пространстве, называются "стереоизомерами", например, диастереомеры, энантиомеры и атропоизомеры. Соединения этого раскрытия могут иметь один или более асимметричных центров; такие соединения, следовательно, могут быть получены в виде индивидуальных (R)- или (S)-стереоизомеров в каждом асимметричном центре или в виде их смесей. Если не указано иное, описание или название конкретного соединения в описании и формуле изобретения предназначено для включения всех стереоизомеров и их смесей, рацемических или иных. Если в структуре существует один хиральный центр, но для этого центра не показана специфическая стереохимия, оба энантиомера, индивидуально или в виде смеси энантиомеров, охватываются этой структурой. Если в структуре существует более одного хирального центра, но не показана специфическая стереохимия центров, все энантиомеры и диастереомеры, индивидуально или в виде смеси, охватываются этой структурой. Способы определения стереохимии и разделения стереоизомеров хорошо известны в данной области техники.

В некоторых аспектах раскрытие относится к соединениям формулы I



I.

Согласно раскрытию, R^1 представляет собой галоген, -соединений формулы алкил, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси}$, $-\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкил}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алк-O-C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$, $-\text{NR}^6\text{R}^6$.

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

В других вариантах реализации R^1 представляет собой $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$, например $-\text{C}_1\text{-алкил}$, $-\text{C}_2\text{-алкил}$, $-\text{C}_3\text{-алкил}$, $-\text{C}_4\text{-алкил}$, $-\text{C}_5\text{-алкил}$, $-\text{C}_6\text{-алкил}$, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил и т.п. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации, когда R^1 представляет собой $-\text{C}_1\text{-алкил}$, R^1 представляет собой $-\text{CD}_3$.

В еще других вариантах реализации R^1 представляет собой $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси}$, например $-\text{C}_1\text{-алкокси}$, $-\text{C}_2\text{-алкокси}$, $-\text{C}_3\text{-алкокси}$, $-\text{C}_4\text{-алкокси}$, $-\text{C}_5\text{-алкокси}$, $-\text{C}_6\text{-алкокси}$, метокси, этокси, пропокси, изопропокси,

бутокс, изобутокс, втор-бутокс, трет-бутокс, пентокс и т.п.

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

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

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $-NR^6R^6$. Таким образом, в некоторых вариантах реализации, где R^6 и R^6 оба представляют собой H, R^1 представляет собой $-NH_2$. В некоторых вариантах реализации, где R^6 и R^6 оба представляют собой метил, R^1 представляет собой $-N(CH_3)_2$. В вариантах реализации, в которых R^6 представляет собой H и R^6 представляет собой метил, R^1 представляет собой $-NH(CH_3)$.

В вариантах реализации настоящего изобретения каждый из R^6 и R^6 в формуле I независимо представляет собой H, C_1-C_6 -алкил (например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил и т.п.).

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

В некоторых вариантах реализации каждый из R^6 и R^6 представляет собой H.

В других вариантах реализации каждый из R^6 и R^6 независимо представляет собой C_1-C_6 -алкил. Таким образом, в некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой метил, и R^6 представляет собой метил.

В некоторых аспектах R^6 представляет собой C_1-C_6 -алкил и R^6 представляет собой H. Таким образом, в некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой метил, и R^6 представляет собой H.

В вариантах реализации настоящего изобретения R^6 и R^6 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_2-C_6 -гетероциклоалкил, содержащее один гетероатом N, например, азепанил, азиридинил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил и т.п.

Согласно раскрытию, R^2 в формуле I представляет собой H.

Согласно раскрытию, R^4 в формуле I представляет собой H или $-C_1-C_6$ -алкил. Таким образом, в некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой H.

В других вариантах реализации R^4 представляет собой $-C_1-C_6$ -алкил, например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил и т.п. Таким образом, в некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой метил (Me).

Согласно раскрытию, R^5 в формуле I представляет собой H или $-C_1-C_6$ -алкил. Таким образом, в некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой H. В других вариантах реализации R^5 представляет собой $-C_1-C_6$ -алкил, например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил и т.п. Таким образом, в некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой метил (Me).

В некоторых аспектах раскрытия X в формуле I представляет собой O, S, NH или N (C_1-C_6 -алкил); и Y в формуле I представляет собой $-(CR^9R^9)_n$, $-CR^9=CR^9$, $C(=O)$, $-C(=O)-(CR^9R^9)_n$, $-C(=O)-O-(CR^9R^9)_n$, $-CR^9R^9-O-$, $-(CR^9R^9)_n-O-(CR^9R^9)_m$ или $-(CR^9R^9)_n-NR^{10}$, где n=1 или 2, m=1 или 2 и каждый R^9 или R^9 независимо представляет собой H, D (т.е. дейтерий), C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -галогеналкил, галоген, $-C_1-C_6$ -алкокси или гидроксид и где R^{10} представляет собой H.

В других аспектах раскрытия, X в формуле I представляет собой $-SO_2$ - и Y в формуле I представляет собой $-(CR^9R^9)_n$, где n=1 или 2 и каждый R^9 или R^9 независимо представляет собой H, D (т.е. дейтерий), C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -галогеналкил, галоген, $-C_1-C_6$ -алкокси или гидроксид.

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

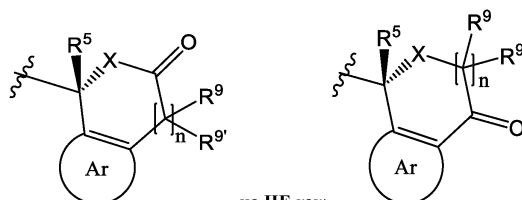
В некоторых аспектах Y представляет собой $-(CR^9R^9)_n$. В некоторых вариантах реализации n=1 и Y представляет собой $-CR^9R^9$. В некоторых вариантах реализации n=1, каждый из R^9 и R^9 представляет собой H, а Y представляет собой $-CH_2$.

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

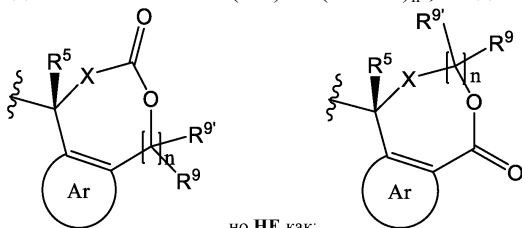
В некоторых вариантах реализации, где Y представляет собой $-(CR^9R^9)_n$, n=1, каждый из R^9 и R^9 каждый представляет собой C_1-C_6 -алкил и Y представляет собой $-C(C_1-C_6\text{-алкил})_2$. В некоторых вариан-

$-\text{CR}^9\text{R}^9-\text{O}-$, $-(\text{CR}^9\text{R}^9)_n-\text{O}-(\text{CR}^9\text{R}^9)_m-$ и $-(\text{CR}^9\text{R}^9)_n-\text{NR}^{10}$). В таких вариантах реализации, когда Y присоединяется к X и Ag только через некарбонильные атомы углерода (т.е. когда Y представляет собой $-(\text{CR}^9\text{R}^9)_n-$ с $n=2$, $-\text{CR}^9=\text{CR}^9-$ или $-(\text{CR}^9\text{R}^9)_n-\text{O}-(\text{CR}^9\text{R}^9)_m-$, тогда Y может присоединяться к X или к Ag через любой атом углерода. Например, когда Y представляет собой $-\text{CR}^9=\text{CR}^9-$, Y может присоединяться как к $\text{Ag}-\text{CR}^9=\text{CR}^9-\text{X}$ или к $\text{X}-\text{CR}^9=\text{CR}^9-\text{Ag}$. Точно так же, когда Y представляет собой $-(\text{CR}^9\text{R}^9)_n-\text{O}-(\text{CR}^9\text{R}^9)_m-$, Y может присоединяться как к $\text{Ag}-(\text{CR}^9\text{R}^9)_n-\text{O}-(\text{CR}^9\text{R}^9)_m-\text{X}$ или к $\text{X}-(\text{CR}^9\text{R}^9)_n-\text{O}-(\text{CR}^9\text{R}^9)_m-\text{Ag}$.

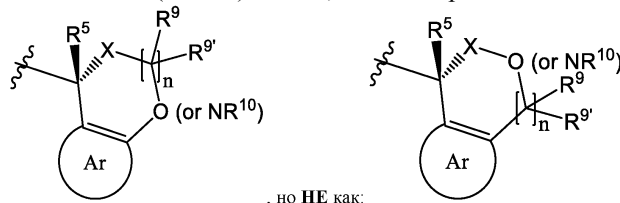
В таких вариантах реализации, когда Y присоединяется через некарбонильный атом углерода и карбонильный атом углерода (т.е. когда Y представляет собой $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}^9\text{R}^9)_n-$ или $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{CR}^9\text{R}^9)_n-$), тогда карбонильный атом углерода Y присоединяется к X, и некарбонильный атом углерода Y присоединяется к Ag. Следующие примеры иллюстрируют это. Когда Y представляет собой $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}^9\text{R}^9)_n-$, тогда Y присоединяется как



Аналогично, когда Y представляет собой $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{CR}^9\text{R}^9)_n-$, тогда Y присоединяется как



Когда в вариантах реализации Y присоединяется к X и Ag через атом углерода Y и атом кислорода или азота Y (т.е. когда Y представляет собой $-\text{CR}^9\text{R}^9-\text{O}-$ или $-(\text{CR}^9\text{R}^9)_n-\text{NR}^{10}$), то Y присоединяется к Ag только через атом кислорода или азота, и Y присоединяется к X только через атом углерода. Т.е. Y присоединяется как $\text{X}-\text{CR}^9\text{R}^9-\text{O}-\text{Ag}$ или $\text{X}-(\text{CR}^9\text{R}^9)_n-\text{NR}^{10}-\text{Ag}$. Следующие примеры иллюстрируют это. Когда Y представляет собой $-\text{CR}^9\text{R}^9-\text{O}-$ или $-(\text{CR}^9\text{R}^9)_n-\text{NR}^{10}$, тогда Y присоединяется как



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

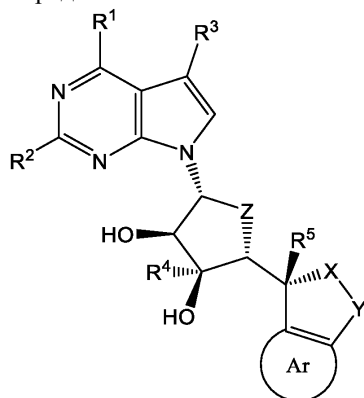
Согласно раскрытию Ag представляет собой фенильное кольцо, которое необязательно замещено одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из галогена, C_1-C_6 -галогеналкила, C_1-C_6 -галогеналкокси и C_1-C_6 -алкила, 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее один гетероатом N, где указанное гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из галогена, C_1-C_6 -галогеналкила, C_1-C_6 -галогеналкокси и C_1-C_6 -алкила, или 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее вплоть до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N и S, где указанное гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из галогена, C_1-C_6 -галогеналкила, C_1-C_6 -галогеналкокси и C_1-C_6 -алкила.

В некоторых вариантах реализации Ag представляет собой необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо. В некоторых вариантах реализации 6-членное гетероарильное кольцо незамещено. В других вариантах реализации 6-членное гетероарильное кольцо замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6 -алкила, C_1-C_6 -галогеналкила и C_1-C_6 -галогеналкокси. В некоторых предпочтительных вариантах реализации 6-членное гетероарильное кольцо замещено одним или более заместителями $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ или $-\text{OCF}_3$.

В некоторых вариантах реализации Ag представляет собой необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо. В некоторых вариантах реализации 5-членное гетероарильное кольцо не замещено. В других вариантах реализации 5-членное гетероарильное кольцо замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, C_1-C_6 -алкила, C_1-C_6 -галогеналкила и C_1-C_6 -галогеналкокси. В некоторых предпочтительных вариантах реализации 5-членное гетероарильное кольцо замещено одним или более заместителями $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ или $-\text{OCF}_3$.

Согласно раскрытию A в формуле I представляет собой $\text{C}-\text{R}^3$.

В вариантах реализации А представляет собой C-R³ и соединения формулы I имеют формулу I-C

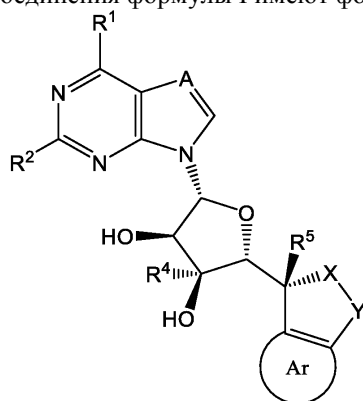


I-C

В некоторых вариантах реализации данного изобретения, представлены соединения, которые представляют собой соединения формулы I-C, R³ представляет собой H, галоген или -C₁-C₆-алкил.

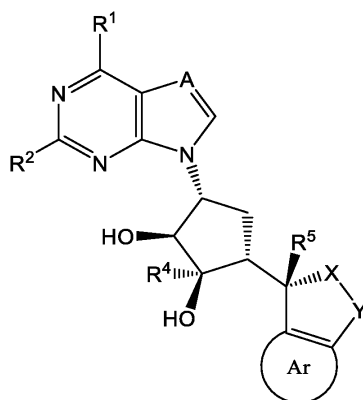
В некоторых вариантах реализации соединений формулы I-C, R³ представляет собой H. В других вариантах реализации соединений формулы I-C, R³ представляет собой галоген (т.е. -F, -Cl, -Br или -I), предпочтительно F. В других вариантах реализации соединений формулы I-C, R³ представляет собой -C₁-C₆-алкил, например -C₁-алкил, -C₂-алкил, -C₃-алкил, -C₄-алкил, -C₅-алкил, -C₆-алкил, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил и т.п.

Согласно раскрытию Z в формуле I представляет собой O или CH₂. В некоторых вариантах реализации Z представляет собой O и соединения формулы I имеют формулу I-D



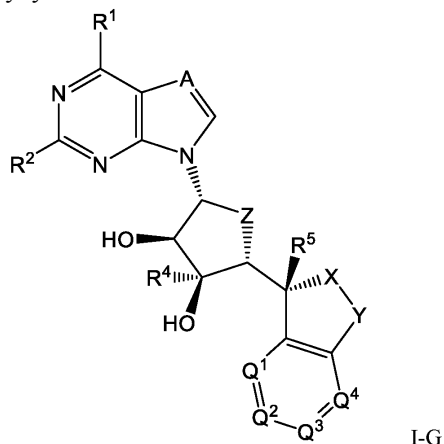
I-D

В других вариантах реализации Z представляет собой CH₂ и соединения формулы I имеют формулу I-E



I-E

В некоторых вариантах реализации Ag в соединениях формулы I представляет собой необязательно замещенное фенильное кольцо или необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо и соединения формулы I имеют формулу I-G



где каждый из Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 независимо выбран из CH , CR^8 или N ; и

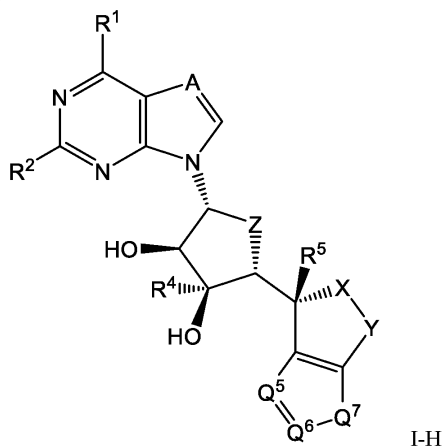
R^8 представляет собой галоген, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галогеналкил или C_1 - C_6 -галогеналкокси.

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

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

В других вариантах реализации соединений формулы I-G, R^8 представляет собой C_1 - C_6 -галогеналкокси, например - C_1 -галогеналкокси, - C_2 -галогеналкокси, - C_3 -галогеналкокси, - C_4 -галогеналкокси, - C_5 -галогеналкокси, - C_6 -галогеналкокси, галогенметокси, галогенэтокси, галогенпропокси, галогенизопропокси, галогенбутокси, галогенизобутокси, галогенвтор-бутокси, галогентрет-бутокси, галогенпентокси и т.п.

В других вариантах реализации Ag представляет собой 5-членную гетероарильную группу и соединения формулы I имеют формулу I-H



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

R^8 представляет собой галоген, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галогеналкил или C_1 - C_6 -галогеналкокси.

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

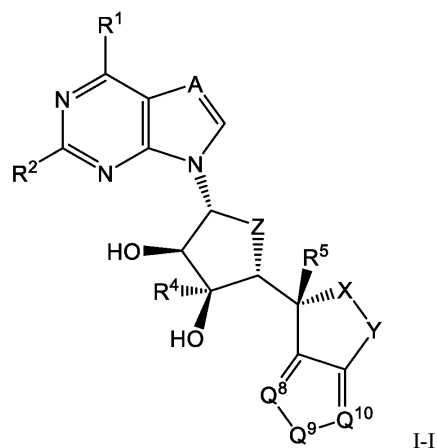
Таким образом, в некоторых вариантах соединений формулы I-H R^8 представляет собой галоген (например, -F, -Cl, -Br, -I), предпочтительно -F или -Cl. В других вариантах реализации соединений формулы I-H, R^8 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, например - C_1 -алкил, - C_2 -алкил, - C_3 -алкил, - C_4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

В других вариантах реализации соединений формулы I-H R^8 представляет собой

C₁-C₆-галогеналкил, например -C₁-галогеналкил, -C₂-галогеналкил, -C₃-галогеналкил, -C₄-галогеналкил, -C₅-галогеналкил, -C₆-галогеналкил, фторметил, фторэтил, фторпропил, фторбутил, фторпентил, хлорметил, хлорэтил, хлорпропил, хлорбутил, хлорпентил, бромметил, бромэтил, бромпропил, бромбутил, бромпентил, йодметил, йодэтил, йодпропил, йодбутил, йодпентил и т.п.

В других вариантах реализации соединений формулы I-H R⁸ представляет собой -C₁-C₆-галогеналкокси, например -C₁-галогеналкокси, -C₂-галогеналкокси, -C₃-галогеналкокси, -C₄-галогеналкокси, -C₅-галогеналкокси, -C₆-галогеналкокси, галогенметокси, галогенэтокси, галогенпропокси, галогенизопропокси, галогенбутокси, галогенизобутокси, галоген-втор-бутокси, галоген-трет-бутокси, галогенпентокси и т.п.

В других вариантах реализации Ag представляет собой 5-членную гетероарильную группу и соединения формулы I имеют формулу I-I



где Q⁸ и Q¹⁰ представляют собой CH, C-R⁸ или N, и Q⁹ представляет собой NH, N (C₁-C₆-алкил), S, или, когда по крайней мере один из Q⁸ и Q¹⁰ представляет собой N, Q⁹ может представлять собой CH₂ или CH-R⁸; и

R⁸ представляет собой галоген, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкил, C₁-C₆-алкокси или C₁-C₆-галогеналкокси.

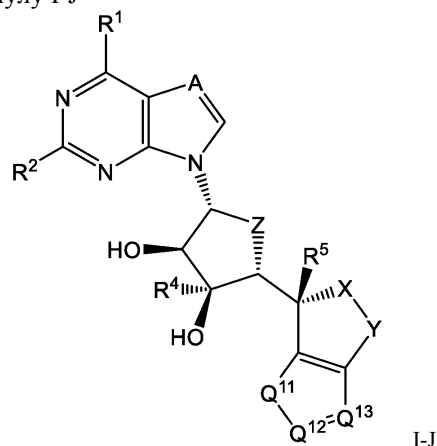
Будет очевидно, что когда Q⁹ представляет собой NH, CH₂ или CH-R⁸, тогда 5-членная гетероарильная группа в соединениях формулы I-I может существовать в таутомерных формах. Все такие таутомерные формы охватываются настоящим описанием.

Таким образом, в некоторых вариантах соединений формулы I-I R⁸ представляет собой галоген (например, -F, -Cl, -Br, -I), предпочтительно -F или -Cl. В других вариантах реализации соединений формулы I-I R⁸ представляет собой C₁-C₆-алкил, например -C₁-алкил, -C₂-алкил, -C₃-алкил, -C₄-алкил, -C₅-алкил, -C₆-алкил, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил и т.п.

В других вариантах реализации соединений формулы I-I R⁸ представляет собой C₁-C₆-галогеналкил, например -C₁-галогеналкил, -C₂-галогеналкил, -C₃-галогеналкил, -C₄-галогеналкил, -C₅-галогеналкил, -C₆-галогеналкил, фторметил, фторэтил, фторпропил, фторбутил, фторпентил, хлорметил, хлорэтил, хлорпропил, хлорбутил, хлорпентил, бромметил, бромэтил, бромпропил, бромбутил, бромпентил, йодметил, йодэтил, йодпропил, йодбутил, йодпентил и т.п.

В других вариантах реализации соединений формулы I-I R⁸ представляет собой -C₁-C₆-галогеналкокси, например -C₁-галогеналкокси, -C₂-галогеналкокси, -C₃-галогеналкокси, -C₄-галогеналкокси, -C₅-галогеналкокси, -C₆-галогеналкокси, галогенметокси, галогенэтокси, галогенпропокси, галогенизопропокси, галогенбутокси, галогенизобутокси, галоген-втор-бутокси, галоген-трет-бутокси, галогенпентокси и т.п.

В еще других вариантах реализации Аг представляет собой 5-членную гетероарильную группу и соединения формулы I имеют формулу I-J



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

R^8 представляет собой галоген, C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -галогеналкил или C_1-C_6 -галогеналкокси.

Будет очевидно, что когда Q^{11} представляет собой NH , CH_2 или $CH-R^8$, тогда 5-членная гетероарильная группа в соединениях формулы I-J может существовать в таутомерных формах. Все такие таутомерные формы охватываются настоящим описанием.

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

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

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

В некоторых вариантах реализации соединения формулы I-J представляют собой соединения, в которых

A представляет собой CH ;

R^2 представляет собой H ;

R^3 представляет собой $-CH_3$;

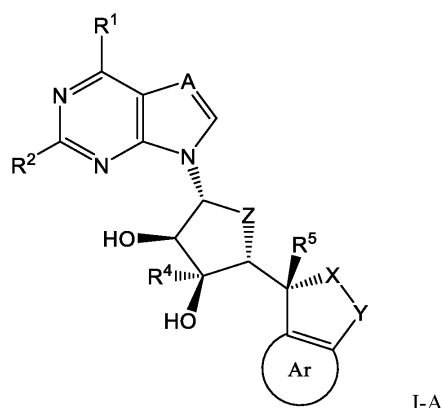
$R^4=R^5=H$;

$X=Z=O$;

$Y=-CH_2CH_2-$;

Q^{11} представляет собой S , Q^{13} представляет собой CH и Q^{12} представляет собой $C-R^8$, где R^8 представляет собой галоген.

Некоторые предпочтительные варианты реализации соединений формулы I представляют собой соединения формулы I-A



или его фармацевтически приемлемую соль или сольват,

где А представляет собой C-R³;

R¹ представляет собой галоген, NH₂, -C₁-C₆-алкил, -C₁-C₆-алкокси или -C₁-C₆-алк-OC₁-C₆-алкил;

R² представляет собой H;

R³ представляет собой H, галоген или -C₁-C₆-алкил;

R⁴ представляет собой H или -C₁-C₆-алкил;

R⁵ представляет собой H или -C₁-C₆-алкил;

X представляет собой O, S, NH или N(C₁-C₆-алкил); и

Y представляет собой CH₂, -CH₂CH₂-, C(CH₃)₂, CF₂, C(=O) или CH-C₁-C₄-алк-NH₂; или

X представляет собой SO₂; и

Y представляет собой CH₂, -CH₂CH₂-, C(CH₃)₂ или CF₂; или

Z представляет собой O или CH₂; и

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

Другими предпочтительными вариантами реализации соединений формулы I являются соединения формулы I-A или их фармацевтически приемлемая соль или сольват,

где А представляет собой C-R³;

R¹ представляет собой галоген, NH₂, -C₁-C₆-алкил, -C₁-C₆-алкокси или -C₁-C₆-алк-OC₁-C₆-алкил;

R² представляет собой H;

R³ представляет собой H, галоген или -C₁-C₆-алкил;

R⁴ представляет собой H или -C₁-C₆-алкил;

R⁵ представляет собой H или -C₁-C₆-алкил;

X представляет собой O, S, NH или N(C₁-C₆-алкил);

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

Z представляет собой O или CH₂; и

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

Другими предпочтительными вариантами реализации соединений формулы I являются соединения формулы I-A или их фармацевтически приемлемая соль или сольват,

где А представляет собой C-R³;

R¹ представляет собой галоген, NH₂, -C₁-C₆-алкил, -C₁-C₆-алкокси или -C₁-C₆-алк-OC₁-C₆-алкил;

R² представляет собой H;

R³ представляет собой H, галоген или -C₁-C₆-алкил;

R⁴ представляет собой H или -C₁-C₆-алкил;

R⁵ представляет собой H или -C₁-C₆-алкил;

X представляет собой O, S, SO₂, NH или N(C₁-C₆-алкил);

Y представляет собой -CR⁹=CR^{9'}-, каждый R⁹ и R^{9'} представляет собой H;

Z представляет собой O, CH₂ или CF₂; и

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

Другими предпочтительными вариантами реализации соединений формулы I являются соединения формулы I-A или их фармацевтически приемлемая соль или сольват,

где А представляет собой C-R³;

R¹ представляет собой галоген, NH₂, -C₁-C₆-алкил, -C₁-C₆-алкокси или -C₁-C₆-алк-OC₁-C₆-алкил;

R² представляет собой H;

R³ представляет собой H, галоген или -C₁-C₆-алкил;

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

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

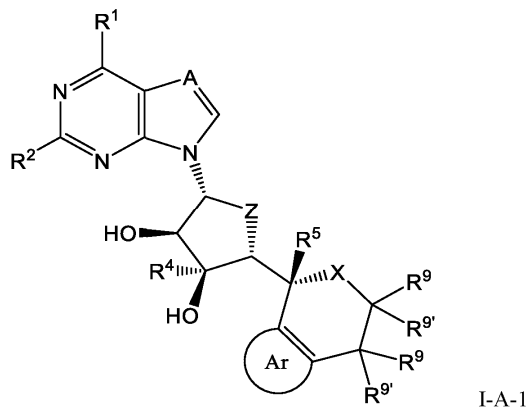
X представляет собой O, S, NH или $N(C_1-C_6\text{-алкил})$;

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

Z представляет собой O или CH_2 ; и

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

Другие предпочтительные варианты реализации соединений формулы I представляют собой соединения формулы I-A-1



I-A-1

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват,

где A представляет собой $C-R^3$;

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

R^2 представляет собой H;

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

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

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

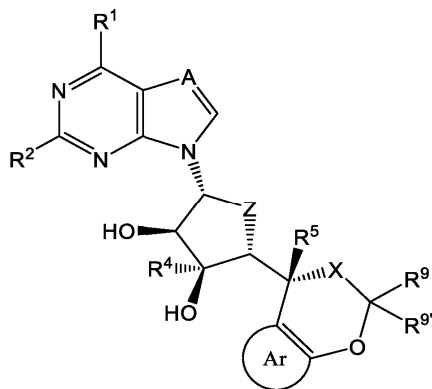
X представляет собой O, S, SO_2 , NH или $N(C_1-C_6\text{-алкил})$;

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

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

Z представляет собой O или CH_2 ; и

Ar представляет собой необязательно замещенное фенильное кольцо, необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо или необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо. Другие предпочтительные варианты реализации соединений формулы I представляют собой соединения формулы I-A-2



I-A-2

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват,

где A представляет собой $C-R^3$;

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

R^2 представляет собой H;

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

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

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

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

каждый R^9 независимо выбран из H, D или F;

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

Z представляет собой O или CH_2 ; и

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

В некоторых предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-A-2 представляют собой соединения, в которых

A представляет собой C-R³;

R¹ представляет собой -NH₂ или -CH₃;

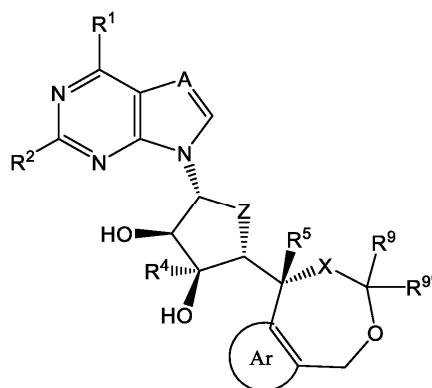
R²=R³=R⁴=R⁵=R⁹=R^{9'}=H;

Z представляет собой O;

X представляет собой O; и

Ar представляет собой фенильное кольцо, замещенное 1-2 атомами галогена.

Другими предпочтительными вариантами соединений формулы I являются соединения формулы I-A-3



I-A-3

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват,

где A представляет собой C-R³;

R¹ представляет собой галоген, NH₂, -C₁-C₆-алкил, -C₁-C₆-алкокси или -C₁-C₆-алк-OC₁-C₆-алкил;

R² представляет собой H;

R³ представляет собой H, галоген или -C₁-C₆-алкил;

R⁴ представляет собой H или -C₁-C₆-алкил;

R⁵ представляет собой H или -C₁-C₆-алкил;

X представляет собой O, S, SO₂, NH или N(C₁-C₆-алкил);

R⁹ выбран из H, D или F;

R^{9'} выбран из H, D или F;

Z представляет собой O или CH₂; и

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

В некоторых предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-A-3 представляют собой соединения, в которых

A представляет собой C-R³;

R¹ представляет собой -NH₂ или -CH₃;

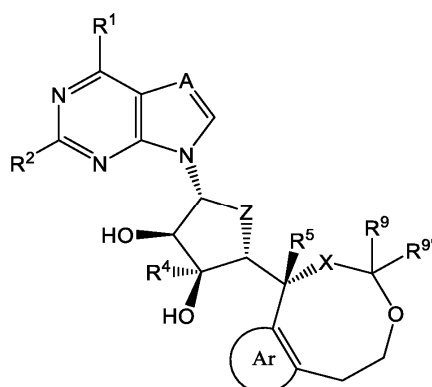
R²=R³=R⁴=R⁵=R⁹=R^{9'}=H;

Z представляет собой O;

X представляет собой O; и

Ar представляет собой фенильное кольцо, замещенное 1-2 атомами галогена.

Другими предпочтительными вариантами соединений формулы I являются соединения формулы I-A-4



I-A-4

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват,

где А представляет собой C-R³;

R¹ представляет собой галоген, NH₂, -C₁-C₆-алкил, -C₁-C₆-алкокси или -C₁-C₆-алк-OC₁-C₆-алкил;

R² представляет собой H;

R³ представляет собой H, галоген или -C₁-C₆-алкил;

R⁴ представляет собой H или -C₁-C₆-алкил;

R⁵ представляет собой H или -C₁-C₆-алкил;

X представляет собой O, S, SO₂, NH или N(C₁-C₆-алкил);

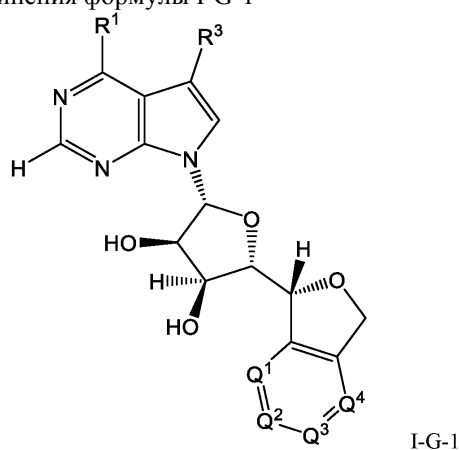
R⁹ выбран из H, D или F;

R^{9'} выбран из H, D или F;

Z представляет собой O или CH₂; и

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

В других предпочтительных вариантах реализации изобретения соединения согласно данному описанию представляют собой соединения формулы I-G-1



где R¹ представляет собой NH₂, -C₁-C₆-алкил или -C₁-C₆-алк-OC₁-C₆-алкил;

R³ представляет собой H или галоген; и

Q¹, Q², Q³ и Q⁴ каждый независимо выбран из N, CH или C-R⁸, где R⁸ представляет собой галоген, -C₁-галогеналкил или C₁-галогеналкокси.

В некоторых предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-1 представляют собой соединения, в которых

R¹ представляет собой NH₂, -CH₃ или -CH₂-O-CH₂CH₃;

R³ представляет собой H или F; и

Q¹, Q², Q³ и Q⁴ каждый независимо выбран из N, CH или C-R⁸, где R⁸ представляет собой -F, -Cl, -CF₃ или -OCF₃.

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-1 представляют собой соединения, в которых

R¹ представляет собой NH₂;

R³ представляет собой H; и

Q¹, Q², Q³ и Q⁴ каждый независимо выбран из N, CH или C-R⁸, где R⁸ представляет собой -F, -Cl, -CF₃ или -OCF₃.

В некоторых предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-1 представляют собой соединения, в которых

R¹ представляет собой NH₂;

R³ представляет собой H; и

Q¹, Q², Q³ и Q⁴ каждый независимо выбран из N, CH или C-R⁸, где по крайней мере один из Q¹, Q², Q³ и Q⁴ представляет собой C-R⁸ и R⁸ - это -F, -Cl, -CF₃ или -OCF₃.

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-1 представляют собой соединения, в которых

R¹ представляет собой -CH₃;

R³ представляет собой H; и

Q¹, Q², Q³ и Q⁴ каждый независимо выбран из N, CH или C-R⁸, где R⁸ представляет собой -F, -Cl, -CF₃ или -OCF₃.

В некоторых предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-1 представляют собой соединения, в которых

R¹ представляет собой -CH₃;

R³ представляет собой H; и

Q¹, Q², Q³ и Q⁴ каждый независимо выбран из N, CH или C-R⁸, где по крайней мере один из Q¹, Q²,

Q^3 и Q^4 представляет собой $C-R^8$ и R^8 - это -F, -Cl, $-CF_3$ или $-OCF_3$.

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-1 представляют собой соединения, в которых

R^1 представляет собой $-NH_2$;

R^3 представляет собой H; и

Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой -F, -Cl, $-CF_3$ или $-OCF_3$.

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-1 представляют собой соединения, в которых

R^1 представляет собой $-CH_3$;

R^3 представляет собой H; и

Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой -F, -Cl, $-CF_3$ или $-OCF_3$.

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-1 представляют собой соединения, в которых

R^1 представляет собой $-NH_2$;

R^3 представляет собой H; и

Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой -F или -Cl.

В некоторых предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-1 представляют собой соединения, в которых

R^1 представляет собой $-NH_2$;

R^3 представляет собой H; и

Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, CH или $C-R^8$, где по крайней мере один из Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 представляет собой $C-R^8$, и где R^8 - это -F или -Cl.

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-1 представляют собой соединения, в которых

R^1 представляет собой $-CH_3$;

R^3 представляет собой H; и

Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой -F или -Cl.

В некоторых предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-1 представляют собой соединения, в которых

R^1 представляет собой $-CH_3$;

R^3 представляет собой H; и

Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, CH или $C-R^8$, где по крайней мере один из Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 представляет собой $C-R^8$, и где R^8 - это -F или -Cl.

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-1 представляют собой соединения, в которых

R^1 представляет собой $-NH_2$;

R^3 представляет собой H; и

Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой -F или -Cl.

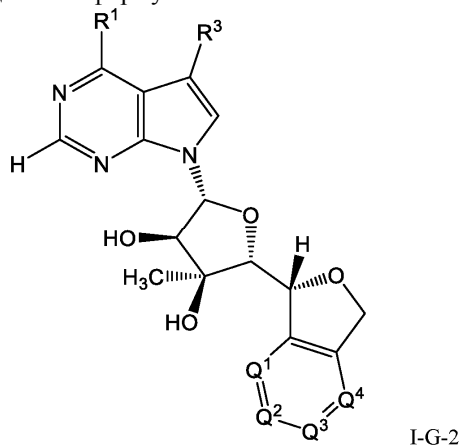
В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-1 представляют собой соединения, в которых

R^1 представляет собой $-CH_3$;

R^3 представляет собой H; и

Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой -F или -Cl.

В других предпочтительных вариантах реализации изобретения соединения согласно данному описанию представляют собой соединения формулы I-G-2



R^3 представляет собой H или галоген; и

В некоторых предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-2 представляют собой соединения, в которых

R^3 представляет собой N или F ; и

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-2 представляют собой соединения, в которых

R^3 представляет собой H ; и

В некоторых предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-2 представляют собой соединения, в которых

R^3 представляет собой H ; и

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-2 представляют собой соединения, в которых

R^3 представляет собой H_1 ; и

В некоторых предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-2 представляют собой соединения, в которых

R^3 представляет собой H ; и

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-2 представляют собой соединения, в которых

R^3 представляет собой H ; и

R¹ представляет собой -CH₃;
R³ представляет собой H; и

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-2 представляют собой

R¹ представляет собой -NH₂;
R³ представляет собой H; и

В некоторых предпочтительных

R^3 представляет собой H; и O^1, O^2, O^3 и O^4 каждый независимо выбран из N, CH или C-R⁸, где по крайней мере один из $O^1, O^2,$

В других предпочтительных вариантах реализа

R^1 представляет собой $-CH_3$;
 R^3 представляет собой H: и

В некоторых предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-2 представляют

R^1 представляет собой $-\text{CH}_3$;
 R^3 представляет собой H; и
 Q^1, Q^2, Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, CH или $\text{C}-R^8$, где по крайней мере один из Q^1, Q^2, Q^3 и Q^4 представляет собой CR^8 , и где R^8 - это -F или -Cl.

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-2 представляют собой соединения, в которых

R^1 представляет собой $-\text{NH}_2$;

R^3 представляет собой H; и

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

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-2 представляют собой соединения, в которых

R^1 представляет собой $-\text{CH}_3$;

R^3 представляет собой H; и

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

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-2 представляют собой соединения, в которых

R^1 представляет собой NH_2 , $-\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкил или $-\text{C}_1-\text{C}_6$ -алк- OC_1-C_6 -алкил;

R^3 представляет собой H или галоген;

$\text{Y}-(\text{CR}^9\text{R}^9)_n-$, $-\text{CR}^9=\text{CR}^9-$, $\text{C}(=\text{O})$, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}^9\text{R}^9)_n-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{CR}^9\text{R}^9)_n-$, $-\text{CR}^9\text{R}^9-\text{O}$, $-(\text{CR}^9\text{R}^9)_n-\text{O}-(\text{CR}^9\text{R}^9)_m-$, $-(\text{CR}^9\text{R}^9)_n-\text{NR}^{10}-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{10}-$;

$n=1$ или 2 ;

$m=1$ или 2 ;

каждый из R^9 и R^9 независимо представляет собой H, D, CH_3 , CF_3 , OH, OCH_3 или F;

R^{10} представляет собой H или C_1-C_6 -алкил;

каждый из Q^1, Q^2, Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, CH или $\text{C}-R^8$, где R^8 представляет собой галоген, $-\text{C}_1$ -галогеналкил или C_1 -галогеналкокси.

В некоторых предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-2 представляют собой соединения, в которых

R^1 представляет собой NH_2 или $-\text{CH}_3$;

R^3 представляет собой H или F;

Y представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-алкокси})-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-алкил})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-алкил})_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-галогеналкил})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CF}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CHF}-$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CD}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CF}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; и

Q^1, Q^2, Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, CH или $\text{C}-R^8$, где R^8 представляет собой -F, -Cl, $-\text{CF}_3$ или $-\text{OCF}_3$.

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-2 представляют собой соединения, в которых

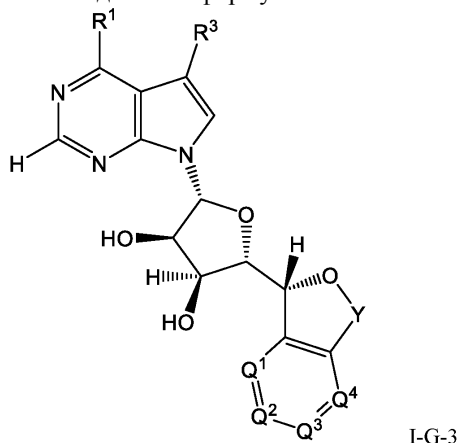
R^1 представляет собой NH_2 или $-\text{CH}_3$;

R^3 представляет собой H;

Y представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-алкил})_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CF}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CHF}-$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CD}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CF}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; и

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

В некоторых предпочтительных вариантах реализации изобретения соединения согласно настоящему описанию представляют собой соединения формулы I-G-3



I-G-3

где R^1 представляет собой NH_2 , $-\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкил или $-\text{C}_1-\text{C}_6$ - алк- OC_1-C_6 -алкил;

Y представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$, CF_2 или $\text{C}(=\text{O})$; и

В некоторых предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-3 представляют собой соединения, в которых

Y представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$, CF_2 или $\text{C}(=\text{O})$; и

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-3 представляют собой соединения, в которых

R^3 представляет собой H :

O^1, O^2, O^3 и O^4 каждый независимо выбран из N, CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой -F, -Cl,

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-3 представляют собой соединения, в которых

R^3 представляет собой N :

O^1, O^2, O^3 и O^4 каждый независимо выбран из N, CH или C-R⁸, где R⁸ представляет собой -F, -Cl,

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-3 представляют собой соединения, в которых

R^3 представляет собой N :

Q^1, Q^2, Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой $-F, -Cl, -CF_3$

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-3 представляют собой соединения, в которых

R^3 представляет собой H; Y представляет собой $-CH_2CH_2-$, $C(CH_3)_2$, CF_2 или $C(=O)$; и

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-3 представляют собой соединения, в которых

R^3 представляет собой H :

Q^1, Q^2, Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, CH или C- R^8 , где R^8 представляет собой -F или -Cl.

R^1 представляет собой $-CH_3$;

R^3 представляет собой H ;

Q^1, Q^2, Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, CH или C- R^8 , где R^8 представляет собой -F или -Cl.

R^1 представляет собой $-NH_2$;

R^3 представляет собой H :

Q^1, Q^2, Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой $-F$ или $-Cl$.

R^1 представляет собой $-CH_3$;

R^3 представляет собой H ;

Q^1, Q^2, Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой $-F$ или $-Cl$.

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-3 представляют собой соединения, в которых

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

R^3 представляет собой H или галоген;

Y представляет собой $-(CR^9R^9)_n$, $-CR^9=CR^9-$, $-C(=O)-(CR^9R^9)_n$, $-C(=O)-O-(CR^9R^9)_n$, $-CR^9R^9-O$, $-(CR^9R^9)_n-O-(CR^9R^9)_m$;

$n=1$ или 2 ;

R^9 и R^9 каждый независимо представляет собой H, D, CH_3 , CF_3 , OH, OCH_3 , из F;

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

В некоторых предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-3 представляют собой соединения, в которых

R^1 представляет собой NH_2 или $-CH_3$;

R^3 представляет собой H или F;

Y представляет собой $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(C_1-C_6$ -алкокси)-, $-CH_2CH(OCH_3)-$, $-CH(OH)CH_2-$, $-CH(C_1-C_6$ -алкил) CH_2- , $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2C(C_1-C_6$ -алкил) $_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2-$, $-CH(C_1-C_6$ -галогеналкил) CH_2- , $-CH_2CH(CF_3)-$, $-CH_2CHF-$, $-CH_2CF_2-$, $-CH_2CD_2-$, $-CH=CH-$, $-C(=O)-CH_2-$, $-C(=O)-O-CH_2-$, $-C(=O)-O-CH_2CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-CF_2-O-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-CF_2-O-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2CH_2-$, $-CF_2-O-CH_2CH_2-$; и

Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой -F, -Cl, $-CF_3$ или $-OCF_3$.

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-3 представляют собой соединения, в которых

R^1 представляет собой NH_2 или $-CH_3$;

R^3 представляет собой H;

Y представляет собой $-CH_2CH_2-$, $-CH(OCH_3)CH_2-$, $-CH(OH)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2C(C_1-C_6$ -алкил) $_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH(CF_3)-$, $-CH_2CHF-$, $-CH_2CF_2-$, $-CH_2CD_2-$, $-CH=CH-$, $-C(=O)CH_2-$, $-C(=O)-O-CH_2-$, $-C(=O)-O-CH_2CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-CF_2-O-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-CF_2-O-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2CH_2-$, $-CF_2-O-CH_2CH_2-$; и

Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 , каждый независимо, выбран из N, CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой -F или -Cl.

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-3 представляют собой соединения, в которых

R^1 представляет собой NH_2 , $-CH_3$ или $-CD_3$;

R^3 представляет собой H или F;

Y представляет собой $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-C(=O)CH_2-$ или $-CH_2CHF-$; и

Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 , каждый независимо, выбран из N, CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой -F, -Cl или $-CH_3$.

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-3 представляют собой соединения, в которых

R^1 представляет собой NH_2 , $-CH_3$ или $-CD_3$;

R^3 представляет собой H или F;

Y представляет собой $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-C(=O)CH_2-$ или $-CH_2CHF-$; и

Q^1 , Q^2 и Q^4 каждый независимо выбран из CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой -F, -Cl или $-CH_3$; и

Q^3 представляет собой CR^8 , где R^8 представляет собой -Cl.

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-3 представляют собой соединения, в которых

R^1 представляет собой NH_2 или $-CH_3$;

R^3 представляет собой H;

Y представляет собой $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-C(=O)CH_2-$ или $-CH_2CHF-$; и

Q^1 , Q^2 и Q^4 каждый независимо выбран из CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой -F, -Cl или $-CH_3$; и

Q^3 представляет собой $C-R^8$, где R^8 представляет собой -Cl.

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-3 представляют собой соединения, в которых

R^1 представляет собой NH_2 , $-CH_3$ или $-CD_3$;

R^3 представляет собой H или F;

Y представляет собой $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-C(=O)CH_2-$ или $-CH_2CHF-$; и

Q^1 представляет собой CH;

Q^2 и Q^4 каждый независимо выбран из CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой -F, -Cl или $-CH_3$; и

Q^3 представляет собой $C-R^8$, где R^8 представляет собой -Cl.

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-3 представляют собой соединения, в которых

R^1 представляет собой NH_2 или $-CH_3$;

R^3 представляет собой H;

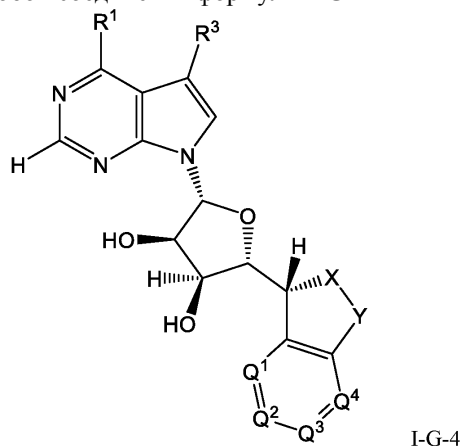
Y представляет собой $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-C(=O)CH_2-$ или $-CH_2CHF-$; и

Q^1 представляет собой CH;

Q^2 и Q^4 каждый независимо выбран из CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой -F, -Cl или $-CH_3$; и

Q^3 представляет собой CR^8 , где R^8 представляет собой -Cl.

В некоторых предпочтительных вариантах реализации изобретения соединения согласно настоящему описанию представляют собой соединения формулы I-G-4



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

R^3 представляет собой H или галоген;

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

Y представляет собой CH_2 или $C(=O)$; и

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

В некоторых предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-4 представляют собой соединения, в которых

R^1 представляет собой NH_2 , $-CH_3$ или $-CH_2-O-CH_2CH_3$;

R^3 представляет собой H или F;

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

Y представляет собой CH_2 или $C(=O)$; и

Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой -F, -Cl, $-CF_3$ или $-OCF_3$.

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-4 представляют собой соединения, в которых

R^1 представляет собой NH_2 ;

R^3 представляет собой H;

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

Y представляет собой CH_2 или $C(=O)$; и

Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой -F, -Cl, $-CF_3$ или $-OCF_3$.

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-4 представляют собой соединения, в которых

R^1 представляет собой $-CH_3$;

R^3 представляет собой H;

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

Y представляет собой CH_2 или $C(=O)$; и

Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой -F, -Cl, $-CF_3$ или $-OCF_3$.

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-4 представляют собой соединения, в которых

R^1 представляет собой $-NH_2$;

R^3 представляет собой H;

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

Y представляет собой CH_2 или $C(=O)$; и

Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой -F, -Cl, $-CF_3$ или $-OCF_3$.

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-4 представляют собой соединения, в которых

R^1 представляет собой $-CH_3$;

R^3 представляет собой H;

X представляет собой S, NH или N(C₁-C₆-алкил);
 Y представляет собой CH₂ или C(=O); и
 Q¹, Q², Q³ и Q⁴ каждый независимо выбран из CH или C-R⁸, где R⁸ представляет собой -F, -Cl, -CF₃ или -OCF₃.

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-4 представляют собой соединения, в которых

R¹ представляет собой -NH₂;

R³ представляет собой H;

X представляет собой S, NH или N(C₁-C₆-алкил);

Y представляет собой CH₂ или C(=O); и

Q¹, Q², Q³ и Q⁴ каждый независимо выбран из N, CH или C-R⁸, где R⁸ представляет собой -F или -Cl.

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-4 представляют собой соединения, в которых

R¹ представляет собой -CH₃;

R³ представляет собой H;

X представляет собой S, NH или N(C₁-C₆-алкил);

Y представляет собой CH₂ или C(=O); и

Q¹, Q², Q³ и Q⁴ каждый независимо выбран из N, CH или C-R⁸, где R⁸ представляет собой -F или -Cl.

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-4 представляют собой соединения, в которых

R¹ представляет собой -NH₂;

R³ представляет собой H;

X представляет собой S, NH или N(C₁-C₆-алкил);

Y представляет собой CH₂ или C(=O); и

Q¹, Q², Q³ и Q⁴ каждый независимо выбран из CH или C-R⁸, где R⁸ представляет собой -F или -Cl.

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-4 представляют собой соединения, в которых

R¹ представляет собой -CH₃;

R³ представляет собой H;

X представляет собой S, NH или N(C₁-C₆-алкил);

Y представляет собой CH₂ или C(=O); и

Q¹, Q², Q³ и Q⁴ каждый независимо выбран из CH или C-R⁸, где R⁸ представляет собой -F или -Cl.

В некоторых предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-4 представляют собой соединения, в которых

R¹ представляет собой NH₂ или CH₃;

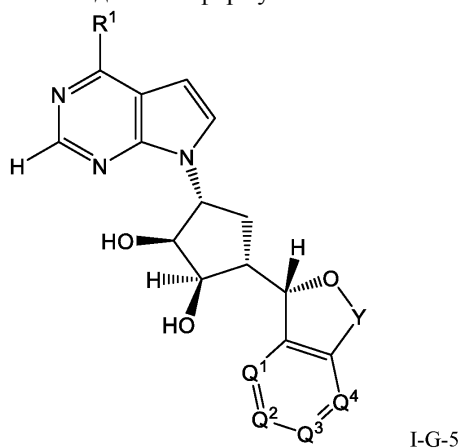
R³ представляет собой H;

X представляет собой NH;

Y представляет собой -CH₂CH₂-; и

каждый из Q¹, Q², Q³ и Q⁴ независимо выбран из CH или C-R⁸, где R⁸ представляет собой -F или -Cl.

В некоторых предпочтительных вариантах реализации изобретения соединения согласно настоящему описанию представляют собой соединения формулы I-G-5



где R¹ представляет собой NH₂ или -C₁-C₆-алкил, Y представляет собой -CH₂- или C(=O); и
 Q¹, Q², Q³ и Q⁴, каждый независимо, представляют собой N, CH или C-R⁸, где R⁸ представляет собой галоген.

В некоторых предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-5 представляют собой соединения, в которых

R¹ представляет собой NH₂;

Y представляет собой $-\text{CH}_2-$; и
каждый из Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 независимо представляет собой CH или $\text{C}-\text{R}^8$, где R^8 представляет собой -F или -Cl.

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-5 представляют собой соединения, в которых

R^1 представляет собой $-\text{CH}_3$;

Y представляет собой $-\text{CH}_2-$; и

Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 , каждый независимо, представляют собой CH или $\text{C}-\text{R}^8$, где R^8 представляет собой -F или -Cl.

В некоторых предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-5 представляют собой соединения, в которых

R^1 представляет собой NH_2 ;

Y представляет собой $\text{C}(=\text{O})$; и

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

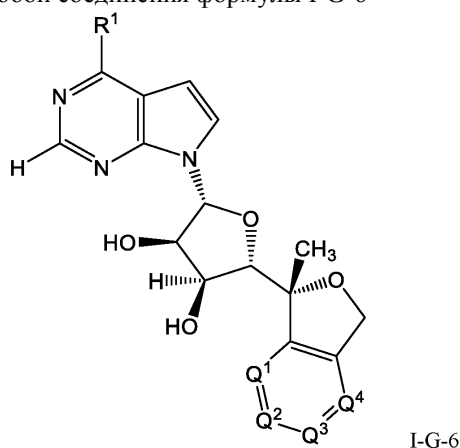
В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-5 представляют собой соединения, в которых

R^1 представляет собой $-\text{CH}_3$;

Y представляет собой $\text{C}(=\text{O})$; и

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

В некоторых предпочтительных вариантах реализации изобретения соединения согласно настоящему описанию представляют собой соединения формулы I-G-6



где R^1 представляет собой NH_2 или $-\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкил; и

Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, CH или $\text{C}-\text{R}^8$, где R^8 представляет собой галоген, $-\text{C}_1$ -галогеналкил или C_1 -галогеналкокси.

В некоторых предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-6 представляют собой соединения, в которых

R^1 представляет собой NH_2 или $-\text{CH}_3$; и

Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, CH или $\text{C}-\text{R}^8$, где R^8 представляет собой -F, -Cl, $-\text{CF}_3$ или $-\text{OCF}_3$.

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-6 представляют собой соединения, в которых

R^1 представляет собой NH_2 ; и

Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, CH или $\text{C}-\text{R}^8$, где R^8 представляет собой -F, -Cl, $-\text{CF}_3$ или $-\text{OCF}_3$.

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-6 представляют собой соединения, в которых

R^1 представляет собой $-\text{CH}_3$; и

Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, CH или $\text{C}-\text{R}^8$, где R^8 представляет собой -F, -Cl, $-\text{CF}_3$ или $-\text{OCF}_3$.

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-6 представляют собой соединения, в которых

R^1 представляет собой $-\text{NH}_2$; и

Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из CH или $\text{C}-\text{R}^8$, где R^8 представляет собой -F, -Cl, $-\text{CF}_3$ или $-\text{OCF}_3$.

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-6 представляют собой

соединения, в которых

R^1 представляет собой $-CH_3$; и

Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой -F, -Cl, $-CF_3$ или $-OCF_3$.

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-6 представляют собой соединения, в которых

R^1 представляет собой NH_2 ; и

Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой -F или -Cl.

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-6 представляют собой соединения, в которых

R^1 представляет собой $-CH_3$; и

Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из N, CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой -F или -Cl.

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-6 представляют собой соединения, в которых

R^1 представляет собой $-NH_2$; и

Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой -F или -Cl.

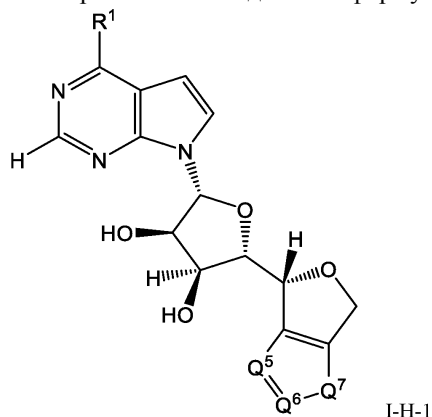
В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-G-6 представляют собой соединения, в которых

R^1 представляет собой $-CH_3$;

R^3 представляет собой H; и

Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^4 каждый независимо выбран из CH или $C-R^8$, где R^8 представляет собой -F или -Cl.

В других аспектах изобретение направлено на соединения формулы I-H-1



где R^1 представляет собой NH_2 или C_1-C_6 -алкил;

Q^5 и Q^6 независимо представляют собой CH, CR^8 или N; и

Q^7 представляет собой NH или S; и

R^8 представляет собой галоген, C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -галогеналкил, C_1-C_6 -алкокси или C_1-C_6 -галогеналкокси.

В предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-H-1 представляют собой соединения, в которых

R^1 представляет собой NH_2 ;

Q^5 и Q^6 независимо представляют собой CH, CR^8 или N;

Q^7 представляет собой NH или S; и

R^8 представляет собой -F или -Cl.

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-H-1 представляют собой соединения, в которых

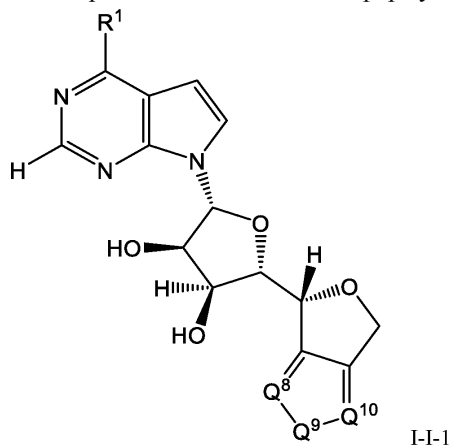
R^1 представляет собой $-CH_3$;

Q^5 и Q^6 независимо представляют собой CH, $C-R^8$ или N;

Q^7 представляет собой NH или S; и

R^8 представляет собой -F или -Cl.

В других аспектах изобретение направлено на соединения формулы I-I-1



где R^1 представляет собой NH_2 или C_1-C_6 -алкил;

Q^8 и Q^{10} независимо представляют собой CH , CR^8 или N ;

Q^9 представляет собой $N(C_1-C_6\text{-алкил})$; и

R^8 представляет собой галоген, C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -галогеналкил, C_1-C_6 -алкокси или C_1-C_6 -галогеналкокси.

В предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-I-1 представляют собой соединения, в которых

R^1 представляет собой NH_2 ;

Q^8 и Q^{10} независимо представляют собой CH , $C-R^8$ или N ;

Q^9 представляет собой $N(CH_3)$; и

R^8 представляет собой $-F$ или $-Cl$.

В других предпочтительных вариантах реализации соединения формулы I-I-1 представляют собой соединения, в которых

R^1 представляет собой $-CH_3$;

Q^8 и Q^{10} независимо представляют собой CH , $C-R^8$ или N ;

Q^9 представляет собой $N(CH_3)$; и

R^8 представляет собой $-F$ или $-Cl$.

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

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

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

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

Фармацевтические композиции и способы введения.

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

Рассматриваемые фармацевтические композиции можно вводить отдельно или в комбинации с одним или более другими агентами, которые также обычно вводят в форме фармацевтических композиций. При желании одно или более соединений по изобретению и другой(ие) агент(ы) может(могут) быть смешаны в составе или оба компонента могут быть составлены в отдельные составы для использования их в комбинации по отдельности или в одно и то же время.

В некоторых вариантах реализации концентрация одного или более соединений, представленных в фармацевтических композициях по данному изобретению, составляет менее чем 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1,

0,09, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02, 0,01, 0,009, 0,008, 0,007, 0,006, 0,005, 0,004, 0,003, 0,002, 0,001, 0,0009, 0,0008, 0,0007, 0,0006, 0,0005, 0,0004, 0,0003, 0,0002 или 0,0001% (или число в диапазоне, определенном любыми двумя вышеуказанными числами включительно) мас./мас., мас./об или об./об.

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

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

В некоторых вариантах реализации концентрация одного или более соединений по изобретению находится в диапазоне от около 0,001% до около 10%, от около 0,01% до около 5%, от около 0,02% до около 4,5%, от около 0,03% до около 4%, от около 0,04% до около 3,5%, от около 0,05% до около 3%, от около 0,06% до около 2,5%, от около 0,07% до около 2%, от около 0,08% до около 1,5%, от около 0,09% до около 1%, от около 0,1% до около 0,9% мас./мас., мас./об. или об./об.

В некоторых вариантах реализации количество одного или более соединений по изобретению равно или менее чем 10, 9,5, 9,0, 8,5, 8,0, 7,5, 7,0, 6,5, 6,0, 5,5, 5,0, 4,5, 4,0, 3,5, 3,0, 2,5, 2,0, 1,5, 1,0, 0,95, 0,9, 0,85, 0,8, 0,75, 0,7, 0,65, 0,6, 0,55, 0,5, 0,45, 0,4, 0,35, 0,3, 0,25, 0,2, 0,15, 0,1, 0,09, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02, 0,01, 0,009, 0,008, 0,007, 0,006, 0,005, 0,004, 0,003, 0,002, 0,001, 0,0009, 0,0008, 0,0007, 0,0006, 0,0005, 0,0004, 0,0003, 0,0002 или 0,0001 г (или число в диапазоне, определенном любыми двумя вышеуказанными числами включительно).

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

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

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

Фармацевтическая композиция по изобретению обычно содержит активный ингредиент (т.е. соединение по раскрытию) по данному изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и/или координационный комплекс, а также один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, носителей, включая, но не ограничиваясь инертными твердыми разбавителями и наполнителями, разбавителями, стерильным водным раствором и различными органическими растворителями, усилителями проницаемости, солюбилизаторами и адъювантами.

Ниже описаны неограничивающие примеры фармацевтических композиций и способов их получения.

Фармацевтические композиции для перорального применения.

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

В некоторых вариантах реализации изобретение обеспечивает твердую фармацевтическую композицию для перорального введения, содержащую

(i) эффективное количество соединения по изобретению; необязательно

(ii) эффективное количество второго агента; и

(iii) фармацевтическое вспомогательное вещество, подходящее для перорального введения.

В некоторых вариантах реализации композиция дополнительно содержит

(iv) эффективное количество третьего агента.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция может представлять собой жидкую фармацевтическую композицию, подходящую для перорального употребления. Фармацевтические композиции по изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных лекарственных форм, таких как капсулы, облатки или таблетки или жидкости или аэрозольные спреи, каждая из которых содержит заранее определенное количество активного ингредиента в виде порошка или гранул, раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, эмульсии масло-в-воде или эмульсии вода-в-масле. Такие лекарственные формы могут быть приготовлены любым из фармацевтических способом, но все способы включают стадию объединения активного ингредиента с носителем, который состоит из одного или более необходимых ингредиентов. Как правило, композиции получают путем равномерного и тщательного смешивания активного ингредиента с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями или с обоими, а затем, если необходимо, путем придания продукту формы желаемого вида. Например, таблетку можно приготовить прессованием или формованием, необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть приготовлены путем прессования в подходящем устройстве активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно в смеси с наполнителем, таким как, без ограничения, связующий агент, лубрикант, инертный разбавитель и/или поверхностно-активный или диспергирующий агент. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем.

Это изобретение также включает безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы, содержащие активный ингредиент, поскольку вода может способствовать разложению некоторых соединений. Например, вода может быть добавлена (например, 5%) в фармацевтике как средство моделирования длительного хранения, чтобы определить такие характеристики, как срок годности или стабильность составов во времени. Безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы по изобретению могут быть приготовлены с использованием безводных ингредиентов или ингредиентов с низким содержанием влаги и в условиях с низкой влажностью. Фармацевтические композиции и лекарственные формы по изобретению, которые содержат лактозу, можно сделать безводными, если ожидается существенный контакт с влагой и/или влажностью во время производства, упаковки и/или хранения. Безводную фармацевтическую композицию можно приготовить и хранить так, чтобы сохранялась ее безводная природа. Соответственно, безводные композиции могут быть упакованы с использованием материалов, которые, как известно, предотвращают воздействие воды, так что они могут быть включены в подходящие формулярные наборы. Примеры подходящей упаковки включают, но не ограничиваются ими, герметично запечатанную фольгу, пластик или т.п., контейнеры для стандартных доз, блистерные упаковки и стрип-упаковки.

Активный ингредиент может быть объединен в однородной смеси с фармацевтическим носителем в соответствии с общепринятыми способами фармацевтического смешивания. Носитель может принимать самые разные формы в зависимости от формы состава, желаемой для введения. При приготовлении композиций для пероральной лекарственной формы в качестве носителей можно использовать любую из обычных фармацевтических сред, таких как, например, вода, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, красители и т.п. в случае пероральных жидких составов (таких как суспензии, растворы и эликсиры) или аэрозолей; или носители, такие как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связующие и дезинтегрирующие агенты, могут быть использованы в случае пероральных твердых составов, в некоторых вариантах реализации без использования лактозы. Например, подходящие носители включают порошки, капсулы и таблетки с твердыми пероральными составами. При желании на таблетки можно наносить покрытие стандартными водными или неводными способами.

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

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

Разрыхлители можно использовать в композициях по изобретению для получения таблеток, которые распадаются при воздействии водной среды. Слишком большое количество разрыхлителя может

привести к образованию таблеток, которые могут распасться во флаконе. Слишком малое количество может быть недостаточным для того, чтобы произошла дезинтеграция, и, таким образом, может измениться скорость и степень высвобождения активного(ых) ингредиента(ов) из лекарственной формы. Таким образом, достаточное количество разрыхлителя, которое не является ни слишком малым, ни слишком большим, чтобы пагубно изменить высвобождение активного(ых) ингредиента(ов), можно использовать для образования лекарственных форм соединений, раскрытых в данном документе. Количество используемого разрыхлителя может варьироваться в зависимости от типа состава и способа введения и может быть легко различимо для специалистов в данной области техники. В фармацевтической композиции можно использовать от около 0,5 до около 15 мас.% разрыхлителя или от около 1 до около 5 мас.% разрыхлителя. Разрыхлители, которые можно использовать для образования фармацевтических композиций и лекарственных форм по изобретению, включают, но не ограничиваются ими, агар-агар, альгинатную кислоту, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, натрийкроскармеллозу, кросповидон, полиакрилин калия, натрийгликолят крахмал, картофельный или тапиочный

крахмал, другие крахмалы, предварительно желатинизированный крахмал, другие крахмалы, глины, другие альгинаты, другие целлюлозы, камеди или их смеси.

Смазывающие вещества, которые можно использовать для образования фармацевтических композиций и лекарственных форм по изобретению, включают, но не ограничиваются ими, стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, легкое минеральное масло, глицерин, сорбит, маннит, полиэтиленгликоль, другие гликоли, стеариновую кислоту, лаурилсульфат натрия, тальк, гидрогенизированное растительное масло (например, арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), стеарат цинка, этилолеат, этиллауреат, агар или их смеси. Дополнительные лубриканты включают, например, силоидный силикагель, коагулированный аэрозоль синтетического диоксида кремния или их смеси. Необязательно может быть добавлен лубрикант в количестве менее чем около 1% мас. фармацевтической композиции.

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

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

Поверхностно-активные вещества, которые можно использовать для образования фармацевтических композиций и дозированных форм по изобретению, включают, но не ограничиваются ими, гидрофильные поверхностно-активные вещества, липофильные поверхностно-активные вещества и их смеси. Т.е. можно использовать смесь гидрофильных поверхностно-активных веществ, можно использовать смесь липофильных поверхностно-активных веществ или можно использовать смесь по крайней мере одного гидрофильного поверхностно-активного вещества и по крайней мере одного липофильного поверхностно-активного вещества.

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

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

Гидрофильные поверхностно-активные вещества могут быть ионными или неионными. Подходящие ионные поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваются ими, соли алкиламмония; соли фузидовой кислоты; производные жирных кислот аминокислот, олигопептидов и полипепти-

дов; глицеридные производные аминокислот, олигопептидов и полипептидов; лецитины и гидрогенизированные лецитины; лизолецитины и гидрогенизированные лизолецитины; фосфолипиды и их производные; лизофосфолипиды и их производные; соли сложных эфиров карнитина и жирных кислот; соли алкилсульфатов; соли жирных кислот; докүзат натрия; ациллактлаты; моно- и диацетилированные эфиры моно- и диглицеридов винной кислоты; сукцинированные моно- и диглицериды; сложные эфиры моно- и диглицеридов лимонной кислоты; и их смеси.

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

Ионные поверхностно-активные вещества могут быть ионизированными формами лецитина, лизолецитина, фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилглицерина, фосфатидной кислотой, фосфатидилсерина, лизофосфатидилхолина, лизофосфатидилэтаноламина, лизофосфатидилглицерола, лизофосфатидиновой кислоты, лизофосфатидилсерина, ПЭГ-фосфатидилэтаноламина, ПВП-фосфатидилэтаноламина, эфиров молочной кислоты с жирными кислотами, стеарил-2-лактата, стеариллактата, сукцинированных моноглицеридов, моно/диацетилированных эфиров моно/диглицеридов винной кислоты, сложных эфиров моно/диглицеридов лимонной кислоты, холилсаркозина, капроата, каприлата, капрата, лаурата, миристата, пальмитата, олеата, рицинолеата, линолеата, линолеината, стеарата, лаурилсульфата, терацеллсульфата, докүзата, лаурилкарнитинов, пальмитилкарнитинов, миристилкарнитинов, а также их солей и смесей.

Гидрофильные неионные поверхностно-активные вещества могут включать, но не ограничиваются ими, алкилглюкозиды; алкилмальтозиды; алкилтиоглюкозиды; лаурилмакроглицериды; простые полиоксиалкиленалкиловые эфиры, такие как алкиловые эфиры полиэтиленгликоля; полиоксиалкиленалкилфенолы, такие как алкилфенольные эфиры полиэтиленгликоля; сложные эфиры полиоксиалкиленалкилфенола и жирных кислот, такие как сложные моноэфиры полиэтиленгликоля и жирных кислот и сложные диэфиры полиэтиленгликоля и жирных кислот; сложные эфиры полиэтиленгликольглицерина и жирных кислот; сложные эфиры полиглицерина и жирных кислот; сложные эфиры полиоксиалкиленсорбитана и жирных кислот, такие как сложные эфиры полиэтиленгликольсорбитана и жирных кислот; гидрофильные продукты переэтерификации полиола по меньшей мере с одним членом группы, состоящей из глицеридов, растительных масел, гидрогенизированных растительных масел, жирных кислот и стеролов; полиоксиэтиленстеролы, их производные и аналоги; полиоксиэтилированные витамины и их производные; блок-сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена; и их смеси; сложные эфиры полиэтиленгликольсорбитана и жирных кислот и гидрофильные продукты переэтерификации полиола с по меньшей мере одним членом группы, состоящей из триглицеридов, растительных масел и гидрогенизированных растительных масел. Полиол может представлять собой глицерин, этиленгликоль, полиэтиленгликоль, сорбит, пропиленгликоль, пентаэритрит или сахарид.

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

Подходящие липофильные поверхностно-активные вещества включают только в качестве примера: жирные спирты; сложные эфиры глицерина и жирных кислот; сложные эфиры ацетилированного глицерина и жирных кислот; сложные эфиры низших спиртов и жирных кислот; сложные эфиры пропиленгликоля и жирных кислот; сложные эфиры сорбитана и жирных кислот; сложные эфиры полиэтиленгликольсорбитана и жирных кислот; стеролы и производные стеролов; полиоксиэтилированные стеролы и производные стеролов; алкиловые эфиры полиэтиленгликоля; сложные эфиры Сахаров; простые эфиры Сахаров; производные моно- и диглицеридов молочной кислоты; продукты гидрофобной переэтерификации полиола по меньшей мере с одним членом группы, состоящей из глицеридов, растительных масел, гидрогенизированных растительных масел, жирных кислот и стеролов; жирорастворимые витамины/производные витаминов; и их смеси. В этой группе предпочтительные липофильные поверхностно-

активные вещества включают сложные эфиры глицерина и жирных кислот, сложные эфиры пропиленгликоля и жирных кислот и их смеси или являются продуктами гидрофобной перэтерификации полиола по меньшей мере с одним членом группы, состоящей из растительных масел, гидрогенизированных растительных масел и триглицеридов.

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

Примеры подходящих солюбилизаторов включают, но не ограничиваются ими, следующие: спирты и полиолы, такие как этанол, изопропанол, бутанол, бензиловый спирт, этиленгликоль, пропиленгликоль, бутандиолы и их изомеры, глицерин, пентаэритрит, сорбит, маннит, транскутол, диметилизосорбид, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлозу и другие производные целлюлозы, циклодекстрины и производные циклодекстрина; простые эфиры полиэтиленгликолей со средней молекулярной массой от около 200 до около 6000, такие как ПЭГ-эфир тетрагидрофурилового спирта (гликофуrol) или метокси-ПЭГ; амиды и другие азотсодержащие соединения, такие как 2-пирролидон, 2-пиперидон, ϵ -капролактан, N-алкилпирролидон, N-гидроксиалкилпирролидон, N-алкилпиперидон, N-алкилкапролактан, диметилацетамид и поливинилпирролидон; сложные эфиры, такие как этилпропионат, трибутилцитрат, ацетилтриэтилцитрат, ацетилтрибутилцитрат, триэтилцитрат, этилолеат, этилкаприлат, этилбутират, триацетин, моноацетат пропиленгликоля, диацетат пропиленгликоля, ϵ -капролактон и его изомеры, δ -валеролактон и его изомеры, β -бутиролактон и его изомеры; и другие солюбилизаторы, известные в данной области техники, такие как диметилацетамид, диметилизосорбид, N-метилпирролидоны, монооктаноин, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля и воду.

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

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

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

Кроме того, в композицию можно включить кислоту или основание для облегчения обработки, для повышения стабильности или по другим причинам. Примеры фармацевтически приемлемых оснований включают аминокислоты, сложные эфиры аминокислот, гидроксид аммония, гидроксид калия, гидроксид натрия, гидрокарбонат натрия, гидроксид алюминия, карбонат кальция, гидроксид магния, алюмосиликат магния, синтетический силикат алюминия, синтетический гидрокальцит, гидроксид магния-алюминия, диизопропилэтиламин, этаноламин, этилендиамин, триэтанолламин, триэтиламин, триизопропаноламин, триметиламин, трис(гидроксиметил)аминометан (TRIS) и т.п. Также подходящими являются основания, которые представляют собой соли фармацевтически приемлемой кислоты, такой как уксусная кислота, акриловая кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, алкансульфоновая кислота, аминокислоты, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, борная кислота, масляная кислота, угольная кислота, лимонная кислота, жирные кислоты, муравьиная кислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, гидрохиносульфоновая кислота, изоаскорбиновая кислота, молочная кислота, малеиновая кислота, щавеле-

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

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

Фармацевтические композиции для инъекций.

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

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

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

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

Фармацевтические композиции для местной (например, трансдермальной) доставки.

В некоторых вариантах реализации изобретение относится к фармацевтической композиции для трансдермальной доставки, содержащей соединение по данному изобретению и фармацевтическое вспомогательное вещество, подходящее для трансдермальной доставки.

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

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

Примеры таких носителей и вспомогательных веществ включают, но не ограничиваются ими, ув-

лажнители (например, мочевины), гликоли (например, пропиленгликоль), спирты (например, этанол), жирные кислоты (например, олеиновая кислота), поверхностно-активные вещества (например, изопропилмиристат и лаурилсульфат натрия), пирролидоны, монолаурат глицерина, сульфоксиды, терпены (например, ментол), амины, амиды, алканы, алканола, воду, карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара, крахмалы, производные целлюлозы, желатин и полимеры, такие как полиэтиленгликоли.

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

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

Фармацевтические композиции для ингаляций.

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

Другие фармацевтические композиции.

Фармацевтические композиции также могут быть приготовлены из описанных в данном документе композиций и одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, подходящих для сублингвального, буккального, ректального, внутрикостного, внутриглазного, интраназального, эпидурального или интраспинального введения. Приготовления таких фармацевтических композиций хорошо известны в данной области техники. См., например, Anderson, Philip O., Knoben, James E., Troutman, William G., eds., *Handbook of Clinical Drug Data*, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., *Principles of Drug Action*, Third Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, ed., *Basic and Clinical Pharmacology*, Ninth Edition, McGraw Hill, 20037ybg; Goodman and Gilman, eds., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, *The Extra Pharmacopoeia*, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999); все они полностью включены в данный документ посредством ссылки.

Введение соединений или фармацевтической композиции по данному изобретению можно осуществлять любым способом, который обеспечивает доставку соединений к месту действия. Эти способы включают пероральные пути, интрадуоденальные пути, парентеральную инъекцию (включая внутривенную, внутриартериальную, подкожную, внутримышечную, внутрисосудистую, внутрибрюшинную или инфузию), местное (например, трансдермальное применение), ректальное введение, посредством местной доставки катетером или стентом или посредством ингаляции. Соединения также можно вводить интраадипозально или интратекально.

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

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

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

В некоторых вариантах реализации соединение по изобретению вводят в нескольких дозах. Дозировка может быть около один, два, три, четыре, пять, шесть или более шести раз в день. Дозировка может быть около один раз в месяц, один раз в две недели, один раз в неделю или один раз через день. В другом варианте реализации соединения по изобретению и другой агент вводят вместе от около одного раза в день до около 6 раз в день. В другом варианте реализации введение соединения по изобретению и агента продолжается менее чем около 7 дней. В еще одном варианте реализации введение продолжается

более чем около 6, 10, 14, 28 дней, двух месяцев, шести месяцев или одного года. В некоторых случаях достигается непрерывное дозирование, и оно поддерживается столько, сколько необходимо.

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

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

Композиции по данному изобретению также можно доставлять через импрегнированное или покрытое устройство, такое как, например, стент или цилиндрический полимер, введенный в артерию. Такой способ введения может, например, способствовать профилактике или уменьшению рестеноза после таких процедур, как баллонная ангиопластика. Не ограничиваясь теорией, соединения по данному изобретению могут замедлять или ингибировать миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток в стенке артерии, которые способствуют рестенозу. Соединение по данному изобретению можно вводить, например, путем местной доставки из стоек стента, из трансплантата стента, из трансплантатов или из оболочки, или оболочки стента. В некоторых вариантах реализации соединение по данному изобретению смешано с матрицей. Такая матрица может быть полимерной матрицей и может служить для связывания соединения со стентом. Полимерные матрицы, подходящие для такого использования, включают, например, сложные полиэфиры или сополиэфиры на основе лактона, такие как полилактид, поликапролактонгликолид, полиортоэфиры, полиангидриды, полиаминокислоты, полисахариды, полифосфазены, сополимеры сложного эфира и полиэфира (например, PEO-PLLA); полидиметилсилоксан, поли(этиленвинилацетат), полимеры или сополимеры на основе акрилата (например, полигидроксиэтилметилметакрилат, поливинилпирролидинон), фторированные полимеры, такие как политетрафторэтилен и сложные эфиры целлюлозы. Подходящие матрицы могут не разрушаться или со временем разрушаться, высвобождая соединение или соединения. Соединения по изобретению можно наносить на поверхность стента различными способами, такими как покрытие погружением/центрифугированием, покрытие распылением, покрытие погружением и/или покрытие кистью. Соединения можно наносить в растворителе, и растворителю можно дать возможность испариться, образуя таким образом слой соединения на стенте. Альтернативно соединение может находиться в теле стента или трансплантата, например, в микроканалах или микропорах. При имплантации соединение диффундирует из тела стента и контактирует со стенкой артерии. Такие стенты могут быть изготовлены путем погружения стента, который содержит такие микропоры или микроканалы, в раствор соединения изобретения в подходящем растворителе с последующим испарением растворителя. Избыток лекарственного средства на поверхности стента может быть удален путем дополнительной кратковременной промывки растворителем. В еще других вариантах реализации соединения по изобретению могут быть ковалентно связаны со стентом или трансплантатом. Можно использовать ковалентный линкер, который разлагается *in vivo*, что приводит к высвобождению соединения по изобретению. Для этой цели можно использовать любую биологически совместимую связь, такую как сложноэфирные, амидные или ангидридные связи. Соединения по изобретению можно дополнительно вводить внутрисосудисто из баллона, используемого во время ангиопластики. Внесосудистое введение соединений через перикард или дополнительное применение композиций по изобретению также может быть выполнено для уменьшения рестеноза.

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

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

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

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

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

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

Способы использования.

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

Используемый в данном документе термин "IC₅₀" относится к половине максимальной ингибирующей концентрации ингибитора при ингибировании биологической или биохимической функции. Эта количественная мера показывает, сколько конкретного ингибитора необходимо для подавления данного биологического процесса наполовину (или компонента процесса, т.е. фермента, клетки, клеточного рецептора или микроорганизма). Другими словами, это половина максимальной (50%) ингибирующей концентрации (IC₅₀) вещества (50% IC или IC₅₀). EC₅₀ относится к концентрации в плазме, необходимой для получения 50% максимального эффекта *in vivo*.

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

В некоторых вариантах реализации ингибитор PRMT5 селективно ингибирует PRMT5a со значением IC₅₀, которое составляет по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100 или 1000 раз меньше (или число в диапазоне, определенном любыми двумя вышеуказанными числами включительно), чем его значение IC₅₀ по сравнению с одним, двумя или тремя другими PRMT.

В некоторых вариантах реализации ингибитор PRMT5 селективно ингибирует PRMT5a со значением IC₅₀ менее чем около 1, 2, 5, 7, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 нМ, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400 или 500 мкМ (или в диапазоне, определенном любыми двумя вышеуказанными числами включительно), и указанное значение IC₅₀ как минимум в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100 или 1000 раз меньше (или число в диапазон, определяемый любыми двумя вышеуказанными числами включительно), чем его значение IC₅₀ по сравнению с одним, двумя или тремя другими PRMT.

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

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

Неограничивающие примеры таких состояний включают, но не ограничиваются ими, акантому, карциному ацинусных клеток, акустическую неврию, акральную лентигинозную меланому, акроспрому, острый эозинофильный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, острый миелобластный лейкоз с со-

зреванием, острый миелоидный лейкоз дендритных клеток, острый миелоидный лейкоз, острый миелогенный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, аденокарциному, аденоиднокистозную карциному, аденому, аденоматоидную одонтогенную опухоль, адренокортикальную карциному, Т-клеточный лейкоз взрослых, агрессивный НК-клеточный лейкоз, СПИД-связанные виды рака, СПИД-связанную лимфому, альвеолярную саркому мягкой части, амелобластную фиброму, рак анального прохода, анапластическую крупноклеточную лимфому, анапластический рак щитовидной железы, ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому, ангиомиолипому, ангиосаркому, рак аппендикса, астроцитому, атипическую тератоидную рабдоидную опухоль, базальноклеточную карциному, базальноподобную карциному, В-клеточный лейкоз, В-клеточную лимфому, карцинома протока Беллини, рак желчных путей, рак мочевого пузыря, бластома, рак кости, опухоль костей, глиому ствола головного мозга, опухоль головного мозга, рак молочной железы, опухоль Бреннера, бронхиальную опухоль, бронхиолоальвеолярную карциному, опухоль Брауна, лимфому Беркитта, рак неизвестного первичного очага, карциноидную опухоль, карциному, карциному *in situ*, карциному полового члена, карциному неизвестного первичного очага, карциносаркому, болезнь Кастанья, эмбриональную опухоль центральной нервной системы, астроцитому мозжечка, церебральную астроцитому, цервикальный рак, холангиосаркому, хондрому, хондросаркому, хордому, хориокарциному, папиллому сосудистого сплетения, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический моноцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, хроническое миелопролиферативное заболевание, хронический нейтрофильный лейкоз, прозрачно-клеточная опухоль, рак толстой кишки, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, болезнь Дегоса, протуберанскую дерматофибросаркому, дермоидную кисту, десмопластическую мелкоклеточную круглую опухоль, диффузную больше В-клеточную лимфому, дизембриопластическую нейроэпителиальную опухоль, эмбриональную карциному, опухоль энтодермального синуса, рак эндометрия, эндометриальный рак матки, эндометриоидную опухоль, энтеропатия-ассоциированную Т-клеточную лимфому, эпендимобластома, эпендимому, эпидермоидный рак, эпителиоидную саркому, эритролейкоз, рак пищевода, эстезиоидную опухоль, опухоль семейства Юинга, саркому семейства Юинга, саркому Юинга, опухоль экстракраниальных зародышевых клеток, экстрагонадную опухоль зародышевых клеток, рак внепеченочных желчных протоков, экстрамаммарную болезнь Педжета, рак фаллопиевых труб, эмбрион в эмбрионе, фиброму, фибросаркому, фолликулярную лимфому, фолликулярный рак щитовидной железы, рак желчного пузыря, рак желчного пузыря, ганглиоглиому, ганглионеврому, рак желудка, лимфому желудка, рак желудочно-кишечного тракта, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта, герминоцитарную опухоль, гермиому, гестационную хориокарциному, гестационную трофобластную опухоль, гигантоклеточную опухоль кости, мультиформную глиобластома, глиому, церебральный глиоматоз, гломангиому, глюкагоному, гонадобластома, гранулезно-клеточную опухоль, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, рак головы и шеи, рак сердца, гемоглобинопатии, такие как β -талассемия и серповидноклеточная анемия (SCD), гемангиобластома, гемангиоперицитому, гемангиосаркому, гематологические злокачественные новообразования, гепатоцеллюлярную карциному, гепатоспленическую Т-клеточную лимфому, синдром наследственного рака груди и яичников, лимфому Ходжкина, гипофарингеальную лимфому, воспалительный рак молочной железы, интраокулярную меланому, карциному островковых клеток, опухоль островковых клеток, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, саркому Капоши, саркому Капоши, рак почки, опухоль Клацкина, опухоль Крукенберга, рак гортани, рак гортани, злокачественную меланому лентиго, лейкоз, рак губы и полости рта, липосаркому, рак легкого, лютеому, лимфангиому, лимфангиосаркому, лимфоэпителиому, лимфолейкоз, макроглобулинемию, злокачественную фиброзную гистиоцитому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, злокачественную фиброзную гистиоцитому кости, злокачественную глиому, злокачественную мезотелиому, злокачественную опухоль оболочки периферических нервов, злокачественную рабдоидную опухоль, злокачественную тритон-опухоль, MALT-лимфому, мантийно-клеточную лимфому, мастоцитозноклеточный лейкоз, мастоцитоз, герминогенную опухоль средостения, опухоль средостения, медуллярный рак щитовидной железы, медуллобластома, медуллобластома, медуллоэпителиому, меланому, меланому, менингиому, карциному клеток Меркеля, мезотелиому, мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи неизвестного происхождения, метастатическую уротелиальную карциному, смешанную мулерову опухоль, моноцитарный лейкоз, рак полости рта, слизеобразующий рак, синдром множественной эндокринной неоплазии, множественную миелому, грибковый микоз, грибковый микоз, миелодисплазивное заболевание, синдромы миелодисплазии, миелоидный лейкоз, миелоидную саркому, миелопролиферативное заболевание, миксому, рак назальной полости, назофарингеальный рак, назоваренлиальную карциному, неоплазму, нейроному, нейробластома, нейробластома, нейрофиброму, неврому, узловую меланому, неходжкинскую лимфому, неходжкинскую лимфому, немеланомный рак кожи, немелкоклеточный рак легкого, глазную онкологию, олигоастроцитому, олигодендроглиому, онкоцитому, менингиому оболочки зрительного нерва, рак ротовой полости, рак ротовой полости, орофарингеальный рак, остеосаркому, остеосаркому, рак яичников, рак яичников, эпителиальный рак яичников, опухоль зародышевых клеток яичников, злокачественную опухоль яичников с низким потенциалом, болезнь Педжета груди, опухоль Панкоста, рак поджелудочной железы, рак поджелудочной железы, папиллярный рак щитовидной железы,

папилломатоз, параганглиому, рак носовых пазух, рак паращитовидных желез, рак полового члена, периваскулярную эпителиоидно-клеточную опухоль, фарингеальный рак глотки, феохромоцитому, паренхиматозную опухоль шишковидной железы промежуточной дифференцировки, пинеобластому, питуитариому, питуитарную аденому, питуитарную опухоль, плазмоклеточную неоплазматическую опухоль, плеуропульмонарную бластому, полиэмбриому, лимфоцитарную лимфому предшественников Т-клеток, лимфому первичной центральной нервной системы, первичную выпотную лимфому, первичный гепатоцеллюлярный рак, первичный рак печени, первичный рак брюшины, примитивную нейроэктодермальную опухоль, рак простаты, псевдомиксому брюшины, рак прямой кишки, почечно-клеточную карциному, карциному дыхательных путей с участием гена NUT на хромосоме 15, ретинобластому, рабдомиому, рабдомиосаркому, трансформацию Рихтера, крестцово-копчиковую тератому, рак слюнных желез, саркому, шванноматоз, карциному слюнных желез, вторичное новообразование, семиному, серозную опухоль, опухоль из клеток Сертоли-Лейдига, опухоль стромы полового шнура, синдром Сезари, карциному из перстневых клеток, рак кожи, мелко сине круглоклеточную опухоль, мелкоклеточную карциному, мелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточную лимфому, рак тонкого кишечника, саркому мягких тканей, соматостатиному, сажистую бородавку, опухоль спинного мозга, опухоль позвоночника, лимфому маргинальной зоны селезенки, плоскоклеточную карциному, рак желудка, поверхностную распространяющуюся меланому, супратентную примитивную нейроэктодермальную опухоль, поверхностную эпителиально-стромальную опухоль, синовиальную саркому, Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз, Т-клеточный лейкоз крупных гранулярных лимфоцитов, Т-клеточный лейкоз, Т-клеточную лимфому, Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, тератому, терминальный лимфатический рак, рак яичек, текому, рак горла, тимическую карциному, тимому, рак щитовидной железы, переходный клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, переходно-клеточную карциному, урахальный рак, рак уретры, рогенитальное новообразование, саркому матки, увеальную меланому, рак влагалища, синдром Вернера Моррисона, веррукозную карциному, глиому зрительного пути, рак вульвы, болезнь Вальденстрема, опухоль Варсина, опухоль Вильмса или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах реализации указанный способ предназначен для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из опухолевого ангиогенеза, хронического воспалительного заболевания, такого как ревматоидный артрит, атеросклероз, воспалительного заболевания кишечника, кожных заболеваний, таких как псориаз, экзема и склеродермия, диабета, диабетической ретинопатии, ретинопатии недоношенных, возрастной дегенерации желтого пятна, гемангиомы, глиомы, меланомы, саркомы Капоши и рака яичников, груди, легких, поджелудочной железы, предстательной железы, толстой кишки и эпидермоидного рака.

В других вариантах реализации указанный способ предназначен для лечения заболевания, выбранного из рака груди, рака легких, рака поджелудочной железы, рака простаты, рака толстой кишки, рака яичников, рака матки или рака шейки матки.

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

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

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

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

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

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

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

В других аспектах соединения по раскрытию, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить для лечения любого из описанных заболеваний, отдельно или в комбинации с одним

или более другими химиотерапевтическими агентами. Примеры других химиотерапевтических агентов включают, например, абареликс, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, полностью транс-ретиноевую кислоту, альтретамин, анастрозол, триоксид мышьяка, аспарагиназу, азациитидин, бендамустин, бевацизумаб, бексаротен, блеомицин, бортезомби, бортезомиб, внутривенный бусульфан, пероральный бусульфан, калустерон, капецитабин, карбоплатин, кармустин, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клофарабин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, дальтепарин натрия, дазатиниб, даунорубицин, децитабин, денилейкин, денилейкин дифтитокс, дексрахоксан, доцетаксель, доксорубицин, дромостанолон пропионат, экулизумаб, эпирубицин, эрлотиниб, эстрамустин, этопозид фосфат, этопозид, экземестан, фентанилцитрат, филграстим, флоксуридин, флударабин, фторурацил, фулвестрант, гефитиниб, гемцитабинат, гемтузумаб озогомицин, гозерелин ацетат, гистрелин ацетат, ибритумомаб тиуксетан, идарубицин, ифосфамид, иматиниб мезилат, интерферон альфа 2а, иринотекан, лапатиниб дитозилат, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролид ацетат, левамизол, ломустин, меклорэтамин, мегестрол ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, митомицин С, митотин, митоксантрон, нандролон фенпропионат, неларабин, нофетумомаб, оксаплатин, паклитаксель, памидронат, панобиностат, панитумумаб, пегаспаргаза, пегфилграстим, пеметрексед динамид, пентостатин, пипоброман, пликамицин, прокарбазин, хинакрин, расбуриказа, ритуксимаб, руксолитиниб, софатиниб, стрептозоцин, сунитиниб, сунитиниб малеат, такмоксифен, темозоломиб, тенипозид, тестолактон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трастузумаб, третиноин, урацил иприт, валрубицин, винбластин, винкристин, винорелбин, воринстат и золедронат, а также любые их комбинации.

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

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

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

В других способах, при которых заболевание, подлежащее лечению, представляет собой рак или другое пролиферативное заболевание, соединения по раскрытию, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить в комбинации с алкилирующим агентом (например, циклофосфамидом (CY), мелфаланом (MEL) и бендамустином), агентом ингибитором протеасом (например, карфилзомиб), кортикостероидным агентом (например, дексаметазон (DEX)) или иммуномодулирующим агентом (например, леналидомид (LEN) или помалидомид (POM)) или любой их комбинации.

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

флуметолон или любой их комбинацией.

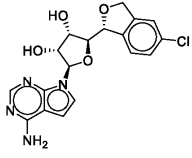
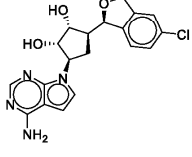
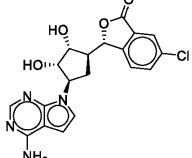
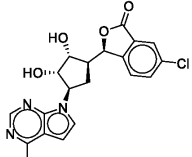
В других способах, в которых заболевание, подлежащее лечению, представляет собой аутоиммунное состояние или воспалительное состояние, соединения по раскрытию, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить в сочетании с иммуносупрессорным агентом, таким как, например, флуоцинолон ацетонид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

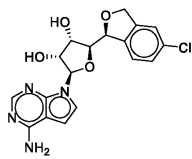
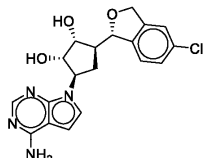
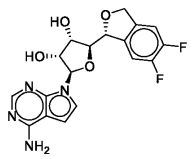
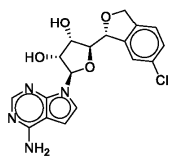
В некоторых вариантах реализации заболевание, которое необходимо лечить, представляет собой бета-талассемию или серповидно-клеточную анемию. В этих аспектах соединения по раскрытию, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить в комбинации с одним или более агентами, такими как,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

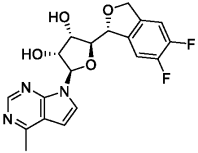
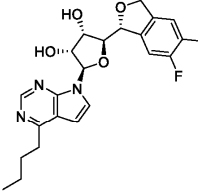
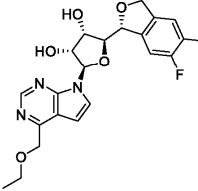
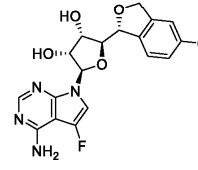
Примеры и препараты, представленные ниже, дополнительно иллюстрируют соединения по данному изобретению и способы получения таких соединений. Следует понимать, что объем настоящего изобретения никоим образом не ограничивается объемом следующих примеров и составов. В следующих примерах молекулы с одним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

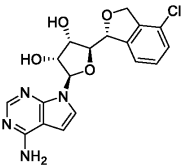
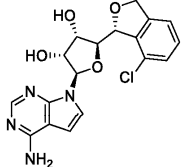
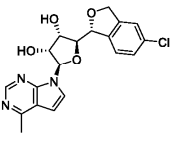
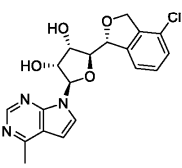
Соединения по раскрытию включают, например, соединения, указанные в табл. А.

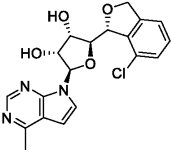
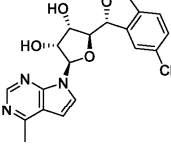
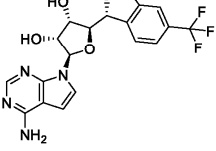
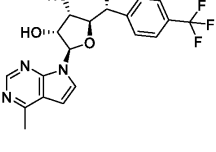
Таблица А

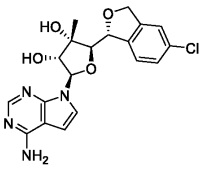
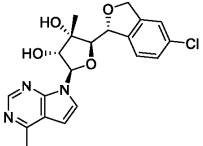
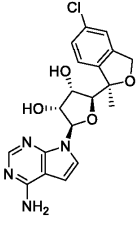
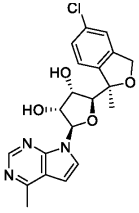
Пример	Структуры	Молекулярная масса	Химические названия
1A		388,81	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-5-((R)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
2A		386,83	(1R,2S,3R,5S)-3-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-5-((R)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)циклопентан-1,2-диол
3A		400,82	(S)-3-((1S,2R,3S,4R)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-2,3-дигидроксициклопентил)-6-хлоризобензофуран-1(3H)-он
3B		400,82	(R)-3-((1S,2R,3S,4R)-4-(4-амино-6Н-714-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-2,3-дигидроксициклопентил)-6-хлоризобензофуран-1(3H)-он

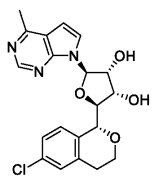
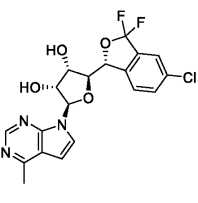
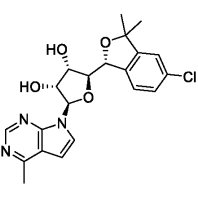
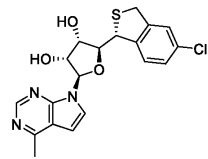
1B		388,81	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7- ил)-5-((S)- 5-хлор-1,3- дигидроизобензофуран-1- ил)тетрагидрофуран-3,4- диол
2B		386,83	(1R,2S,3R,5S)-3-(4-амино-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7- ил)-5-((S)- 5-хлор-1,3- дигидроизобензофуран-1- ил)циклопентан-1,2-диол
4		390, 34	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-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

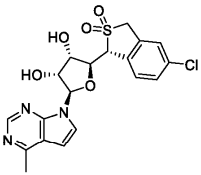
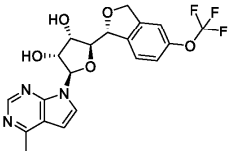
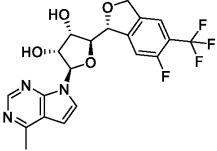
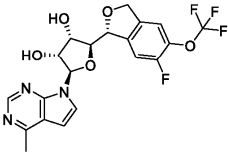
6		389,3588	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-5,6-дифтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
7		431,4398	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-бутил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-5,6-дифтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
8		433,4118	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-5,6-дифтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)-5-(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

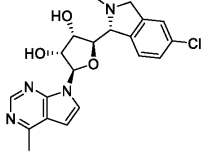
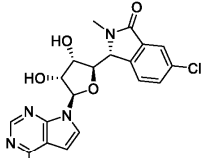
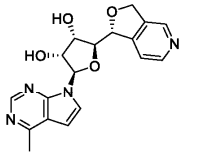
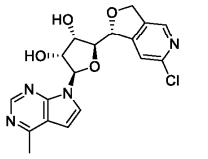
10		388,808	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7- ил)-5-((R)- 4-хлор-1,3- дигидроизобензофуран-1- ил)тетрагидрофуран-3,4- диол
11		388,808	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7- ил)-5-((R)- 7-хлор-1,3- дигидроизобензофуран-1- ил)тетрагидрофуран-3,4- диол
12		387,82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

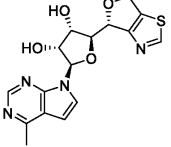
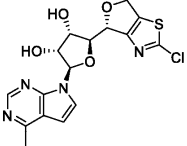
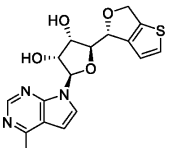
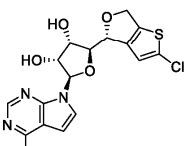
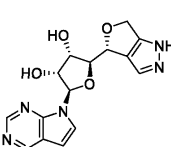
14		387,82	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-7-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
15		387,82	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
16		422,3642	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7-ил)-5-((R)-5-(трифторметил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
17		421,3762	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-метил-7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7-ил)-5-((R)-5-(трифторметил)-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол

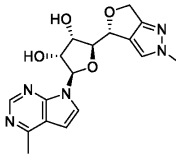
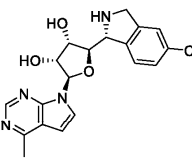
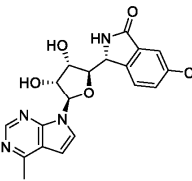
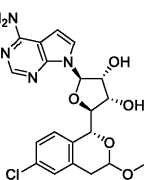
18		402,835	(2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7- ил)-2-((R)-5-хлор-1,3- дигидроизобензофуран-1-ил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол
19		401,847	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-5-хлор-1,3- дигидроизобензофуран-1-ил)-3-метил-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
20		402,835	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7- ил)-5-((R)-5-хлор-1-метил-1,3- дигидроизобензофуран-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
21		401,847	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-5-хлор-1-метил-1,3- дигидроизобензофуран-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7- ил)тетрагидрофуран-3,4-диол

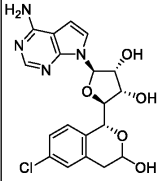
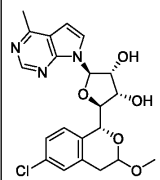
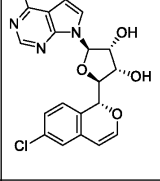
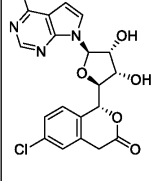
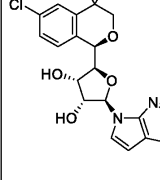
22		401,847	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлоризохроман-1- ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
23		423,8008	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-5-хлор-3,3-дифтор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7- ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
24		415,874	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-5-хлор-3,3-диметил-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7- ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
25		403,881	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-5-хлор-1,3-дигидробензо[с]тиофен-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7- ил)тетрагидрофуран-3,4-диол

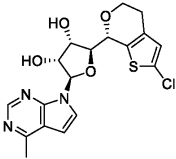
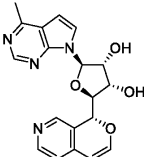
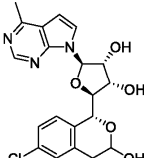
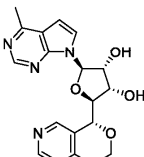
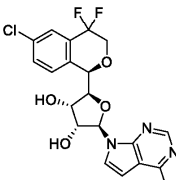
26		435,879	(R)-5-хлор-1- ((2S,3S,4R,5R)-3,4- дигидрокси-5-(4-метил-7Н- пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин- 7- ил)тетрагидрофуран-2- ил)-1,3- дигидробензо[с]тиофен- 2,2-диоксид
27		437,3752	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-метил- 7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7- ил)-5-((R)- 5-(трифторметокси)-1,3- дигидроизобензофуран-1- ил)тетрагидрофуран-3,4- диол
28		439,3666	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6- фтор-5-(трифторметил)- 1,3- дигидроизобензофуран-1- ил)-5-(4-метил-7Н- пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин- 7- ил)тетрагидрофуран-3,4- диол
29		455,3656	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6- фтор-5-(трифторметокси)- 1,3- дигидроизобензофуран-1- ил)-5-(4-метил-7Н- пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин- 7- ил)тетрагидрофуран-3,4- диол

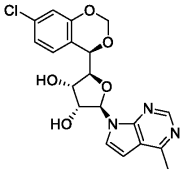
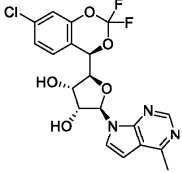
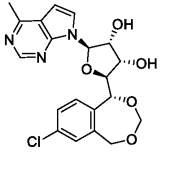
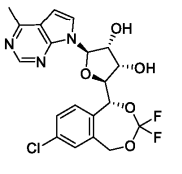
30		400,863	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-5-хлор-2-метилизиндолин-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
31		414,846	(R)-6-хлор-3-(((2R,3S,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-2-ил)-2-метилизиндолин-1-он
32		354,366	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]пиридин-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
33		388,808	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлор-1,3-дигидрофуоро[3,4-с]пиридин-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол

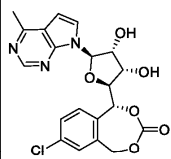
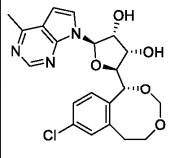
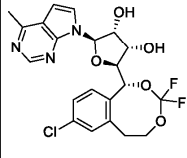
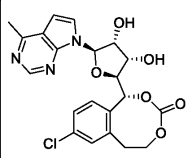
34		360,388	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-4,6-дигидрофуоро[3,4-d]тиазол-4- ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7- ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
35		394,83	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-2-хлор-4,6-дигидрофуоро[3,4-d]тиазол-4- ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7- ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
36		359,4	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-4,6-дигидротиено[2,3-с]фуран-4- ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7- ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
37		393,842	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-2-хлор-4,6-дигидротиено[2,3-с]фуран-4- ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7- ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
38		343,343	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-4,6-дигидро-1Н-фуоро[3,4-с]пиразол-4- ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-

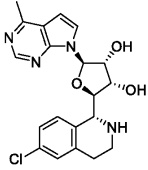
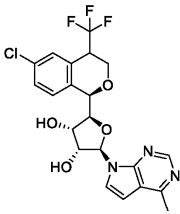
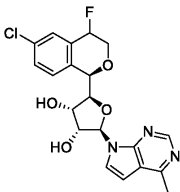
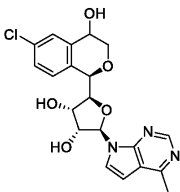
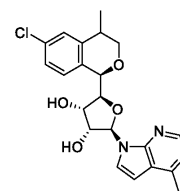
			ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
39		357,37	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-2-метил-2,6-дигидро-4Н-фуро[3,4-с]пиразол-4- ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7- ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
40		386,84	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-5-хлоризоиндолин-1- ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7- ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
41		400,82	(R)-6-хлор-3-(((2R,3S,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7- ил)тетрагидрофуран-2- ил) изоиндолин-1-он
42		432,86	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7- ил)-5-((1R)-6-хлор-3-метоксиизохроман-1- ил)тетрагидрофуран-3,4-диол

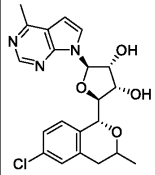
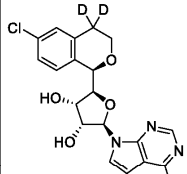
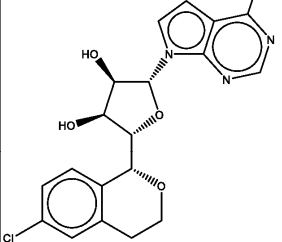
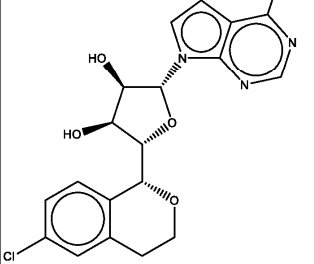
43		418,83	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7- ил)-5-((1R)-6-хлор-3-гидроксиизохроман-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
44		431,87	(2S,3S,4R,5R)-2-((1R)-6-хлор-3-метоксиизохроман-1- ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
45		399,83	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлор-1Н-изохромен-1- ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
46		415,83	(R)-6-хлор-1-((2S,3S,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-2-ил)изохроман-3-он
47		429,90	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлор-4,4-диметилизохроман-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол

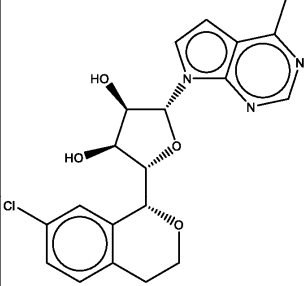
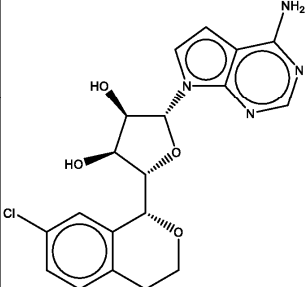
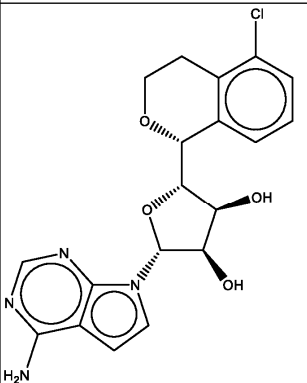
48		407,87	(2S,3S,4R,5R)-2-((S)-2-хлор-4,7-дигидро-5Н-тиено[2,3-с]пиран-7- ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
49		366,38	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-5-((R)-1Н-пирано[3,4-с]пиридин-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
50		417,85	(2S,3S,4R,5R)-2-((1R)-6-хлор-3-гидроксиизохроман-1- ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
51		368,39	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-3,4-дигидро-1Н-пирано[3,4-с]пиридин-1- ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
52		437,83	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлор-4,4-дифторизохроман-1- ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол

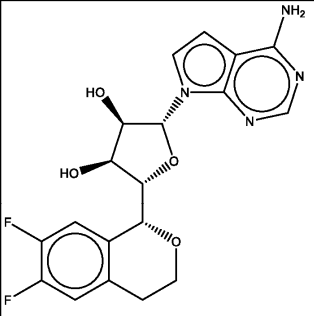
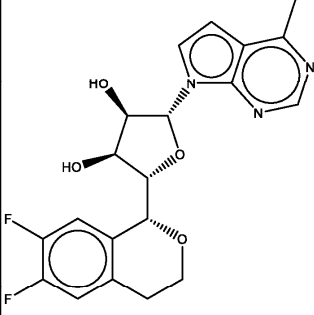
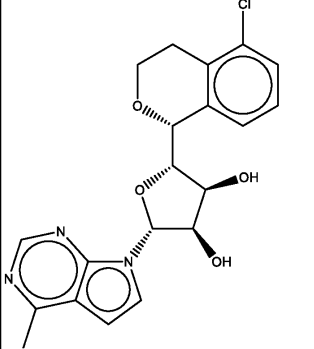
53		403,82	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-7-хлор-4Н-бензо[d][1,3]диоксин-4-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
54		439,80	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-7-хлор-2,2-дифтор-4Н-бензо[d][1,3]диоксин-4-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
55		417,85	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-7-хлор-1,5-дигидробензо[е][1,3]диоксепин-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
56		453,83	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-7-хлор-3,3-дифтор-1,5-дигидробензо[е][1,3]диоксепин-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол

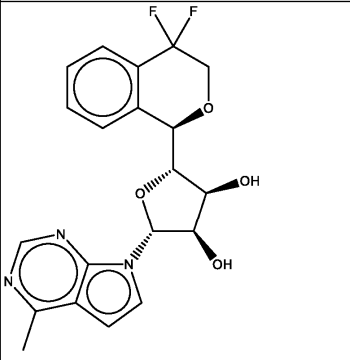
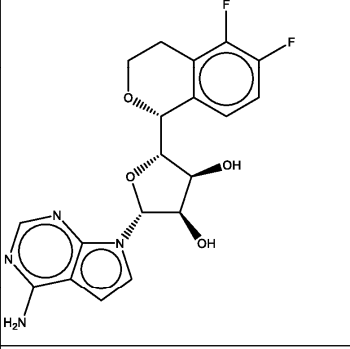
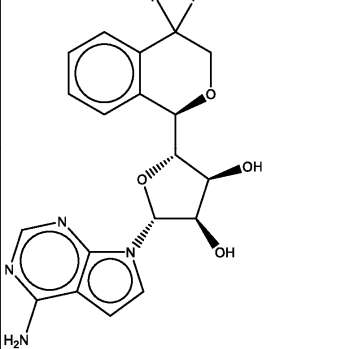
57		431,83	(R)-7-хлор-1-((2S,3S,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-2-ил)-1,5-дигидробензо[е][1,3]диоксепин-3-он
58		431,87	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-8-хлор-5,6-дигидро-1Н-бензо[е][1,3]диоксоцин-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
59		467,85	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-8-хлор-3,3-дифтор-5,6-дигидро-1Н-бензо[е][1,3]диоксоцин-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
60		445,86	(R)-8-хлор-1-((2S,3S,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-2-ил)-5,6-дигидро-1Н-бензо[е][1,3]диоксоцин-3-он

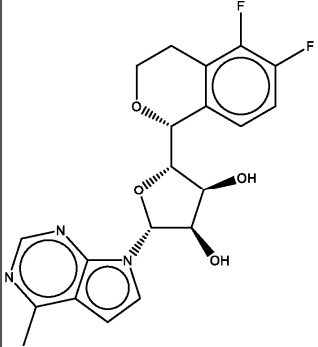
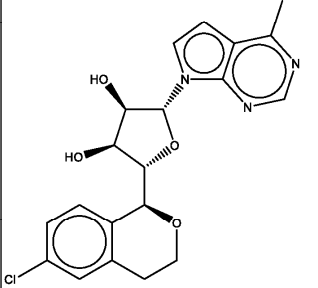
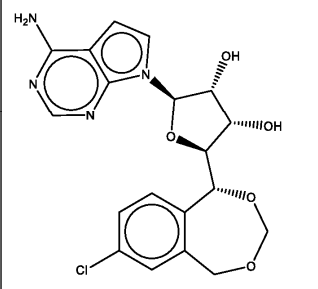
61		400,86	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
62		469,85	(2S,3S,4R,5R)-2-((1R)-6-хлор-4-(трифторметил)изохроман-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
63		419,84	(2S,3S,4R,5R)-2-((1R)-6-хлор-4-фторизохроман-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
64		417,85	(2S,3S,4R,5R)-2-((1R)-6-хлор-4-гидроксиизохроман-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
65		415,87	(2S,3S,4R,5R)-2-((1R)-6-хлор-4-метилизохроман-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол

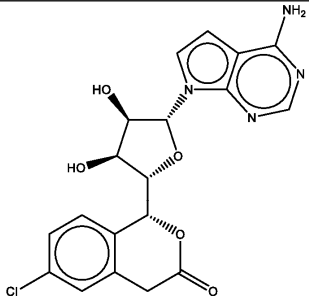
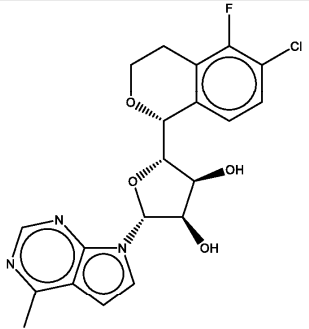
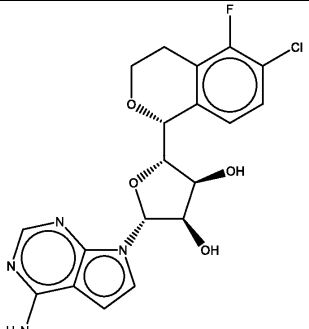
66		415,87	(2S,3S,4R,5R)-2-((1R)-6-хлор-3-метилизохроман-1- ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
67		403,86	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлоризохроман-1- ил-4,4-d2)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
68		402,84	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7- ил)-5-((R)-6-хлоризохроман-1- ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
69		416,86	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлоризохроман-1- ил)-5-(4-(метиламино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол

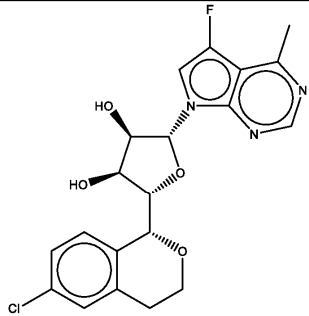
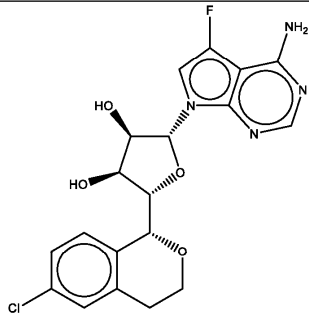
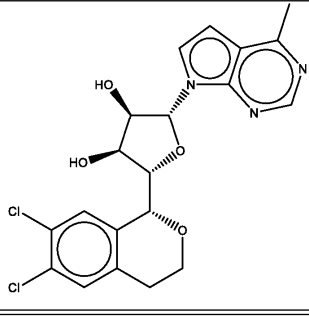
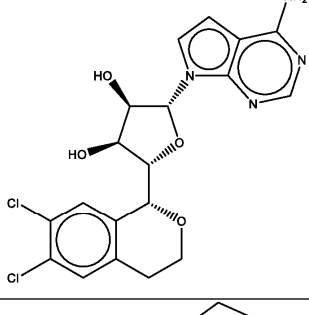
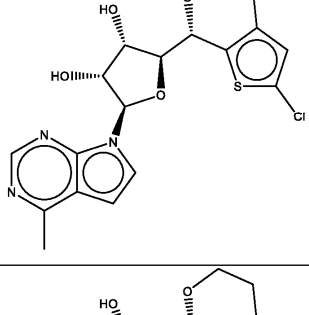
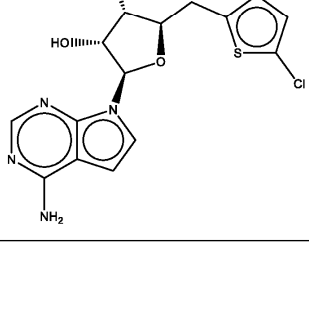
70		401,85	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-7-хлоризохроман-1- ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
71		402,84	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7- ил)-5-((R)-7-хлоризохроман-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
72		402,84	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7- ил)-5-((R)-5-хлоризохроман-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол

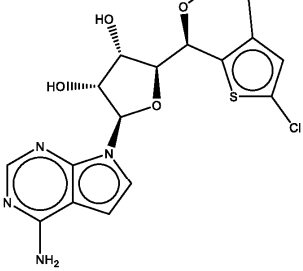
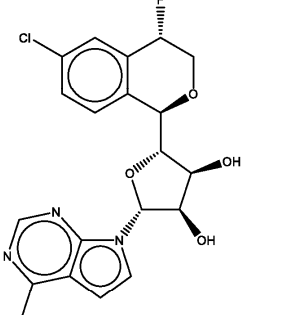
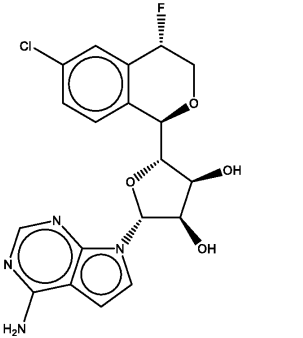
73		404,37	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7- ил)-5-((R)- 6,7-дифторизохроман-1- ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
74		403,39	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6,7- дифторизохроман-1- ил)-5- (4-метил-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7- ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
75		401,85	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-5- хлоризохроман-1- ил)-5-(4- метил-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7- ил)тетрагидрофуран-3,4-диол

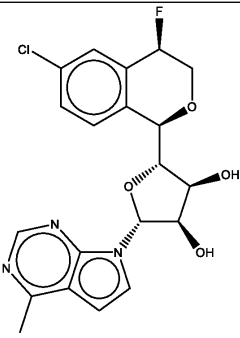
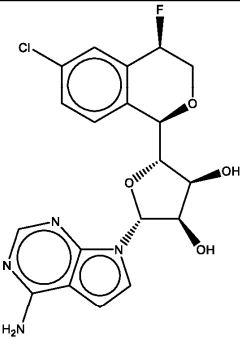
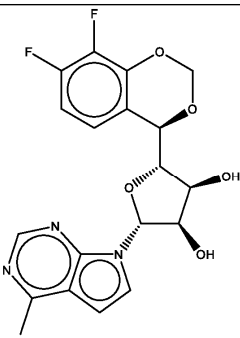
76		403,39	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-4,4- дифторизохроман-1- ил)-5- (4-метил-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7- ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
77		404,37	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино- 7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7- ил)-5-((R)- 5,6-дифторизохроман-1- ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
78		404,37	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино- 7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7- ил)-5-((R)- 4,4-дифторизохроман-1- ил)тетрагидрофуран-3,4-диол

79		403,39	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-5,6- дифторизохроман-1- ил)-5- (4-метил-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7- ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
80		401,85	(2S,3S,4R,5R)-2-((S)-6- хлоризохроман-1- ил)-5-(4- метил-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7- ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
81		418,83	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино- 7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7- ил)-5-((R)- 7-хлор-1,5- дигидробензо[е][1,3]диоксе пин-1- ил)тетрагидрофуран-3,4- диол

82		416,82	(R)-1-((2S,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-н-2-ил)-6-хлоризохroman-3-он
83		419,84	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлор-5-фторизохroman-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
84		420,83	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-6-хлор-5-фторизохroman-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол

85		419,84	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлоризохроман-1- ил)-5-(5-фтор-4-метил-7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7- ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
86		420,83	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7- ил)-5-((R)-6-хлоризохроман-1- ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
87		436,29	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6,7-дихлоризохроман-1- ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7- ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
88		437,28	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7- ил)-5-((R)-6,7-дихлоризохроман-1- ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
89		408,88	(2S,3S,4R,5R)-2-((S)-2-хлор-4,7-дигидро-5Н-тиено[2,3- <i>c</i>]пиран-7- ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7- ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
90		409,87	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7- ил)-5-((S)-2-хлор-4,7-дигидро-5Н-тиено[2,3- <i>c</i>]пиран-7- ил)тетрагидрофуран-3,4-диол

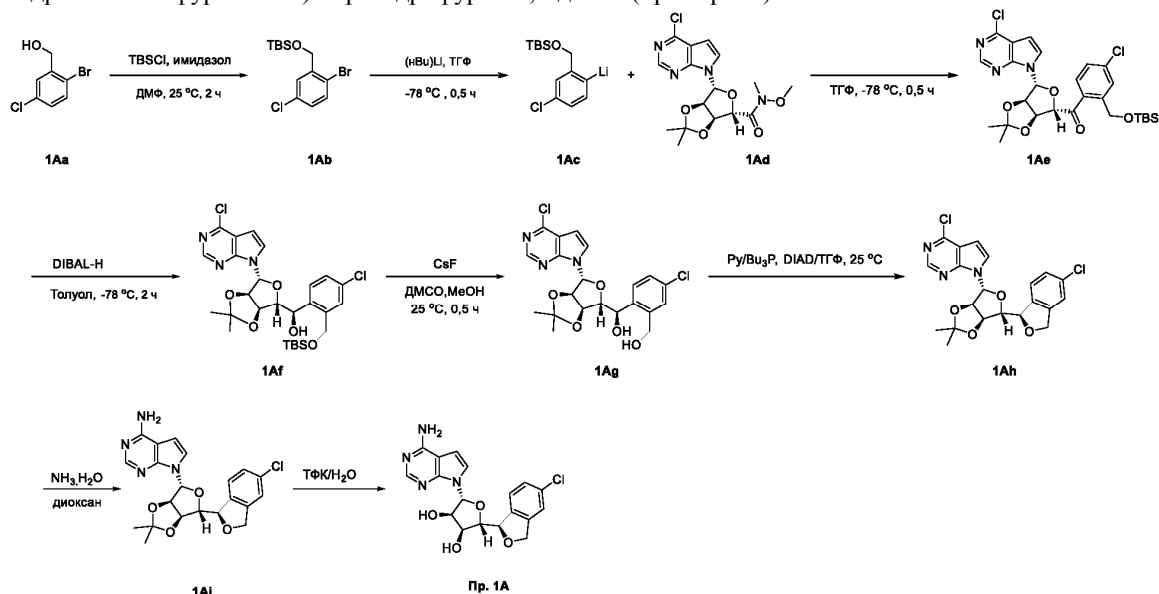
91		409,87	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7- ил)-5-((R)-2-хлор-4,7-дигидро-5Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
92		419,84	(2S,3S,4R,5R)-2-((1R,4S)-6-хлор-4-фторизохроман-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7- ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
93		420,83	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-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

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

98		400,86	(2R,3S,4R,5R)-2-[(1R)-6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
99		415,87	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлор-7-метилизохроман-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
100		416,86	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-6-хлор-7-метилизохроман-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
101		415,87	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-7-хлор-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
102		416,86	(2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-6Н-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-7-хлор-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол
103		406,4	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6,7-дифторизохроман-1-ил)-5-(4-(метил-d3)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол

Экспериментальные процедуры.

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



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

К раствору (2-бром-5-хлорфенил)метанола (1Аа, 5,0 г, 22,58 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли TBSCl (10,21 г, 67,73 ммоль) и имидазол (3073,9 мг, 45,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. ТСХ (ПЭ:ЭА=10:1, R_f=0,8) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и смесь экстрагировали ЭА (50 мл×3), затем органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл×3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (размер 100-200 меш, ПЭ:ЭА=от 200:1 до 100:1) с получением (2-бром-5-хлорфенил)метокси-трет-бутил-диметилсилана (5,0 г, 14,9 ммоль, выход 66%) в виде бесцветного масла.

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

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

ЖХ-МС [M+H]: 578,2.

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

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

виде бледно-желтого твердого вещества.

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

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

ЖХ-МС [M+H]: 466,1.

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

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

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

Раствор 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[(1R)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]-4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидина (1Ah, 80,0 мг, 0,2 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и NH₃·H₂O (3 мл, 77,9 ммоль) перемешивали при 120°C в течение 16 ч в автоклаве. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали в вакууме, получая сырой продукт, который очищали обращенно-фазовой комбифлэш-хроматографией, элюируя CH₃CN в H₂O (нейтральные условия) от 10 до 95% с получением 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[(1R)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (1Ai, 45,0 мг, 0,11 ммоль, выход 58,8%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+H]: 429,1.

Стадия 7. Синтез (пример 1A).

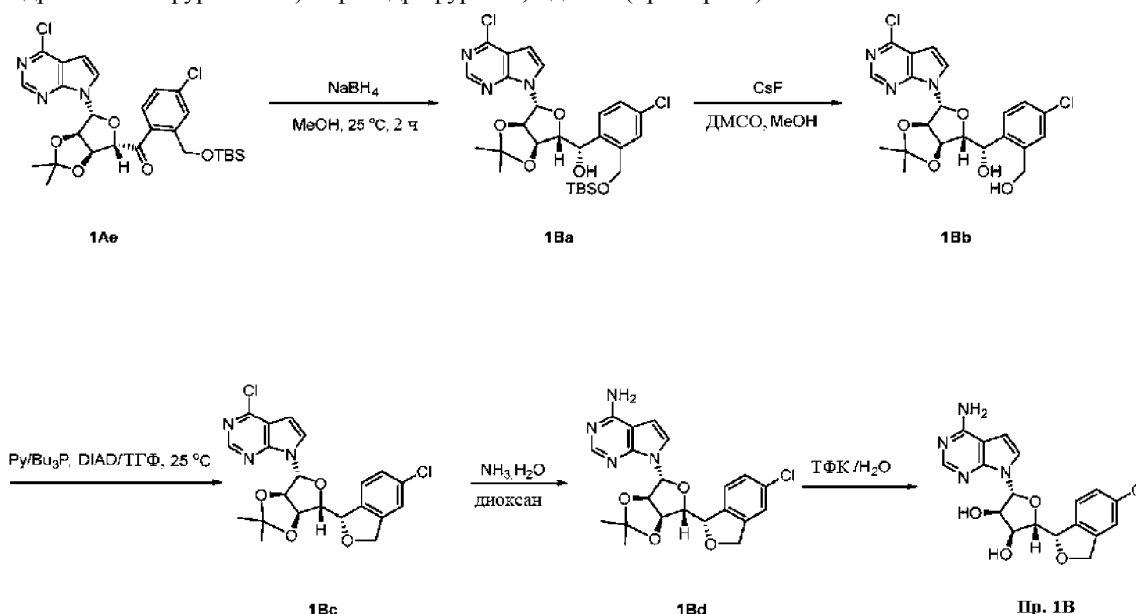
Раствор 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[(1R)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (1Ai, 45,0 мг, 0,10 ммоль) в воде (3 мл) и ТФК (3 мл, 33,30 ммоль) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя CH₃CN в H₂O от 10 до 95% с получением (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (пример 1A, 6,0 мг, 0,02 ммоль, выход 14,5%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+H]: 389,1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,06 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,34-7,35 (д, J=4, 0 Гц, 1H), 7,29-7,32 (м, 1H), 7,22-7,24 (м, 1H), 7,03 (с, 2H), 6,64 (д, J=3, 6 Гц, 1H), 6,14-6,16 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,34-5,36 (м, 1H), 5,27-5,28 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,19-5,20 (д, J=4, 0 Гц, 1H), 5,04-5,12 (м, 2H), 4,51-4,56 (м, 1H), 4,05-4,06 (м, 1H), 3,93-3,95 (м, 1H).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+D₂O): δ 8,07 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,34-7,35 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,30-7,33 (м, 1H), 7,23-7,25 (м, 1H), 6,65-6,66 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,14-6,16 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,35-5,36 (м, 1H), 5,08-5,10 (м, 2H), 4,51-4,54 (м, 1H), 4,07-4,09 (м, 1H), 3,93-3,94 (м, 1H).

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



Стадия 1. Синтез (1Ba).

К раствору [(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-*d*][1,3]диоксол-6-ил]-[2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-4-хлорфенил]метанола (1Ae, 630 мг, 1, 10 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли NaBH₄ (82,4 мг, 2,20 ммоль) и смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. ТСХ (ПЭ:ЭА=1:1, R_f=0,4) показала, что исходный материал израсходован. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl (50 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл×3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, получая сырой продукт, который очищали хроматографией на колонке с силикагелем (размер 100-200 меш, ПЭ:ЭА=от 10:1 до 5:1) с получением (R)-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-*d*][1,3]диоксол-6-ил]-[2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-4-хлорфенил]метанола (1Af, 10,0 мг, 0,02 ммоль, выход 1,6%) и (S)-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-*d*][1,3]диоксол-6-ил]-[2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-4-хлорфенил]метанола (1Ba, 520 мг, 0,9 ммоль, выход 82,3%) в виде бледно-желтого масла.

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

К раствору (S)-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-*d*][1,3]диоксол-6-ил]-[2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-4-хлорфенил]метанола (1Ba, 520 мг, 0,9 ммоль) в ДМСО (5 мл) и метаноле (0,1 мл), добавляли CsF (408,2 мг, 2,70 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь фильтровали и очищали обращенно-фазовой комбифлэш-хроматографией, элюируя CH₃CN в H₂O (нейтральные условия) от 10 до 95% с получением (S)-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-*d*][1,3]диоксол-6-ил]-[4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил]метанола (1Bb, 300 мг, 0,64 ммоль, выход 71,8%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+H]: 466,1.

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

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

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

К раствору 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[(1S)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]-4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидина (1Bc, 180 мг, 0,40 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5 мл, 129, 81 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч в автоклаве. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали в вакууме, получая сырой продукт, который очищали обращенно-фазовой комбифлэш-хроматографией, элюируя CH_3CN в H_2O (нейтральные условия) от 10 до 90% с получением 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[(1S)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (1Bd, 140 мг, 0,32 ммоль, выход 81,3%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+H]: 429,1.

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

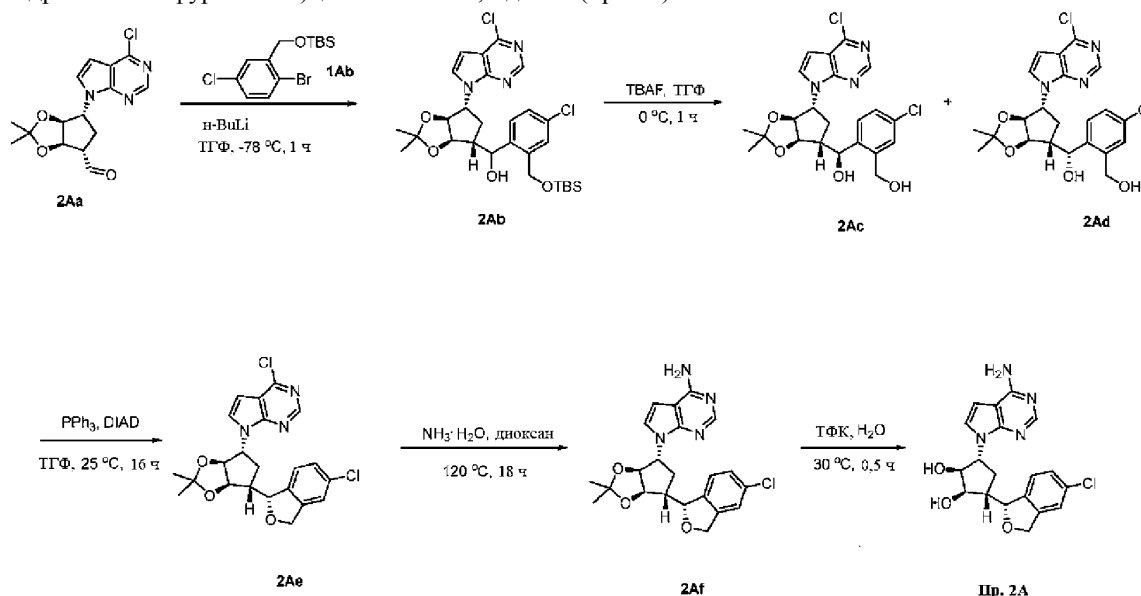
Раствор 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[(1S)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (1Bd, 180 мг, 0,40 ммоль) в воде (5 мл) и ТФК (5 мл, 67,31 ммоль) перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, (0,1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), элюируя CH_3CN в H_2O от 10 до 95%, добавляли 1 мл HCl (1 M) и лиофилизировали с получением (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1S)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол гидрохлорида (пр. 1B, 45,1 мг, 0,10 ммоль, 25,1% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+H]: 389,1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 13,89 (с, 1H), 9,45 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,54-7,55 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,30-7,39 (м, 3 H), 7,01-7,02 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,08-6,09 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 5,39 (с, 1H), 4,97-5,05 (м, 2 H), 4,32-4,38 (м, 3 H).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$): δ 8,37 (с, 1H), 7,55-7,56 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,37-7,39 (м, 1H), 7,30-7,33 (м, 2H), 7,01-7,02 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,08-6,10 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,39 (с, 1H), 5,00-5,05 (м, 2H), 4,32-4,39 (м, 3H).

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



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

К раствору (2-бром-5-хлорфенил)метокси-трет-бутилдиметилсилана (1Ab, 1826,0 мг, 5,44 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли бутиллитий (2,8 мл, 5,44 ммоль) при -78 °С. Реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 0,5 ч. Затем к смеси добавляли (3aS,4R,6S,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-4,5,6,6a-тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-6-карбальдегид (2Aa, 1750 мг, 5,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 1 ч. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили H_2O (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (60 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (ПЭ:ЭА=3:1) с получением [(3aS,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-4,5,6,6a-тетрагидро-3aH-

циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил]-[2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-4-хлорфенил]метанола (2Ab, 360,0 мг, 0,62 ммоль, 11,4 % выход).

ЖХ-МС [M+H]: 578,2.

Стадия 2. Синтез (2Ac) и (2Ad).

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

ЖХ-МС [M+H]: 464,1.

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

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

ЖХ-МС [M+H]: 446,2.

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

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

ЖХ-МС [M+H]: 427,1.

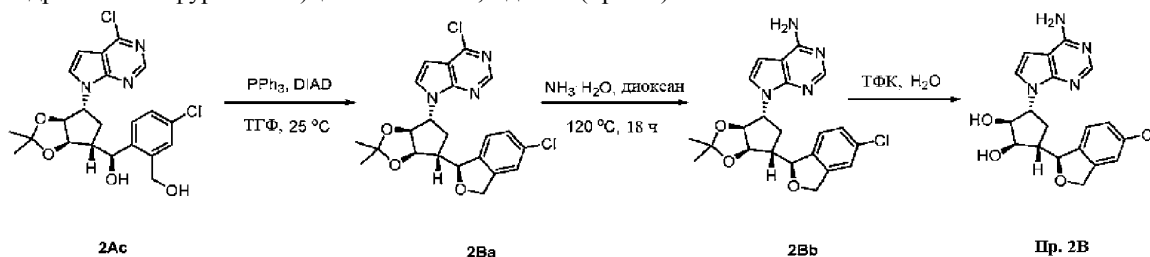
Стадия 5. Синтез (1R,2S,3R,5S)-3-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]циклопентан-1,2-диола (пр. 2A).

К раствору 7-[(3aS,4R,6R,6aR)-6-[(1R)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-4,5,6,6а-тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (2Af, 70 мг, 0,16 ммоль) в воде (2 мл) добавляли ТФК (0,9 мл, 11,45 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 0,5 ч. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя CH₃CN в H₂O (0,1% NH₄OH) от 5 до 95% с получением (1R,2S,3R,5S)-3-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]циклопентан-1,2-диола (пр. 2A, 30 мг, 0,08 ммоль, 47% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+H]: 387,3.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆+D₂O): δ 8,00 (с, 1H), 7,31-7,37 (м, 3H), 7,15-7,16 (м, 1H), 6,52-6,53 (м, 1H), 5,41-5,42 (м, 1H), 5,10-5,14 (м, 1H), 4,99-5,03 (м, 1H), 4,78-4,85 (м, 1H), 4,18-4,21 (м, 1H), 4,04-4,06 (м, 1H), 2,47-2,50 (м, 1H), 1,71-1,79 (м, 1H), 1,33-1,40 (м, 1H).

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



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

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

ЖХ-МС [M+H]: 446,2.

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

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

ЖХ-МС [M+H]: 427,1.

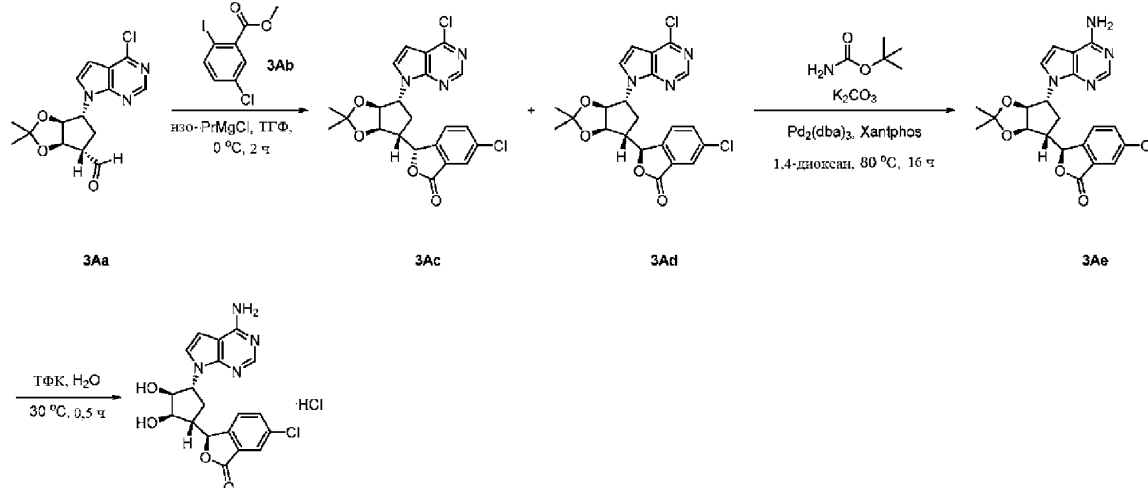
Стадия 3. Синтез (1R,2S,3R,5S)-3-(4-аминопирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-5-[(1S)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]циклопентан-1,2-диола (пр. 2В).

К раствору 7-[(3aS,4R,6R,6aR)-6-[(1S)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-4,5,6,6а-тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амин (2Bb, 60 мг, 0,09 ммоль) в воде (2 мл) добавляли ТФК (1 мл, 13,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 0,5 ч. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), элюируя CH_3CN в H_2O от 10 до 95% с получением (1R,2S,3R,5S)-3-(4-аминопирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-5-[(1S)-5-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]циклопентан-1,2-диола (пр. 2В, 27 мг, 0,07 ммоль, 76,1% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+H]: 387,1.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$): δ 8,03 (с, 1H), 7,41-7,42 (м, 1H), 7,34-7,36 (м, 2H), 7,21-7,22 (м, 1H), 6,57-6,58 (м, 1H), 5,21-5,22 (м, 1H), 4,97-5,07 (м, 2H), 4,86-4,91 (м, 1H), 4,16-4,191 (м, 1H), 3,65-3,66 (м, 1H), 2,38-2,43 (м, 1H), 2,25-2,32 (м, 1H), 1,75-1,83 (м, 1H).

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



Пр. 3А

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

К раствору метил 5-хлор-2-йодбензоата (3Ab, 829,3 мг, 2,80 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли изопропилмагнийхлорид (2,2 мл, 2,80 ммоль) при -20°C и раствор перемешивали при -20°C в течение 2 ч. К смеси добавляли (3aS,4R,6S,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-4,5,6,6а-тетрагидро-3аН-циклопента[d][1,3]диоксол-6-карбальдегид (3Aa, 900 мг, 2,80 ммоль) в ТГФ (10 мл) и перемешивали при 0°C в течение 2 ч. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. В реакционную смесь добавляли H_2O (30 мл) и этилацетат (60 мл). Органический слой промывали H_2O (30 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (ПЭ:ЭА=6:1) с получением (3R)-3-[(3aS,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-4,5,6,6а-тетрагидро-3аН-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил]-6-хлор-3Н-изобензофуран-1-она (3Ac, 330 мг, 0,72 ммоль, 25,6% выход) и (3S)-3-[(3aS,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-4,5,6,6а-тетрагидро-3аН-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил]-6-хлор-3Н-изобензофуран-1-она (3Ad, 270,0 мг, 0,59 ммоль, 21,0 % выход).

ЖХ-МС [M+H]: 460,0.

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

К раствору (3S)-3-[(3aS,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-4,5,6,6а-тетрагидро-3аН-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил]-6-хлор-3Н-изобензофуран-1-она (3Ad, 170 мг, 0,37 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли трет-бутилкарбамат (86,5 мг, 0,74 ммоль), Xantphos (32,1 мг, 0,06 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (13,5 мг, 0,01 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (ДХМ: CH_3OH = 30:1) с получением (3S)-3-[(3aS,4R,6R,6aR)-4-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-4,5,6,6а-тетрагидро-3аН-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил]-6-хлор-3Н-изобензофуран-1-она (3Ae, 100 мг, 0,23 ммоль, 61,4% выход).

ЖХ-МС [M+H]: 441,2.

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

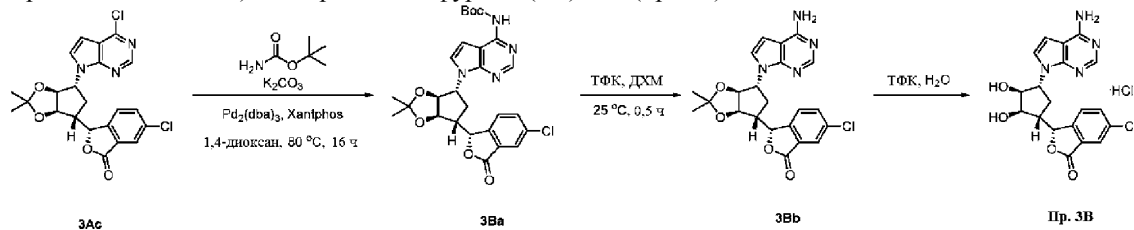
К раствору (3S)-3-[(3aS,4R,6R,6aR)-4-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-4,5,6,6а-тетрагидро-3аН-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил]-6-хлор-3Н-изобензофуран-1-она (3Ae, 100 мг, 0,23 ммоль) в воде (3 мл) добавляли ТФК (1,5 мл, 19,47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 0,5 ч. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя CH_3CN в H_2O (0,1% ТФК) от 5 до 9%, добавляли HCl (1 мл, 2 н.) и лиофилизировали с получением (3S)-3-[(1S,2R,3S,4R)-4-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-6-хлор-3Н-изобензофуран-1-он гидрохлорида (пр. 3А, 15 мг, 0,03 ммоль, 15,1% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+H]: 401,1.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$): δ 8,35 (с, 1H), 7,94-7,95 (м, 1H), 7,86-7,88 (м, 1H), 7,74-7,76 (м,

1H), 7,65-7,66 (м, 1H), 6,98-6,99 (м, 1H), 5,78-5,79 (м, 1H), 4,93-5,00 (м, 1H), 4,14-4,18 (м, 1H), 3,54-3,56 (м, 1H), 2,68-2,69 (м, 1H), 2,38-2,46 (м, 1H), 1,95-2,03 (м, 1H).

Пример 3В. Синтез (R)-3-((1S,2R,3S,4R)-4-(4-амино-6H-714-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,3-дигидроксициклопентил)-6-хлоризобензофуран-1(3H)-она (пр. 3В).



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

К раствору (3R)-3-[(3aS,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-4,5,6,6а-тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил]-6-хлор-3H-изобензофуран-1-она (3Ac, 230 мг, 0,50 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) добавляли трет-бутилкарбамат (117,1 мг, 1,00 ммоль), Xantphos (43,4 мг, 0,07 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18,3 мг, 0,02 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (ДХМ: CH_3OH =30:1) с получением трет-бутил N-[7-[(3aS,4R,6R,6aR)-6-[(1R)-5-хлор-3-оксо-1H-изобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-4,5,6,6а-тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]карбамата (3Ba, 100 мг, 0,18 ммоль, 37% выход).

ЖХ-МС [M+H]: 541,2.

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

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

ЖХ-МС [M+H]: 441,1.

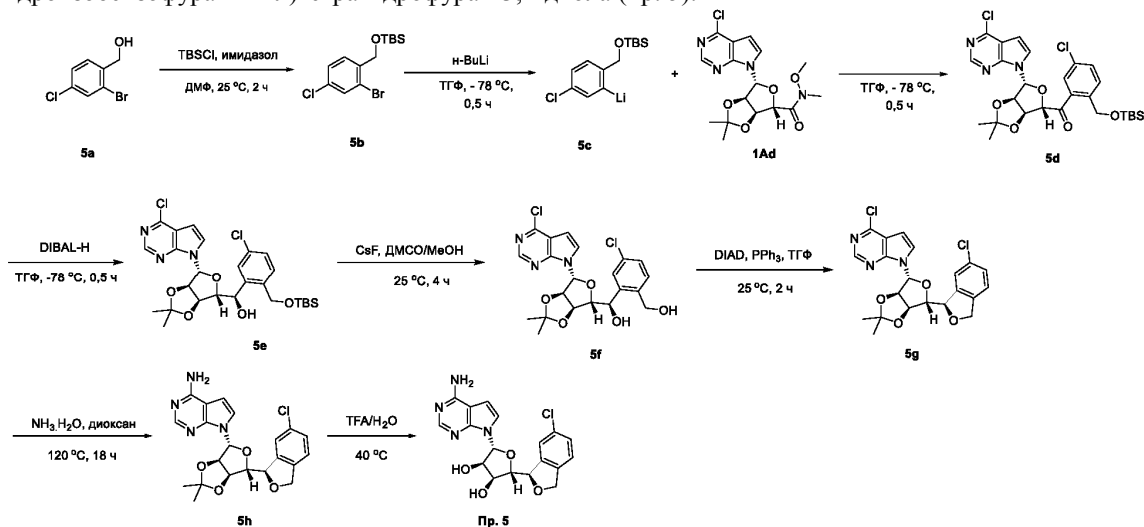
Стадия 3. Синтез (3R)-3-[(1S,2R,3S,4R)-4-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-6-хлор-3H-изобензофуран-1-он гидрохлорида (пр. 3В).

К раствору (3R)-3-[(3aS,4R,6R,6aR)-4-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-4,5,6,6а-тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил]-6-хлор-3H-изобензофуран-1-она (3Bb, 70 мг, 0,16 ммоль) в воде (3 мл) добавляли ТФК (1,4 мл, 18,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 0,5 часа. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя CH_3CN в H_2O (0,1% ТФК) от 5 до 95%, добавляли HCl (1 мл, 2 н.) и лиофилизировали с получением гидрохлорида (3R)-3-[(1S,2R,3S,4R)-4-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,3-дигидрокси-циклопентил]-6-хлор-3H-изобензофуран-1-она (пр. 3В, 14,0 мг, 0,03 ммоль, 19,0% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+H]: 401,3.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$): δ 8,30 (с, 1H), 7,80-7,90 (м, 3H), 7,48-7,49 (м, 1H), 6,93-6,94 (м, 1H), 5,94-5,95 (м, 1H), 4,83-4,89 (м, 1H), 4,24-4,27 (м, 1H), 4,15-4,18 (м, 1H), 2,68-2,76 (м, 1H), 1,73-1,80 (м, 1H), 1,18-1,26 (м, 1H).

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



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

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

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 7,70 (с, 1H), 7,49 (с, 2H), 4,66 (с, 2H), 0,91 (с, 9H), 0,10 (с, 6H).

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

К раствору (2-бром-4-хлорфенил)метокси-трет-бутилдиметилсилана (5b, 6,74 г, 20,06 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли бутиллитий (8,6 мл, 13,79 ммоль) при -78 °С в атмосфере N_2 . Полученный раствор 5с перемешивали при -78 °С в течение 10 мин в атмосфере N_2 . Добавляли раствор (3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-N-метокси-N,2,2-триметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-*d*][1,3]диоксол-6-карбоксиамида (1Ad, 2,4 г, 6,27 ммоль) в ТГФ (50 мл) и смесь перемешивали при -78 °С в течение 30 мин в атмосфере N_2 . ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (50 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл×3), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (100-200 размер ячейки, ПЭ:ЭА=20:1-10:1) с получением [(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-*d*][1,3]диоксол-6-ил]-[2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-5-хлорфенил]метанола (5d, 3,36 г, 5,81 ммоль, 92,6% выход) в виде бледно-желтого масла.

ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+$: 578,1.

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

К раствору [(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-*d*][1,3]диоксол-6-ил]-[2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-5-хлорфенил]метанола (5d, 3,3 г, 5,71 ммоль) в толуоле (100 мл) добавляли гидрид диизобутилалюминия (9,5 мл, 14,26 ммоль) при -78 °С в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 0,5 ч в атмосфере N_2 . ТСХ (ПЭ:ЭА=3:1, R_f =0,3) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь промывали водой (10 мл×3) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл×3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (100-200 размер ячейки, ПЭ:ЭА=10:1-8:1) с получением (R)-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло [2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-*d*][1,3]диоксол-6-ил]-[2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-5-хлорфенил]метанола (5e, 1,8 г, 2,67 ммоль, 46,7% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+H]: 580,2.

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

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

ЖХ-МС [M+H]: 466,1.

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

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

ЖХ-МС [M+H]: 448,1.

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

Смесь 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[(1R)-6-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]-4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидина (5g, 48,1 мг, 0,11 ммоль), 1,4-диоксана (0,5 мл) и NH₃·H₂O (0,5 мл, 12,98 ммоль) перемешивали при 120°C в течение 16 ч в автоклаве. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали в вакууме с получением 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[(1R)-6-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]-4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидина (5h, 50 мг, 0,10 ммоль, 94,6% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+H]: 429,1.

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

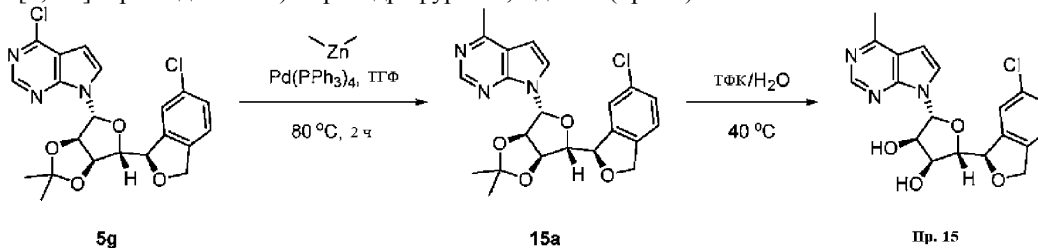
Смесь 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[(1R)-6-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (5h, 50 мг, 0,12 ммоль), воды (0,5 мл) и ТФК (0,8 мл, 9,06 ммоль) перемешивали при 40°C в течение 16 ч. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, (0,1% NH₃·H₂O), элюируя CH₃CN в H₂O от 10 до 95% с получением (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-6-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (пр. 5, 19,5 мг, 0,05 ммоль, 42,9% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+H]: 389,1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,07 (с, 1H), 7,37 (с, 3H), 7,30 (с, 1H), 7,03 (уш, 2H), 6,65 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,16 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,36 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,26 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,19 (д, J=4,0 Гц, 1H), 5,04-5,13 (м, 2H), 4,52 (дд, J₁=7,2 Гц, J₂=5,2 Гц, 1H), 4,11 (д, J=4,8 Гц, 1H), 3,93 (т, J=4,4 Гц, 1H).

¹Я ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+D₂O): δ 8,07 (с, 1H), 7,37 (с, 3H), 7,29 (с, 1H), 6,66 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,15 (д, J=3,6 Гц, 1H), 5,37 (уш, 1H), 5,04-5,13 (м, 2H), 4,52 (дд, J₁=2,0 Гц, J₂=5,2 Гц, 1H), 4,11 (д, J=5,2 Гц, 1H), 3,93 (д, J=4,8 Гц, 1H).

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



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

К раствору 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[(1R)-6-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]-4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидина (5g, 200,0 мг, 0,45 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли диметилцинк (4,5 мл, 4,46 ммоль) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили насыщенным раствором NaHCO_3 (водн.), и экстрагировали этилацетатом (100 мл×3). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл×3), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[(1R)-6-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]-4-метилпирроло[2,3-d]пиримидина (15a, 206 мг, 0,40 ммоль, 90,6% выход) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+H]: 428,1.

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

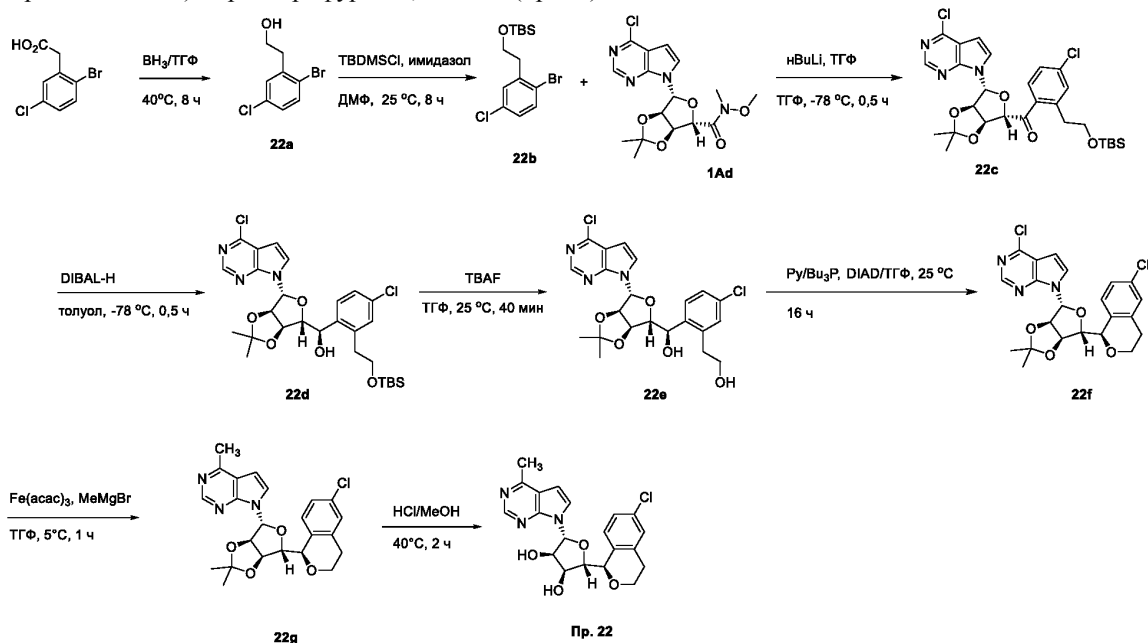
Смесь 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[(1R)-6-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]-4-метилпирроло[2,3-d]пиримидина (15a, 106 мг, 0,25 ммоль), воды (0,5 мл) и ТФК (0,8 мл, 8,33 ммоль) перемешивали при 40°C в течение 2 ч. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), элюируя CH_3CN в H_2O от 10 до 95% с получением (2S,3S,4R,5R)-2-[(1R)-6-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил]-5-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (пр. 15, 36,6 мг, 0,09 ммоль, 37,1% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+H]: 388,1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,67 (с, 1H), 7,78 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,38 (с, 2H), 7,31 (с, 1H), 6,83 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,29 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,33-5,40 (м, 3H), 5,06-5,15 (м, 2H), 4,55-4,58 (м, 1H), 4,18 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,93 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 2,68 (с, 3H).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$): δ 8,67 (с, 1H), 7,77 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,38 (с, 2H), 7,31 (с, 1H), 6,84 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 6,29 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 5,39 (уш, 1H), 5,06-5,16 (м, 2H), 4,55-4,58 (м, 1H), 4,18 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 3,93 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 2,68 (с, 3H).

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



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

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

ЖХ-МС [M-18]: 217,0/219,0.

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

К раствору 22a (18,1 г, 76,85 ммоль) в ДМФА (200 мл), добавляли имидазол (7,85 г, 115,28 ммоль) и

TBDMSCl (13,9 г, 92,23 ммоль) и смесь перемешивали при 25°C в течение 8 ч. Добавляли ЭА (800 мл) и смесь промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (400 мл×2). Органический слой концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ) с получением 22b (26,7 г, 76,34 ммоль, 99,3% выход) в виде бесцветного масла.

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

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

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

К раствору 22c (5,0 г, 8,44 ммоль) в ТГФ (30 мл) при -78°C, добавляли DIBAL-H (16,88 мл, 25,31 ммоль) и смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин.

ТСХ (ПЭ/ЭА=8/1) показала, что исходное вещество R_f=0,5 полностью израсходовано с основным продуктом R_f=0,4. Реакционную смесь выливали в разбавленную HCl (pH = 6, 400 мл, поддерживая pH<8 во время процесса гашения). Смесь экстрагировали ЭА (300 мл×2) и объединенные органические слои сушили, и концентрировали с получением неочищенного 22d (5,0 г) в виде твердого желтого вещества.

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

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

ЖХ-МС [M+H]: 480,1.

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

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

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

ЖХ-МС [M+H]: 462,1.

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

К раствору ацетилацетонат железа (0,13 г, 0,37 ммоль) и 22f (1,7 г, 3,68 ммоль) в ТГФ (100 мл) по каплям добавляли бромметилмагний (3,68 мл, 11,04 ммоль) при 5°C в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. ТСХ (ЭА:ПЭ=1:1, R_f=0,3) показала, что реакция завершилась. По каплям добавляли насыщенный раствор NH₄Cl, чтобы погасить реакцию, которую экстрагировали ЭА (200 мл×2), затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА=10:1-1:1) с получением 22g (900 мг, 1,93 ммоль, 52,6% выход) в виде белого твердого вещества.

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

К раствору HCl (6,0 мл, 12 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли 22g (900 мг, 2,04 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, и остаток перемешивали с ЭА (50 мл) и фильтровали. Твердое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя CH₃CN/H₂O (0,1% NH₄OH) 5/95-95/5. Фракции продукта экстрагировали ЭА (100 мл×2) и экстракты концентрировали с получением пр. 22 (550 мг, 1,34 ммоль, 66% выход) в виде белого твердого вещества.

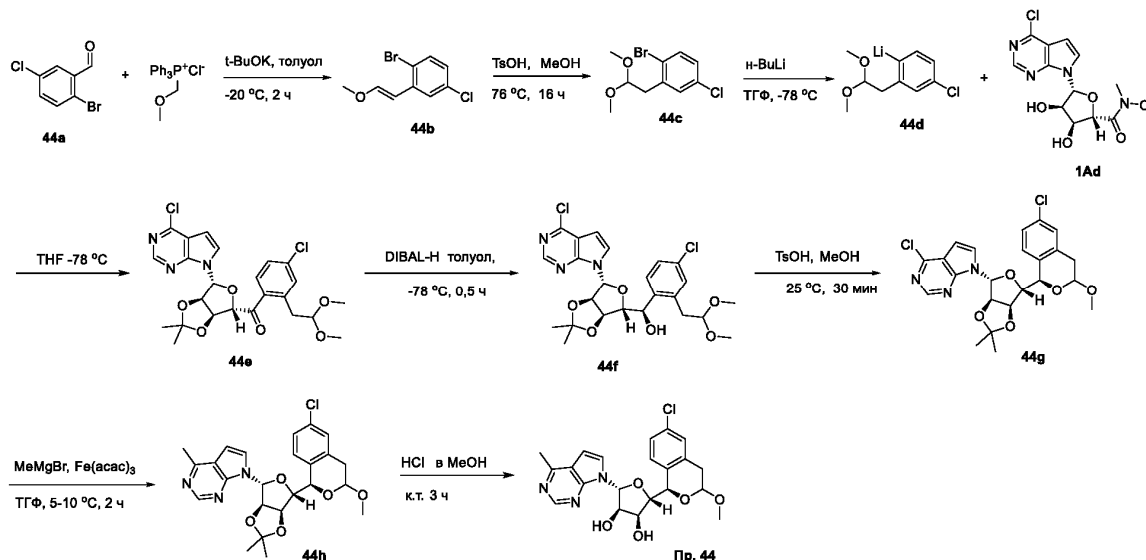
ЖХ-МС [M+H]: 402,3.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,67 (с, 1H), 7,76 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,22 -7,31 (м, 3H), 6,81 (д,

$J=3,6$ Гц, 1H), 6,31 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,26 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,13 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 4,90 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,48-4,54 (м, 1H), 4,42-4,43 (м, 1H), 4,23-4,27 (м, 1H), 3,84-3,86 (м, 1H), 3,66-3,72 (м, 1H), 2,91-2,99 (м, 1H), 2,70-2,74 (м, 1H), 2,67 (с, 3H).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$): δ 8,86 (с, 1H), 7,77 (д, $J=4$ Гц, 1H), 7,22-7,31 (м, 3H), 6,82 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,31 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,90 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,49-4,53 (м, 1H), 4,42-4,43 (м, 1H), 4,24-4,28 (м, 1H), 3,83-3,85 (м, 1H), 3,66-3,72 (м, 1H), 2,91-2,99 (м, 1H), 2,70-2,75 (м, 1H), 2,69 (с, 3H).

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



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

К раствору (метоксиметил)трифенилфосфонийхлорида (22,96 г, 66,98 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли трет-бутоксид калия (7,16 г, 63,79 ммоль) в атмосфере N_2 при -10°C . Через 5 мин добавляли 2-бром-5-хлорбензальдегид (44а; 7,0 г, 31,9 ммоль). Раствор перемешивали при -10°C в течение 2 ч. ТСХ ($\text{ПЭ}=100\%$, $R_f=0,8$) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в H_2O (200 мл). Смесь экстрагировали ЭА (200 мл), промывали водой (60 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (60 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя ПЭ (100%) с получением 44b (7,2 г, 29,09 ммоль, 91,2% выход, смесь изомеров Е и Z) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,99 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,61-7,56 (м, 2H), 7,43-7,40 (м, 1H), 7,15-7,10 (м, 2H), 6,58 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 5,93 (д, $J=12,8$ Гц, 2H), 5,44 (д, $J=7,2$ Гц), 3,84 (с, 3H), 3,71 (с, 3H).

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

К смеси *p*-толуолсульфоновой кислоты (537 мг, 2,83 ммоль) в метаноле (70 мл) добавляли 44b (7,0 г, 28,28 ммоль). Смесь перемешивали при 66°C в течение 16 ч. ТСХ ($\text{ПЭ}=100\%$, $R_f=0,4$) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в H_2O (200 мл). Смесь экстрагировали ЭА (200 мл), промывали водой (60 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (60 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя ПЭ (100%) с получением 44с (7,2 г, 25,7 ммоль, 91% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,62 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,25 (дд, $J=8,4, 2,8$ Гц, 1H), 4,62 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,26 (с, 6H), 2,99 (д, $J=5,6$ Гц, 2H).

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

К смеси 44с (3,0 г, 10,73 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли *n*-BuLi (2,04 г, 10,73 ммоль) при -78°C . Полученный раствор 44d перемешивали при -78°C в течение 1 мин и добавляли 1Ad (3,24 г, 8,46 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -78°C . Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. ТСХ ($\text{ПЭ}:\text{ЭА}=5:1$, $R_f=0,5$) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили NH_4Cl (водн., 100 мл) и водой (100 мл). Водный слой экстрагировали ЭА (300 мл×3). Органические слои концентрировали с получением неочищенного продукта который очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя ПЭ:ЭА=10:1 с получением 44е (3 г, 5,74 ммоль, 53,5% выход) в виде желтого масла.

ЖХ-МС [$\text{M}+\text{H}$]: 522,3

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

К смеси 44е (3,0 г, 5,74 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли DIBAL-H (1,33 мл, 11,49 ммоль) при -78°C . Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась.

Реакционную смесь выливали в H_2O (100 мл) и экстрагировали ДХМ (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя ДХМ:MeOH=5:1 с получением 44f (3 г, 5,72 ммоль, 99,6% выход) в виде желтого масла.

ЖХ-МС [M+H]: 524,4

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

К смеси (S)-[4-хлор-2-(2,2-диметоксиэтил)фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (2,0 г, 3,81 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли TsOH (0,03 мл, 5,72 ммоль при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ:ЭА=5:1, $R_f=0,5$) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в H_2O (30 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл×3). Органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, элюируя ПЭ:ЭА=10:1 с получением 44g (1,36 г, 2,76 ммоль, 72% выход) в виде желтого масла.

ЖХ-МС [M+H]: 492,2.

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

К смеси 44g (200 мг, 0,41 ммоль) и ацетилацетоната железа (71,73 мг, 0,20 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли MeMgBr (484 мг, 4,06 ммоль) при -10°C. Реакционную смесь нагревали до 0°C и перемешивали в течение 1 ч. ТСХ (ПЭ:ЭА=5:1, $R_f=0,7$) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в H_2O (10 мл), экстрагировали ДХМ (10 мл×3), промывали насыщенным NaCl (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя ПЭ:ЭА=7:1 с получением 44h (110 мг, 0,23 ммоль, 57,4% выход) в виде желтого масла.

ЖХ-МС [M+H]: 472,4.

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

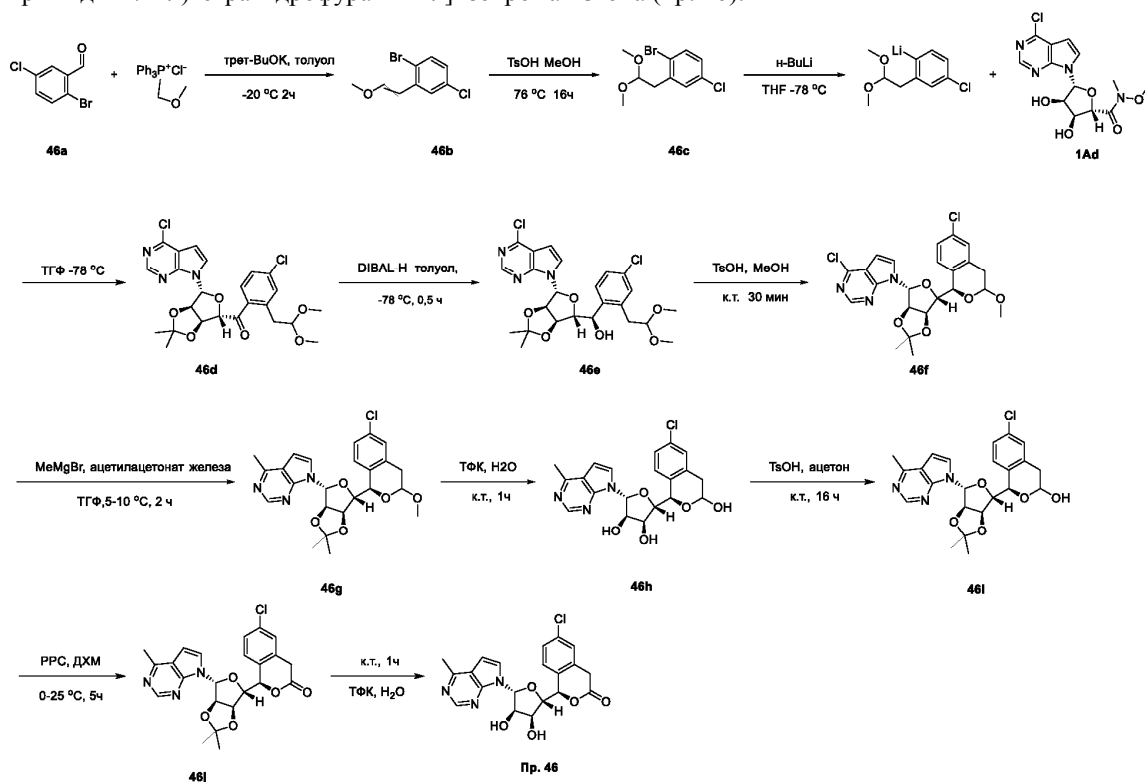
К смеси 44h (110 мг, 0,23 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли HCl (42 мг, 1,17 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. ТСХ (ПЭ:ЭА=5:1, $R_f=0,7$) и ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в H_2O (10 мл), экстрагировали ДХМ (10 мл×3), промывали насыщенным NaCl (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя ПЭ:ЭА=7:1 с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя CH_3CN в H_2O (0,1% $NH_3 \cdot H_2O$) от 10 до 95%) с получением пр. 44 (25 мг, 0,047 ммоль, 20% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+H]: 432,4.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,67 (с, 1H), 7,79-7,81 (д, 1H), 7,22-7,32 (м, 3H), 6,82-6,84 (м, 1H), 6,31-6,34 (м, 1H), 5,15-5,30 (м, 3H), 4,82 (д, 1H), 4,46-4,58 (м, 2H), 3,89-3,91 (т, 1H), 3,38 (с, 3H), 3,08-3,13 (м, 1H), 2,77 (д, 1H), 2,67 (с, 3H).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6+D_2O$): δ 58,68 (с, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,22-7,32 (м, 3H), 6,83 (д, 1H), 6,32 (д, 1H), 5,26 (д, 1H), 4,83 (д, 1H), 4,78-4,57 (м, 2H), 3,89 (д, 1H), 3,08 (д, 1H), 2,77 (д, 1H), 2,67 (с, 3H).

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



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

К раствору (метоксиметил)-трифенилфосфонийхлорида (26,24 г, 76,55 ммоль) в ТГФ (70 мл) добавляли трет-бутоксид калия (4,65 мл, 72,91 ммоль) при -25°C в атмосфере N_2 . Через несколько минут добавляли 2-бром-5-хлорбензальдегид (46а, 8,0 г, 36,45 ммоль). Раствор перемешивали при -25°C в течение 2 ч. За реакцией следили с помощью ТСХ (петролейный эфир=100%, $R_f=0,8$). Реакционную смесь выливали в воду (200 мл). Добавляли этилацетат (200 мл) и органическую фазу отделяли. Раствор промывали водой (100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с петролейным эфиром (100%) с получением 1-бром-4-хлор-2-(2-метоксивинил)бензола (46b, 8,75 г, 35,351 ммоль, 97% выход) в виде желтого масла.

ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]$: 247,1.

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

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

ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]$: 279,1.

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

К смеси 1-бром-4-хлор-2-(2,2-диметоксиэтил)бензола (46с, 5,5 г, 19,7 ммоль) в ТГФ (30 мл), добавляли BuLi (3,74 г, 19,7 ммоль) при -78°C и перемешивали в течение 1 мин. Добавляли (3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-N-метокси-N,2,2-триметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-карбоксамид (1Ad, 5,94 г, 15,52 ммоль) при -78°C и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при -78°C . ТСХ (петролейный эфир:этилацетат=5:1, $R_f=0,5$) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили NH_4Cl (100 мл) и водой (100 мл).

Водный слой экстрагировали этилацетатом (300 мл×3), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат (10:1) с получением [4-хлор-2-(2,2-диметоксиэтил)фенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанона (46d, 2,0 г, 3,8286 ммоль, 19,5% выход) в виде желтого масла.

ЖХ-МС [M+H]: 522,3.

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

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

ЖХ-МС [M+H]: 524,3.

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

К смеси (S)-[4-хлор-2-(2,2-диметоксиэтил)фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (46e, 2,0 г, 3,81 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли TsOH (0,03 мл, 5,72 ммоль) при 0°C, затем смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат=5:1, R_f=0,5) и ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл×3). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат=10:1 с получением 4-хлор-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-6-хлор-3-метокси-изохroman-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (46f, 1,6 г, 3,25 ммоль, 85% выход) в виде желтого масла.

ЖХ-МС [M+H]: 492,0.

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

К смеси 4-хлор-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-6-хлор-3-метоксиизохroman-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (46f, 800 мг, 1,62 ммоль) и ацетил-ацетоната железа (287 мг, 0,81 ммоль) в ТГФ (10 мл), добавляли метилмагния бромид (1937,48 мг, 16,25 ммоль) при -10°C. Смесь нагревали до 0°C и перемешивали в течение 1 ч. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат=5:1, R_f=0,7) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл×3). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат=7:1 с получением 4-метил-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-6-хлор-3-метокс-изохroman-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (46g, 610 мг, 1,29 ммоль, 80% выход) в виде желтого масла.

ЖХ-МС [M+H]: 472,1.

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

К смеси 4-метил-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-6-хлор-3-метоксиизохroman-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (46 г, 590 мг, 1,25 ммоль) в воде (6 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (228 мг, 2 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат=2:1, R_f=0,3) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат=7:1 с получением (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-6-хлор-3-гидроксизохroman-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (46h, 280 мг, 0,54 ммоль, 43% выход) в виде желтого масла.

ЖХ-МС [M+H]: 418,1.

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

К смеси (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-6-хлор-3-гидроксизохroman-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (46h, 50 мг, 0,12 ммоль) в ацетоне (10 мл) добавляли TsOH (8,24 мг, 0,05 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат=5:1, R_f=0,3) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат=(7:1) с получением (1R)-6-хлор-1-

[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]изохроман-3-ола (46i, 76 мг, 0,13 ммоль, 112% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+H]: 458,1.

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

К смеси 6-хлор-1-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]изохроман-3-ола (46i, 75 мг, 0,16 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли РСС (0,09 мл, 0,49 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем реакционную смесь нагревали до 25°C до завершения реакции. Реакционную смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением 6-хлор-1-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]изохроман-3-она (46j, 79 мг, 0,172 ммоль, 100% выход) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

ЖХ-МС [M+H]: 456,3.

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

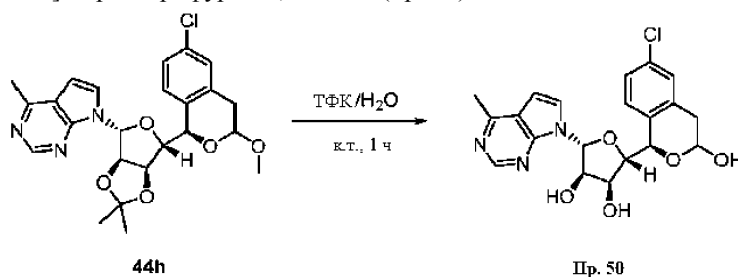
К смеси (1R)-6-хлор-1-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]изохроман-3-она (46j, 78 мг, 0,17 ммоль) в воде (2 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (31,19 мг, 0,27 ммоль) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакцию нейтрализовали NaHCO₃ и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя CH₃CN в воде (0,1% ТФК) от 10 до 95%) с получением (1R)-6-хлор-1-[(2S,3S,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-2-ил]изохроман-3-она (пр. 46, 3,4 мг, 0,0078 ммоль, 4,6% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+H]: 416,0.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,74 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,30 (м, 3H), 6,86 (с, 1H), 6,23 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,73 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,48 (м, 2H), 4,26 (с, 1H), 3,77 (д, J=4,8 Гц, 2H), 2,72 (с, 3H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆+D₂O): δ 8,82 (с, 1H), 7,62 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,29 (м, 3H), 6,93 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,24 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,73 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,49 (м, 2H), 4,26 (с, 1H), 3,76 (с, 2H), 2,76 (с, 3H).

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



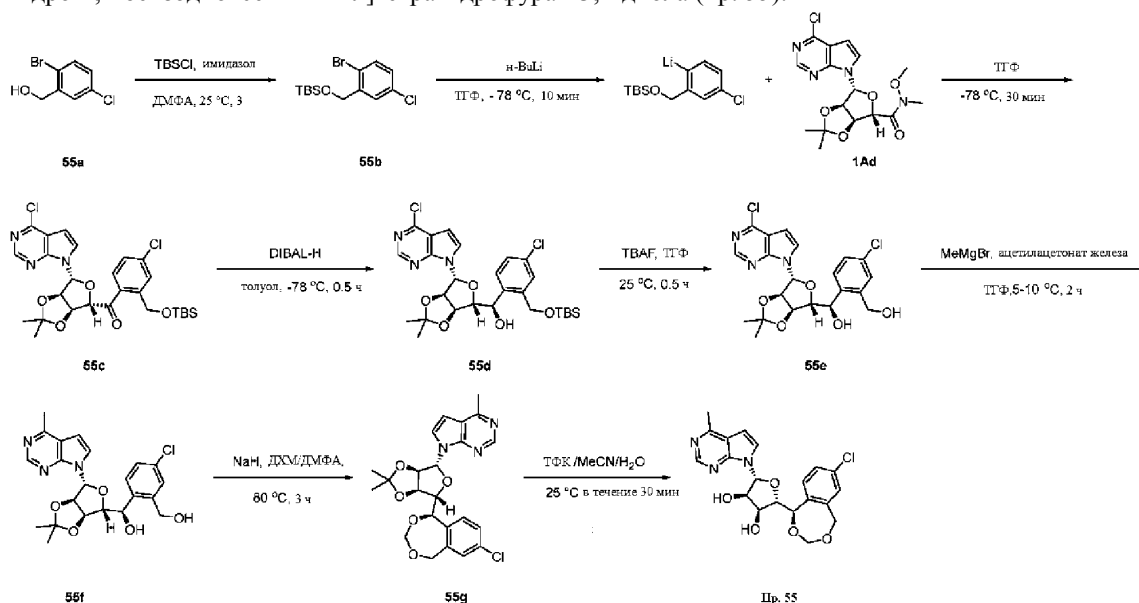
К смеси 44h (100 мг, 0,21 ммоль) в воде (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (38,63 мг, 0,34 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. ТСХ (ПЭ:ЭА=5:1, R_f=0,7) и ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в H₂O (10 мл), экстрагировали ДХМ (10 мл×3), промывали насыщенным NaCl (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя ПЭ:ЭА=7:1 с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя CH₃CN в H₂O (0,1% NH₃·H₂O) от 10 до 95%) с получением пр. 50 в виде смеси диастереомеров (10 мг, 0,019 ммоль, 9% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+H]: 418,3.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,67 (с, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,21-7,35 (м, 3H), 6,75-6,82 (м, 1H), 6,30-6,36 (м, 1H), 5,05-5,25 (м, 2H), 4,98-5,04 (м, 2H), 4,45-4,59 (м, 2H), 3,74-3,87 (м, 1H), 2,91-3,05 (м, 1H), 2,72-2,81 (м, 1H), 2,50-2,51 (м, 3H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆+D₂O): δ 8,66 (с, 1H), 7,81-8,00 (кв, 1H), 7,22-7,34 (м, 3H), 6,79-6,81 (т, 1H), 6,30-6,34 (кв, 1H), 4,98-5,05 (кв, 2H), 4,45-4,59 (м, 2H), 3,74-3,87 (м, 1H), 2,79-2,91 (м, 1H), 2,72 (с, 1H), 2,68 (с, 3H).

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



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

К раствору (2-бром-5-хлорфенил)метанола (55a, 6,0 г, 27,09 ммоль) и имидзола (3,69 г, 54,18 ммоль) в ДХМ (50 мл) медленно добавляли трет-бутилхлордифенилсилан (4,9 г, 32,51 ммоль) при к.т. Смесь перемешивали при 30 °C в течение 3 ч. ТСХ (петролейный эфир, $R_f=0,4$) показала, что реакция завершилась.

Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир) с получением (2-бром-5-хлорфенил)метокси-трет-бутилдиметилсилана (55b, 9,0 г, 26,81 ммоль, 99% выход) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,51 (д, $J=8,4$, 1H), 7,81 (д, $J=2,8$, 1H), 7,22-7,19 (м, 1H), 4,57 (с, 1H), 0,83-0,81 (м, 9H), 0,02-0,01 (м, 6H).

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

Раствор (2-бром-5-хлорфенил)метокси-трет-бутилдиметилсилана (55b, 9 г, 26,8 ммоль) в сухом ТГФ (50 мл) перемешивали при -78 °C в атмосфере Ar . Добавляли $n\text{-BuLi}$ (12,02 мл, 30,04 ммоль) и перемешивали при -78 °C в течение 10 мин. Добавляли (3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло-[2,3-d]пиримидин-7-ил)-N-метокси-N,2,2-триметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-карбоксамид (1Ad, 4,6 г, 12,02 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл), затем реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение 30 мин. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат=5:1) и ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Смесь доводили до pH 6 с помощью HCl (1 н.). Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2×100 мл) и органические слои промывали водой (100 мл $\times 2$), затем насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл $\times 2$). Органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=от 10:1 до 5:1) с получением [2-[[трет-бутил(диметил)-силил]оксиметил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (55c, 4,03 г, 6,97 ммоль, 58% выход).

ЖХ-МС $[M+H]^+$: 578,2.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,67 (с, 1H), 7,68 (д, $J=3,6$, 1H), 7,62 (д, $J=8,4$, 1H), 7,47-7,46 (м, 2H), 7,35 (д, $J=8,0$, 1H), 7,26-7,20 (м, 2H), 6,49 (д, $J=3,6$, 1H), 6,42 (с, 1H), 5,53-5,51 (м, 2H), 5,42 (д, $J=5,6$, 1H), 5,27-5,25 (м, 1H), 4,54-4,44 (м, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,31 (с, 3H), 0,69 (с, 9H), 0,01-0,070 (м, 6H).

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

К раствору [2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (55c, 4,39 г, 7,59 ммоль) в толуоле (10 мл) по каплям добавляли гидрид диизобутиллуминия (3,23 г, 22,77 ммоль, 1 М в толуоле) при -78 °C. Реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение 30 минут. Смесь гасили NH_4Cl (50 мл). Реакционную смесь концентрировали в вакууме и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 . Растворитель

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

ЖХ-МС [M+H]: 580,2.

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

К раствору (R)-[2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-4-хлорфенил]-[(3aR,6R,6aR)-2,2-диметил-4-[(7S)-4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (55d, 4,2 г, 7,23 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли TBAF (1M) (3,78 мл, 14,47 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Смесь гасили NH₄Cl (50 мл). Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением (R)-[4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил]-[(3aR,6R,6aR)-2,2-диметил-4-[(7S)-4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (55e, 1,8 г, 3,78 ммоль, 52% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,69 (д, J=3,2, 1H), 8,03 (д, J=3,6, 1H), 7,53 (д, J=8, 1H), 7,39-7,29 (м, 2H), 6,79 (д, J=3,6, 1H), 6,32 (д, J=3,6, 1H), 5,96 (д, J=4,4, 1H), 5,27-5,17 (м, 3H), 4,94-4,91 (м, 1H), 4,46-4,41 (м, 1H), 4,26-4,19 (м, 1H), 1,51 (с, 3H), 1,30 (с, 3H).

ЖХ-МС [M+H]: 466,1.

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

К раствору ацетилацетоната железа (22,72 мг, 0,06 ммоль) и (R)-[4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил]-[(6R)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (55e, 300 мг, 0,64 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли метилмагния бромид (721,9 мг, 6,43 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. ТСХ (этилацетат:петролейный эфир=5:1, R_f=0,6) показала, что реакция завершилась. По каплям добавляли насыщенный NH₄Cl для гашения реакции. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=10:1-5:1) с получением (R)-[4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил]-[(6R)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (55f, 105 мг, 0,23 ммоль, 37% выход) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,74 (с, 1H), 7,82 (д, J=3,6, 1H), 7,53 (д, J=8, 1H), 7,39-7,35 (м, 2H), 6,81 (д, J=3,6, 1H), 6,27 (д, J=4, 1H), 6,00 (д, J=4,4, 1H), 5,25-5,15 (м, 3H), 4,92-4,90 (м, 1H), 4,47-4,41 (м, 1H), 4,24-4,19 (м, 2H), 2,68-2,62 (м, 3H), 1,51 (с, 3H), 1,30 (с, 3H).

ЖХ-МС [M+H]: 446,1.

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

К раствору (R)-[4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (55f, 150 мг, 0,34 ммоль) в ДХМ (1,2 мл) и ДМФА (2,5 мл) добавляли гидрид натрия (80,74 мг, 3,36 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили NH₄Cl (50 мл). Растворитель удаляли в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH=50:1) с получением 4-метил-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-7-хлор-1,5-дигидро-2,4-бензодиоксепин-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (55g, 160 мг, 0,33 ммоль, 97% выход) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,73 (с, 1H), 7,71 (д, J=3,6, 1H), 7,38 (д, J=1,6, 1H), 7,31-7,30 (м, 2H), 6,80 (д, J=3,6, 1H), 6,48 (д, J=4, 1H), 5,33-5,31 (м, 1H), 5,20-5,14 (м, 2H), 5,05-5,01 (м, 2H), 4,83-4,78 (м, 3H), 2,68-2,62 (м, 3H), 1,60 (с, 3H), 1,34 (с, 3H).

ЖХ-МС [M+H]: 458,1.

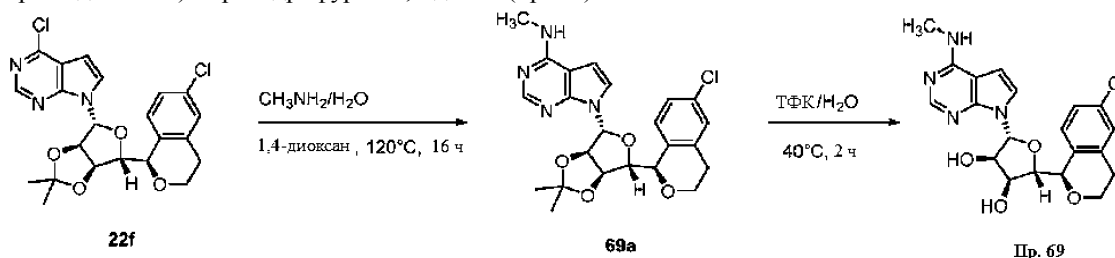
Стадия 7. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-7-хлор-1,5-дигидро-2,4-бензодиоксепин-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (пр. 55).

К раствору 4-метил-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-7-хлор-1,5-дигидро-2,4-бензодиоксепин-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (55g, 160 мг, 0,35 ммоль) в воде (1 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (2,0 мл, 2 ммоль) и смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Добавляли NH₃ вода до pH 7 и смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя MeCN в воде (0,1% NH₃:вода) от 10 до 90% с получением (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-7-хлор-1,5-дигидро-2,4-бензодиоксепин-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (пр. 55, 31 мг, 0,073 ммоль, 21% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+H]: 418,1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,68 (с, 1H), 7,64 (д, J=4, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,32 (д, J=1,2, 2H), 6,78 (д, J=3,6, 1H), 6,32 (д, J=8,0, 1H), 5,51 (д, J=4,4, 1H), 5,41 (д, J=7,2, 1H), 5,34-5,31 (м, 1H), 5,09 (д, J=4,8, 1H), 5,04 (д, J=6,4, 1H), 4,99-4,95 (м, 1H), 4,85-4,81 (м, 1H), 4,62-4,56 (м, 2H), 4,19-4,17 (м, 1H), 2,66 (с, 3H).

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



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

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

ЖХ-МС [M+H]: 457,1.

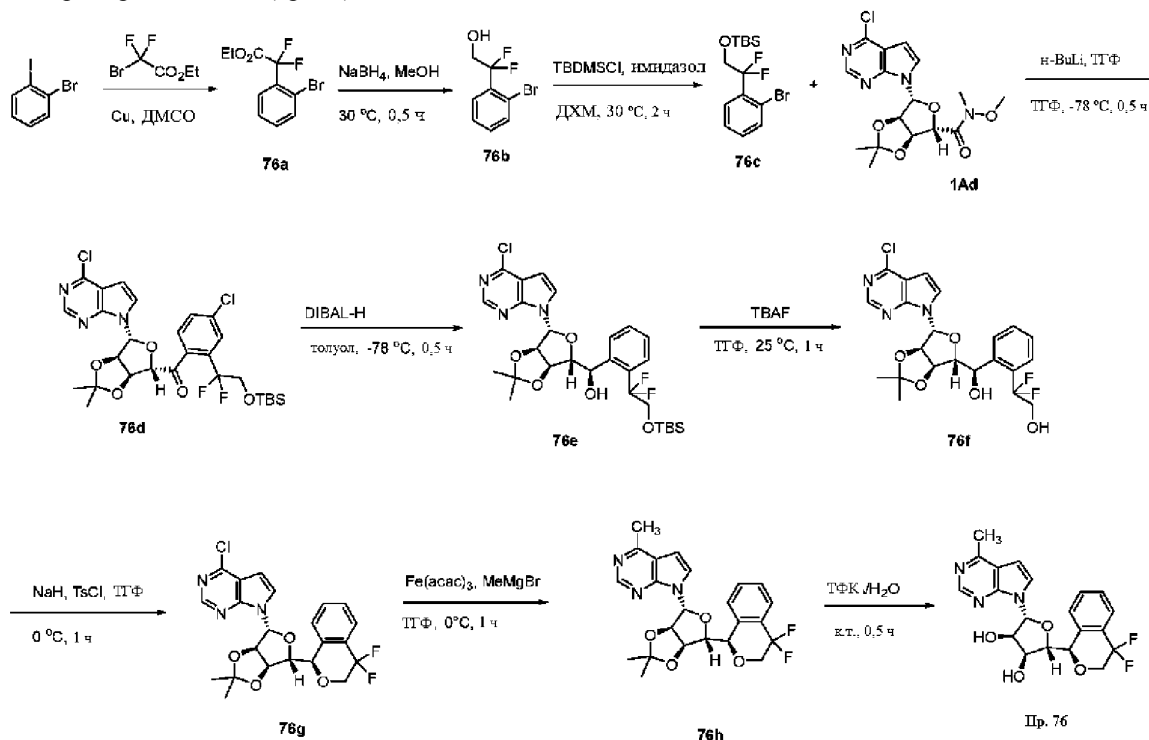
Стадия 2. Синтез (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлоризохроман-1-ил)-5-(4-(метиламино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (пр. 69).

К раствору 69a (75 мг, 0,16 ммоль) в MeCN (1 мл), добавляли TFA/H₂O (0,97 мл, 0,39 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя CH₃CN/H₂O (0,1 % NH₄OH) от 5/95 до 95/5 и лиофилизировали с получением пр. 69 (36,5 мг, 0,087 ммоль, 53% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+H]: 417,3.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,15 (с, 1H), 7,48-7,49 (м, 1H), 7,36-7,37 (м, 1H), 7,28-7,30 (м, 2H), 7,21-7,23 (м, 1H), 6,63 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,18 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,16 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,04 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,86-4,87 (м, 1H), 4,42-4,48 (м, 1H), 4,35-4,36 (м, 1H), 4,20-4,24 (м, 1H), 3,83-3,86 (м, 1H), 3,65-3,71 (м, 1H), 2,96 (д, J=7,6 Гц, 3H), 2,89-2,94 (м, 1H), 2,69-2,74 (м, 1H).

Пример 76. Синтез (пр. 76).



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

К раствору меди (898,6 мг, 14,14 ммоль) в ДМСО (10 мл) добавляли этил 2-бром-2,2-дифторацетат (5739,98 мг, 28,28 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота. Через

1 ч к смеси добавляли 1-бром-2-йодбензол (2000 мг, 7,07 ммоль). После 16 ч к смеси добавляли водный NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали ЭА (50,0 мл $\times$ 3). Органические фазы объединяли, промывали водой (100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА=40:1) с получением 76a (750 мг, 2,66 ммоль, 38% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,75-7,73 (м, 1H), 7,65-7,62 (м, 1H), 7,46-7,42 (м, 1H), 7,38-7,34 (м, 1H), 4,36 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,32 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

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

К раствору 76a (5,8 г, 20,78 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли NaBH_4 (1,57 г, 41,57 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. ТСХ (ПЭ:ЭА=10:1, $R_f=0,1$) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали и добавляли HCl (1 М). Смесь экстрагировали ЭА (30,0 мл $\times$ 3). Органические фазы объединяли, промывали водой (50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА=10:1) с получением 76b (5,1 г, 19,36 ммоль, 93% выход) в виде масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,67-7,633 (м, 2H), 7,40 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,33-7,26 (м, 1H), 4,21 (т, $J=13,8$ Гц, 2H).

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

К раствору 76b (5,1 г, 21,52 ммоль) и имидазола (2,93 г, 43,03 ммоль) в ДХМ (20 мл) медленно добавляли трет-бутилхлордифенилсилан (4,86 г, 32,27 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при к.т. ТСХ (ПЭ, $R_f=0,7$) показала новое пятно, а также что исходное вещество израсходовано. Растворитель удаляли в вакууме и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ) с получением 76c (6,2 г, 15,88 ммоль, 74% выход) в виде почти белого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,67-7,633 (м, 2H), 7,39 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,32-7,29 (м, 1H), 4,23 (т, $J=13,0$ Гц, 2H), 0,82 (с, 9H), 0,0 (с, 6H).

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

К раствору 76b (1,03 г, 2,95 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) добавляли $n\text{-BuLi}$ (1,5 мл, 2,4 ммоль) при -78°C и смесь перемешивали в течение 10 мин в атмосфере азота. Добавляли 1Ad (720 мг, 1,84 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C . ТСХ (ПЭ:ЭА=10:1, исходное вещество $R_f=0,3$, продукт $R_f=0,4$) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в разбавленную HCl (0,05 М), придерживаясь $\text{pH}<8$ во время процесса гашения. Смесь экстрагировали ЭА (200 мл $\times$ 2), объединенные органические слои сушили, концентрировали и очищали на колонке с силикагелем (ПЭ:ЭА=от 100 до 10:1) с получением 76d (610 мг, 1,02 ммоль, 55% выход) в виде желтого масла.

ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]$: 594,3.

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

К раствору 76d (610 мг, 1,03 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли гидрид диизобутилалюминия (2,05 мл, 3,08 ммоль) при -78°C в атмосфере азота и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C . Реакционную смесь разбавляли насыщенным NH_4Cl (водн.) и смесь экстрагировали ЭА, и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляли в вакууме с получением 76e (600 мг, 0,93622 ммоль, 91% выход) в виде неочищенного продукта, использовали без дополнительной очистки.

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

К раствору 76e (270 мг, 0,45 ммоль) в ТГФ (0,03 мл) добавляли TBAF (0,24 мл, 0,91 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NH_4Cl (100 мл), смесь экстрагировали ЭА (50 мл $\times$ 3), и объединенные органические слои промывали насыщенным NaCl (100 мл). Органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляли в вакууме. Остаток с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=50:1-10:1) с получением 76f (120 мг, 0,2291 ммоль, 51% выход) в виде твердого вещества.

ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]$: 482,3.

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

К раствору 76f (100 мг, 0,21 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли NaN (33,2 мг, 0,83 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли TSCl (39,56 мг, 0,21 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор NH_4Cl , экстрагировали ЭА органические слои промывали насыщенным NaCl . Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 и растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с

помощью преп-ТСХ (ПЭ:ЭА=5:1, $R_f=0,3$) с получением 76g (50 мг, 0,10 ммоль, 48% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+H]: 464,2.

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

К раствору 76g (50 мг, 0,11 ммоль) и ацетилацетоната железа (3,81 мг, 0,01 ммоль) в ТГФ (6 мл) добавляли метилмагнийбромид, 3,2 Мв МеТГФ (0,36 мл, 1,08 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь выливали в водный NH_4Cl (30 мл) и экстрагировали ЭА (30,0 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА=8:1-ПЭ:ЭА=3:1) с получением 76h (45 мг, 0,10148 ммоль, 94% выход).

ЖХ-МС [M+H]: 444,3.

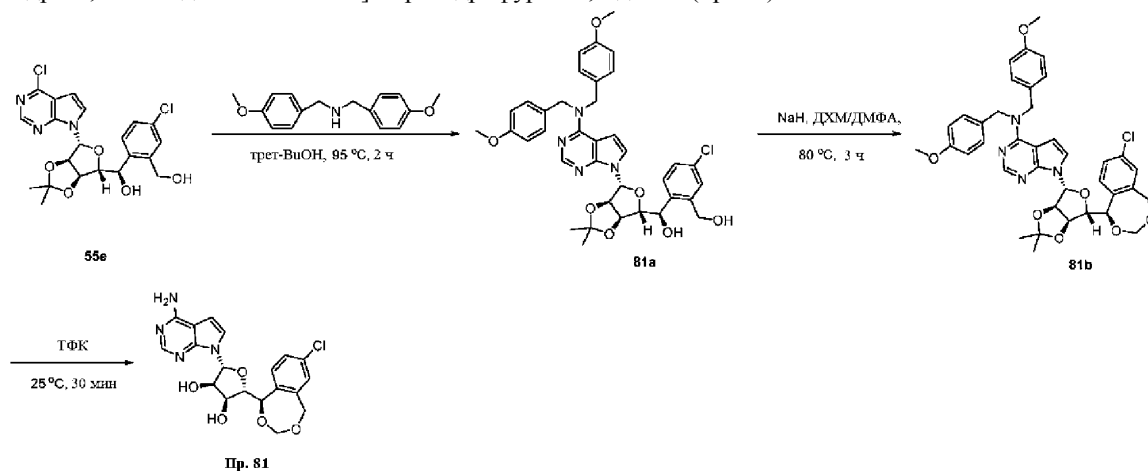
Стадия 9. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-4,4-дифторизохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (пр. 76).

К раствору 76h (45 мг, 0,10 ммоль) в воде (1 мл) добавляли ТФК (0,5 мл, 6,49 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ, элюируя CH_3CN в H_2O (0,1% NH_4OH) от 5,0 до 95,0% с получением пр. 76 (8,58 мг, 0,021 ммоль, 20,5% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+H]: 404,3. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,68 (с, 1H), 7,75-7,72 (м, 2H), 7,57-7,48 (м, 3H), 6,81 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,34 (д, $J=8$ Гц, 1H), 5,35 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 5,20 (д, $J=4$ Гц, 1H), 5,09 (м, 1H), 4,61 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 4,56-4,46 (м, 2H), 4,16 -4,07 (м, 1H), 3,82 (т, $J=4,4$ Гц, 1H), 2,68 (с, 3H).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 8,66 (с, 1H), 7,74-7,71 (м, 2H), 7,55 -7,46 (м, 3H), 6,81 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,32 (д, $J=8$ Гц, 1H), 5,08 (м, 1H), 4,60 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 4,55 -4,46 (м, 2H), 4,14 -4,04 (м, 1H), 3,80 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 2,66 (с, 3H).

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



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

Смесь K_2CO_3 (292,98 мг, 2,12 ммоль), (R)-[4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (55e, 300 мг, 0,64 ммоль) и бис-(4-метоксибензил)амин (331 мг, 1,29 ммоль) в трет-бутаноле (5 мл) перемешивали при 95°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали в вакууме досуха и остаток экстрагировали EtOAc (2×50 мл) и органические слои промывали водой (2×10 мл), затем насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×10 мл). Органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат:петролейный эфир=1:1) с получением (R)-[4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-[4-[бис[(4-метоксифенил)метил]амино]пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (81a, 80 мг, 0,10 ммоль, 16% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+H]: 687,2.

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

К раствору (R)-[4-хлор-2-(гидроксиметил)фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-[4-[бис[(4-

метоксифенил)метил]амино]пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]-2,2-диметил-3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (81а, 80 мг, 0,12 ммоль) в ДХМ (1,2 мл) и ДМФА (2,5 мл) добавляли гидрид натрия (28 мг, 1,16 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили NH_4Cl (50 мл). Растворитель удаляли в вакууме с получением N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-7-[(3аR,4R,6R,6аR)-2,2-диметил-6-[(1R)-7-хлор-1,5-дигидро-2,4-бензодиоксепин-1-ил]-3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (81b, 90 мг, 0,10 ммоль, 87% выход) в виде желтого масла.

ЖХ-МС [M+H]: 699,3.

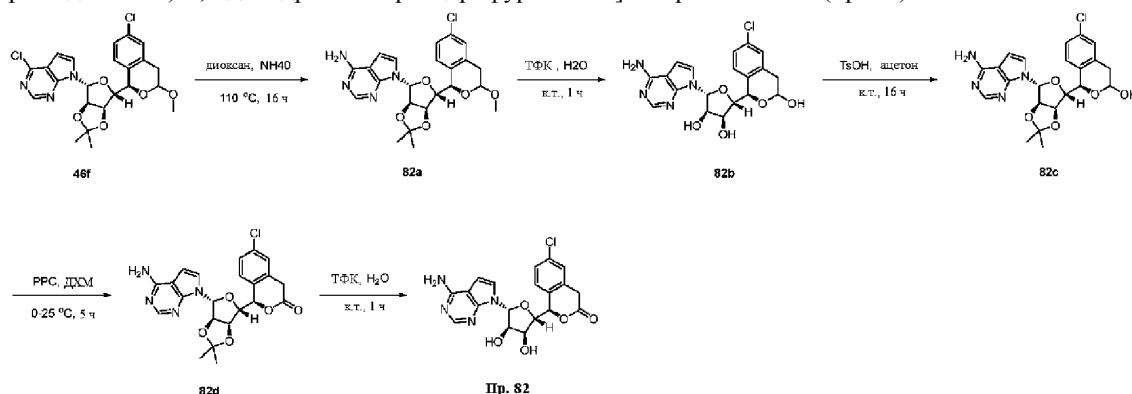
Стадия 3. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-7-хлор-1,5-дигидро-2,4-бензодиоксепин-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (пр. 81).

К раствору N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-7-[(3аR,4R,6R,6аR)-2,2-диметил-6-[(1R)-7-хлор-1,5-дигидро-2,4-бензодиоксепин-1-ил]-3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (81b, 90 мг, 0,13 ммоль) в воде (1 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (0,74 мл, 0,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Добавляли NH_3 -воду до pH 7 и смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя MeCN в воде (0,1% NH_3 -вода) от 10 до 90% с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя MeCN в воде (0,1% ТФК) от 10 до 90% с получением (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-7-хлор-1,5-дигидро-2,4-бензодиоксепин-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (пр. 81, 2,7 мг, 0,0063 ммоль, 5% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+H]: 419,1.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$): δ 8,33 (с, 1H), 7,51 (д, J=3,6, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,42 (д, J=1,6, 2H), 6,94 (д, J=3,2, 1H), 6,32 (д, J=8,0, 1H), 5,33 (д, J=6, 1H), 5,07-5,03 (м, 2H), 4,97 (д, J=1,2, 1H), 4,83 (д, J=14,4, 1H), 4,61 (д, J=4,8, 1H), 4,54-4,51 (м, 1H), 4,17 (д, J=4,8, 1H).

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



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

К смеси 4-хлор-7-[(3аR,4R,6R,6аR)-2,2-диметил-6-[(1R)-6-хлор-3-метоксиизохроман-1-ил]-3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (46f, 700 мг, 1,42 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) добавляли гидроксид аммония (0,03 мл, 14,22 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение ночи. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат=5:1, $R_f=0,5$) и ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл×3). Органические слои промывали насыщенным NaCl (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат=7:1 с получением 7-[(3аR,4R,6R,6аR)-2,2-диметил-6-[(1R)-6-хлор-3-метоксиизохроман-1-ил]-3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (82а, 460 мг, 0,97 ммоль, 68% выход) в виде твердого желтого вещества.

ЖХ-МС [M+H]: 458,1.

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

К смеси 7-[(3аR,4R,6R,6аR)-2,2-диметил-6-[(1R)-6-хлор-3-метокси-изохроман-1-ил]-3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (82а, 460 мг, 0,97 ммоль) в воде (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (177 мг, 1,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат=3:1, $R_f=0,3$) и ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь нейтрализовали NaHCO_3 и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат=7:1 с получением неочищенный про-

дукт, который дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя CH_3CN в воде (0,1% NH_3 /вода) от 10 до 95%) с получением (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-6-хлор-3-гидроксиизохroman-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (82b, 50 мг, 0,11 ммоль, 12% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+H]: 419,1.

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

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

ЖХ-МС [M+H]: 458,1.

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

К смеси 6-хлор-1-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуран-3,4-диол][1,3]диоксол-6-ил]изохroman-3-ола (82c, 44 мг, 0,10 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли PCC (0,05 мл, 0,29 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем нагревали до 25°C до завершения реакции. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2×10 мл). Органические слои концентрировали в вакууме с получением 6-хлор-1-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуран-3,4-диол][1,3]диоксол-6-ил]изохroman-3-она (82d, 35 мг, 0,076 ммоль, 79,5% выход) в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС [M+H]: 457,1.

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

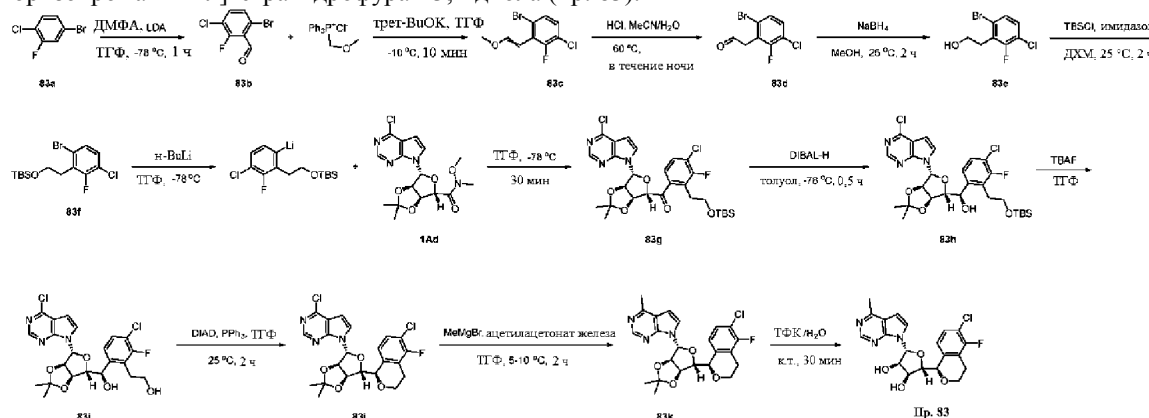
К смеси (1R)-6-хлор-1-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуран-3,4-диол][1,3]диоксол-6-ил]изохroman-3-она (82d, 35 мг, 0,08 ммоль) в воде (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (14 мг, 0,12 ммоль) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат=3:1, R_f =0,3) и ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь нейтрализовали NaHCO_3 и экстрагировали ДХМ (3×3 мл), органические слои промывали насыщенным NaCl (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя петролейный эфир:этилацетат=7:1 и дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя CH_3CN в воде (0,1%ТФК) от 10 до 95% с получением (1R)-6-хлор-1-[(2S,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3,4-дигидрокси-тетрагидрофуран-2-ил]изохroman-3-она; 2,2,2-трифторуксусной кислоты (пр. 82, 3 мг, 0,0052 ммоль, 7% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+H]: 417,1.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,50-8,64 (м, 2H), 8,30 (с, 1H), 7,30-7,44 (м, 4H), 6,91 (с, 1H), 6,10 (с, 1H), 5,83 (с, 1H), 5,55-5,67 (м, 2H), 4,37-4,41 (м, 3H), 3,74 (м, 2H).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$): δ 8,30 (с, 1H), 7,31-7,42 (м, 4H), 6,93 (с, 1H), 6,10 (д, $J=4$ Гц, 1H), 5,83 (с, 1H), 4,38-4,43 (м, 3H), 3,74 (м, 2H).

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



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

К раствору 4-бром-1-хлор-2-фторбензола (83a, 10 г, 47,75 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли LDA (30 мл, 57,3 ммоль) при -78°C . Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, затем к смеси добавляли ДФМА (7,4 мл, 95,5 ммоль) реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили NH_4Cl (водн., 100 мл) и водой (100 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×300 мл). Органические слои концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат=10:1 с получением 6-бром-3-хлор-2-фторбензальдегида (83b, 6,1 г, 25,69 ммоль, 54% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 10,39 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,56 (дд, $J=8$ Гц, 1H).

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

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

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,64 (с, 1H), 7,51 (дд, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,24 (дд, $J=13,2$ Гц, 1H), 5,73 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,71 (с, 3H).

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

К раствору 1-бром-4-хлор-3-фтор-2-[(E)-2-метоксивинил]бензола (83c, 4,5 г, 16,95 ммоль) в ацетоне (45 мл) добавляли HCl (1,86 г, 50,85 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. ТСХ (петролейный эфир) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органический слой концентрировали в вакууме с получением 2-(6-бром-3-хлор-2-фторфенил)ацетальдегида (83d, 4,0 г, 14,32 ммоль, 84,5% выход) в виде твердого желтого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,72 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,58 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,02 (д, $J=8,4$ Гц, 2H).

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

К раствору 2-(6-бром-3-хлор-2-фторфенил)ацетальдегида (83d, 3,3 г, 13,12 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли боргидрид натрия (1,5 г, 39,37 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. ТСХ (петролейный эфир) показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали в вакууме и остаток экстрагировали этилацетатом (50 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл) и органический слой концентрировали в вакууме с получением 2-(6-бром-3-хлор-2-фторфенил)этанола (83e, 3,20 г, 11,99 ммоль, 91% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,62 (с, 1H), 7,48 (дд, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,85 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,52 (дд, $J=12,8$ Гц, 2H), 2,88 (дд, $J=7,2$ Гц, 2H).

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

К раствору 2-(3-хлор-2,6-дифторфенил)этанола (83e, 3,20 г, 16,62 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли трет-бутилдиметилхлорсилан (3,01 г, 19,94 ммоль) и имидазол (2,26 г, 33,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×50 мл). Органические слои концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем с получением трет-бутил-[2-(3-хлор-2,6-

дифторфенил)этокси]-диметилсилана (83f, 3,9 г, 12,07 ммоль, 73% выход) в виде бесцветного масла.

ЖХ-МС [М+Н]: 306,8.

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

К раствору 2-(6-бром-3-хлор-2-фторфенил)этокси-трет-бутилдиметилсилана (83f, 3074 мг, 8,36 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли n-BuLi (535,5 мг, 8,36 ммоль) при -78°C. Смесь перемешивали в течение 10 мин в атмосфере N₂. Добавляли (3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-N-метокси-N,2,2-триметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-карбоксамид (1Ad, 1,6 г, 4,18 ммоль) в ТГФ (10 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат=10:1) показала, что реакция завершилась. К реакционной смеси добавляли HCl (0,05 моль/л), придерживаясь pH<8 во время процесса гашения. Смесь экстрагировали этилацетатом (2×200 мл), объединенные органические слои сушили, концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=100% до 10:1) с получением [2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-хлор-3-фтор-фенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанона (83g, 1,2 г, 1,87 ммоль, 45% выход) в виде желтого масла.

ЖХ-МС [М+Н]: 610,1.

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

К раствору [2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-хлор-3-фтор-фенил]-[(3aR,6S,6aS)-2,2-диметил-4-[(7S)-4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанона (83g, 1,1 г, 1,8 ммоль) в толуоле (15 мл) добавляли гидрид диизобутилалюминия (3,6 мл, 5,4 ммоль) при -78°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Добавляли воду (50 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл), и промывали насыщенным NaCl (2×50 мл). Органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель удаляли в вакууме с получением (R)-[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-хлор-3-фторфенил]-[(3aR,6R,6aR)-2,2-диметил-4-[(7S)-4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (83h, 1,0 г, 1,55 ммоль, 86% выход), который использовали на следующей стадии непосредственно.

ЖХ-МС [М+Н]: 612,2.

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

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

ЖХ-МС [М+Н]: 498,1.

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

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

ЖХ-МС [М+Н]: 480,1.

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

К раствору 4-хлор-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-6-хлор-5-фторизохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (83j, 100 мг, 0,21 ммоль) в ТГФ (2 мл) по каплям добавляли ацетилацетонат железа (7,35 мг, 0,02 ммоль) и метилмагнийбромид (0,21 мл, 0,63 ммоль) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл) и промывали водой (2×10 мл). Органический слой концентрировали в вакууме с получением 4-метил-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-6-хлор-5-

фторизохроман-1-ил]-3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-д][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-д]пиримидина (83к, 90 мг, 0,19 ммоль, 89% выход) в виде желтого масла.

ЖХ-МС [М+Н]: 460,2.

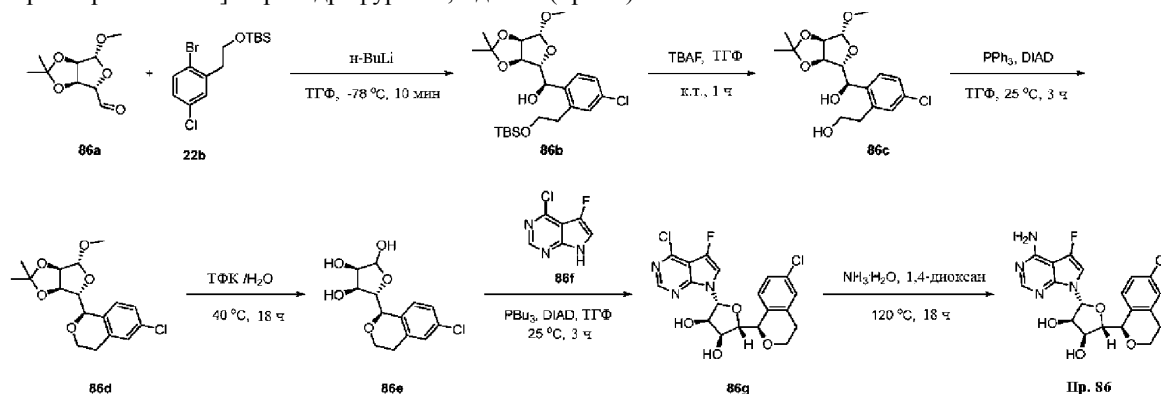
Стадия 11. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-6-хлор-5-фтор-изохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (пр. 83).

К раствору 4-метил-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-6-хлор-5-фтор-изохроман-1-ил]-3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-д][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-д]пиримидина (83к, 100 мг, 0,22 ммоль) в воде (2 мл) добавляли ТФК (1,1 мл, 12,34 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Остаток Смесь очищали с помощью преп-ВЭЖХ, элюируя CH₃CN в воде (0,1% NH₄OH) от 5 до 95% с получением (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-6-хлор-5-фтор-изохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (пр. 83, 18 мг, 0,042 ммоль, 19% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,67 (с, 1H), 7,78 (д, J=4 Гц, 1H), 7,32-7,28 (м, 2H), 6,82 (д, J=4 Гц, 1H), 6,31 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,31 (д, J=6,8 Гц, 1H), 5,20 (д, J=4 Гц, 1H), 4,91 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,52-4,46 (м, 2H), 4,32 (с, 1H), 3,88 (т, J=4 Гц, 1H), 3,69 (с, 1H), 2,73 (с, 2H), 2,67 (д, J=8 Гц, 3H).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+D₂O): δ 8,67 (с, 1H), 7,78 (д, J=4 Гц, 1H), 7,32-7,28 (м, 2H), 6,82 (д, J=4 Гц, 1H), 6,31 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,91 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,52-4,46 (м, 2H), 4,32 (с, 1H), 3,88 (т, J=4 Гц, 1H), 3,69 (с, 1H), 2,73 (с, 2H), 2,67 (д, J=8 Гц, 3H).

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



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

К раствору 2-(2-бром-5-хлорфенил)этокси-трет-бутилдиметилсилана (22b, 23,6 г, 68 ммоль) в сухом ТГФ (50 мл) добавляли n-BuLi (34 мл, 54,4 ммоль) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин в атмосфере N₂. К смеси добавляли (3aR,4R,6S,6aR)-4-метокси-2,2-диметил-3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-д][1,3]диоксол-6-карбальдегид (86а, 5,5 г, 27,2 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин при -78°C. Реакционную смесь добавляли в разбавленную HCl (300 мл, 0,6 М), поддерживая pH 6. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир:этилацетат=5:1 с получением (R)-[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-метокси-2,2-диметил-3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-д][1,3]диоксол-6-ил]метанол (86b, 5,8 г, 11,6 ммоль, 43% выход) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,54 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22-7,29 (м, 2H), 5,36 (с, 2H), 4,95 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,68 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,50 (с, 1H), 4,31 (с, 1H), 3,83-3,90 (м, 2H), 3,43 (с, 3H), 2,78-2,99 (м, 2H), 1,47 (с, 3H), 1,30 (с, 3H), 0,87 (с, 9H), 0,02 (с, 6H).

Стадия 2. Синтез 2-[5-хлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-метокси-2,2-диметил-3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-д][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенил]этанола (86с).

К раствору (R)-[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-метокси-2,2-диметил-3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-д][1,3]диоксол-6-ил]метанола (86b, 4,8 г, 10,1 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли фторид тетрабутиламмония (10,1 мл, 10,1 ммоль) при к.т. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь выливали в 50 мл NH₄Cl (водн.) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органические слои концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью петролейный эфир к петролейный эфир:этилацетат=5:1 с получением 2-[5-хлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-метокси-2,2-диметил-3а,4,6,6а-тетрагидрофуоро[3,4-д][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенил]этанола (86с, 3,8 г, 9,5 ммоль, 94% выход) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,54 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22-7,29 (м, 2H), 5,01 (с, 2H), 4,95 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,65 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,55 (с, 1H), 4,33 (уш, 1H), 3,85-3,96 (м, 2H), 3,41 (с, 3H), 2,78-3,06 (м, 2H), 1,47

(с, 3H), 1,30 (с, 3H).

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

К раствору 2-[5-хлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-метокси-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенил]этанол (86с, 2,3 г, 6,4 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли изопропил(NE)-N-изопропоксикарбонилиминокарбамат (2,5 мл, 12,8 ммоль) и трифенилфосфин (3,3 г, 12,8 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя петролейный эфир:этилацетат=20:1-5:1 с получением (1R)-6-хлор-1-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-метокси-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]изохромана (86d, 2,1 г, 6,1 ммоль, 96% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,58 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,12-7,17 (м, 2H), 5,09 (с, 2H), 4,56-4,62 (м, 2H), 4,14-4,28 (м, 2H), 3,71-3,77 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,65-3,01 (м, 2H), 1,47 (с, 3H), 1,25 (с, 3H).

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

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

ЖХ-МС [M+H]: 286,1.

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

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

ЖХ-МС [M+H]: 440,1.

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

Смесь (2R,3R,4S,5S)-2-(4-хлор-5-фтор-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-6-хлоризохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (86g, 156 мг, 0,35 ммоль) в гидроксиде аммония (10 мл, 260 ммоль) и 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при 105°C в закрытой трубке в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя CH₃CN в воде от 5 до 95%. Фракцию продукта экстрагировали этилацетатом (2×50 мл) и концентрировали в вакууме с получением твердого вещества желтого цвета, которое растирали со смесью петролейный эфир:этилацетат=100:1 (50 мл), фильтровали и сушили в вакууме с получением (2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-5-фтор-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-6-хлоризохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (пр. 86, 74 мг, 0,17 ммоль, 49% выход) в виде белого твердого вещества.

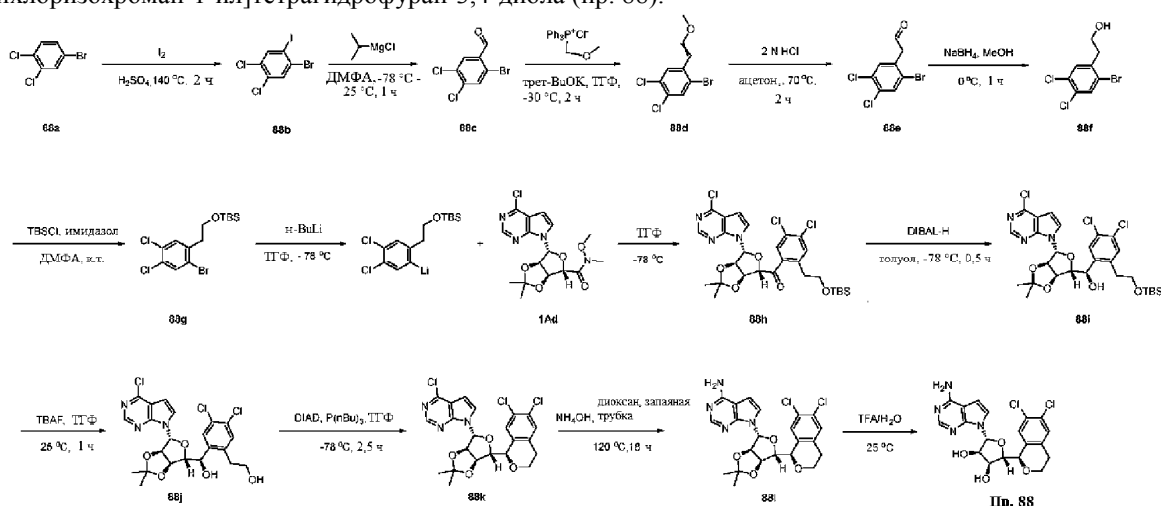
ЖХ-МС [M+H]: 421,1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,08 (с, 1H), 7,23-7,31 (м, 4H), 7,01 (с, 2H), 6,23 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,23 (д, J=6,8 Гц, 1H), 5,08 (с, 1H), 4,87 (с, 1H), 4,35-4,39 (м, 2H), 4,23-4,26 (м, 1H), 3,79-3,82 (м, 1H), 3,66-3,71 (м, 1H), 2,89-2,96 (м, 1H), 2,70-2,74 (м, 1H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆+D₂O): δ 8,08 (с, 1H), 7,23-7,30 (м, 4H), 6,23 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,87 (с, 1H), 4,35-4,39 (м, 2H), 4,23-4,26 (м, 1H), 3,79-3,81 (м, 1H), 3,65-3,71 (м, 1H), 2,89-2,96 (м, 1H), 2,70-2,74 (м, 1H).

¹⁹F ЯМР (377 МГц, DMSO-d₆): δ-166,8.

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



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

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

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,84 (с, 1H), 7,62 (с, 1H).

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

Раствор 1-бром-4,5-дихлор-2-йодбензола (88b, 5 г, 14,21 ммоль) в ТГФ (20 мл) перемешивали при -78°C в течение 15 минут в атмосфере Ar. Медленно добавляли изопропилмагнийбромид [1 М раствор в ТГФ] (15,6 мл, 15,63 ммоль) и перемешивали в течение 15 мин. Добавляли ДМФА (1,2 мл, 15,63 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при к.т. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (80 мл), промывали Na₂SO₃ (aq, 2×30 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×30 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0,1% EtOAc в петролейном эфире с получением 2-бром-4,5-дихлорбензальдегида (88с, 2,7 г, 10,6 ммоль, 75% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,16 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,89 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,10 (д, J=4,0 Гц, 1H).

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

Раствор (метоксиметил)трифенилфосфонийхлорида (7,29 г, 21,27 ммоль) и трет-БуОК (2,39 г, 21,27 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали при -25°C в атмосфере Ar в течение 15 мин. Добавляли 2-бром-4,5-дихлорбензальдегид (88с, 2,7 г, 10,63 ммоль) в ТГФ и перемешивали при -25°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (100 мл), промывали водой (2×30 мл), затем насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0,1% EtOAc в петролейном эфире с получением 1-бром-4,5-дихлор-2-[(E)-2-метоксивинил]бензола (88d, 1,1 г, 0,0039 ммоль, 75% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,54-7,53 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,37-7,35 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,94-6,89 (м, 1H), 5,88-5,85 (д, J=12,0 Гц, 1H), 3,66 (с, 3H).

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

Раствор 1-бром-4,5-дихлор-2-[(E)-2-метоксивинил]бензола (88d, 1,1 г, 3,9 ммоль) и соляной кислоты 2 н (водн.) (0,7 г, 19,51 ммоль) в ацетоне (5 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 ч в атмосфере Ar. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением 2-(2-бром-4,5-дихлорфенил)ацетальдегида (88е, 830 мг, 3,09 ммоль, 79% выход) в виде бесцветного масла.

ЖХ-МС [M+H]: 267,1.

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

Раствор 2-(2-бром-4,5-дихлорфенил)ацетальдегида (88е, 830 мг, 3,1 ммоль) в метаноле (5 мл) перемешивали при 0°C в течение 15 мин в атмосфере Ar. Добавляли NaBH₄ (352 мг, 9,29 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 30 мин.

Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (50 мл), промывали водой (2×20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в ва-

кууме с получением 2-(2-бром-4,5-дихлорфенил)этанола (88f, 800 мг, 3,0 ммоль, 96% выход) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,71 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 3,90-3,86 (м, 2H), 2,99-2,95 (м, 2H), 1,46-1,43 (м, 1H).

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

К раствору 2-(2-бром-4,5-дихлорфенил)этанола (88f, 810 мг, 3 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли имидазол (409 мг, 6,0 ммоль), затем трет-бутилхлордифенилсилан (678 мг, 4,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой (2×20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя 10% EtOAc в ПЭ с получением 2-(2-бром-4,5-дихлорфенил)этокси-трет-бутилдиметилсилана (88g, 910 мг, 2,37 ммоль, 79% выход) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,66 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 3,83 (м, 2H), 2,93 (т, 2H), 7,40 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

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

Раствор [2-(2-бром-4,5-дихлорфенил)-2,2-дифтор-этокси]-трет-бутил-диметилсилана (88g, 713,49 мг, 1,7 ммоль в ТГФ (6,5 мл) перемешивали при -78°C в течение 20 мин в атмосфере Ar. Добавляли n-BuLi (83,67 мг, 1,31 ммоль) и перемешивали при -78°C в течение 5 мин. Добавляли (3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-N-метокси-N,2,2-триметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-карбоксамид (1Ad, 250 мг, 0,65 ммоль) в ТГФ (3 мл) и перемешивали в течение 5 мин. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили этилацетатом (25 мл). Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (25 мл), промывали водой (2×10 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 20% EtOAc в петролейном эфире с получением [2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4,5-дихлорфенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (88h, 210 мг, 0,33 ммоль, 51% выход) в виде желтого масла.

ЖХ-МС [M+H]: 626,2.

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

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

ЖХ-МС [M+H]: 628,2.

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

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

ЖХ-МС [M+H]: 514,2.

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

Раствор 2-[4,5-дихлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенил]этанола (88j, 100 мг, 0,19 ммоль) и PPh_3 (101,9 мг, 0,39 ммоль) в ТГФ (3 мл) перемешивали при 25°C в течение 5 мин в атмосфере Ar. Добавляли DIAD (0,11 мл, 0,39 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (200 мл), промывали водой (2×100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 50% EtOAc в петролейном

эфире с получением 4-хлор-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-6,7-дихлоризохroman-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (88k, 70 мг, 0,14 ммоль, 72,5% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+H]: 496,1.

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

Раствор 4-хлор-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-6,7-дихлоризохroman-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (88k, 70 мг, 0,14 ммоль) и NH₃·вода (0,54 мл, 14,09 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-6,7-дихлоризохroman-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (88i, 65 мг, 0,14 ммоль, 97% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+H]: 477,2.

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

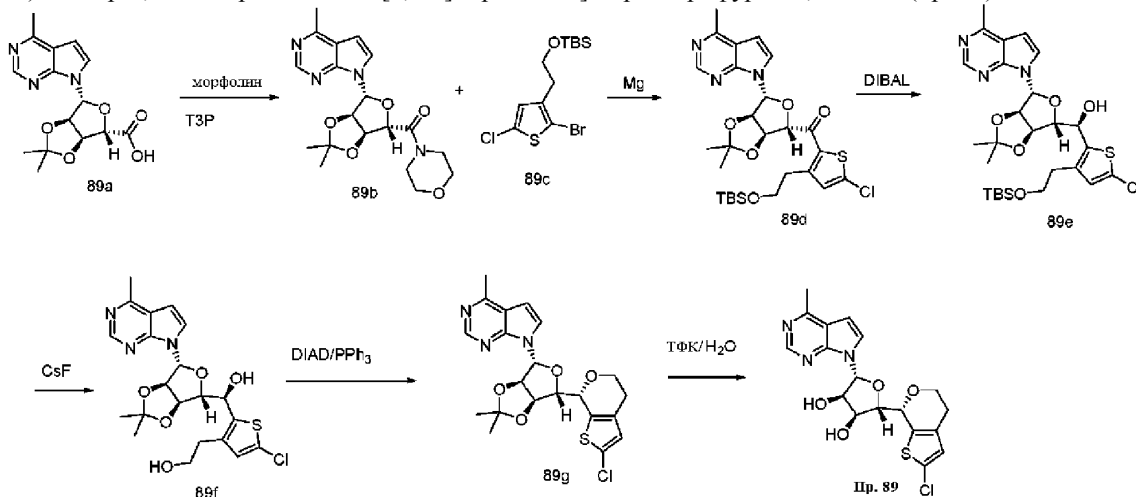
Раствор 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-6,7-дихлоризохroman-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (88i, 70 мг, 0,15 ммоль) и ТФК (502 мг, 4,4 ммоль) в воде (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя вода:CH₃CN (0,1%NH₄OH, от 90:10 до 5:95) с получением (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-6,7-дихлоризохroman-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (пр. 88, 5,1 мг, 0,011 ммоль, 8% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+H]: 437,2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,26 (с, 1H), 7,97-8,07 (м, 1,4H), 7,58 (м, 2H), 7,52 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,18-6,20 (д, J=8 Гц, 1H), 5,17-5,30 (м, 2H), 4,88-4,89 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,43-4,47 (м, 2H), 4,23-4,24 (м, 1H), 3,84-3,85 (д, J=4 Гц, 1H), 3,64-3,65 (м, 1H), 2,88-2,95 (м, 1H), 2,67-2,75 (м, 1H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆+D₂O): δ 8,25 (с, 1H), 7,59-7,60 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 6,87-6,88 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,19-6,20 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,90 (с, 1H), 4,47-4,50 (м, 1H), 4,42-4,43 (д, J=4 Гц, 1H), 4,22-4,26 (м, 1H), 3,86-3,87 (д, J=5,2 Гц, 2H), 2,93-2,90 (м, 1H), 2,70-2,75 (м, 1H).

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



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

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

ЖХ-МС [M+H]: 389,3.

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

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

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

В круглодонную колбу на 50 мл, содержащую раствор 3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-5-хлор-2-тиенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (89d, 328 мг, 0,57 ммоль) в толуоле (6 мл) барботировали азот в течение 5 минут, затем охлаждали до -78°C, и по каплям добавляли гидрид диизобутилалюминия, 1 М в толуоле (1,18 мл, 1,42 ммоль) в течение 5 мин. Желтый раствор перемешивали при -78°C в течение 75 мин. Реакционную смесь нагревали до 0°C, медленно добавляли воду (80 мкл), 15% гидроксид натрия (80 мкл) и воду (200 мкл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Смесь разбавляли эфиром, сушили над MgSO₄, перемешивали в течение 15 мин и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0-45% EtOAc в смеси изомеров гексана, влажная загрузка в ДХМ/смесь изомеров гексана) с получением (S)-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-5-хлор-2-тиенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (61 мг, 0,105 ммоль, 18,5% выход) и (R)-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-5-хлор-2-тиенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (89e, 120 мг, 0,207 ммоль, 36,5% выход) в виде легких белых твердых частиц.

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄): δ 8,59 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,92 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,83 (д, J=0,8 Гц, 1H), 6,70 (дд, J=3,8, 6,2 Гц, 1H), 6,50-6,25 (м, 1H), 5,26 -5,11 (м, 1H), 5,09 - 5,02 (м, 1H), 4,45 (ддд, J=2,5, 4,5, 15,6 Гц, 1H), 3,75 (кв, J=6,6 Гц, 2H), 2,72 (дт, J=6,5, 19,3 Гц, 2H), 2,01 (с, 2H), 1,61 (д, J=4,9 Гц, 3H), 1,35 (д, J=7,4 Гц, 3H), 0,83 (д, J=9,7 Гц, 8H), -0,06 (д, J=4,5 Гц, 5H).

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

В круглодонную колбу помещали (R)-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-5-хлор-2-тиенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанол (89e, 123 мг, 0,21 ммоль), ДМСО (5 мл) и фторид цезия (98 мг, 0,64 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч, затем непосредственно очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (10-70% MeCN/вода/0,1% ТФК). Фракции продукта лиофилизировали с получением 2,2,2-трифторацетата 2-[5-хлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]-3-тиенил]этанола (89f, 70 мг, 0,120 ммоль, 56% выход).

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄): δ 8,96 (д, J=9,5 Гц, 1H), 8,33 (дд, J=3,9, 28,5 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=3,9, 8,6 Гц, 1H), 6,61 (дд, J=3,7, 18,7 Гц, 1H), 5,27 (д, J=3,4 Гц, 1H), 5,18 (ддд, J=3,0, 5,9, 8,5 Гц, 1H), 5,12 (дд, J=1,9, 5,9 Гц, 1H), 4,58-4,44 (м, 1H), 3,79-3,63 (м, 2H), 2,96 (д, J=4,9 Гц, 3H), 2,86-2,66 (м, 2H), 1,63 (с, 3H), 1,39 (с, 3H).

ЖХ-МС [M+H]: 466,0.

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

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

ЖХ-МС [M+H]: 448,1.

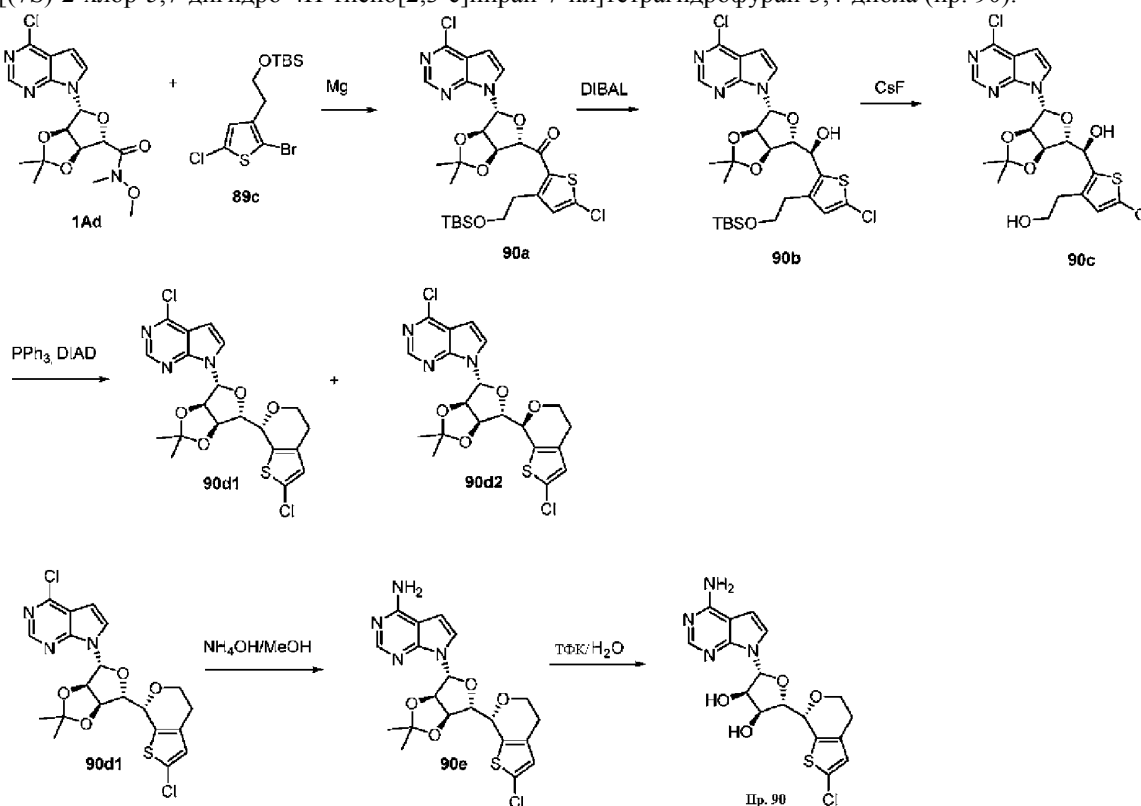
Стадия 6. Синтез 2,2,2-трифторацетата (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(7S)-2-хлор-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-с]пиран-7-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (пр. 89).

Во флакон переносили 4-метил-7-[(3aR,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-[(7S)-2-хлор-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-с]пиран-7-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин (89g, 94,5 мг, 0,21 ммоль) в воде (0,50 мл) и добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (0,16 мл, 2,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, затем разбавляли EtOAc и NaHCO₃. Органические слои отделяли и промывали водой, и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Растворитель выпаривали в вакууме и остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0-70% MeCN/вода/0,1% ТФК) с получением 2,2,2-трифторацетата (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(7S)-2-хлор-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-с]пиран-7-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (пр. 89, 2,3 мг, 0,0042 ммоль, 2% выход).

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄): δ 8,78 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,76 (с, 1H), 6,46 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,22 (дд, J=5,4, 12,1 Гц, 2H), 3,98-3,76 (м, 1H), 2,84 (с, 5H).

ЖХ-МС [M+H]: 408,0.

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



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

20 мл флакон, содержащий магний (43,52 мг, 1,79 ммоль) и мешалку, сушили с помощью термофена под вакуумом и заполняли азотом при охлаждении. Добавляли раствор 2-(2-бром-5-хлор-3-тиенил)этокси-трет-бутилдиметилсилана (89с, 0,07 мл, 1,79 ммоль) в 2 мл ТГФ, а затем гидрид диизобу-

тилалюманилия (0,02 мл, 0,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре до тех пор, пока не израсходовалась большая часть магния. Раствор охлаждали до -78°C и добавляли (3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-N-метокси-N,2,2-триметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-карбоксамид (1Ad, 527 мг, 1,38 ммоль) в ТГФ (3 мл) и перемешивали в холодном состоянии 30 мин перед нагреванием до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем снова охлаждали до -78°C и гасили EtOAc, а затем NH₄Cl. Смесь нагревали до комнатной температуры. Органические слои отделяли, промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, и сушили над Na₂SO₄. Остаток дважды очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке (0-70% EtOAc/гексан) с получением [3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-5-хлор-2-тиенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (90a, 104 мг, 0,17 ммоль, 13% выход).

ЖХ-МС [M+H]: 599,8.

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

Раствор [3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-5-хлор-2-тиенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (90a, 104 мг, 0,17 ммоль) в толуоле (2 мл) продували Ag в течение 5 ми, охлаждали до -78°C и затем по каплям добавляли гидрид диизобутилалюминия 1 M в толуоле (0,36 мл, 0,44 ммоль) в течение 5 минут. Раствор желтого цвета перемешивали при -78°C в течение 75 мин. Реакционную смесь нагревали до 0°C, медленно добавляли воду (80 мкл), 15% гидроксид натрия (80 мкл) и воду (200 мкл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Смесь затем разбавляли EtOAc, органические слои отделяли, и водную фазу снова экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0-45% EtOAc/смесь изомеров гексана, влажная загрузка в ДХМ+смесь изомеров гексана) с получением (R)-[3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-5-хлор-2-тиенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (90b, 97 мг, 0,162 ммоль, 93% выход) в виде легких белых твердых частиц.

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄): δ 8,59 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,92 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,83 (д, J=0,8 Гц, 1H), 6,70 (дд, J=3,8, 6,2 Гц, 1H), 6,50-6,25 (м, 1H), 5,26-5,11 (м, 1H), 5,09-5,02 (м, 1H), 4,45 (ддд, J=2,5, 4,5, 15,6 Гц, 1H), 3,75 (кв, J=6,6 Гц, 2H), 2,72 (дт, J=6,5, 19,3 Гц, 2H), 1,61 (д, J=4,9 Гц, 3H), 1,35 (д, J=7,4 Гц, 3H), 0,83 (д, J=9,7 Гц, 9H), -0,06 (д, J=4,5 Гц, 6H).

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

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

ЖХ-МС [M+H]: 487,5.

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

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

ние 3 ч, обрабатывали и очищали, как описано выше, и объединяли с полученным ранее продуктом с получением 4-хлор-7-[(3aR,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-[(7S)-2-хлор-5,7-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (90d1, 15 мг, 0,032 ммоль, 27% выход), ЖХ-МС (М+Н): 468,1; и 4-хлор-7-[(3aR,4R,6S,6aR)-6-((7R)-2-хлор-4,7-дигидро-5Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (90d2, 6 мг, 12%).

Стадия 5. Синтез 7-[(3aR,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-[(7S)-2-хлор-5,7-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (90е).

К раствору 4-хлор-7-[(3aR,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-[(7S)-2-хлор-5,7-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (90d1, 15 мг, 0,03 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли гидроксид аммония (0,1 мл, 2,4 ммоль), флакон закрывали и помещали в микроволновую печь на 14 ч при 120°C. Растворитель выпаривали в вакууме, добавляли EtOAc (1 мл) и смесь дважды выпаривали в вакууме с получением 7-[(3aR,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-[(7S)-2-хлор-5,7-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (90е, 14 мг, 0,031 ммоль, 97% выход).

ЖХ-МС [М+Н]: 449,0/450,9.

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

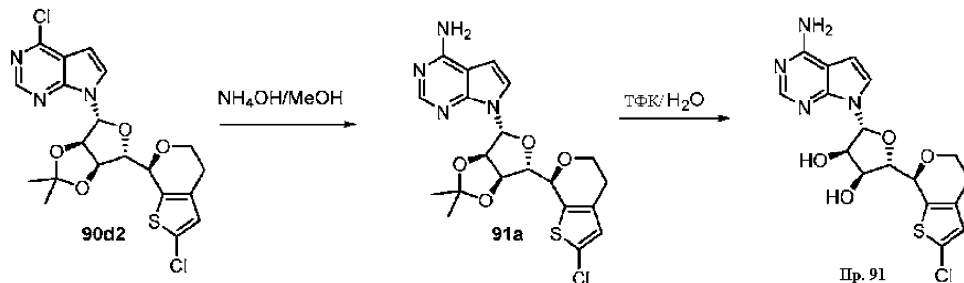
аствор 7-[(3aR,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-[(7S)-2-хлор-5,7-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (90е, 6,0 мг, 0,01 ммоль) в воде (1 мл) и 2,2,2-трифторуксусной кислоты; ТФК (0,0 мл, 0,01 ммоль перемешивали в течение 2 ч и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(7S)-2-хлор-5,7-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол; 2,2,2-трифторуксусной кислоты (пр. 90, 1,1 мг, 0,0021 ммоль, 16% выход).

¹Н ЯМР (500 МГц, метанол-d₄): δ 8,26 (с, 1Н), 7,80-7,56 (м, 1Н), 6,96 (д, J=3,7 Гц, 1Н), 6,77 (с, 1Н), 6,37 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 4,65 (дд, J=5,1, 7,5 Гц, 1Н), 4,31 (дд, J=5,9, 11,1 Гц, 1Н), 4,25-4,17 (м, 2Н), 3,83 (тд, J=3,6, 11,1 Гц, 1Н), 2,91-2,75 (м, 1Н), 2,59 (д, J=16,2 Гц, 1Н).

Пик воды при 5 м.ч. закрывает мультиплет.

ЖХ-МС [М+Н]: 409,1.

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

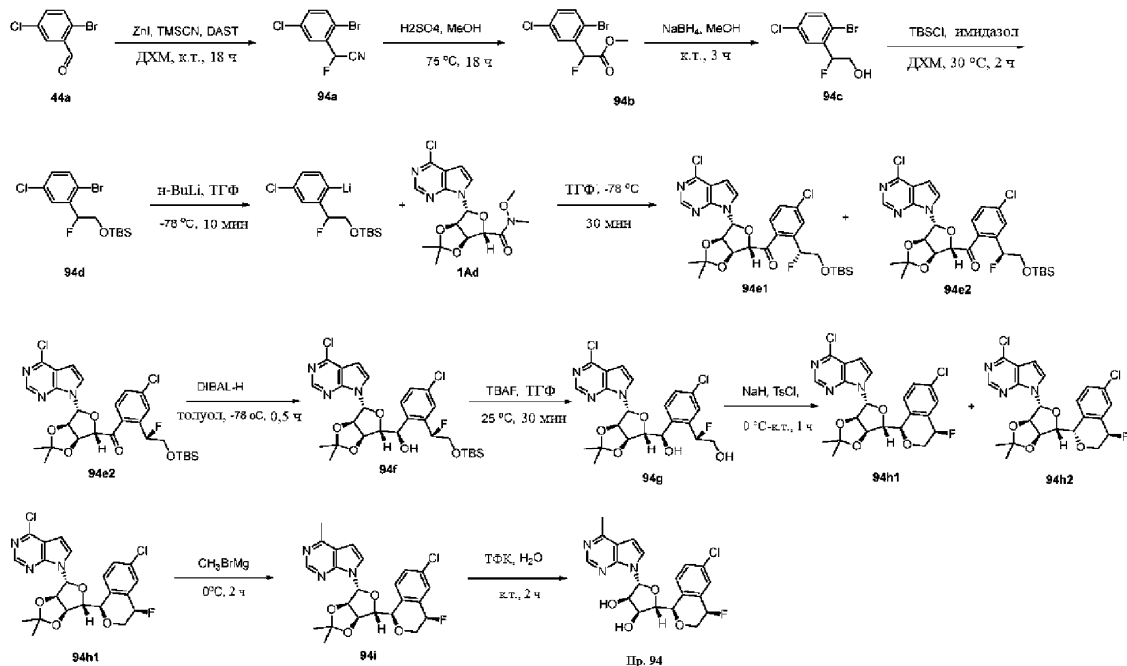


Начиная с 4-хлор-7-[(3aR,4R,6S,6aR)-6-((7R)-2-хлор-4,7-дигидро-5Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (90d2) и следуя тем же процедурам, что и для пр. 90, получали (2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((S)-2-хлор-4,7-дигидро-5Н-тиено[2,3-с]пиран-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол (пр. 91, 1,1 мг, 7% выход).

ЖХ-МС [М+Н]: 409,0.

¹Н ЯМР (500 МГц, метанол-d₄): δ 8,22 (с, 1Н), 7,70 (д, J=3,8 Гц, 1Н), 6,90 (д, J=3,8 Гц, 1Н), 6,71 (с, 1Н), 6,31 (д, J=6,1 Гц, 1Н), 4,98 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 4,50 (т, J=5,7 Гц, 1Н), 4,41 (дд, J=3,1, 5,2 Гц, 1Н), 4,39-4,28 (м, 2Н), 3,85 (тд, J=3,5, 11,2 Гц, 1Н), 2,78 (д, J=17,0 Гц, 1Н), 2,55 (д, J=16,1 Гц, 1Н).

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



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

К раствору 2-бром-5-хлорбенальдегида (44a, 8000 мг, 31,9 ммоль) и йодида цинка (21 мг, 0,07 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли триметилсилилформонитрил (3360 мг, 33,9 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч. Затем добавляли DAST (5600 мг, 34,7 ммоль) в ДХМ (80 мл) и смесь охлаждали до 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч. Смесь промывали HCl (50 мл, 1 М), H₂O (50 мл) и NaHCO₃ (50 мл, водн.). Реакционную смесь сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 2-(2-бром-5-хлорфенил)-2-фторацетонитрила (94a, 4670 мг, 16,10 ммоль, 50,5% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,87-7,84 (м, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,63-7,61 (м, 1H), 6,55 (д, J=43,6, 1H).

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

К раствору 2-(2-бром-5-хлорфенил)-2-фторацетонитрила (94a, 4,47 г, 17,99 ммоль) в метаноле (50 мл) по каплям добавляли серную кислоту (10 мл, 187,6 ммоль) при 75°C. Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 18 ч. ТСХ (ПЭ, R_f=0,3) показала, что реакция завершилась. Смесь гасили NaHCO₃ (водн.). Смесь концентрировали в вакууме и экстрагировали ЭА (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄. Растворитель удаляли в вакууме с получением метил 2-(2-бром-5-хлорфенил)-2-фторацетата (94b, 4,8 г, 14,7 ммоль, 73% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,67 (д, J=8,8, 1H), 7,60 (д, J=2, 1H), 7,53-7,50 (м, 1H), 6,36 (д, J=45, 1H), 3,752 (с, 3H).

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

К раствору метил 2-(2-бром-5-хлорфенил)-2-фторацетата (94b, 4,8 г, 17,05 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли NaBH₄ (1,29 г, 34,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ:ЭА=4:1, R_f=0,5) показала, что реакция завершилась. Смесь гасили HCl (1 н.). Затем, смесь концентрировали в вакууме и экстрагировали ЭА (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄. Растворитель удаляли в вакууме с получением 2-(2-бром-5-хлорфенил)-2-фторэтанола (94c, 3,8 г, 15 ммоль, 80% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,69 (д, J=8,4, 1H), 7,60 (д, J=2,8, 1H), 7,43-7,40 (м, 1H), 5,78-5,76 (м, 1H), 5,40-5,37 (м, 1H), 3,83-3,65 (м, 2H).

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

К раствору 2-(2-бром-5-хлорфенил)-2-фторэтанола (94c, 3,8 г, 14,99 ммоль) и имидзола (2,04 г, 29,98 ммоль) в ДХМ (50 мл) медленно добавляли трет-бутилхлордифенилсилан (2,71 г, 17,99 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ, R_f=0,4) показала, что реакция завершилась. Растворитель удаляли в вакууме и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ) с получением [2-(2-бром-5-хлорфенил)-2-фторэтокси]-трет-бутилдиметил-силана (94d, 5 г, 13,6 ммоль, 91% выход) в виде бледно-желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,69 (д, J=8,4, 1H), 7,48-7,41 (м, 2H), 5,82-5,71 (м, 1H), 4,05-3,85 (м, 2H), 0,82 (с, 9H), 0,00-0,06 (м, 6H).

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

Раствор [2-(2-бром-5-хлорфенил)-2-фтор-этокси]-трет-бутил-диметил-силан (3,63 г, 9,87 ммоль) в сухом ТГФ (8 мл) перемешивали при -78°C в атмосфере Ar. Добавляли n-BuLi (4,7 мл, 11,76 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли (3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло-2,3-d]пиримидин-7-ил)-N-метокси-N,2,2-триметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-карбоксамид (1Ad, 1,8 г, 4,7 ммоль) в безводном ТГФ (2,00 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. ТСХ (ПЭ:ЭА=5:1, R_f=0,5) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили CH₃COOH. Смесь объединяли с другой партией для обработки. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (100 мл×3) и органические слои промывали водой (50 мл×3), затем насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл×3). Органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали, и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали с помощью СФХ, получая

[4-хлор-2-[(1S)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-фтор-этил]фенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанон (94e2, 300 мг, 0,49 ммоль, 10,5% выход),

ЖХ-МС [M+H]: 610,2,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,59 (с, 1H), 8,09-8,02 (м, 2H), 7,85-7,75 (м, 2H), 6,84 (д, J=3,6, 1H), 6,69 (с, 1H), 5,62-5,54 (м, 2H), 5,50-5,37 (м, 1H), 3,97-3,74 (м, 2H), 1,74 (с, 3H), 1,46 (с, 3H), 0,90 (с, 9H), -0,02 (д, J=13,6, 6H); и

[4-хлор-2-[(1R)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-фтор-этил]фенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанон (94e1, 800 мг, 1,31 ммоль, 28% выход),

ЖХ-МС [M+H]: 610,2,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,52 (с, 1H), 7,77 (д, J=9,2, 1H), 7,69 (д, J=3,6, 1H), 7,28-7,26 (м, 1H), 6,48-6,46 (м, 2H), 5,77 (с, 1H), 5,71-5,51 (м, 2H), 5,44-5,31 (м, 1H), 3,97-3,33 (м, 2H), 1,59 (с, 3H), 1,42 (с, 3H), 0,83 (с, 9H), 0,01-0,01 (м, 6H).

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

К раствору [4-хлор-2-[(1S)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-фтор-этил]фенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанона (94e2, 300 мг, 0,49 ммоль) в толуоле (7 мл) добавляли DIBAL-H (0,17 мл, 1,47 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин в атмосфере N₂. Раствор гасили CH₃COOH. Смесь объединяли с другой партией для обработки. Смесь экстрагировали EtOAc (15 мл×3) и органические слои промывали водой (20 мл×3), затем насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл×3). Органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=5:1) с получением (R)-[4-хлор-2-[(1S)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-фтор-этил]фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (94f, 300 мг, 0,49 ммоль).

ЖХ-МС [M+H]: 612,2,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,75 (с, 1H), 7,70 (д, J=12,8, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,73-7,41 (м, 1H), 7,35-7,32 (с, 1H), 6,67-6,66 (м, 1H), 6,63 (д, J=1,6, 1H), 5,87-5,72 (с, 1H), 5,29-5,19 (м, 2H), 5,12-5,11 (м, 1H), 4,65 (с, 1H), 3,97-3,81 (м, 2H), 1,59 (с, 3H), 1,24 (с, 3H), 0,87 (с, 9H), 0,02-0,00 (м, 6H).

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

К раствору (R)-[4-хлор-2-[(1S)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-фтор-этил]фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (94f, 300 мг, 0,49 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли TBAF (1 M) (0,26 мл, 0,98 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин в атмосфере N₂. Смесь объединяли с другой партией для обработки. Реакционную смесь гасили NH₄Cl, экстрагировали ЭА (10 мл×3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=1:1) с получением (2S)-2-[5-хлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенил]-2-фторэтанола (94g, 200 мг, 0,40 ммоль, 82% выход).

ЖХ-МС [M+H]: 498,1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,67 (с, 1H), 7,65 (д, J=8, 1H), 7,52-7,50 (м, 1H), 7,45-7,42 (м, 1H), 7,35-7,31 (м, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,68 (д, J=3,6, 1H), 5,31-5,14 (м, 4H), 4,69 (с, 1H), 4,15-3,85 (м, 2H), 1,62 (с, 3H), 1,33 (с, 3H).

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

К раствору 2-[5-хлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,6R,6aR)-2,2-диметил-4-[(7S)-4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенил]-2-фторэтанол (94g, 200 мг, 0,40 ммоль) в ТГФ (мл) добавляли NaNH (19,26 мг, 0,80 ммоль) при 25°C и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли тозилхлорид (76,52 мг, 0,40 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь объединяли с другой партией для обработки. Смесь гасили H₂O и экстрагировали ЭА (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя CH₃CN в H₂O (0,1% NH₄OH) от 5 до 95% с получением

(7S)-4-хлор-7-[(3aR,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1S,4R)-6-хлор-4-фторизохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (94h2, 15 мг, 0,031 ммоль, 8% выход),

ЖХ-МС [M+H]: 480,1; и

(7S)-4-хлор-7-[(3aR,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R,4R)-6-хлор-4-фторизохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (94h1, 34 мг, 0,071 ммоль, 17,6% выход),

ЖХ-МС [M+H]: 480,1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,60 (с, 1H), 7,60 (д, J=4, 1H), 7,43-7,42 (м, 1H), 7,36-7,33 (м, 1H), 7,15 (д, J=8,4, 1H), 6,60 (д, J=3,6, 1H), 6,55 (д, J=3,6, 1H), 5,25 (д, J=50,8, 1H), 4,99-4,97 (м, 1H), 4,86-4,84 (м, 1H), 4,78-4,74 (м, 2H), 4,43-4,36 (м, 1H), 3,83-3,71 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,19 (с, 3H).

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

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

ЖХ-МС [M+H]: 460,3.

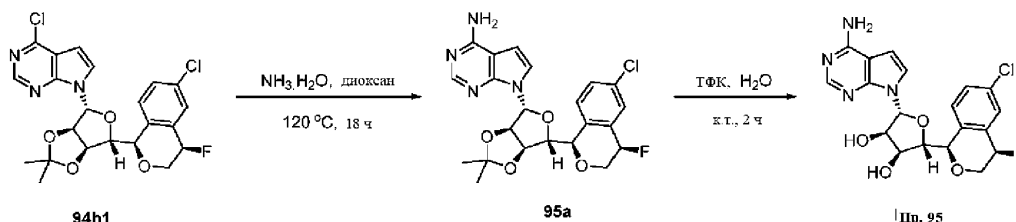
Стадия 10. Синтез 2,2,2-трифторацетата (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло [2,3-d] пиримидин-7-ил)-5-[(1R,4R)-6-хлор-4-фтор-изохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (пр. 94).

К раствору 4-метил-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R,4R)-6-хлор-4-фтор-изохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (94i, 30 мг, 0,07 ммоль) в воде (1 мл) добавляли ТФК (1,13 мл, 7,77 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя CH₃CN в H₂O (0,1% ТФК) от 5 до 95% с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя CH₃CN в H₂O (0,1% NH₃/H₂O) от 5 до 95% с получением 2,2,2-трифторацетата (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло [2,3-d] пиримидин-7-ил)-5-[(1R,4R)-6-хлор-4-фтор-изохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (пр. 94, 3,5 мг, 0,0065 ммоль, 10% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+H]: 420,3.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+D₂O): δ 8,83 (с, 1H), 7,87 (д, J=3,2, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,55-7,49 (м, 2H), 6,96 (с, 1H), 6,35 (д, J=8, 1H), 5,52 (д, J=50,4, 1H), 5,02-5,00 (м, 1H), 4,94-4,91 (м, 1H), 4,61 (д, J=2,8, 1H), 4,53-4,46 (м, 2H), 3,99-3,82 (м, 2H), 2,67 (с, 3H).

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



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

К раствору 4-хлор-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R,4R)-6-хлор-4-фтор-изохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (94h1, 35 мг, 0,07 ммоль) в 1,4-диоксане (2,5 мл) добавляли аммиак (2,5 мл, 0,07 ммоль). Смесь герметично закрывали и перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R,4R)-6-хлор-4-фторизохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (95a), который непосредственно использовали на следующей стадии.

ЖХ-МС [M+H]: 461,2.

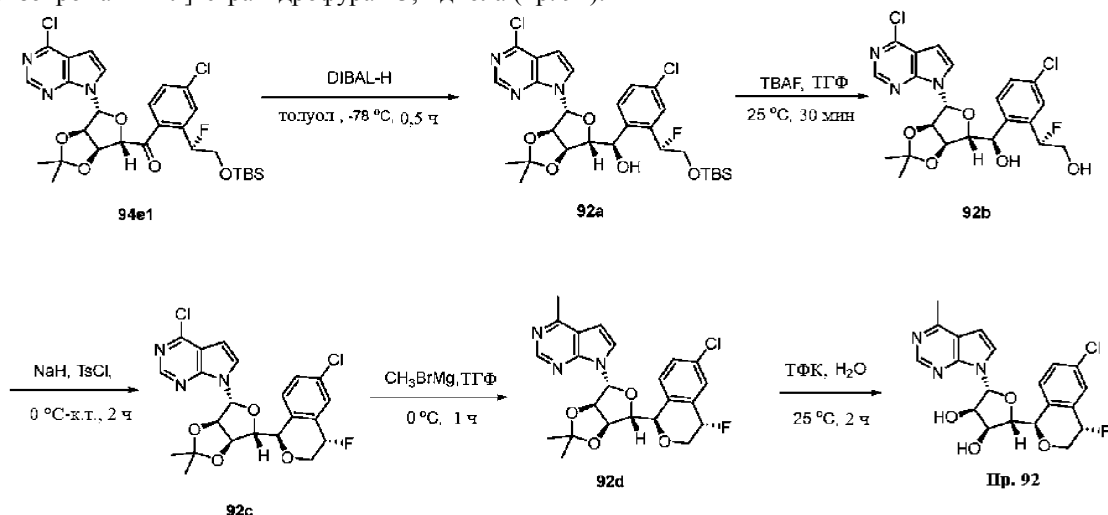
Стадия 2. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R,4R)-6-хлор-4-фторизохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (пр. 95).

К раствору 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R,4R)-6-хлор-4-фторизохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (95a, 25 мг, 0,05 ммоль) в воде (1 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (1,0 мл, 12,98 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя CH₃CN в H₂O (0,1% NH₄OH) от 5 до 95% с получением (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R,4R)-6-хлор-4-фтор-изохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (пр. 95, 6 мг, 0,014 ммоль, 25% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+H]: 421,1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆+D₂O): δ 8,07 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,51 (с, 2H), 7,38 (д, J=4, 1H), 6,67 (д, J=4,4, 1H), 6,21 (д, J=8, 1H), 5,59-5,46 (д, J=50, 1H), 4,88 (д, J=2,8, 1H), 4,52 (д, J=2,8, 1H), 4,46-4,34 (м, 2H), 3,96-3,87 (м, 1H), 3,81 (д, J=4,8, 1H).

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



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

К раствору [4-хлор-2-[(1R)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-фтор-этил]фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (94e1, 800 мг, 1,31 ммоль) в толуоле (7 мл) добавляли DIBAL (0,45 мл, 3,93 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин в атмосфере N₂. Раствор гасили NH₄Cl. Смесь объединяли с другой партией для обработки. Смесь экстрагировали EtOAc (15 мл×3) и органические слои промывали водой (20 мл×3), затем насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл×3). Органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=5:1) с получением (R)-[4-хлор-2-[(1R)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-фтор-этил]фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (92a, 520 мг, 0,85 ммоль, 65% выход).

ЖХ-МС [M+H]: 612,2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,68 (с, 1H), 7,69 (д, J=8, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,34 (д, J=3,6, 1H), 6,67 (д, J=3,6, 1H), 6,46 (д, J=1,2, 1H), 5,86 (д, J=4,8, 1H), 5,83-5,68 (м, 1H), 5,34 (с, 1H), 5,27-5,16 (м, 1H), 5,16-5,16 (м, 1H), 4,52 (с, 1H), 4,02-3,78 (м, 2H), 1,58 (с, 3H), 1,26 (с, 3H), 0,83 (с, 9H), 0,02-0,00 (м, 6H).

Стадия 2. Синтез (2R)-2-[5-хлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенил]-2-фторэтанола (92b).

К раствору (R)-[4-хлор-2-[(1R)-2-трет-бутил(диметил)силил]окси-1-фтор-этил]фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (92a, 520 мг, 0,85 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли TBAF (1 М) (0,44 мл, 1,7 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин в атмосфере N₂. Смесь объединяли с другой партией для обработки. Раствор гасили NH₄Cl и промывали ЭА, и растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА=3:1) с получением (2R)-2-[5-хлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенил]-2-фторэтанола (92b, 330 мг, 0,66 ммоль, 78% выход).

ЖХ-МС [M+H]: 498,1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,68 (с, 1H), 7,73 (д, J=8,4, 1H), 7,45-7,40 (м, 2H), 7,33 (д, J=4, 1H), 6,67 (д, J=4, 1H), 6,39 (д, J=1,6, 1H), 5,88-5,73 (м, 2H), 5,33 (с, 1H), 5,28-5,25 (м, 1H), 5,17-5,15 (м, 1H), 4,48 (с, 1H), 3,99-3,67 (м, 2H), 1,59 (с, 3H), 1,32 (с, 3H).

Стадия 3. Синтез 4-хлор-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R,4S)-6-хлор-4-фтор-изохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (92c).

К раствору (2R)-2-[5-хлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенил]-2-фторэтанола (92b, 300 мг, 0,60 ммоль) в ТГФ (мл) добавляли NaH (28,9 мг, 1,2 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 10 мин. К смеси добавляли тозилхлорид (115 мг, 0,60 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. Смесь объединяли с другой партией для обработки. Смесь гасили H₂O и экстрагировали ЭА (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме.

Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=5:1) с получением 4-хлор-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R,4S)-6-хлор-4-фтор-изохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (92c, 90 мг, 0,192 ммоль).

ЖХ-МС [M+H]: 480,1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,61 (д, J=6, 1H), 7,46-7,43 (м, 2H), 7,19 (д, J=8, 1H), 6,98 (д, J=8,4, 1H), 6,62 (д, J=3,6, 1H), 6,37 (д, J=3,2, 1H), 5,57-5,41 (м, 1H), 5,08-5,05 (м, 1H), 4,89-4,85 (м, 2H), 4,53-4,51 (м, 1H), 4,33-4,27 (м, 1H), 3,79-3,72 (м, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,25 (с, 3H).

Стадия 4. Синтез 4-метил-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R,4S)-6-хлор-4-фторизохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (92d).

К раствору 4-хлор-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R,4S)-6-хлор-4-фторизохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (92c, 10 мг, 0,02 ммоль) и ацетилацетоната железа (0,74 мг, 0,002 ммоль) в ТГФ (4 мл) медленно добавляли метилмагния бромид (23 мг, 0,21 ммоль) при -30°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного 4-метил-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R,4S)-6-хлор-4-фторизохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (92d), который непосредственно использовали на следующей стадии.

ЖХ-МС [M+H]: 460,2.

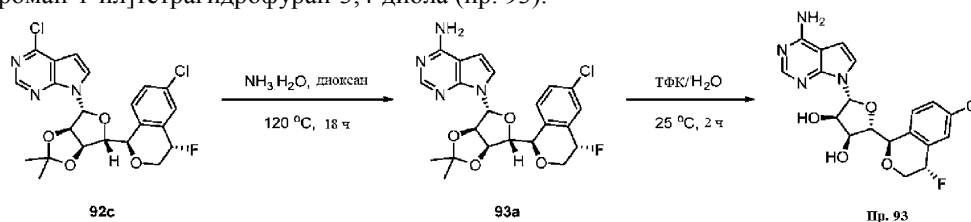
Стадия 5. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R,4S)-6-хлор-4-фторизохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (пр. 92).

К раствору 4-метил-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R,4S)-6-хлор-4-фтор-изохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (92d, 10 мг, 0,02 ммоль) в воде (1 мл) добавляли ТФК (1,0 мл, 6,86 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя CH₃CN в H₂O (0,1% NH₄OH) от 5 до 95% с получением (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R,4S)-6-хлор-4-фтор-изохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (пр. 92, 7 мг, 0,016 ммоль, 75% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+H]: 420,2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆+D₂O): δ 8,67 (с, 1H), 7,75 (д, J=3,6, 1H), 7,55 (д, J=1,6, 1H), 7,36 (д, J=8,8, 1H), 7,25 (д, J=8,4, 1H), 6,82 (д, J=4, 1H), 6,25 (д, J=7,2, 1H), 5,67-5,52 (м, 1H).

Пример 93. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R,4S)-6-хлор-4-фторизохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (пр. 93).



Стадия 1. Синтез 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R,4S)-6-хлор-4-фторизохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (93a).

К раствору 4-хлор-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R,4S)-6-хлор-4-фторизохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (92с, 10 мг, 0,02 ммоль) в 1,4-диоксане (2,5 мл) добавляли аммиак (2,5 мл, 0,02 ммоль). Смесь герметично закрывали и перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R,4S)-6-хлор-4-фторизохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (93a), который непосредственно использовали на следующей стадии.

ЖХ-МС [M+H]: 461,2.

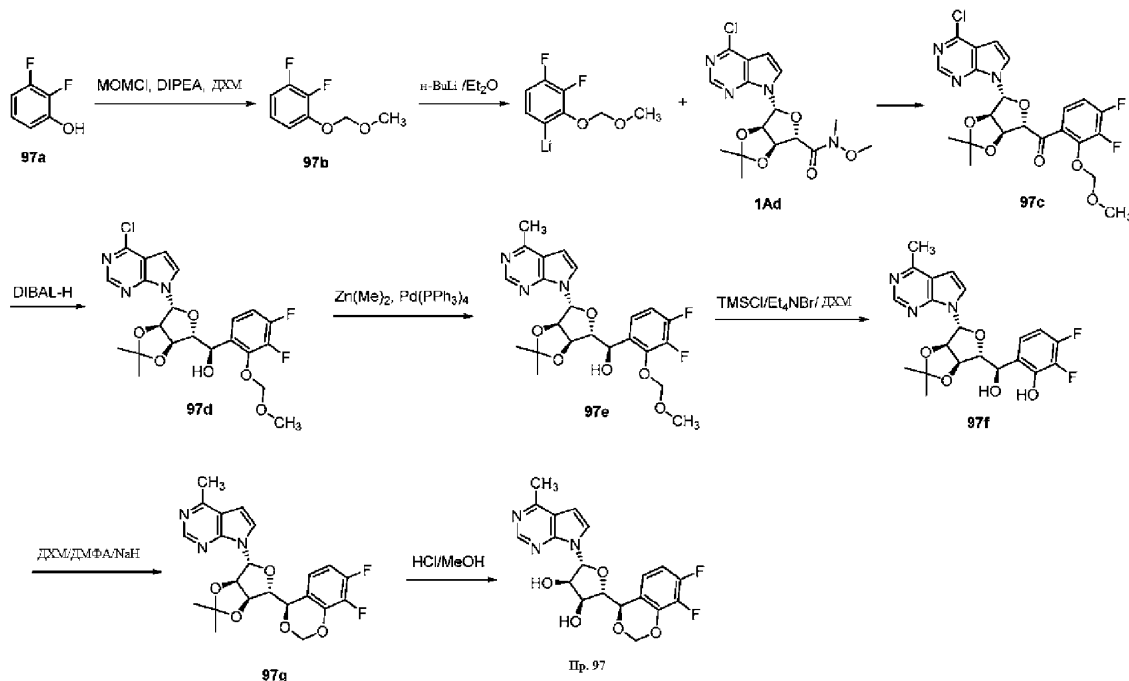
Стадия 2. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R,4S)-6-хлор-4-фтор-изохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (пр. 93).

К раствору 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R,4S)-6-хлор-4-фтор-изохроман-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (93a, 10 мг, 0,02 ммоль) в воде (2 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (1 мл, 13 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 60 мин. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ, элюируя CH₃CN в H₂O (0,1% NH₄OH) от 5 до 95% с получением (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R,4S)-6-хлор-4-фтор-изохроман-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (5 мг, 0,011 ммоль, 53% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+H]: 421,1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆+D₂O): δ 8,06 (с, 1H), 7,55(с, 1H), 7,39-7,32 (м, 1H), 7,28 (д, J=19,2, 1H), 7,25 (д, J=8, 1H), 6,65 (д, J=3,6, 1H), 6,11 (д, J=7,2, 1H), 5,64-5,51 (м, 1H), 4,99-4,98 (м, 1H), 4,53-4,50 (м, 1H), 4,40-4,33 (м, 1H), 4,31-4,25 (м, 1H), 4,12-3,98 (м, 1H), 3,95-3,91 (м, 1H).

Пример 97. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(4R)-7,8-дифтор-4Н-1,3-бензодиоксин-4-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (пр. 97).



Стадия 1. Синтез 1,2-дифтор-3-(метоксиметокси)бензола (97b).

К прозрачному бесцветному раствору 2,3-дифторфенола (97a, 3,08 г, 23,68 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (4,95 мл, 28,41 ммоль) в атмосфере азота при 0°C на ледяной бане по каплям добавляли хлорметилметиловый эфир (2,16 мл, 28,41 ммоль). Ледяную баню убирали и прозрачную ре-

акционная смесь оранжевого цвета перемешивали при комнатной температуре. Через 35 мин ТСХ (2% EtOAc/смесь изомеров гексана) показывает четкое пятно продукта ($rf=0,23$) без оставшегося фенола. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0-3% EtOAc/смесь изомеров гексана, с постепенным увеличением до 30% для вымывания продукта из-за наличия размытых пиков). Фракции продукта концентрировали с получением 1,2-дифтор-3-(метоксиметокси)бензола (97b, 2,79 г, 16,022 ммоль, 68% выход) в виде прозрачного бледно-желтого масла.

ЖХ-МС не показывает хорошую ионизацию.

Стадия 2. Синтез [3,4-дифтор-2-(метоксиметокси)фенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (97c).

Раствор 1,2-дифтор-3-(метоксиметокси)бензола (97b, 181,96 мг, 1,04 ммоль) в диэтиловом эфире (2 мл) охлаждали на ледяной бане. По каплям добавляли n-BuLi (0,67 мл, 1,07 ммоль), раствор перемешивали холодным в течение 3 мин (с получением молочной смеси) и убирали ледяную баню. Реакционная смесь превращалась в бледно-желтую суспензию. Через 2 ч реакционную смесь возвращали на ледяную баню и добавляли раствор (3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-N-метоксид-N,2,2-триметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-6-карбоксамида (1Ad, 150 мг, 0,39 ммоль) в диэтиловом эфире (1 мл). Баню убирали и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре с получением оранжево-красной непрозрачной смеси. Через 2 ч ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и добавляли насыщенный NH_4Cl , а затем EtOAc. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали 2X EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, фильтровали через вату и концентрировали до оранжевого масла, которое очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, 5-40% EtOAc/смесь изомеров гексана, с получением [3,4-дифтор-2-(метоксиметокси)фенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (97c, 77 мг, 0,15529 ммоль, 40% выход).

ЖХ-МС [M+H]: 496,0.

Стадия 3. Синтез (R)-[3,4-дифтор-2-(метоксиметокси)фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (97d).

Раствор янтарного цвета [3,4-дифтор-2-(метоксиметокси)фенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (97c, 163 мг, 0,33 ммоль) в толуоле (5 мл) в атмосфере N_2 охлаждали до -78°C и медленно по каплям добавляли гидрид диизобутилалюминия (1 M в толуоле; 0,66 мл, 0,66 ммоль). Полученный прозрачный желтый раствор перемешивали при -78°C в течение 1 ч. ЖХ-МС показывает наличие остатка исходных веществ. Добавляли дополнительную порцию гидрида диизобутилалюминия (1M в толуоле; 0,2 мл, 0,2 ммоль). Через 30 мин реакционную смесь переносили на ледяную баню, давали ей нагреться до 0°C и гасили медленным добавлением нескольких миллилитров EtOAc с последующим добавлением несколькими порциями насыщенного водного раствора соли Рошелля. Ледяную баню убирали, добавляли дополнительное количество EtOAc и насыщенный раствор соли Рошелля, и смесь энергично перемешивали. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, фильтровали через вату, и концентрировали с получением (R)-[3,4-дифтор-2-(метоксиметокси)фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (97d, 170 мг, 0,34145 ммоль, 104% выход), который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

ЖХ-МС [M+H]: 498,0.

Стадия 4. Синтез (R)-[3,4-дифтор-2-(метоксиметокси)фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (97e).

К (R)-[3,4-дифтор-2-(метоксиметокси)фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанолу (97d, 170 мг, 0,34 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (19,73 мг, 0,02 ммоль) в атмосфере азота в закрытом 2 мл флаконе для микроволнового нагрева добавляли ТГФ (10 мл). Смесь барботировали азотом в течение 10 мин. Через шприц осторожно добавляли диметилцинк (2M в смеси изомеров гексана; 0,75 мл, 1,5 ммоль) (выделение газа) с получением светло-желтого раствора, который нагревали до 70°C . Реакционная смесь постепенно становилась темно-оранжевой. Через 2 ч ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагировали 2X EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, фильтровали через вату и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, 14-100% EtOAc/смесь изомеров гексана с получением (R)-[3,4-дифтор-2-(метоксиметокси)фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (97e, 111 мг, 0,23248 ммоль, 68% выход).

ЖХ-МС [M+H]: 478,1.

Стадия 5. Синтез 2,3-дифтор-6-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенола (97f).

К смеси (R)-[3,4-дифтор-2-(метоксиметокси)фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (97e, 85 мг, 0,18 ммоль) и бромид тетраэтиламмония (112,24 мг, 0,53 ммоль) добавляли ДХМ (4 мл) и полученный желтый раствор охлаждали на ледяной бане. Добавляли хлортриметилсилан (0,07 мл, 0,53 ммоль), реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры на ледяной бане и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительное количество бромид тетраэтиламмония (112,24 мг, 0,53 ммоль) и хлортриметилсилана (0,07 мл, 0,53 ммоль). Через 4 ч реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (100% ДХМ-8% MeOH/ДХМ) с получением 2,3-дифтор-6-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенола (97f, 43 мг, 0,01 ммоль, 56% выход).

ЖХ-МС [M+H]: 434,1.

Стадия 6. Синтез 4-метил-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(4R)-7,8-дифтор-4H-1,3-бензодиоксин-4-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (97g).

К оранжевому раствору of 2,3-дифтор-6-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенола (97f, 56 мг, 0,13 ммоль) в ДМФА (5 мл) и ДХМ (2,5 мл) в атмосфере азота добавляли гидрид натрия (51,68 мг, 1,29 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 5 ч реакционную смесь охлаждали на ледяной бане, гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl, разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали 3X EtOAc. Объединенные органические слои промывали 3X насыщенным водным раствором хлорида натрия, фильтровали через вату, концентрировали и сушили в высоком вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, 13-100% EtOAc/смесь изомеров гексана с получением 4-метил-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(4R)-7,8-дифтор-4H-1,3-бензодиоксин-4-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (97g, 31 мг, 0,0696 ммоль, 54% выход).

ЖХ-МС [M+H]: 446,0.

Стадия 7. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(4R)-7,8-дифтор-4H-1,3-бензодиоксин-4-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (пр. 97).

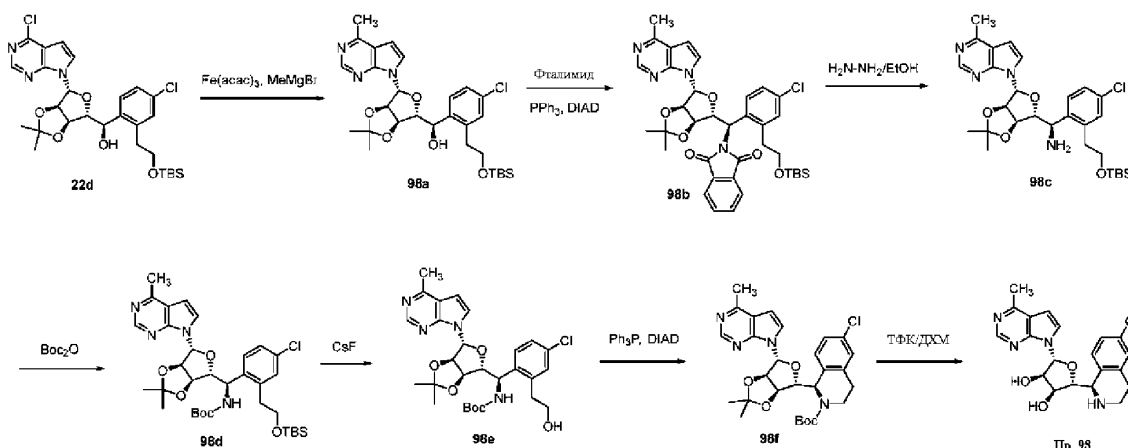
Прозрачный раствор of 4-метил-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(4R)-7,8-дифтор-4H-1,3-бензодиоксин-4-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (97g, 29 мг, 0,07 ммоль) в метаноле (2 мл) кратковременно охлаждали на ледяной бане, затем добавляли соляную кислоту (2 мл, 4 ммоль) и полученный слегка мутный раствор перемешивали при комнатной температуре. Через 5 ч реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и осторожно подщелачивали до pH~8 с помощью 1 н. NaOH, затем экстрагировали 3X EtOAc. Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, фильтровали через вату и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, 0-10% MeOH/ДХМ с получением (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(4R)-7,8-дифтор-4H-1,3-бензодиоксин-4-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (пр. 97, 20 мг, 0,0449 ммоль, 69% выход).

ЖХ-МС [M+H]: 406,1.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8,66 (с, 1H), 7,76 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,15 - 7,07 (м, 1H), 7,00 (кв, J=9,3 Гц, 1H), 6,80 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,31 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,62 (д, J=5,7 Гц, 1H), 5,35 (д, J=6,9 Гц, 1H), 5,31 (д, J=5,7 Гц, 1H), 5,26-5,22 (м, 2H), 4,56 (тд, J=5,1, 7,3 Гц, 1H), 4,41 (дд, J=1,4, 4,5 Гц, 1H), 3,94 (т, J=4,9 Гц, 1H), 2,66 (с, 3H).

D₂O обмен: ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8,66 (с, 1H), 7,75 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,13-7,07 (м, 1H), 6,99 (тд, J=7,2, 9,2, 9,6 Гц, 1H), 6,80 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,30 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,61 (д, J=5,7 Гц, 1H), 5,30 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,23 (д, J=4,4 Гц, 1H), 4,55 (дд, J=5,1, 7,7 Гц, 1H), 4,40 (дд, J=1,4, 4,5 Гц, 1H), 3,93 (дд, J=1,4, 5,1 Гц, 1H), 2,66 (с, 3H).

Пример 98. Синтез 2,2,2-трифторацетата (2R,3S,4R,5R)-2-[(1R)-6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (пр. 98).



Стадия 1. (S)-[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (98a).

Метилмагния бромид, 3,2 М в MeTГФ (0,09 мл, 0,30 ммоль) по каплям добавляли в суспензию (S)-[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (22d, 80 мг, 0,13 ммоль) и ацетилацетонат железа (III) (5 мг, 0,01 ммоль) в TГФ (0,50 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 40 мин, затем при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили EtOAc, затем насыщенным водным раствором NH₄Cl и смесь разбавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0-100% EtOAc/гексан) с получением (S)-[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (98a, 35 мг, 0,049 ммоль, 36% выход) в виде желтого масла.

ЖХ-МС [M+H]: 574,16.

Стадия 2. 2-[(R)-[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]изоиндолин-1,3-дион (98b).

По каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (0,02 мл, 0,12 ммоль) к раствору (S)-[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (98a, 35 мг, 0,06 ммоль), трифенилфосфина (24 мг, 0,09 ммоль) и фталимида (13,45 мг, 0,09 ммоль) в TГФ (0,50 мл). Через 30 мин ТСХ (2:1 гексан/ЭА) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0-100% EtOAc/гексан) с получением 2-[(R)-[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]изоиндолин-1,3-диона (98b, 37 мг, 0,042 ммоль, 69% выход) в виде желтого пенообразного твердого вещества.

ЖХ-МС [M+H]: 703,2/705,2.

Стадия 3. (R)-[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанамин (98c).

Добавляли моногидрат гидразина (2,7 мг, 0,08 ммоль) к суспензии 2-[(R)-[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]изоиндолин-1,3-диона (98b, 37 мг, 0,04 ммоль) в EtOH (0,50 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем при 80°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, (R)-[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанамина (98c, 40 мг, 0,042 ммоль, 99,5% выход), который использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХ-МС [M+H]: 574,2/576,1.

Стадия 4. трет-бутил N-[(R)-[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]карбамат (98d).

По каплям добавляли триэтиламин (0,01 мл, 0,08 ммоль) к суспензии (R)-[2-[2-[трет-

бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуран[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанамина (98с, 40 мг, 0,04 ммоль) и ди-трет-бутил дикарбоната (18 мг, 0,08 ммоль) в сухом ДХМ (0,50 мл) при к.т. и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0-8% MeOH/ДХМ) с получением трет-бутил N-[(R)-[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуран[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]карбамата (98d, 30 мг, 0,036 ммоль, 85% выход).

ЖХ-МС [M+H]: 673,1/675,3.

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄): δ 8,71 (с, 1H), 7,50 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,19-7,01 (м, 2H), 6,73 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,19 (д, J=2,5 Гц, 1H), 5,33 (дд, J=2,4,6,6 Гц, 1H), 5,24 (дд, J=4,4,6,6 Гц, 1H), 5,16 (д, J=8,9 Гц, 1H), 4,32 (дд, J=4,4, 8,8 Гц, 1H), 3,62-3,52 (м, 1H), 3,46 (дт, J=5,6, 10,6 Гц, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,50 (т, J=12,1 Гц, 2H), 1,63 (с, 2H), 1,60 (с, 3H), 1,45 (д, J=10,3 Гц, 9H), 1,36 (с, 3H), 0,77 (с, 9H), -0,25 (д, J=15,6 Гц, 6H).

Стадия 5. трет-бутил N-[(R)-[4-хлор-2-(2-гидроксиэтил)фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуран[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]карбамат (98e).

Суспензию трет-бутил N-[(R)-[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуран[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]карбамата (98d, 20 мг, 0,02 ммоль), фторида цезия (5,5 мг, 0,04 ммоль) в ДМСО (0,40 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали непосредственно с помощью обращенно-фазовой хроматографии (10-100% MeCN/вода) с получением трет-бутил N-[(R)-[4-хлор-2-(2-гидроксиэтил)фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуран[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]карбамата (98e, 10 мг, 0,018 ммоль, 75% выход).

ЖХ-МС [M+H]: 559,2/561,1.

Стадия 6. трет-бутил (1R)-6-хлор-1-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуран[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат (98f).

Диизопропилазодикарбоксилат (0,01 мл, 0,04 ммоль) добавляли к раствору трифенилфосфина (9,38 мг, 0,04 ммоль) и трет-бутил N-[(S)-[4-хлор-2-(2-гидроксиэтил)фенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуран[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]карбамата (98e, 10 мг, 0,02 ммоль) в сухом ТГФ (0,50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Диизопропилазодикарбоксилат (0,01 мл, 0,04 ммоль) и трифенилфосфин (9,38 мг, 0,04 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0-12% MeOH в ДХМ) с получением трет-бутил (1R)-6-хлор-1-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуран[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата (98f, 10 мг, 0,009 ммоль, 52% выход).

ЖХ-МС [M+H]: 541,1/543,3.

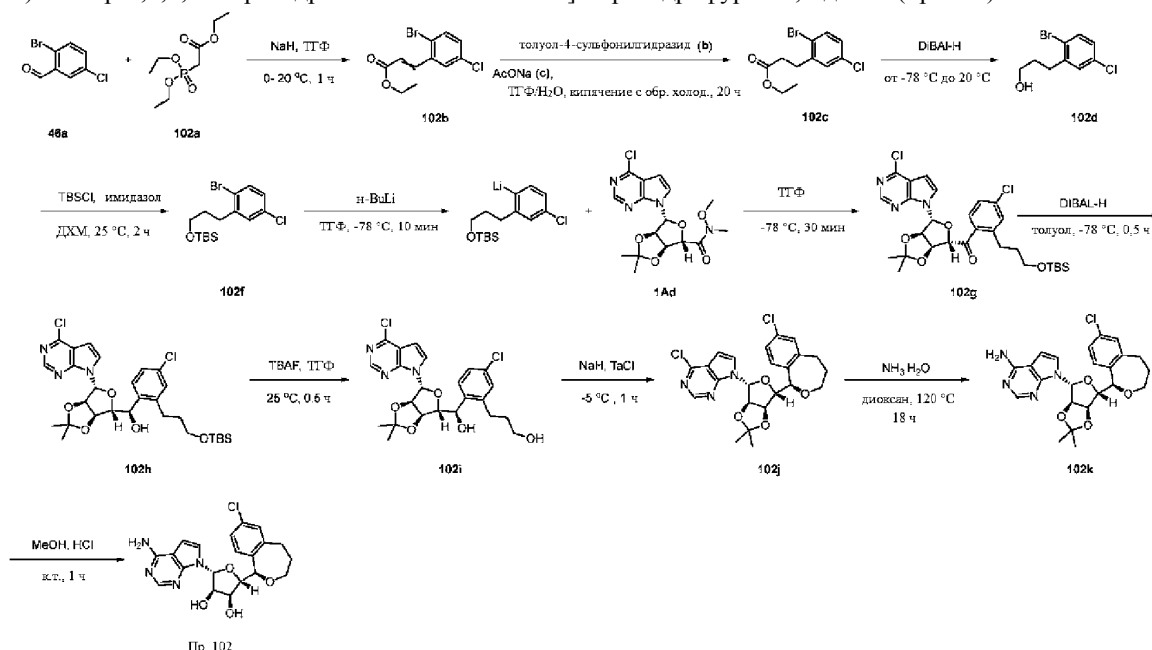
Стадия 7. 2,2,2-трифторацетат (2R,3S,4R,5R)-2-[(1R)-6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (пр. 98).

Смесь трет-бутил (1R)-6-хлор-1-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуран[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата (98f, 10 мг, 0,02 ммоль), HCl (0,67 мг, 0,02 ммоль) и метанола (0,50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ЖХ-МС показала, что расщепляется ацетонид, но не Вос. Реакционную смесь концентрировали и лиофилизировали до белого твердого вещества, которое растворяли в ДХМ (0,50 мл) и ТФК (0,26 мл, 2,89 ммоль), и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0-70% MeCN/вода/0,1% ТФК) с получением 2,2,2-трифторацетата(2R,3S,4R,5R)-2-[(1R)-6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]-5-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (пр. 98, 3 мг, 0,006 ммоль, 30% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+H]: 401,1.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,74 (с, 1H), 7,37-7,15 (м, 3H), 7,00 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,75 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,08 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,83 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,50 (дд, J=3,3,5,5 Гц, 1H), 4,39 - 4,26 (м, 2H), 3,49 (дд, J=6,8, 13,3 Гц, 1H), 3,33 (дт, J=6,0, 12,3 Гц, 1H), 3,00-2,82 (м, 2H), 2,69 (с, 3H).

Пример 102. Синтез гидрохлорида (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-7-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (пр. 102).



Стадия 1. Синтез этил 3-(2-бром-5-хлорфенил)проп-2-еноата (102b).

К раствору NaH (0,01 мл, 54,68 ммоль) в сухом ТГФ (50 мл) медленно добавляли этил 2-(диэтоксифосфорил)ацетат (102a, 12,258 г, 54,68 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли 2-бром-5-хлорбензальдегид (46a, 10 г, 45,57 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. ТСХ (петroleumный эфир, $R_f=0,2$) и ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (100 мл), экстрагировали этилацетатом (200 мл) и промывали водой (50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петroleumный эфир:этилацетат=100:1-50:1) с получением этил 3-(2-бром-5-хлорфенил)проп-2-еноата (102b, 11,6 г, 36,58 ммоль, 80% выход) в виде почти белого масла.

ЖХ-МС $[M+H]^+$: 291,0.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,92-7,97 (м, 1H), 7,53-7,57 (м, 2H), 7,19-7,21 (м, 1H), 6,37-6,40 (м, 1H), 4,26-4,31 (м, 2H), 1,33-1,37 (м, 3H).

Стадия 2. Синтез этил 3-(2-бром-5-хлорфенил)пропаноата (102c).

Смесь этил 3-(2-бром-5-хлорфенил)проп-2-еноата (102b, 5,0 г, 17,27 ммоль), п-толуолсульфонилгидрида (32,15 г, 172,68 ммоль) и тригидрата ацетата натрия (35,24 г, 259,02 ммоль) в ТГФ (58 мл)/вода (58 мл) перемешивали и кипятили с обратным холодильником в течение 20 ч. Добавляли воду (50 мл), затем экстрагировали этилацетатом (100 мл), промывали водой (2×300 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петroleumный эфир:этилацетат=100:1-20:1) с получением этил 3-(2-бром-5-хлорфенил)пропаноата (102c, 4,6 г, 13,8 ммоль, 80% выход) в виде почти белого масла.

ЖХ-МС $[M+H]^+$: 293,0.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,44-7,46 (м, 1H), 7,25-7,26 (м, 1H), 7,05-7,08 (м, 1H), 4,12-4,18 (м, 1H), 3,01-3,05 (м, 2H), 2,61-2,65 (м, 2H).

Стадия 3. Синтез 3-(2-бром-5-хлорфенил)пропан-1-ола (102d).

К раствору этил 3-(2-бром-5-хлорфенил)пропаноата (102c, 4,6 г, 15,78 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли диизобутилалюминийгидрид (31,55 мл, 47,33 ммоль) при -78°C в атмосфере N_2 и реакционную смесь перемешивали в течение 60 мин при -78°C. ТСХ (петroleumный эфир:этилацетат=40:1, $R_f=0,1$, petroleumный эфир:этилацетат=10:1, $R_f=0,3$) показала, что реакция завершилась. К смеси добавляли насыщенный раствор NH_4Cl (100 мл), смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляли в вакууме с получением неочищенного 3-(2-бром-5-хлорфенил)пропан-1-ола (102d), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4. Синтез 3-(2-бром-5-хлорфенил)-пропокси-трет-бутилдиметилсилана (102e).

К раствору 3-(2-бром-5-хлорфенил)пропан-1-ола (102d, 5,1 г, 20,44 ммоль) и имидзола (2,78 г,

40,88 ммоль) в ДХМ (20 мл) медленно добавляли трет-бутилхлордифенилсилан (3,7 г, 24,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при к.т. ТСХ (петролейный эфир, $R_f=0,7$) показала, что реакция завершилась. Растворитель удаляли в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир) с получением 3-(2-бром-5-хлорфенил)-пропокси-трет-бутилдиметилсилана (102e, 1,7 г, 4,67 ммоль, 23% выход) в виде почти белого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,56 (д, 0,83 с, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 3,56-3,59 (м, 2H), 2,68-2,71 (м, 2H), 1,69-1,72 (м, 2H), 0,83 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

Стадия 5. Синтез [2-[3-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропил]-4-хлорфенил]-[4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанона (102f).

К раствору 3-(2-бром-5-хлорфенил)пропокси-трет-бутилдиметилсилана (102e, 1130,9 мг, 3,11 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли н-бутиллитий (175,71 мг, 2,74 ммоль) при -78°C . Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин. Добавляли 4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-N-метокси-N,2,2-триметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-карбоксамид (1Ad, 700 мг, 1,83 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при -78°C . Реакционную смесь выливали в воду (20 мл), экстрагировали этилацетатом (30 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат=1:7) с получением [2-[3-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропил]-4-хлорфенил]-[4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанона (102f, 600 мг, 0,99 ммоль, 54% выход) в виде желтого масла.

ЖХ-МС [M+H]: 606,2.

Стадия 6. Синтез (R)-[2-[3-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (102g).

К смеси [2-[3-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6S,6aS)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (102f, 600 мг, 1,02 ммоль) в толуоле (3 мл) добавляли DIBAL-H (0,24 мл, 2,05 ммоль) при -78°C . Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали в этилацетат (50 мл), концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат=8:1) с получением (R)-[2-[3-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (102g, 320 мг, 0,54 ммоль, 53% выход) в виде желтого масла.

ЖХ-МС [M+H]: 608,2.

Стадия 7. Синтез 3-[5-хлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил] метил] фенил] пропан-1-ола (102h).

К смеси (S)-[2-[3-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропил]-4-хлорфенил]-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метанола (102g, 550 мг, 0,90 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли фторид тетрабутиламония (0,03 мл, 1,08 ммоль) при 25°C . Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл), экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат) с получением 3-[5-хлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенил]пропан-1-ола (102h, 410 мг, 0,83 ммоль, 91,8% выход) в виде желтого масла.

ЖХ-МС [M+H]: 494,2.

Стадия 8. Синтез 4-хлор-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-7-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (102i).

К смеси 3-[5-хлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенил]пропан-1-ола (102h, 100 мг, 0,20 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли гидрид натрия (0,06 мл, 0,40 ммоль) при -5°C . Реакционную смесь перемешивали при -5°C в течение 10 мин. Добавляли тозилхлорид (38,56 мг, 0,20 ммоль) при -5°C , затем перемешивали при -5°C в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного 102i, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС [M+H]: 476,3.

Стадия 9. Синтез 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-7-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (102j).

К смеси 4-хлор-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-7-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (102i, 84 мг, 0,18 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли гидроксид аммония (61,81 мг, 1,76 ммоль). Смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. ЖХ-МС показала обнаружение 10% продукта. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя MeCN в воде (0,1% NH₃.вода) от 10 до 95% с получением 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-7-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (102j, 10 мг, 0,022 ммоль, 12% выход).

ЖХ-МС [M+H]: 457,3.

Стадия 10. Синтез гидрохлорид (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-7-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (пр. 102).

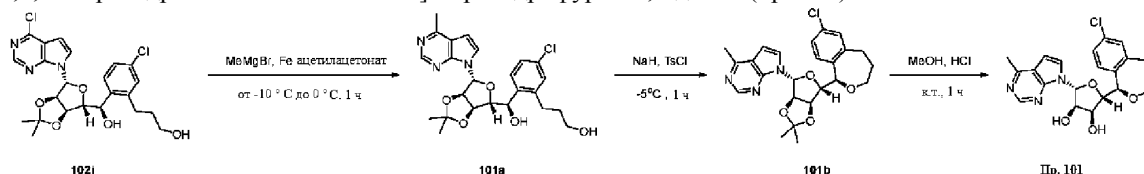
К смеси 7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-7-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (102j, 10 мг, 0,02 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли HCl (1,6 мг, 0,04 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя MeCN в воде:CH₃CN (0,1% HCl) от 10 до 95% с получением (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-7-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;гидрохлорида (пр. 102, 1,46 мг, 0,0031 ммоль, 14% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+H]: 417,3.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,44-8,45 (м, 1H), 8,20 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,08-7,10 (м, 3H), 6,82 (д, J=4 Гц, 1H), 6,66-6,69 (м, 1H), 6,22 (д, J=3,6 Гц, 1H), 5,69 (м, 2H), 5,26 (д, J=2 Гц 1H), 5,16 (д, J=4 Гц 2H), 3,94-3,97 (м, 1H), 3,45-3,59 (м, 1H), 2,73-2,77 (м, 2H), 1,96-2,03 (м, 2H), 1,58-1,62 (м, 2H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆+D₂O): δ 8,42-8,43 (м, 1H), 8,20-8,22 (м, 1H), 7,07-7,11 (м, 3H), 6,83 (д, J=4 Гц, 1H), 6,24 (д, J=3,6 Гц, 1H), 5,67-5,71 (м, 2H), 4,84-4,87 (м, 1H), 3,95-3,98 (м, 1H), 2,74-2,77(м, 2H), 1,98-2,01 (м, 2H), 1,54-1,60 (м, 2H).

Пример 101. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-7-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (пр. 101).



Стадия 1. Синтез 3-[5-хлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенил]пропан-1-ола (101a).

К смеси 3-[5-хлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенил]пропан-1-ола (102i, 20 мг, 0,04 ммоль) и ацетилацетоната железа (7,14 мг, 0,02 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли метилмагния бромид (48,24 мг, 0,40 ммоль) при -10°C. Смесь нагревали до 0°C и перемешивали в течение 1 ч. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат=5:1, R_f=0,7) показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в воду (5 мл), экстрагировали ДХМ (3×5 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=7:1) с получением 3-[5-хлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенил]пропан-1-ола (101a, 10 мг, 0,0211 ммоль, 52% выход) в виде желтого масла.

ЖХ-МС [M+H]: 474,2.

Стадия 2. Синтез 4-метил-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-7-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (101b).

К смеси 3-[5-хлор-2-[(R)-гидрокси-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-6-ил]метил]фенил]пропан-1-ола (101a, 20 мг, 0,04 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли гидрид натрия (0,06 мл, 0,08 ммоль) при -5°C и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при -5°C. Добавляли тозилхлорид (8,05 мг, 0,04 ммоль) и смесь перемешивали при -5°C в течение 30 мин. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в NH₄Cl (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=7:1) с получением 4-метил-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-7-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-

4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (101b, 4 мг, 0,0088 ммоль, 21% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]: 456,3.

Стадия 3. Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-7-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (пр. 101).

К смеси 4-метил-7-[(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-[(1R)-7-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]-3a,4,6,6a-тетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (101b, 4 мг, 0,01 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли HCl (0,64 мг, 0,02 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя MeCN в воде (0,1% ТФК) от 10 до 95% с получением (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-[(1R)-7-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензоксепин-1-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола (пр. 101, 1 мг, 0,0024 ммоль, 27% выход) в виде белого твердого вещества.

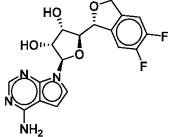
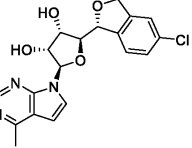
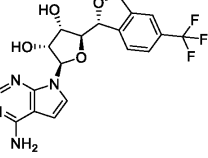
ЖХ-МС [M+H]: 416,3.

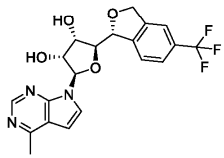
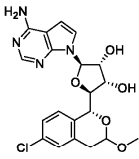
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,66 (с, 1H), 8,44 (с, 2H), 7,62 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,30 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,18-7,25 (м, 2H), 6,77 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,29 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,44-5,53 (м, 1H), 4,78 (д, J=4,2 Гц, 1H), 4,61-4,64 (м, 1H), 4,39 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,25-4,30 (м, 2H), 3,10-3,16 (м, 1H), 2,89-2,94 (м, 1H), 2,65-2,67 (м, 3H), 1,68-1,77 (м, 2H).

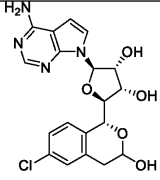
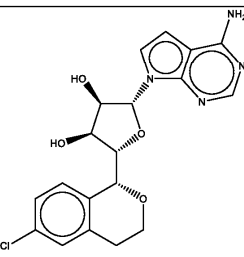
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆+D₂O): δ 8,67 (с, 1H), 8,43 (с, 4H), 7,62 (д, J=4 Гц, 1H), 7,30 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,18-7,25 (м, 2H), 6,78 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,29 (д, J=8 Гц, 1H), 4,78 (д, J=4,2 Гц, 1H), 4,62-4,65 (м, 1H), 4,39 (д, J=4,2 Гц, 1H), 4,25-4,30 (м, 2H), 3,10-3,12 (м, 1H), 2,89-2,94 (м, 1H), 2,65-2,69 (м, 3H), 1,68-1,81 (м, 2H).

Таблица 1

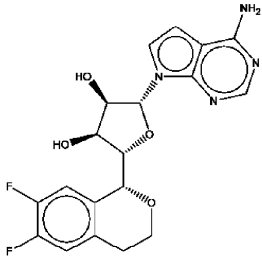
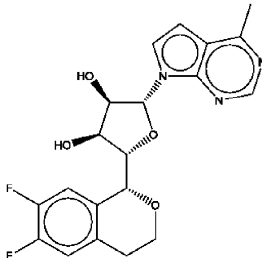
Примеры получали согласно вышеуказанным процедурам

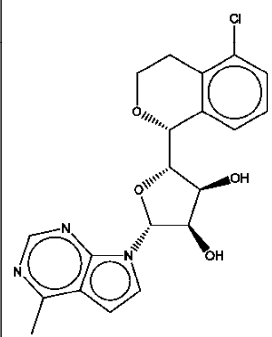
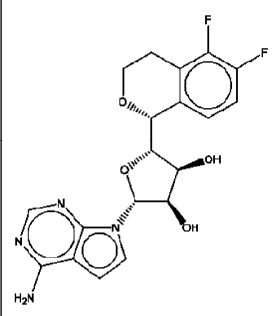
Пр име р №	Структура	Получено в соответствии с Пр. №	Спектральные данные
4		1A	HCl соль: ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 8,40 (с, 1H), 7,72 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 7,45-7,49 (м, 1H), 7,32-7,36 (м, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,19 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 5,36 (с, 1H), 5,04-5,13 (м, 2H), 4,48 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 4,21 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 3,89 (д, J = 4,4 Гц, 1H).
12		15	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ +D ₂ O): δ 8,66 (с, 1H), 7,74 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,32 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,84 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 6,29 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 5,38 (уш, 1H), 5,07-5,15 (м, 2H), 4,56-4,59 (м, 1H), 4,16 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 3,95 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 2,68 (с, 3H).
16		1A	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆ +D ₂ O, 400 МГц) δ 8,07 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,63-7,65 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,45-7,47 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,32-7,33 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 6,66 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 6,15-6,17

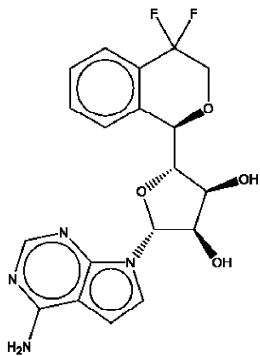
			(д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,47 (м, 1H), 5,16-5,18 (м, 2 H), 4,52-4,55 (м, 1H), 4,13-4,14 (м, 1H), 3,97-3,98 (м, 1H).
17		15	^1H ЯМР (ДМСО- d_6 +D $_2$ O, 400 МГц) δ 8,67 (с, 1H), 7,74-7,76 (м, 2 H), 7,62-7,64 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,44-7,46 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,82-6,83 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6,28-6,30 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,49 (м, 1H), 5,17-5,20 (м, 2 H), 4,59-4,62 (м, 1H), 4,17-4,19 (м, 1H), 3,98-3,99 (м, 1H), 2,68 (с, 3 H)
42		44, 1A	ЖХМС [M+H]: 433,1 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,39 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,23-7,32 (м, 3H) 7,05 (с, 1H), 6,22 (д, 1H), 5,27 (д, 1H), 4,82 (д, 1H), 4,48-4,51 (м, 2H), 3,87 (д, 1H), 3,07-3,12 (кв, 2H), 2,78 (д, 1H). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 + D $_2$ O) δ 8,37 (д, 1H), 7,73 (с, 1H) 7,25-7,32 (м, 3H), 7,02 (с, 1H), 6,23 (д, 1H), 5,28 (с, 1H), 4,84 (с, 1H), 4,50-4,52 (м, 2H), 3,86 (д, 1H), 3,09 (д, 1H), 2,78 (д, 1H). Пик CH $_3$ находится под пиком воды.

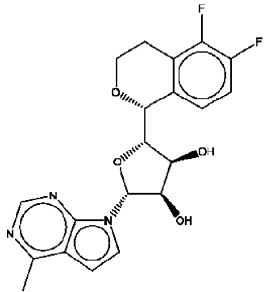
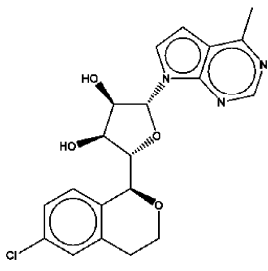
43		50, 1A	ЖХМС [M+H]: 419,0 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>6) δ 8,05 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,06 (с, 1H) 7,22-7,41 (м, 3H), 7,10 (с, 2H), 6,61-6,64 (м, 2H), 6,16-6,23 (м, 1H), δ 5,56 (с, 1H), 5,15-5,18 (м, 1H), 4,95-5,06 (м, 3H) 4,38-4,52 (м, 3H), 3,85 (с, 1H), 3,72-3,74 (м, 1H), 2,76-2,90 (м, 1H), δ 2,49-2,51 (м, 1H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>6+ D2O) δ 8,06 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,22-7,34 (м, 3H) 6,65 (с, 1H), 6,16-6,23 (м, 1H), 5,56 (с, 1H), 4,95-5,02(м, 2H), δ 4,39-4,53 (м, 2H), 3,71-3,85 (д, 1H), 2,90-3,00 (м, 1H), 2,67-2,80 (м, 1H).
68		22, 1A	ЖХМС [M+H]: 403,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>6): δ 8,06 (с, 1H), 7,37 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 7,28 -7,31 (м, 2 H), 7,21-7,24 (м, 1H), 7,01 (с, 2 H), 6,64 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 6,17 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 5,13 (уш, 2 H), 4,86-4,88 (м, 1H), 4,43-4,47 (м, 1H), 4,35-4,36 (м, 1H), 4,21-4,24 (м, 1H), 3,83-3,85 (м, 1H), 3,64-3,71 (м, 1H), 2,89-2,94 (м, 1H), 2,69-2,74 (м, 1H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>6+D2O): δ 8,07 (с, 1H), 7,38 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 7,27 -7,29 (м, 2 H), 7,22-7,25 (м, 1H),

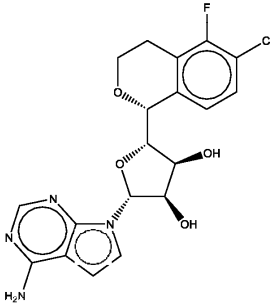
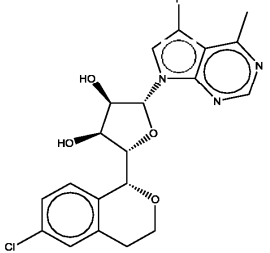
			6,66 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6,18 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,87-4,88 (м, 1H), 4,44-4,48 (м, 1H), 4,37-4,39 (м, 1H), 4,21-4,25 (м, 1H), 3,83-3,85 (м, 1H), 3,64-3,70 (м, 1H), 2,91-2,99 (м, 1H), 2,70-2,74 (м, 1H).
70		22	ЖХМС [M+H]: 402,2. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ +D ₂ O) δ 8,95 (с, 1H), 8,07 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,29-7,15 (м, 4H), 6,34 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 4,90 (уш.с., 1H), 4,55-4,49 (м, 2 H), 4,28-4,24 (м, 1H), 3,83-3,82 (м, 1H), 3,66-3,61 (м, 1H), 2,93-2,86 (м, 4H), 2,69-2,65 (м, 1H).
71		22, 1A	ЖХМС [M+H]: 403,3. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ +D ₂ O) δ 8,32 (с, 1H), 7,71 (д, $J = 3,1$ Гц, 1H), 7,26-7,21 (м, 3H), 6,98 (с, 1H), 6,18 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 4,86 (уш.с., 1H), 4,49-4,44 (м, 2 H), 4,23-4,21 (м, 1H), 3,81-3,80 (м, 1H), 3,64-3,59 (м, 1H), 2,90-2,85 (м, 1H), 2,68-2,63 (м, 1H).
72		22, 1A	ЖХМС [M+H]: 403,2. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,06 (с, 1H), 7,37 (д, $J = 4$ Гц, 2 H), 7,29 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,24 -7,20 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,01 (с, 2 H), 6,64 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6,17 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,17 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,04 (д, $J = 4$ Гц, 1H),

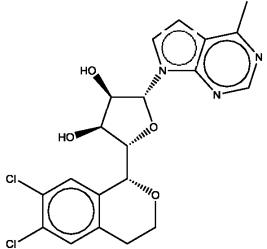
			4,90 (yш, 1H), 4,47 -4,40 (м, 2 H), 4,33 -4,28 (м, 1H), 3,83 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 3,76 -3,69 (м, 1H), 2,87 -2,76 (м, 2 H). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ +D ₂ O) δ8,08 (с, 1H), 7,40 -7,37 (м, 2 H), 7,29 -7,22 (м, 2 H), 6,67 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 6,18 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,91 (yш, 1H), 4,48 -4,42 (м, 2 H), 4,33 -4,30 (м, 1H), 3,83 -3,78 (м, 2 H), 2,81 (yш, 2 H).
73		22, 1A	ЖХМС [M+H]: 405,3. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ +D ₂ O): δ 8,08 (с, 1H), 7,35 -7,31(м, 3H), 7,01 -7,04 (м, 2H), 6,63 -6,65 (м, 1H), 6,17 (д, J = 8,0, 1H) 5,17 -5,19 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 5,07 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 4,83 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 4,44 -4,49 (м, 1H), 4,35 -4,38 (м, 1H), 4,20 -4,24 (м, 1H), 3,84 -3,87 (м, 1H), 3,64 -3,72 (м, 1H), 2,85 -2,93 (м, 1H), 2,76 -2,71 (м, 1H).
74		22	ЖХМС [M+H]: 404,4. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ +D ₂ O): δ 8,87 (с, 1H), 7,95 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,28 -7,41(м, 2H), 7,02 (д, J =3,6 Гц, 1H), 6,3 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,88 (с, 1H), 4,47 -4,54 (м, 2H), 4,24 -4,28 (м, 1H), 3,85 (м, 1H), 3,48 -3,72 (м, 1H), 2,88 (м, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,68 -2,72 (м, 1H).

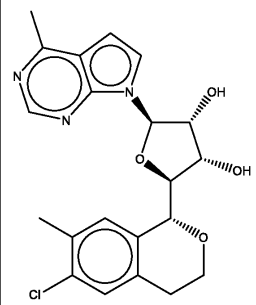
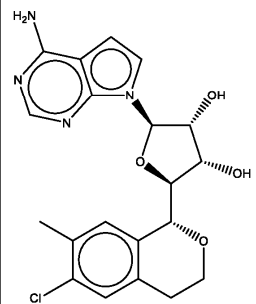
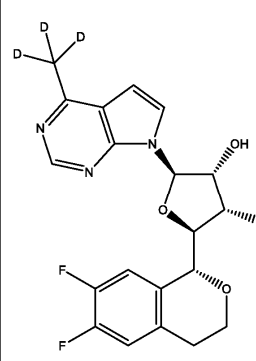
75		22	ЖХМС [М+Н]: 402,2. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,67 (с, 1Н), 7,77 (д, J = 3,6 Гц, 1Н), 7,37 (д, J = 8 Гц, 1Н), 7,37 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 7,22 (т, J = 7,6 Гц, 1Н), 6,81 (д, J = 3,6 Гц, 1Н), 6,30 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 5,26 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 5,5,13 (д, J = 4 Гц, 1Н), 4,92 (уш, 1Н), 4,53 -4,46 (м, 2 Н), 4,34 -4,30 (м, 1Н), 3,84 (т, J = 4,4 Гц, 1Н), 3,77 -3,70 (м, 1Н), 2,87 -2,76 (м, 2 Н), 2,67 (с, 3 Н). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+D₂O) δ 8,67 (с, 1Н), 7,77 (д, J = 4 Гц, 1Н), 7,40 -7,36 (м, 1Н), 7,30 -7,23 (м, 2 Н), 6,84 (д, J = 4 Гц, 1Н), 6,31 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 4,93 (уш, 1Н), 4,54 -4,48 (м, 2 Н), 4,36 -4,32 (м, 1Н), 3,82 (д, J = 5,6 Гц, 1Н), 3,79 (с, 1Н), 2,84 -2,81 (уш, 2 Н), 2,68 (с, 3Н).
77		22, 1A	ЖХМС [М+Н]: 405,2. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,06 (с, 1Н), 7,38 -7,37 (д, J = 4 Гц, 1Н), 7,27 -7,22 (м, 1Н), 7,17 -7,13 (м, 1Н), 7,02 (с, 2 Н), 6,65 -6,64 (д, J = 4 Гц, 1Н), 6,18 -6,17 (д, J = 4 Гц, 1Н), 5,21 -5,20 (д, J = 4 Гц, 1Н), 5,08 -5,07 (д, J = 4 Гц, 1Н), 4,87 -4,86 (д, J = 4 Гц, 1Н), 4,46 -4,45 (м, 1Н), 4,39 -4,38 (д, J = 4 Гц, 1Н), 4,29 -4,25 (м, 1Н), 3,89 -3,88 (м, 1Н), 3,75 -3,67 (м, 1Н), 2,84 -2,80 (м, 2 Н).

			¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+D₂O) δ 8,07 (с, 1H), 7,38 -7,37 (д, J = 4 Гц, 1H), 7,26 -7,24 (м, 1H), 7,17 -7,14 (м, 1H), 6,65 -6,64 (д, J = 4 Гц, 1H), 6,18 -6,17 (д, J = 4 Гц, 1H), 4,87 -4,86 (д, J = 4 Гц, 1H), 4,46 -4,45 (м, 1H), 4,39 -4,38 (д, J = 4 Гц, 1H), 4,29 -4,25 (м, 1H), 3,89 -3,88 (м, 1H), 3,75 -3,67 (м, 1H), 2,81 (с, 2 H).
78		76, 1A	ЖХМС [M+H]: 405,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,08 (с, 1H), 7,73 (д, J = 8 Гц, 1H), 7,57 -7,48 (м, 3 H), 7,34 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 7,05 (с, 2 H), 6,66 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 6,20 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 5,26 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 5,11 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 5,06 (м, 1H), 4,56 -4,40 (м, 3 H), 4,15 -4,05 (м, 1H), 3,80 (т, J = 4,2 Гц, 1H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, +D₂O) δ 8,08 (с, 1H), 7,74 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,57 -7,47 (м, 3 H), 7,34 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 6,67 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 6,20 (д, J = 8 Гц, 1H), 5,07 (м, 1H), 4,56 -4,41 (м, 3 H), 4,13 -4,04 (м, 1H), 3,81 -3,796 (м, 1H).

79		22	ЖХМС [М+Н]: 404,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,67 (с, 1H), 7,77 -7,76 (д, J = 4 Гц, 1H), 7,27 -7,25 (м, 1H), 7,17 -7,14 (м, 1H), 6,81 -6,80 (д, J = 4 Гц, 1H), 6,31 -6,29 (д, J = 8 Гц, 1H), 5,29 -5,28 (д, J = 4 Гц, 1H), 5,15 -5,14 (д, J = 4 Гц, 1H), 4,90 -4,89 (д, J = 4 Гц, 1H), 4,53 -4,51 (м, 1H), 4,45 -4,44 (м, 1H), 4,32 -4,29 (м, 1H), 3,90 -3,88 (м, 1H), 3,73 -3,70 (м, 1H), 2,84 -2,82 (м, 2 H), 2,67 (с, 3H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+D₂O): δ 8,66 (с, 1H), 7,79 -7,78 (д, J = 4 Гц, 1H), 7,25 -7,20 (м, 1H), 7,14 -7,11 (м, 1H), 6,88 -6,87 (д, J = 4 Гц, 1H), 6,33 -6,31 (д, J = 8 Гц, 1H), 4,90 (с, 1H), 4,59 -4,57 (м, 1H), 4,55 -4,50 (м, 1H), 4,35 -4,31 (м, 1H), 3,90 -3,89 (м, 1H), 3,70 -3,68 (м, 1H), 2,87 -2,85 (м, 2 H), 2,70 (с, 3H).
80		22, 1B	ЖХМС [М+Н]: 402,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+D₂O): δ 8,62 (с, 1H), 7,66 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,21 -7,15 (м, 2 H), 6,76 (д, J = 4 Гц, 1H), 6,20 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 4,93 (с, 1H), 4,49 (с, 1H), 4,46 -4,44 (м, 1H), 4,36 -4,33 (м, 1H), 4,26 -4,22 (м, 1H), 3,76 -3,69 (м, 1H), 2,87 -2,78 (м, 1H), 2,68 -2,63 (м, 4 H).

84		83, 1A	ЖХМС [M+H]: 421,1 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 8,06 (с, 1H), 7,39 (д, <i>J</i>=3,6 Гц, 1H), 7,32-7,27 (м, 2H), 7,03 (с, 2 H), 6,65(д, <i>J</i>=3,6Гц, 1H), 6,18 (д, <i>J</i>=7,6 Гц, 1H), 5,23 (д, <i>J</i>=7,2 Гц, 1H), 5,13(д, <i>J</i>=4,4 Гц, 1H), 4,88 (д, <i>J</i>=3,6 Гц, 1H), 4,62 (дд, <i>J</i>=6,8 Гц, 1H), 4,40 (д, <i>J</i>=3,2 Гц, 1H), 4,27(с, 1H), 3,87 (т, <i>J</i>=4 Гц, 1H), 3,69(с, 1H), 2,76 (с, 2H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+D₂O) 8,07 (с, 1H), 7,40 (д, <i>J</i>=3,2 Гц, 1H), 7,30-7,24 (м, 2H), 6,67 (д, <i>J</i>=4Гц, 1H), 6,18 (д, <i>J</i>=8Гц, 1H), 4,89 (д, <i>J</i>=3,6 Гц, 1H), 4,78 (дд, <i>J</i>=6,8 Гц, 1H), 4,39 (д, <i>J</i>=3,2 Гц, 1H), 4,26 (с, 1H), 3,88 (д, <i>J</i>=5,2 Гц, 1H), 3,70 (с, 1H), 2,76 (с, 2H).
85		87, 15	ЖХМС [M+H]: 420,1 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,71 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,23-7,31 (м, 3 H), 6,36 (м, 1H), 5,18-5,30 (м, 2 H), 4,89 (с, 1H), 4,41-4,45 (м, 2 H), 4,26-4,29 (м, 1H), 3,81-3,83 (м, 1H), 3,66-3,72 (м, 1H), 2,90-2,97 (м, 1H), 2,70-2,74 (м, 4 H).

			¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ +D ₂ O) δ 8,71 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,23-7,31(м, 3 H), 6,36 (м, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,41-4,45 (м, 2 H), 4,26-4,29 (м, 1H), 3,81-3,83 (м, 1H), 3,66-3,72 (м, 1H), 2,90-2,97 (м, 1H), 2,70-2,74 (м, 4 H).
87		89, 22	ЖХМС [M+H]: 436,1 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,80 (с, 1H), 7,88(с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,33-6,31 (д, J=8 Гц, 1H), 5,43-5,11 (м, 2 H), 4,91-4,90 (д, J=4 Гц, 1H), 4,52-4,51 (м, 1H), 4,46-4,45 (м, 1H), 3,87-3,86 (д, J=4 Гц, 1H), 3,69-3,65(м, 1H), 3,30-2,96(м, 1H), 2,92-2,90 (м, 1H), 2,74 (с, 3 H), 2,71 (с, 1H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+D₂O) δ 8,84 (с, 1H), 7,93-7,92 (д, J=4 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,01-7,00 (д, J=4 Гц, 1H), 6,34-6,32 (д, J=8 Гц, 1H), 4,91 (с, 1H), 4,55-4,52 (м, 1H), 4,48-4,47 (д, J=4 Гц, 1H), 4,28-4,24 (м, 1H), 3,88-3,87 (д, J=4 Гц, 1H), 2,93-2,90 (м, 1H), 2,77 (с, 3 H), 2,76 (с, 1H).

99		100, 22	ЖХМС [M+H]: 416,2 ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ +D ₂ O) δ9,02 (с, 1H), 8,08-8,10 (м, 1H), 7,26-7,28 (м, 2 H), 7,20-7,21 (д, J=4 Гц, 1H), 6,37-6,41 (м, 1H), 4,91 (с, 1H), 4,53-4,55 (м, 2 H), 4,27-4,31 (м, 1H), 3,78-3,83 (м, 1H), 3,63-3,68 (м, 1H), 2,90-2,93 (м, 4 H), 2,67-2,71 (д, J=16Гц, 1H), 2,25 (с, 3 H).
100		88, используя 2-Br-6-Cl-4-метилбензальдегид	ЖХМС [M+H]: 417,2 ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆ +D ₂ O) δ8,40 (с, 1H), 7,72-7,73 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,27-7,28 (м, 2 H), 7,04-7,05 (д, J=4 Гц, 1H), 6,20-6,22 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,87 (с, 1H), 4,44-4,51 (м, 2 H), 4,25-4,27 (м, 1H), 3,77-3,78 (д, J=4,8 Гц, 1H), 3,61-3,68 (м, 1H), 2,66-2,91 (м, 2 H), 2,28 (с, 3 H).
103		22, используя CD ₃ MgI	ЖХМС (ЭСИ): m/z вычислено для C ₂₀ H ₁₇ D ₃ F ₂ N ₃ O ₄ [M+H] ⁺ : 407,15; найденное: 406,99. ¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,69 (с, 1H), 7,79 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 7,42 – 7,34 (м, 1H), 7,34 – 7,25 (м, 1H), 6,82 (д, J = 3,7 Гц, 1H), 6,32 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 5,26 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 5,15 (с, 1H), 4,88 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,52 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 4,44 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 4,30 – 4,19 (м, 1H), 3,88 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 3,70 (т.д., J = 11,0, 3,2 Гц, 1H), 2,97 – 2,85 (м, 1H), 2,70 (д, J = 16,4 Гц, 1H).

Протокол биохимического анализа.

Соединения растворяли и разводили в 3 раза в 100% ДМСО. Данные разбавленные соединения дополнительно разбавляли в буфере для анализа (20 мМ Трис-НCl, pH 8,0, 50 мМ NaCl, 0,002% Tween 20, 1 мМ ТСЕР, 1% ДМСО) для режима 10-доз IC₅₀ при концентрации, в 10 раз превышающей желаемую концентрацию для анализа. Стандартные реакции проводили в общем объеме 30 мкл в буфере для анализа с 300 нМ гистона H4 на основе AcH4-23 (Anaspec: AS-65002) в качестве субстрата. К этому добавляли комплекс PRMT5/MEP50, разбавленный до конечной концентрации для анализа 2,5 нМ, и соединения предварительно инкубировали в течение 20 мин при 37°C. Реакцию инициировали добавлением S-[3H-метил]аденозил-L-метионина (PerkinElmer: NET155001MC) до конечной концентрации 1 мкМ. После 30-минутной инкубации при 37°C реакцию останавливали добавлением 25 мкл 8 М гуанидин HCl. Готовили бусы стрептавидина YSI SPA (Perkinelmer: RPNQ0012) в концентрации 0,3 мг/мл в аналитическом буфере. К каждой реакционной смеси добавляли 150 мкл суспензии бус SPA и инкубировали при встряхивании при комнатной температуре в течение 30 мин. Планшет центрифугировали при 100×g в течение 30 с перед считыванием с помощью сцинтилляционного счетчика. Значения IC₅₀ определяли путем подгонки данных к стандартным 4 параметрам с помощью Hill Slope с использованием программного обеспечения GraphPad Prism. См. табл. 2 ниже (PRMT5 IC₅₀).

Протокол клеточного анализа.

Обработка клеток и вестерн-блоттинг для обнаружения меток симметричного диметиларгинина (СДМА).

Титрование соединениями и клеточная культура: соединения растворяли в ДМСО для получения 10 мМ исходного раствора, и дополнительно проводили 3 -кратные серии разведений, чтобы довести

рабочий исходный раствор до 1 мМ. Клетки Granta-519 содержали в PRMI 1640 (Corning Cellgro, № по каталогу 10-040-CV) с добавлением 10% об./об. FBS (GE Healthcare, № по каталогу SH30910,03), а клетки U-87 MG содержали в DMEM (Corning Cellgro, № по каталогу 10-013-CV) с 10% FBS и 2 мМ глутамин (Corning Cellgro, № по каталогу 25005CV).

Определения значений IC_{50} ингибирования фермента в клетках Granta-519 и U-87 MG с помощью вестерн-блоттинга. За день до эксперимента клетки Granta-519 пассировали до плотности $0,5 \times 10^6$ клеток/мл. Клетки U-87 MG обрабатывали трипсином и 4×10^5 клеток высевали в 6-луночные планшеты, и оставляли для роста в течение ночи. На следующий день клетки Granta-519 центрифугировали при 1500 об/мин в течение 4 мин, ресуспендировали в свежей среде при $0,5 \times 10^6$ клеток/мл и 3 мл культуры ($1,5 \times 10^6$ клеток) высевали в 6-луночный планшет. К клеткам добавляли восьмиточечные 3-кратные серийные разведения рабочих растворов соединений (3 мкл, разведение 1:1000, концентрация ДМСО составляла 0,1%; конечная максимальная концентрация 1 мкМ) и инкубировали в течение 3 дней. Клетки, инкубированные с ДМСО, использовали в качестве контроля носителем.

Клетки собирали через 3 дня, ресуспендировали в 15 мкл PBS, лизировали в 4% SDS и гомогенизировали, пропуская через колонку гомогенизатора (Omega Biotek, № по каталогу HCR003). Общие концентрации белка определяли с помощью анализа BCA (ThermoFisher Scientific, № по каталогу 23225). Лизаты смешивали с 5× буфером Лэммли и кипятили в течение 5 мин. Сорок мкг общего белка разделяли на гелях SDS-PAGE (Bio-Rad, номер по каталогу: 4568083, 4568043), переносили на ПВДФ мембрану, блокировали 5% сухим молоком (Bio-Rad, номер по каталогу: 1706404) в TBS с 0,1% об./об. Tween 20 (TBST) в течение 1 ч при комнатной температуре (к.т.) и инкубировали с первичными антителами (sDMA: Cell signaling, № по каталогу 13222, 1:3000; β -Актин: sigma, № по каталогу 1:5000) в 5% сухом молоке в TBST при 4°C в течение ночи. На следующий день мембраны промывали TBST, 5×5 мин и инкубировали с конъюгированным с пероксидазой хрена вторичным антителом (GE Healthcare; № по каталогу NA934-1ML, NA931-1ML; 1:5000) в течение 2 ч при комнатной температуре, а затем 5×5 мин промывали TBST и инкубировали с субстратами ECL (Bio-Rad, № по каталогу 1705061, 1705062). Хемиллюминесцентный сигнал регистрировали с помощью тепловизора Fluochem HD2 (Proteinsimple). Полосы SmD3me2s количественно определяли с помощью ImageJ. Сигналы нормализовали к контролю β -актина и ДМСО. Значения IC_{50} рассчитывали с использованием Graphpad Prism ([Ингибитор] в сравнении с нормализованным ответом - переменный угловой коэффициент. См. табл. 2 ниже (sDMA IC_{50})).

Анализ пролиферации клеток для определения IC_{50} в клетках Granta-519 и U-87 MG.

За день до эксперимента клетки Granta-519 пассировали до плотности $0,5 \times 10^6$ клеток/мл. Клетки U-87 MG обрабатывали трипсином, 2000 клеток высевали в 96-луночные планшеты и оставляли для роста в течение ночи. В день эксперимента (день 0) клетки Granta-519 центрифугировали при 1500 об/мин в течение 4 мин, ресуспендировали в свежей среде до $0,5 \times 10^6$ клеток/мл и 190 мкл клеток добавляли в 96-луночные планшеты. Для клеток U-87 MG предыдущую среду удаляли и заменяли на 190 мкл свежей среды. Исходные рабочие растворы сначала разбавляли в соотношении 1:50 свежей средой в 96-луночном планшете, добавляли 10 мкл разбавленных лекарственных средств в 96-луночные планшеты, содержащие клетки и инкубировали в течение 3 дней. ДМСО использовали в качестве контрольного носителя.

На 3 день 50 мкл клеток Granta-519 переносили в новый 96-луночный планшет и добавляли 140 мкл свежей среды. Для клеток U-87 MG предыдущую среду удаляли и заменяли на 190 мкл свежей среды. Исходные рабочие растворы заново разбавляли в соотношении 1:50 средой, к клеткам добавляли 10 мкл разбавленных лекарственных средств и растили еще 3 дня. Тот же процесс повторяли на 6-й день. Клетки оставляли расти в течение дополнительных 4 дней.

На 10 день 100 мкл клеток Granta-519 переносили в новый 96-луночный планшет и добавляли 10 мкл раствора Cell Counting Kit-8 (ССК-8, Jojindo, СК04-13). Для клеток U-87 MG предыдущую среду удаляли и заменяли на 100 мкл свежей среды, и добавляли 10 мкл раствора ССК-8. Планшеты инкубировали в инкубаторе с CO_2 в течение 2 ч (клетки Granta-519) или 30 мин (клетки U-87 MG) и значения OD450 измеряли с помощью считывающего устройства для микропланшетов (iMark microplate reader, Bio-Rad). Рассчитывали процент жизнеспособных клеток относительно контрольного носителя ДМСО и наносили на график в Graphpad Prism ([Ингибитор] в сравнении с нормализованным ответом - переменный угловой коэффициент) для определения значений IC_{50} пролиферации на 10 день. См. табл. 2 ниже (пролиф. IC_{50})).

Таблица 2

Биохимическая и клеточная активность в клеточной линии U-87 MG
[клеточная линия Granta-519]

№ примера	PRMT5 IC ₅₀ мкМ	PRMT5 IC ₅₀ _N	sDMA IC ₅₀ мкМ	sDMA IC ₅₀ _N	Пролиф. IC ₅₀ мкМ	Пролиф. IC ₅₀ _N
1A	0,0038	1	0,12 [0,027]	1[1]	0,142	2
2A	0,68	1				
3A	0,021	1	[1,62]	[1]		
3B	1,02	1				
1B	0,27	1				
2B	0,031	1	0,563	1	>1	2
4	0,0015	1	0,031	1	0,095	2
5	0,001	1	0,025	1		
15	0,001	1				
22	0,0048	2	0,0176	2	0,054	3
42	0,428					
43	0,019					
44	0,606					
50	0,059					
55	0,0117	1	4,58	2	10	2
68	0,0012	2	0,00258	3	0,0091	2
69	0,0149	2	0,109	1	0,181	2
70	0,303	1	0,382	1	0,458	1
71	0,0062	1	0,0297	1	0,073	2
72	0,00298	1			0,078	2
73	0,00145	1			0,0091	2
74	0,00728	1			0,066	1
75	0,0151	1			0,339	1
76	0,081	1				
77	0,00282	1				
78	0,0067	1				

79	0,0084	1				
80	1,01	1				
81	0,0415	1				
82	0,585	1				
83	0,0132	1	0,199	2	0,377	2
84	0,0044	1	0,0276	2	0,094	2
85	0,0147	2	0,173	1	0,304	1
86	0,002	2	0,0054	2	0,013	1
87	0,0077	1	0,12	2	0,509	1
88	0,0016	2	0,0185	2	0,06	2
89	0,0157	1	0,0844	2	0,179	2
90	0,0022	1	0,0114	2	0,0333	2
91	0,554	1				
92	0,02	1				
93	0,014	1				
94	0,0032	1				
95	0,0016	3	0,0111	1	0,0185	1
97	0,0047	2	0,0517	2	0,117	2
98	0,0119	2	0,579	1	0,662	1
99	0,0396	1				
100	0,0056	1				
101	1,58	1				
102	6,28	1				

Дополнительные данные.

Культура клеток и обработка соединением.

Соединения растворяли в ДМСО, чтобы получить 10 мМ исходные растворы, и дополнительно разбавляли, чтобы получить исходные растворы 1 и 0,1 мМ.

Клетки K562 приобретали в ATCC и хранили в DMEM Iscove (Corning Cellgro, № по каталогу 15-016-CVR) с добавлением 10% об./об. FBS (GE Healthcare, № по каталогу SH30910.03) в инкубаторе с CO₂ (5% CO₂) при 37°C. Клетки высевали при плотности 5×10⁵ клеток/мл и обрабатывали соединением в конечных концентрациях 0,1 и 1 мМ. Среду и соединение в культуре обновляли через 3 дня и клетки собирали для выделения РНК после 6 дней обработки.

Клетки-предшественники эритроидов человека получали из очищенных клеток CD34+ из мобилизованной периферической крови, приобретенной у AllCells. Клетки CD34+ культивировали в StemSpan SFEM II (StemCell Technologies, № по каталогу 09605) с добавлением 100 нг/мл лиганда FLT3 (R&D systems, № по каталогу № 308-FK), 100 нг/мл SCF (R&D systems, № по каталогу 255-SC), 20 нг/мл IL-3 (R&D systems, № по каталогу № 203-IL), 20 нг/мл IL-6 (R&D systems, № по каталогу № 206-IL) в течение 6 дней, затем повторно высевали в ту же среду с добавлением 20 нг/мл SCF, 5 нг/мл IL-3, 1 ед/мл EPO (R&D systems, № по каталогу 287-TC), 2 мкМ дексаметазона (Sigma-Aldrich, № по каталогу D4902), 1 мкМ β-эстрадиола (Sigma-Aldrich, № по каталогу E2758). Клетки обрабатывали 0,1 и 1 мМ соединением с 8-го дня дифференцировки. Среду и соединение обновляли каждые 3 дня и клетки собирали для выделения РНК после 9 дней обработки.

Оценка индукции γ-глобина с помощью количественной ПЦР.

РНК выделяли с использованием набора Quick-RNA Microprep (Zymo Research, № по каталогу Z1050), кДНК синтезировали с использованием qScript cDNA SuperMix (Quantabio, № по каталогу 95048). Количественную ПНР для γ-глобина выполняли с использованием PerfeCTa SYBR Green FastMix (Quantabio, № по каталогу 95071) на ПЦР-анализаторе реального времени Bio-Rad CFX Connect. Анализ экспрессии генов выполняли с использованием программного обеспечения CFX Manager.

Обработка клеток K562 0,1 и 1 мМ раствором соединения примера 5 приводила к дозозависимому увеличению экспрессии γ-глобина (в 3 и 8 раз соответственно, N=1).

Обработка предшественников эритроцитов с помощью 0,1 и 1 мМ раствором соединения примера 5 приводила к дозозависимому увеличению экспрессии γ-глобина (в 1,5 и 2 раз соответственно, N=1).

Оценка % F-клеток с помощью проточной цитометрии.

Эритроидные клетки человека собирали на 7 день обработки соединением. Клетки фиксировали в

0,05% глутаральдегиде (Electron Microscopy Sciences, № по каталогу 16019), пермеабилizировали 0,1% Тритоном-Х и окрашивали меченными флуоресцином антителами, направленными на гемоглобин F (ThermoFisher, № по каталогу MHFH01). Анализ эритроидных клеток, экспрессирующих гемоглобин F (% F-клеток), проводили на проточном цитометре Attune Nxt (ThermoFisher).

Обработка предшественников эритроцитов с помощью 0,1 и 1 мкМ раствором соединения примера 5 приводила к дозозависимому увеличению % F-клеток по сравнению с контролем, обработанным ДМСО (1,3 и 3 раза соответственно, N=1).

Оценка индукции γ -глобина с помощью количественной ПЦР в клетках K562.

Соединения растворяли в ДМСО, чтобы получить 10 мМ исходные растворы, и дополнительно разбавляли, чтобы получить исходные растворы 1 и 0,1 мМ. Клетки K562 приобретались в ATCC и хранились в DMEM Iscove (Corning Cellgro, № по каталогу 15-016-CVR) с добавлением 10% об./об. FBS (GE Healthcare, № по каталогу SH30910.03) в инкубаторе с CO₂ (5% CO₂) при 37°C. Клетки высевали при плотности 5×10^5 клеток/мл и обрабатывали соединением в конечных концентрациях 0,1 и 1 мкМ. Среду и соединение обновляли через 3 дня в культуре и клетки собирали для выделения РНК после 6 дней обработки.

Обработка клеток K562 0,1 и 1 мкМ раствором соединения примера 5 приводила к дозозависимому увеличению экспрессии γ -глобина (в 3 и 8 раз соответственно, N=1).

Титрование соединений и клеточная культура: соединения растворяли в ДМСО для получения 10 мМ исходных растворов. Мононуклеарные клетки периферической крови человека (PBMC) от здоровых доноров приобретали у AllCells (Эмеривилл, Калифорния), хранили в RPMI 1640 (Corning Cellgro, № по каталогу 10-040-CV) с добавлением 10% об./об. инактивированного нагреванием FBS (GE Healthcare, № по каталогу SH30910.03), 2 мМ L-глутамина (Corning Cellgro, № по каталогу 25005CV) и 1X пенициллин-стрептомицина (Sigma-Aldrich, № по каталогу P4333) в CO₂ инкубаторе (5% CO₂) при 37°C.

Для определения значений IC₅₀ ингибирования фермента в PBMC человека: свежееоттаявшие клетки высевали с плотностью 25×10^5 клеток/мл в 2 мл среды в 12-луночный планшет. Клетки активировали добавлением 5 мкг/мл РНА-Л (Sigma-Aldrich, № по каталогу L4144) в течение 3 дней. Серию 8-точечных 3-кратных разведений соединения разливали в лунки из 1 мМ исходного раствора с использованием цифрового дозатора TECAN (D300e), и концентрацию ДМСО нормализовали до 0,1%. Клетки, инкубированные с 0,1% ДМСО, использовали только в качестве контроля.

Клетки собирали через 3 дня, ресуспендировали в 15 мкл PBS, лизировали в 4% SDS и гомогенизировали, пропуская через колонку гомогенизатора (Omega Biotek, № по каталогу HCR003). Общую концентрацию белка определяли с помощью анализа BCA (ThermoFisher Scientific, № по каталогу 23225). Лизаты смешивали с 5× буфером Лэммли и кипятили в течение 5 мин. 30 мкг общего белка разделяли на гелях SDS-PAGE (Bio-Rad, № по каталогу 4568083, 4568043), переносили на ПВДФ мембрану, блокировали 5% сухим молоком (Bio-Rad, номер по каталогу: 1706404) в TBS с 0,1 % об./об. Tween 20 (TBST) в течение 1 ч при комнатной температуре (к.т.) и инкубировали с первичными антителами (sDMA: Cell signaling, № по каталогу 13222, 1:2000; β -Актин: sigma, № по каталогу 1:5000) в 5% сухом молоке в TBST при 4°C в течение ночи. На следующий день мембраны промывали TBST, 5×5 мин и инкубировали с конъюгированными с пероксидазой хрена вторичными антителами (GE Healthcare; № в каталоге NA934-1ML, NA931-1ML; 1:5000) в течение 2 ч при комнатной температуре, а затем 5×5 мин отмывки TBST и инкубировали с субстратами ECL (Bio-Rad, № по каталогу 1705061, 1705062). Хемилюминесцентный сигнал регистрировали с помощью тепловизора Fluochem HD2 (Proteinsimple). Полосы SmD3me2s количественно определяли с помощью ImageJ. Сигналы нормализовали к контролю β -актина и ДМСО. Значения IC₅₀ рассчитывали с использованием Graphpad Prism ([Inhibitor] в сравнении с нормализованным ответом - переменный угловой коэффициент. См. табл. 3 ниже.

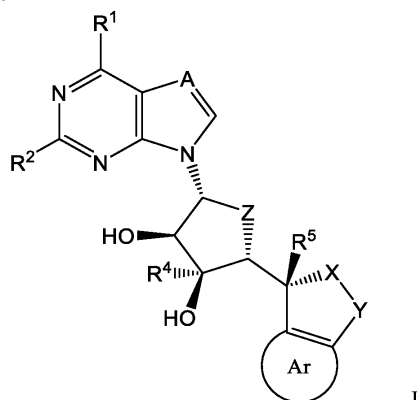
Таблица 3

Клеточная активность в PBMC человека

№ примера	sDMA IC ₅₀ мкМ	sDMA IC ₅₀ N
5	0,016	3

Данное изобретение также направлено на следующие аспекты.

Аспект 1. Соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват,

где А представляет собой C-R³;

R¹ представляет собой галоген, -C₁-C₆-алкил, -C₁-C₆-алкокси, -C₃-C₆-циклоалкил, -C₁-C₆-алк-О-C₁-C₆-алкил или -NR⁶R^{6'};

R² представляет собой H;

R³ представляет собой H, галоген или -C₁-C₆-алкил;

R⁴ представляет собой H или -C₁-C₆-алкил;

R⁵ представляет собой H или -C₁-C₆-алкил;

R⁶ и R^{6'} каждый независимо представляет собой H или C₁-C₆-алкил; или

R⁶ и R^{6'} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C₂-C₆-гетероциклоалкильное кольцо, содержащее один гетероатом N;

X представляет собой O, S, NH или N(C₁-C₆-алкил); и

Y представляет собой -(CR⁹R^{9'})_n-, -CR⁹=CR^{9'}-, C(=O), -C(=O)-(CR⁹R^{9'})_n-, -C(=O)-O-(CR⁹R^{9'})_n-, -CR⁹R^{9'}-O-, -(CR⁹R^{9'})_n-O-(CR⁹R^{9'})_m- или -(CR⁹R^{9'})_n-NR¹⁰; или

X представляет собой -SO₂-; и

Y представляет собой -(CR⁹R^{9'})_n-,

где n=1 или 2;

m=1 или 2;

каждый из R⁹ или R^{9'} независимо представляет собой H, D, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкил, галоген, -C₁-C₆-алкокси или гидроксид;

R¹⁰ представляет собой H или C₁-C₆-алкил;

Z представляет собой O или CH₂; и

Ar представляет собой фенильное кольцо, которое необязательно замещено одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из галогена, C₁-C₆-галогеналкила, C₁-C₆-галогеналкокси и C₁-C₆-алкила, 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее один гетероатом N, где указанное гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из галогена, C₁-C₆-галогеналкила, C₁-C₆-галогеналкокси и C₁-C₆-алкила, или 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее вплоть до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N и S, где указанное гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из галогена, C₁-C₆-галогеналкила, C₁-C₆-галогеналкокси и C₁-C₆-алкила.

Аспект 2. Соединение по аспекту 1, где R¹ представляет собой галоген, -NR⁶R^{6'}, -C₁-C₆-алкил, -C₁-C₆-алкокси или -C₁-C₆-алк-О-C₁-C₆-алкил.

Аспект 3. Соединение по аспекту 2, где R¹ представляет собой галоген, предпочтительно -F или -Cl.

Аспект 4. Соединение по аспекту 2, где R¹ представляет собой -NR⁶R^{6'}, предпочтительно -NH₂.

Аспект 5. Соединение по аспекту 2, где R¹ представляет собой -C₁-C₆-алкил, предпочтительно -CH₃.

Аспект 6. Соединение по аспекту 2, где R¹ представляет собой -C₁-C₆-алк-О-C₁-C₆-алкил, предпочтительно -CH₂-O-CH₂CH₃.

Аспект 7. Соединение по любому из аспектов 1-6, где R² представляет собой H.

Аспект 8. Соединение по любому из аспектов 1-7, где R⁴ представляет собой H или -C₁-C₆-алкил.

Аспект 9. Соединение по аспекту 8, где R⁴ представляет собой H.

Аспект 10. Соединение по аспекту 8, где R⁴ представляет собой -C₁-C₆-алкил, предпочтительно метил.

Аспект 11. Соединение по любому из аспектов 1-10, где R⁵ представляет собой H.

Аспект 12. Соединение по любому из аспектов 1-10, где R⁵ представляет собой -C₁-C₆-алкил, предпочтительно -CH₃.

Аспект 13. Соединение по любому из аспектов 1-12, где Ar представляет собой необязательно замещенное фенильное кольцо.

Аспект 14. Соединение по аспекту 13, в котором фенильное кольцо замещено одним или более атомами галогена, предпочтительно -F или -Cl.

Аспект 15. Соединение по аспекту 13 или 14, в котором фенильное кольцо замещено одним или более -CH₃, CF₃ или -OCF₃ группами.

Аспект 16. Соединение по любому из аспектов 1-12, где Ag представляет собой необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо.

Аспект 17. Соединение по аспекту 16, в котором 6-членное гетероарильное кольцо замещено одним или более атомами галогена, предпочтительно -F или -Cl.

Аспект 18. Соединение по аспекту 16 или 17, в котором 6-членное гетероарильное кольцо замещено одним или более -CH₃, CF₃ или -OCF₃ группами.

Аспект 19. Соединение по любому из аспектов 1-12, где Ag представляет собой необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо.

Аспект 20. Соединение по аспекту 19, в котором 5-членное гетероарильное кольцо замещено одним или более атомами галогена, предпочтительно -F или -Cl.

Аспект 21. Соединение по аспекту 19 или 20, в котором 5-членное гетероарильное кольцо замещено одним или более -CH₃, CF₃ или -OCF₃ группами.

Аспект 22. Соединение по любому из аспектов 1-21, где X представляет собой O.

Аспект 23. Соединение по любому из аспектов 1-21, где X представляет собой S.

Аспект 24. Соединение по любому из аспектов 1-21, где X представляет собой SO₂.

Аспект 25. Соединение по любому из аспектов 1-21, где X представляет собой NH.

Аспект 26. Соединение по любому из аспектов 1-21, где X представляет собой N(C₁-C₆-алкил), предпочтительно N(CH₃).

Аспект 27. Соединение по любому из аспектов 1-26, где Y представляет собой -(CR⁹R^{9'})_n.

Аспект 28. Соединение по аспекту 27, где -(CR⁹R^{9'})_n представляет собой -CH₂-, -CH₂CH₂-, -C(CH₃)₂- или -CF₂-.

Аспект 29. Соединение по любому из аспектов 1-26, где Y представляет собой -CR⁹=CR^{9'}-.

Аспект 30. Соединение по любому из аспектов 1-23 и 25-26, где Y представляет собой -C(=O)-(CR⁹R^{9'})_n-.

Аспект 31. Соединение по любому из аспектов 1-23 и 25-26, где Y представляет собой -C(=O)-O-(CR⁹R^{9'})_n-.

Аспект 32. Соединение по любому из аспектов 1-26, где Y представляет собой -CR⁹R^{9'}-O.

Аспект 33. Соединение по любому из аспектов 1-26, где Y представляет собой -(CR⁹R^{9'})_n-O-(CR⁹R^{9'})_m-.

Аспект 34. Соединение по любому из аспектов 1-23 и 25-26, где Y представляет собой C(=O).

Аспект 35. Соединение по любому из аспектов 1-26, где Y представляет собой CH-C₁-C₄-алк-NH₂.

Аспект 36. Соединение по любому из аспектов 1-26, где Y представляет собой -(CR⁹R^{9'})_n-NR¹⁰.

Аспект 37. Соединение по любому из аспектов 27, 29-33 или 36, где каждый R⁹ и каждый R^{9'} независимо представляет собой H, D, -CH₃, OH, -OCH₃, F или CF₃.

Аспект 38. Соединение по любому из аспектов 27, 30, 31, 33, 36 или 37, в котором n=1.

Аспект 39. Соединение по любому из аспектов 27, 30, 31, 33, 36 или 37, в котором n=2.

Аспект 40. Соединение по аспекту 33, в котором m=1.

Аспект 41. Соединение по аспекту 33, в котором m=2.

Аспект 42. Соединение по любому из аспектов 1-41, где Z представляет собой O.

Аспект 43. Соединение по любому из аспектов 1-41, где Z представляет собой CH₂.

Аспект 44. Соединение по любому из аспектов 1-43, где A представляет собой C-R³.

Аспект 45. Соединение по аспекту 44, где R³ представляет собой H.

Аспект 46. Соединение по аспекту 44, где R³ представляет собой галоген, предпочтительно -F.

Аспект 47. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из аспектов 1-46 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Аспект 48. Способ ингибирования фермента аргининметилтрансферазы 5 (PRMT5), включающий приведение фермента PRMT5 в контакт с эффективным количеством соединения по любому из аспектов 1-46.

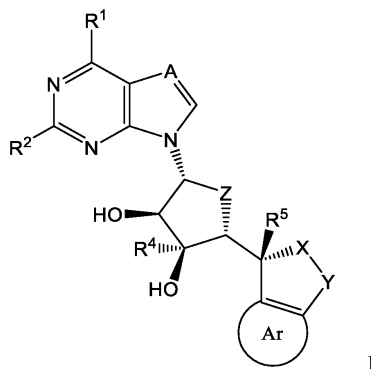
Аспект 49. Способ лечения заболевания или нарушения, связанного с aberrантной активностью PRMT5, у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из аспектов 1-46.

Аспект 50. Способ по аспекту 49, в котором заболевание или нарушение, связанное с aberrантной активностью PRMT5, представляет собой рак груди, рак легких, рак поджелудочной железы, рак простаты, рак толстой кишки, рак яичников, рак матки, рак шейки матки, лейкоз, такой как острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, миелодисплазия, миелопролиферативные заболевания, острый миелогенный лейкоз (ОМЛ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), мастоцитоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), множественную миелому (ММ), миелодиспластический синдром (МДС), эпидермоидный рак, гемоглобинопатии, такие как b-талассемия и серповидноклеточная анемия (СКА),

злокачественные опухоли с делетированным CDKN2A; 9Р делетированные виды рака; МТАР делетированные виды рака; глиобластома, НМРЛ, рак головы и шеи, рак мочевого пузыря или гепатоцеллюлярную карциному.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемая соль,
 где А представляет собой C-R³;
 R¹ представляет собой галоген, -C₁-C₆-алкил, -C₁-C₆-алкокси, -C₃-C₆-циклоалкил, -C₁-C₆-алк-О-C₁-C₆-алкил, -NR⁶R^{6'};
 R² представляет собой H;
 R³ представляет собой H, галоген или -C₁-C₆-алкил;
 R⁴ представляет собой H или -C₁-C₆-алкил;
 R⁵ представляет собой H или -C₁-C₆-алкил;
 R⁶ и R^{6'} каждый независимо представляет собой H или C₁-C₆-алкил; или
 R⁶ и R^{6'} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C₂-C₆-гетероциклоалкильное кольцо, содержащее один гетероатом N;
 X представляет собой O, S, NH или N(C₁-C₆-алкил); и
 Y представляет собой -(CR⁹R^{9'})_n-, -CR⁹=CR^{9'}-, C(=O), -C(=O)-(CR⁹R^{9'})_n-, -C(=O)-O-(CR⁹R^{9'})_n-, -CR⁹R^{9'}-O-, -(CR⁹R^{9'})_n-O-(CR⁹R^{9'})_m- или -(CR⁹R^{9'})_n-NR¹⁰; или
 X представляет собой -SO₂-; и
 Y представляет собой -(CR⁹R^{9'})_n-,
 где n=1, 2 или 3;
 m=1 или 2;
 каждый из R⁹ или R^{9'} независимо представляет собой H, D, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкил, галоген, -C₁-C₆-алкокси или гидроксид;
 R¹⁰ представляет собой H;
 Z представляет собой O или CH₂; и

Ar представляет собой фенильное кольцо, которое необязательно замещено одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из галогена, C₁-C₆-галогеналкила, C₁-C₆-галогеналкокси и C₁-C₆-алкила, 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее один гетероатом N, где указанное гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из галогена, C₁-C₆-галогеналкила, C₁-C₆-галогеналкокси и C₁-C₆-алкила, или 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее вплоть до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N и S, где указанное гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более чем одним заместителем, независимо выбранным из галогена, C₁-C₆-галогеналкила, C₁-C₆-галогеналкокси и C₁-C₆-алкила.

2. Соединение по п.1, где

R¹ представляет собой галоген, предпочтительно -F или -Cl; или
 R¹ представляет собой -NR⁶R^{6'}, предпочтительно -NH₂; или
 R¹ представляет собой -C₁-C₆-алкил, предпочтительно -CH₃; или
 R¹ представляет собой -C₁-C₆-алк-О-C₁-C₆-алкил, предпочтительно -CH₂-O-CH₂CH₃.

3. Соединение по п.1 или 2, где R⁴ представляет собой H или метил.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, где R⁵ представляет собой H или -CH₃.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, где

Ar представляет собой необязательно замещенное фенильное кольцо; или

Ar представляет собой фенильное кольцо, замещенное одним или более атомами галогена, предпочтительно -F или -Cl; или

Ar представляет собой фенильное кольцо, замещенное одной или более -CH₃, CF₃ или -OCF₃ группами.

6. Соединение по любому из пп.1-4, где Ag представляет собой необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее один гетероатом N, или отличающееся тем, что указанное 6-членное гетероарильное кольцо замещено одним или более атомами галогена, предпочтительно -F или -Cl, или отличающееся тем, что 6-членное гетероарильное кольцо замещено одной или более -CH₃, CF₃ или -OCF₃ группами.

7. Соединение по любому из пп.1-4, где Ag представляет собой необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее вплоть до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N и S.

8. Соединение по п.7, отличающееся тем, что 5-членное гетероарильное кольцо замещено одним или более атомами галогена, предпочтительно -F или -Cl, или отличающееся тем, что 5-членное гетероарильное кольцо замещено одной или более -CH₃, CF₃ или -OCF₃ группами.

9. Соединение по любому из пп.1-8, где X представляет собой O.

10. Соединение по любому из пп.1-8, где

X представляет собой S; или

X представляет собой SO₂; или

X представляет собой NH;

X представляет собой N(C₁-C₆-алкил), предпочтительно N(CH₃).

11. Соединение по любому из пп.1-10, где Y представляет собой -(CR⁹R^{9'})_n.

12. Соединение по любому из пп.1-10, где

Y представляет собой -CR⁹=CR^{9'}-; или

Y представляет собой -C(=O)-(CR⁹R^{9'})_n-; или

Y представляет собой -C(=O)-O-(CR⁹R^{9'})_n-; или

Y представляет собой -CR⁹R^{9'}-O; или

Y представляет собой -(CR⁹R^{9'})_n-O-(CR⁹R^{9'})_m-; или

Y представляет собой C(=O); или

Y представляет собой -(CR⁹R^{9'})_n-NR¹⁰.

13. Соединение по любому из пп.11 или 12, где каждый R⁹ и каждый R^{9'} независимо представляет собой H, D, -CH₃, OH, -OCH₃, F или CF₃.

14. Соединение по любому из пп.11 или 12, отличающееся тем, что n=1, или отличающееся тем, что n=2, или отличающееся тем, что n=3.

15. Соединение по п.12, отличающееся тем, что m=1, или отличающееся тем, что m=2.

16. Соединение по любому из пп.1-15, где A представляет собой C-R³, где R³ представляет собой H или галоген, предпочтительно -F.

17. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-16 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

18. Способ ингибирования фермента аргининметилтрансферазы 5 (PRMT5), включающий приведение фермента PRMT5 в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп.1-16.

19. Способ лечения заболевания или нарушения, связанного с aberrантной активностью PRMT5, у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из пп.1-16.

20. Способ по п.19, отличающийся тем, что заболевание или нарушение, связанное с aberrантной активностью PRMT5, представляет собой рак груди, рак легких, рак поджелудочной железы, рак простаты, рак толстой кишки, рак яичников, рак матки, рак шейки матки, лейкоз, такой как острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, миелодисплазию, миелопролиферативные заболевания, острый миелогенный лейкоз (ОМЛ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), мастоцитоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), множественную миелому (ММ), миелодиспластический синдром (МДС), эпидермоидный рак, гемоглобинопатии, такие как b-талассемия и серповидноклеточная анемия (СКА), злокачественные опухоли с делетированным CDKN2A, 9P делетированные виды рака, МТАР делетированные виды рака, глиобластома, НМРЛ, рак головы и шеи, рак мочевого пузыря или гепатоцеллюлярную карциному.

21. Способ по п.19, где заболевание или нарушение, связанное с aberrантной активностью PRMT5, представляет собой аденоидно-кистозную карциному (АСС), первичную лимфому центральной нервной системы, рак фаллопиевых труб или неходжкинскую лимфому.

22. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлоризохроман-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол или его фармацевтически приемлемую соль.

23. Фармацевтическая композиция по п.17, где соединение представляет собой (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлоризохроман-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол или его фармацевтически приемлемую соль.

24. Способ по любому из пп.19, 20 или 21, где соединение представляет собой (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлоризохроман-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол или его фармацевтически приемлемую соль.

25. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой (2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-

пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-6-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол или его фармацевтически приемлемую соль.

26. Фармацевтическая композиция по п.17, где соединение представляет собой (2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-6-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол или его фармацевтически приемлемую соль.

27. Способ по любому из пп.19, 20 или 21, где соединение представляет собой (2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-6-хлор-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола или его фармацевтически приемлемую соль.

28. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой (2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-6-хлоризохроман-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол или его фармацевтически приемлемую соль.

29. Фармацевтическая композиция по п.17, где соединение представляет собой (2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-6-хлоризохроман-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол или его фармацевтически приемлемую соль.

30. Способ по любому из пп.19, 20 или 21, где соединение представляет собой (2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-6-хлоризохроман-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол или его фармацевтически приемлемую соль.

31. Соединение по п.11, где Y представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ или $-\text{CF}_2-$.

