

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202192382 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.01.18(22) Дата подачи заявки
2020.03.31

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5365 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ, НАЦЕЛЕННЫЕ НА PRMT5

(31) 62/828,282; 62/877,411; 62/946,649

(32) 2019.04.02; 2019.07.23; 2019.12.11

(33) US

(86) PCT/US2020/025966

(87) WO 2020/205867 2020.10.08

(71) Заявитель:
АЛИГОС ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

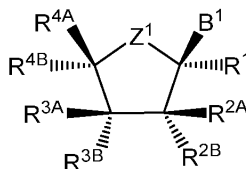
(72) Изобретатель:

Вандик Коэн, Рабоассан Пьерр
Жан-Мари Бернар, Деваль Жером,
Бейгельман Леонид, Макгоуэн Дэвид,
Дебинг Янник (US)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) В изобретении предложены соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соли, фармацевтические композиции, которые включают в себя описанное в изобретении соединение (включая фармацевтически приемлемые соли соединения, описанного в изобретении), и способы их синтеза. В изобретении также предложены способы лечения заболеваний и/или состояний с помощью соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.



A1

202192382

202192382

A1

СОЕДИНЕНИЯ, НАЦЕЛЕННЫЕ НА PRMT5

ВКЛЮЧЕНИЕ ПУТЕМ ССЫЛКИ НА ЛЮБЫЕ ПРИОРИТЕТНЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Все без исключения заявки, для которых определен иностранный или национальный приоритет, например, в перечне данных о заявке или запросе, которые поданы с настоящей заявкой, включены в настоящий документ путем ссылки согласно статье 37 Свода федеральных правил, параграф 1.57, и правилам 4.18 и 20.6, в том числе предварительная заявка на патент США № 62/828 282, поданная 2 апреля 2019 г., № 62/877,411, поданная 23 июля 2019 г., и № 62/946,649, поданная 11 декабря 2019 г.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Область техники

[0002] Настоящая заявка относится к областям химии, биохимии и медицины. В настоящем документе описаны соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтические композиции, которые включают в себя описанное в настоящем документе соединение (включая фармацевтически приемлемые соли соединения, описанного в настоящем документе), и способы их синтеза. В настоящем документе также описаны способы лечения заболеваний и/или состояний с помощью соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Описание

[0003] У млекопитающих имеется девять ферментов из семейства имеющих семь β-цепей протеин аргинин метилтрансфераз (PRMT), обозначенных PRMT1–9. Эти PRMT дополнительно делятся на три типа в зависимости от продуцируемых ими различных производных метиларгинина: PRMT типа I (PRMT1–4, 6 и 8) катализируют продукцию монометиларгинина (MMA) и асимметричного диметиларгинина (ADMA); PRMT типа II (PRMT5 и 9) катализируют продукцию MMA и симметричного диметиларгинина (SDMA); а ферменты III типа (PRMT7) катализируют только продукцию остатков MMA.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

[0005] Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к фармацевтической композиции, которая может содержать эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

[0006] Эти и другие варианты осуществления более подробно описаны ниже.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0007] PRMT5 представляет собой протеинаргининметилтрансферазу типа II, которая катализирует модификацию SDMA в гистонах и негистоновых субстратах, включая три субъединицы

комплекса выживаемости моторных нейронов (SMN) (SmB, SmD1 и SmD3). Эти белки являются важными компонентами механизма сплайсосом (см. Friesen et al., *Molecular and Cellular Biology* (2001) 21(24):8289-8300; Matera et al., *Nature Reviews Molecular Cell Biology* (2014) 14:108-121; и Meister et al., *Current Biology* (2001) 11(24):1990-1994), и уменьшение количества PRMT5 вызывает нарушение сплайсинга во взрослом гемопоэтическом компартменте (Bezzi et al., *Genes & Development* (2013) 27:1903-1916; Koh et al., *Nature* (2015) 523:96-100; и Liu et al., *J. Clin. Invest.* (2015) 125(9):3532-3544).

[0008] PRMT5 сверхэкспрессируется при различных видах рака у человека, включая несколько гематологических злокачественных опухолей, таких как лимфома и лейкоз (Yang et al., *Nature Reviews Cancer* (2013) 13:37-50 и Chung et al., *J. Biol. Chem.* (2013) 288(49):35534-35547), а также рак печени (Jiang et al., *Cancer Medicine* (2018) 7(3):869-882), рак легкого (Wei et al., *Cancer Science* (2012) 103(9): 1640-1650), рак молочной железы (Powers et al., *Cancer Research* (2011) 71(16):5579-5587) и колоректальный рак (Cho et al., *The EMBO Journal* (2012) 31:1785-1797). Повышенная экспрессия PRMT5 коррелирует со снижением общей выживаемости и повышением частоты рецидивов у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (HCC) (Jiang et al., *Cancer Medicine* (2018) 7(3):869-882). Нокдаун экспрессии PRMT5 с помощью кшПНК может предотвращать пролиферацию клеток и образование колоний HCC-клеток Huh-7 и SK-Hep1. В мышинной модели ксенотрансплантации HCC этот подход может приводить к регрессии опухоли.

[0009] Было показано, что ингибирование PRMT5 приводит к противоопухолевой активности при лимфомах (Chan-Penebre et al., *Nature Chemical Biology* (2015) 11:432-437), в моделях острого лейкоза с перестройкой MLL (Kaushik et al., *Leukemia* (2018) 32:499-509) и при нескольких других типах лейкоза *in vitro* (Tarighat et al., *Leukemia* (2016) 30:789-799). Кроме того, клетки, в которых отсутствует МТАР (критически важный фермент пути переработки метионина, который отсутствует при около 15% всех видов рака у человека) могут быть более чувствительными к уменьшению количества PRMT5, чем клетки МТАР дикого типа (Kryukov et al., *Science* (2016) 351(6278):1214-1218; Marjon et al., *Cell Report* (2016) 15(3):574-587; и Mavrikis et al., *Science* (2016) 351(6278):1208-1213). Низкомолекулярные ингибиторы PRMT5 продемонстрировали предпочтительное нарушение жизнеспособности клеток раковых клеточных линий с отсутствием МТАР по сравнению с изогенными аналогами, экспрессирующими МТАР, что делает PRMT5 потенциальной уязвимостью во множестве раковых линий.

Определения

[0010] Если не определено иное, все используемые в настоящем документе технические и научные термины имеют общепринятое значение, понятное среднему специалисту в данной области. Если не указано иное, все патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации, на которые даны ссылки в настоящем документе, полностью включены в настоящий документ путем ссылки. Если не указано иное, при наличии множества определений для термина, представленного в настоящем документе, предпочтение отдается определениям, приведенным в данном разделе.

[0011] Если указано, что группа «необязательно замещена», эта группа может быть незамещенной или замещенной одним или более из указанных заместителей. Аналогичным образом, если указано, что группа является «незамещенной или замещенной», если она замещена, заместитель (-и) может (могут) быть выбран (-ы) из одного или более указанных заместителей. Если заместители не указаны, это означает, что группа, указанная как «необязательно замещенная» или «замещенная», может быть замещена одной или более группами, которые индивидуально и независимо выбраны из дейтерия, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила, гетероарила, гетероциклила, арил(алкила), гетероарил(алкила), гетероциклил(алкила), гидроксид, алкоксид, ацил, циано, галогена, тиокарбонила, О-карбамила, N-карбамила, О-тиокарбамила, N-тиокарбамила, С-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, С-карбоксил, О-карбоксил, изотиоцианат, тиоцианат, изотиоцианат, нитро, азидо, силил, сульфенил, сульфинил, сульфонил, галогеналкил, галогеналкоксид, тригалогенметансульфонил, тригалогенметансульфонамид, амин, монозамещенной аминогруппы и дизамещенной аминогруппы.

[0012] При использовании в настоящем документе, термин «C_a–C_b», где «a» и «b» представляют собой целые числа, обозначает количество атомов углерода в алкильной, алкенильной или алкинильной группе или количество атомов углерода в кольце циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, гетероарильной или гетероциклильной группы. То есть алкил, алкенил, алкинил, кольцо циклоалкила, кольцо циклоалкенила, кольцо арила, кольцо гетероарила или кольцо гетероциклила могут содержать от «a» до «b» атомов углерода включительно. Таким образом, например, группа «C₁–C₄ алкил» относится ко всем алкильным группам, имеющим от 1 до 4 атомов углерода, т. е. CH₃–, CH₃CH₂–, CH₃CH₂CH₂–, (CH₃)₂CH–, CH₃CH₂CH₂CH₂–, CH₃CH₂CH(CH₃)– и (CH₃)₃C–. Если в отношении алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, гетероарильной или гетероциклильной группы не указаны значения «a» и «b», следует подразумевать широчайший диапазон, описанный в данных определениях.

[0013] При использовании в настоящем документе «алкил» относится к неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи, которая содержит полностью насыщенную (без двойных или тройных связей) углеводородную группу. Алкильная группа может иметь от 1 до 20 атомов углерода (при упоминании в настоящем документе числовой диапазон, такой как «от 1 до 20», относится к каждому целому числу в заданном диапазоне; например «от 1 до 20 атомов углерода» означает, что алкильная группа может состоять из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода и т. п., до 20 атомов углерода включительно, хотя настоящее определение также охватывает упоминание термина «алкил», в котором не задан числовой диапазон). Алкильная группа может также представлять собой алкил среднего размера, имеющий от 1 до 10 атомов углерода. Алкильная группа может также быть низшим алкилом, имеющим от 1 до 6 атомов углерода. Алкильная группа соединений может быть определена как «C₁–C₄ алкил» или с помощью подобных определений. Только в качестве примера, «C₁–C₄ алкил» указывает, что в алкильной цепи имеется от одного до четырех атомов углерода, т. е. алкильная цепь выбрана из метила, этила, пропила, изопропила, n-бутила, изо-бутила, втор-бутила и трет-бутила. Типичные алкильные

группы включают в себя, без ограничений, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, третичный бутил, пентил и гексил. Алкильная группа может быть замещенной или незамещенной.

[0014] При использовании в настоящем документе термин «алкенил» относится к алкильной группе, которая содержит одну или более двойных связей в неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи. Длина алкенила может варьироваться. Например, алкенил может представлять собой C_{2-4} алкенил, C_{2-6} алкенил или C_{2-8} алкенил. Примеры алкенильных групп включают алленильную, винилметильную и этенильную группы. Алкенильная группа может быть замещенной или незамещенной.

[0015] При использовании в настоящем документе термин «алкинил» относится к алкильной группе, которая содержит одну или более тройных связей в неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи. Длина алкинила может варьироваться. Например, алкинил может представлять собой C_{2-4} алкинил, C_{2-6} алкинил или C_{2-8} алкинил. Примеры алкинилов включают этинил и пропинил. Алкинильная группа может быть замещенной или незамещенной.

[0016] При использовании в настоящем документе термин «циклоалкил» относится к полностью насыщенным (без двойных или тройных связей) моно- или мультициклической углеводородной кольцевой системе. Если кольца состоят из двух и более колец, они могут быть объединены по типу слияния. Циклоалкильные группы могут содержать от 3 до 10 атомов в кольце (-ах), от 3 до 8 атомов в кольце (-ах) или от 3 до 6 атомов в кольце (-ах). Циклоалкильная группа может быть замещенной или незамещенной. Типичные алкильные группы включают в себя циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил, но ни в коей мере не ограничиваются ими.

[0017] При использовании в настоящем документе термин «циклоалкенил» относится к моно- или мультициклической углеводородной кольцевой системе, которая содержит одну или более двойных связей в по меньшей мере одном кольце; хотя при наличии более одной связи двойные связи не могут формировать полностью делокализованную π -электронную систему по всем кольцам (в ином случае группа будет «арилом», как определено в настоящем документе). Если кольца состоят из двух и более колец, они могут быть соединены посредством конденсации. Циклоалкенил может содержать от 3 до 10 атомов в кольце (-ах) или от 3 до 8 атомов в кольце (-ах). Циклоалкенильная группа может быть замещенной или незамещенной.

[0018] При использовании в настоящем документе термин «арил» относится к карбоциклической (все углероды) моноциклической или мультициклической ароматической кольцевой системе (включая конденсированные кольцевые системы, причем два карбоциклических кольца имеют общую химическую связь), которая имеет полностью делокализованную π -электронную систему по всем кольцам. Число атомов углерода в арильной группе может различаться. Например, арильная группа может представлять собой C_6-C_{14} арильную группу, C_6-C_{10} арильную группу или C_6 арильную группу. Примеры арильных групп включают в себя, без ограничений, бензол, нафталин и азулен. Арильная группа может быть замещенной или незамещенной.

[0019] При использовании в настоящем документе термин «гетероарил» относится к моноциклической, бициклической и трициклической ароматической кольцевой системе (кольцевой системе с полностью делокализованной π -электронной системой), которая содержит один или более гетероатомов (например, от 1 до 5 гетероатомов), т. е. к элементу, отличному от углерода, включая, без ограничений, азот, кислород и серу. Число атомов в кольце (-ах) гетероарильной группы может различаться. Например, гетероарильная группа может содержать от 4 до 14 атомов в кольце (-ах), от 5 до 10 атомов в кольце (-ах) или от 5 до 6 атомов в кольце (-ах). Более того, термин «гетероарил» включает в себя конденсированные кольцевые системы, в которых два кольца, таких как по меньшей мере одно арильное кольцо и по меньшей мере одно гетероарильное кольцо или по меньшей мере два гетероарильных кольца, имеют по меньшей мере одну общую химическую связь. Примеры гетероарильных колец включают в себя, без ограничений, фуран, фуразан, тиафен, бензотиафен, фталазин, пиррол, оксазол, бензоксазол, 1,2,3-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, тиазол, 1,2,3-тиадиазол, 1,2,4-тиадиазол, бензотиазол, имидазол, бензимидазол, индол, индазол, пиразол, бензопиразол, изоксазол, бензоизоксазол, изотиазол, триазол, бензотриазол, тиадиазол, тетразол, пиридин, пиридазин, пиримидин, пиразин, пурин, птеридин, хинолин, изохинолин, хиназолин, хиноксалин, циннолин и триазин. Гетероарильная группа может быть замещенной или незамещенной.

[0020] При использовании в настоящем документе термин «гетероциклил» относится к моноциклической, бициклической и трициклической кольцевой системе, в которой атомы углерода вместе с гетероатомами от 1 до 5 образуют указанную кольцевую систему. Гетероцикл может необязательно содержать одну или более ненасыщенных связей, которые, однако, расположены таким образом, что полностью делокализованная π -электронная система не распространяется на все кольца. Число атомов в кольце (-ах) гетероциклильной группы может различаться. Например, гетероциклильная группа может содержать от 4 до 14 атомов в кольце (-ах), от 5 до 10 атомов в кольце (-ах) или от 5 до 6 атомов в кольце (-ах). Гетероатом (-ы) представляет (-ют) собой элемент (-ы), отличный (-ые) от углерода, включая, без ограничений, кислород, серу и азот. Гетероцикл может дополнительно содержать одну или более карбонильную или тиокарбонильную функциональные группы, так что в образование входит оксо-системы и тио-системы, такие как лактамы, лактоны, циклические имиды, циклические тиоимиды и циклические карбаматы. Если кольца состоят из двух и более колец, они могут быть объединены по типу слияния. Кроме того, любые азоты в гетероциклиле могут быть кватернизированы. Гетероциклильные группы могут быть незамещенными или замещенными. Примеры таких гетероциклильных групп включают в себя, но не ограничиваются ими, 1,3-диоксин, 1,3-диоксан, 1,4-диоксан, 1,2-диоксолан, 1,3-диоксолан, 1,4-диоксолан, 1,3-оксатиан, 1,4-оксатиин, 1,3-оксатиолан, 1,3-дитиол, 1,3-дитиолан, 1,4-оксатиан, тетрагидро-1,4-тиазин, 2H-1,2-оксазин, малеимид, сукцинимид, барбитуровую кислоту, тиобарбитуровую кислоту, диоксопиперазин, гидантоин, дигидроурацил, триоксан, гексагидро-1,3,5-триазин, имидазолин, имидазолидин, изоксазолин, изоксазолидин, оксазолин, оксазолидин, оксазолидинон, тиазолин, тиазолидин, морфолин, оксиран, пиперидин *N*-оксид, пиперидин, пиперазин, пирролидин, пирролидон, пирролидинон, 4-пиперидон, пиразолин, пиразолидин, 2-оксопирролидин,

тетрагидропиран, 4Н-пиран, тетрагидротиопиран, тиоморфолин, сульфоксид тиоморфолина, сульфон тиоморфолина и их бензоконденсированные аналоги (например, бензимидазолидинон, тетрагидрохинолин и 3,4-метилendioксифенил).

[0021] При использовании в настоящем документе термины «арил(алкил)» относятся к арильной группе, присоединенной как заместитель посредством низшей алкиленовой группы. Низшая алкиленовая и арильная группа арил(алкила) могут быть замещенными или незамещенными. Примеры включают в себя, в том числе, бензил, 2-фенил(алкил), 3-фенил(алкил) и нафтил(алкил).

[0022] При использовании в настоящем документе термины «гетероарил(алкил)» относятся к гетероарильной группе, присоединенной как заместитель посредством низшей алкиленовой группы. Низшая алкиленовая и гетероарильная группа гетероарил(алкила) могут быть замещенными или незамещенными. Примеры включают в себя, без ограничений, 2-тиенил(алкил), 3-тиенил(алкил), фурил(алкил), тиенил(алкил), пирролил(алкил), пиридил(алкил), изоксазол(алкил), имидазол(алкил) и их бензоконденсированные аналоги.

[0023] «Гетероцикл(алкил)» относится к гетероциклической группе, присоединенной в качестве заместителя посредством низшей алкиленовой группы. Низшая алкиленовая группа и гетероцикл(алкила) могут быть замещенными или незамещенными. Примеры включают в себя, без ограничений, тетрагидро-2Н-пиран-4-ил(метил), пиперидин-4-ил(этил), пиперидин-4-ил(пропил), тетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил(метил) и 1,3-тиазинан-4-ил(метил).

[0024] «Низшие алкиленовые группы» представляют собой линейные $-CH_2-$ прикрепляющие группы, формирующие связи для присоединения молекулярных фрагментов посредством их терминальных атомов углерода. Примеры включают в себя, без ограничений, метилен ($-CH_2-$), этилен ($-CH_2CH_2-$), пропилен ($-CH_2CH_2CH_2-$) и бутилен ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$). Низшая алкиленовая группа может быть замещенной посредством замены одного или более атомов водорода низшей алкиленовой группы заместителем (-ями), перечисленным (-ыми) при определении термина «замещенные».

[0025] При использовании в настоящем документе термин «алкокси» относится к формуле $-OR$, где R представляет собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероцикл(алкил), гетероарил(алкил) или гетероцикл(алкил), как определено в настоящем документе. Не имеющий ограничительного характера перечень алкокси представляет собой метокси, этокси, н-пропокси, 1-метилэтокси (изопропокси), н-бутокси, изо-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, фенокси и бензокси. Алкокси может быть замещенным или незамещенным.

[0026] При использовании в настоящем документе термин «ацил» относится к водороду, алкилу, алкенилу, алкинилу, циклоалкилу, циклоалкенилу, арилу, гетероарилу, гетероциклилу, арил(алкилу), гетероарил(алкилу) или гетероцикл(алкилу), присоединенным в качестве заместителей посредством карбонильной группы. Примеры включают формил, ацетил, пропаноил, бензоил и акрил. Ацил может быть замещенным или незамещенным.

[0027] При использовании в настоящем документе термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, в которой один или более атомов водорода замещены галогеном (например, моногалогеналкил, дигалогеналкил и тригалогеналкил). Такие группы включают в себя, без ограничений, хлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, 1-хлор-2-фторметил и 2-фторизобутил. Галогеналкил может быть замещенным или незамещенным.

[0028] При использовании в настоящем документе термин «галогеналкокси» относится к алкокси-группе, в которой один или более атомов водорода замещены галогеном (например, моногалогеналкокси, дигалогеналкокси и тригалогеналкокси). Такие группы включают в себя, без ограничений, хлорметокси, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, 1-хлор-2-фторметокси и 2-фторизобутокси. Галогеналкокси может быть замещенным или незамещенным.

[0029] «Сульфенильная» группа относится к группе « $-SR$ », в которой R может представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). Сульфенил может быть замещенным или незамещенным.

[0030] «Сульфинильная» группа относится к группе « $-S(=O)-R$ », в которой R может быть таким же, как определено по отношению к сульфенилу. Сульфинил может быть замещенным или незамещенным.

[0031] «Сульфонильная» группа относится к группе « SO_2R », в которой R может быть таким же, как определено по отношению к сульфенилу. Сульфонил может быть замещенным или незамещенным.

[0032] «О-карбоксы» группа относится к группе « $RC(=O)O-$ », в которой R может представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил), как определено в настоящем документе. О-карбоксы может быть замещенным или незамещенным.

[0033] Термины «сложный эфир» и «С-карбоксы» относятся к группе « $-C(=O)OR$ », в которой R может быть таким же, как определено по отношению к О-карбоксы. Сложный эфир и С-карбоксы могут быть замещенными или незамещенными.

[0034] «Тиокарбонильная» группа относится к группе « $-C(=S)R$ », в которой R может быть таким же, как определено по отношению к О-карбоксы. Тиокарбонил может быть замещенным или незамещенным.

[0035] «Тригалогенметансульфонил» группа относится к группе X_3CSO_2- , где каждый X представляет собой галоген.

[0036] Термин «тригалогенметансульфонамидо» группа относится к группе « $X_3CS(O)_2N(R_A)-$ », где каждый X представляет собой галоген, и R_A представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил).

[0037] При использовании в настоящем документе термин «амино» относится к группе $-\text{NH}_2$.

[0038] При использовании в настоящем документе термин «гидрокси» относится к группе $-\text{OH}$.

[0039] «Диано» группа относится к группе $-\text{CN}$.

[0040] При использовании в настоящем документе термин «азидо» относится к группе $-\text{N}_3$.

[0041] «Изоцианато» группа относится к группе $-\text{NCO}$.

[0042] «Тиоцианато» группа относится к группе $-\text{CNS}$.

[0043] «Изотиоцианато» группа относится к группе $-\text{NCS}$.

[0044] «Меркапто» группа относится к группе $-\text{SH}$.

[0045] «Карбонил» группа относится к группе $\text{C}=\text{O}$.

[0046] «S-сульфонамидо» группа относится к группе « $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ », в которой R_A и R_B могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил(алкил), арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). S-сульфонамидо может быть замещенным или незамещенным.

[0047] «N-сульфонамидо» группа относится к группе « $\text{RSO}_2\text{N}(\text{R}_\text{A})-$ », в которой R и R_A могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). N-сульфонамидо может быть замещенным или незамещенным.

[0048] «O-карбамильная» группа относится к группе « $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ », в которой R_A и R_B могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). O-карбамил может быть замещенным или незамещенным.

[0049] «N-карбамильная» группа относится к группе « $\text{ROC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{A})-$ », в которой R и R_A могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). N-карбамил может быть замещенным или незамещенным.

[0050] «O-тиокарбамильная» группа относится к группе « $-\text{OC}(=\text{S})-\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ », в которой R_A и R_B могут представлять независимо собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). O-тиокарбамил может быть замещенным или незамещенным.

[0051] «N-тиокарбамильная» группа относится к группе « $\text{ROC}(=\text{S})\text{N}(\text{R}_\text{A})-$ », в которой R и R_A могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). N-тиокарбамил может быть замещенным или незамещенным.

[0052] «С-амидо» группа относится к группе « $-C(=O)N(R_A R_B)$ », в которой R_A и R_B могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). С-амидо может быть замещенным или незамещенным.

[0053] «N-амидо» группа относится к группе « $RC(=O)N(R_A)-$ », в которой R и R_A могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). N-амидо может быть замещенным или незамещенным.

[0054] При использовании в настоящем документе термин «атом галогена» или «галоген» означает любой из радиостабильных атомов колонки 7 периодической таблицы элементов, такой как фтор, хлор, бром и йод.

[0055] Там, где число заместителей не указано (например, галогеналкил), может присутствовать один или более заместителей. Например, «галогеналкил» может включать в себя один или более одинаковых или разных галогенов. В качестве другого примера « C_1-C_3 алкоксифенил» может включать одну или более одинаковых или разных алкоксигрупп, содержащих один, два или три атома.

[0056] При использовании в настоящем документе аббревиатуры названий любых защитных групп, аминокислот и других соединений приведены, если не указано иное, в соответствии с их стандартным использованием, общепризнанными аббревиатурами или требованиями комиссии Международного союза теоретической и прикладной химии по биохимической номенклатуре (см. Biochem. 11:942-944 (1972)).

[0057] Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли соединения, которая не вызывает значимого раздражения в организме, в который ее вводят, и не подавляет биологическое действие и свойства соединения. В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой соль присоединения кислоты соединения. Фармацевтические соли могут быть получены в результате реакции соединения с неорганическими кислотами, такими как галогенводородная кислота (например, хлористоводородная кислота или бромистоводородная кислота), серная кислота, азотная кислота и фосфорная кислота. Фармацевтические соли также могут быть получены в результате реакции соединения с органической кислотой, такой как алифатические или ароматические карбоновые или сульфоновые кислоты, например, с муравьиной, уксусной, янтарной, молочной, яблочной, винной, лимонной, аскорбиновой, никотиновой, метансульфоновой, этансульфоновой, п-толуолсульфоновой, салициловой или нафталинсульфоновой кислотой. Фармацевтические соли также могут быть получены в результате реакции соединения с основанием с образованием соли, такой как соль аммония, соль щелочного металла, например, натриевая соль или калиевая соль, соль щелочноземельного металла, например, кальциевая или магниевая соль, соль органических оснований, таких как дициклогексиламин, N-метил-D-глюкамин, трис(гидроксиметил)метиламин, C_1-C_7 алкиламин, циклогексиламин, триэтанолламин, этилендиамин, и солей аминокислот, таких как аргинин и лизин.

[0058] Использованные в настоящей заявке термины и фразы, а также их вариации, в особенности в прилагаемой формуле изобретения, если явным образом не указано иное, следует считать не ограничивающими, а не имеющими ограничительный характер. В качестве примеров вышеупомянутого термин «включающий» следует считать «включающим, без ограничений», «включающим, но не ограниченным» или т. п.; при использовании в настоящем документе термин «содержащий» представляет собой синоним терминов «включая», «включающий» или «характеризуется» и является включающим или не имеющим ограничительного характера, и не исключает дополнительные неуказанные элементы или стадии способа; термин «имеющий» следует интерпретировать как «имеющий по меньшей мере»; термин «включает» следует интерпретировать как «включает, без ограничений»; термин «пример» используют для предоставления примеров реализации элемента описания, но не исчерпывающего или ограничивающего их перечня. Кроме того, термин «содержащий» следует интерпретировать как синоним фраз «имеющий по меньшей мере» или «включающий по меньшей мере». В контексте соединения, композиции или устройства термин «содержащий» означает, что соединение, композиция или устройство включает по меньшей мере указанные признаки или компоненты, но может также включать дополнительные признаки или компоненты.

[0059] В отношении применения по существу любых вариантов множественного и/или единственного числа для терминов в настоящем документе специалисты в данной области могут изменять множественное число на единственное и/или единственное число на множественное в соответствии с требованиями контекста и/или сферой применения. В настоящем документе различные комбинации единственного/множественного числа для ясности могут быть указаны явным образом. Употребление единственного числа не исключает множественности.

[0060] Следует понимать, что в любом описанном в настоящем документе соединении, имеющем один или более хиральных центров, каждый центр может независимо иметь (R)-конфигурацию, или (S)-конфигурацию, или их смесь, если абсолютная стереохимия не указана явным образом. Следовательно, предложенные в настоящем документе соединения могут быть энантимерно чистыми, энантимерно обогащенными, могут представлять собой рацемическую смесь, могут быть диастереоизомерно чистыми, диастереоизомерно обогащенными или могут представлять собой стереоизомерическую смесь. Кроме того, следует понимать, что в любом описанном в настоящем документе соединении, имеющем одну или более двойных связей, создающих геометрические изомеры, которые могут быть обозначены как E или Z, каждая двойная связь может независимо представлять собой E или Z или их смесь. Аналогично следует понимать, что в любом описанном соединении также предполагается включение всех таутомерных форм.

[0061] Следует понимать, что при наличии незаполненных валентностей в описанных в настоящем документе соединениях эти валентности следует заполнять атомами водорода или его изотопами, например водородом-1 (протием) и водородом-2 (дейтерием).

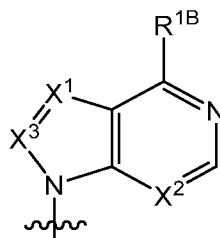
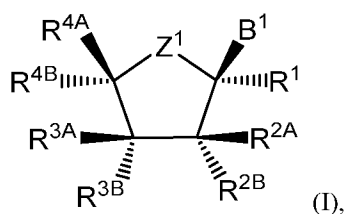
[0062] Следует понимать, что соединения, описанные в настоящем документе, могут быть изотопно-мечеными. Замещение изотопами, такими как дейтерий, может обеспечивать определенные

преимущества при лечении благодаря большей метаболической стабильности, такие как, например, большой период полужизни *in vivo* или потребность в меньшей дозе. Каждый химический элемент, представленный в структуре соединения, может включать любой изотоп указанного элемента. Например, в структуре соединения может быть явно описан атом водорода или его присутствие в структуре соединения может подразумеваться. В любом месте соединения, в котором может присутствовать атом водорода, атом водорода может представлять собой любой изотоп водорода, включая, без ограничений, водород-1 (протий) и водород-2 (дейтерий). Следовательно, в настоящем документе ссылка на соединение охватывает все потенциальные изотопные формы, если из контекста явным образом не следует иное.

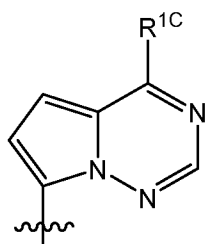
[0063] Если предложен диапазон значений, следует понимать, что в варианты осуществления включены верхний и нижний пределы, а также любое промежуточное значение между верхним и нижним пределами.

Соединения

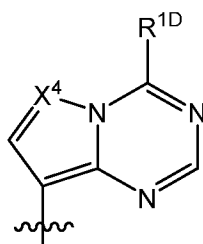
[0064] Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли:



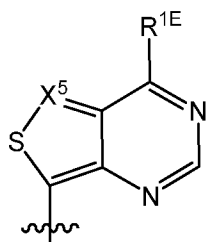
где: B¹ может быть необязательно замещенным , необязательно замещенным



, необязательно замещенным



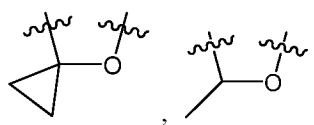
или необязательно замещенным

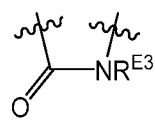


, причем X¹ может представлять собой N (азот) или CR^{C1}; X² может представлять собой N (азот) или CR^{C2}; X³ может представлять собой N (азот) или CR^{C3}; X⁴ может представлять собой N (азот)

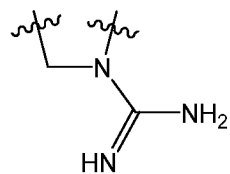
или CR^{C4} ; X^5 может представлять собой N (азот) или CR^{C5} ; и R^{C1} , R^{C2} , R^{C3} , R^{C4} и R^{C5} могут независимо представлять собой водород или галоген; R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} и R^{1E} могут независимо представлять собой водород, галоген, гидроксильную группу, незамещенный C_{1-4} алкил, незамещенный C_{2-4} алкенил, незамещенный C_3-C_6 циклоалкил, незамещенный C_{1-4} алкокси или $NR^{A1}R^{A2}$; и R^{A1} и R^{A2} могут быть независимо выбраны из водорода, гидроксильной группы, незамещенного C_{1-4} алкила, незамещенного C_{1-4} алкокси и $-C(=O)R^{C6}$, где R^{C6} может представлять собой водород, незамещенный C_{1-4} алкил или незамещенный C_{3-4} моноциклический циклоалкил; R^1 может представлять собой водород или незамещенный C_{1-4} алкил; R^{2A} может представлять собой водород или незамещенный C_{1-4} алкил; R^{2B} может представлять собой галоген, OH, $-O-C(=O)-C_{1-4}$ алкил или $-O-C(=O)-CH(R^{1'})-NH_2$, где $R^{1'}$ может представлять собой H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$ или $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$; R^{3A} может представлять собой водород, незамещенный или замещенный C_{1-4} алкил, незамещенный или замещенный C_{2-4} алкенил или незамещенный или замещенный C_{2-4} алкинил, причем если C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил являются замещенными, то каждый из них может быть независимо замещен 1 или более атомами фтора; R^{3B} может представлять собой галоген, OH, $-O-C(=O)-C_{1-4}$ алкил или $-O-C(=O)-CH(R^{1''})-NH_2$, где $R^{1''}$ представляет собой H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$ или $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$; R^{4A} может представлять собой $-(CR^{D1}R^{E1})(CR^{D2}R^{E2})_p-R^{F1}$, $-(CR^{G1}R^{H1})-O-R^{J1}$, $-O-(CR^{K1}R^{L1})-R^{M1}$ или $-(CR^{N1}R^{O1})_p-R^{P1}$; причем R^{D1} , R^{E1} , R^{D2} и R^{E2} могут быть независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксильной группы или незамещенного C_{1-3} алкила; p может составлять 0 или 1; а R^{F1} может представлять собой незамещенный или замещенный арил, незамещенный или замещенный гетероарил или незамещенный или замещенный гетероцикл, или R^{D1} и R^{E1} , взятые вместе с углеродом, к которому присоединены R^{D1} и R^{E1} , могут образовывать незамещенное циклопропильное кольцо; и R^{D2} и R^{E2} могут быть независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксильной группы или незамещенного C_{1-3} алкила; p может составлять 1; а R^{F1} может представлять собой незамещенный или замещенный арил, незамещенный или замещенный гетероарил или незамещенный или замещенный гетероцикл; или R^{D1} и R^{E2} могут быть независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксильной группы или незамещенного C_{1-3} алкила; R^{E1} и R^{D2} , взятые вместе с углеродом, к которому присоединены R^{E1} и R^{D2} , могут образовывать незамещенное циклопропильное кольцо; p может составлять 1; а R^{F1} может представлять собой незамещенный или замещенный арил, незамещенный или замещенный гетероарил или незамещенный или замещенный гетероцикл; или R^{D1} и R^{E2} могут быть независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксильной группы или незамещенного C_{1-3} алкила; R^{E1} и R^{D2} вместе образуют двойную связь; p может составлять 1; а R^{F1} может представлять собой незамещенный или замещенный арил, незамещенный или замещенный гетероарил или незамещенный или замещенный гетероцикл; R^{G1} , R^{H1} , R^{K1} , R^{L1} , R^{N1} и R^{O1} могут быть независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксильной группы и незамещенного C_{1-3} алкила; R^{J1} и R^{M1} могут независимо представлять собой незамещенный или замещенный арил, незамещенный или замещенный гетероарил или незамещенный или замещенный гетероцикл; R^{P1} может представлять собой незамещенный или замещенный гетероарил; и p может составлять 3 или 4. R^{4B} может представлять собой галоген, циано, азидо, $-C(=O)NH_2$, незамещенный или замещенный C_{1-4} алкил, незамещенный или замещенный C_{2-4} алкенил, незамещенный или замещенный C_{2-4} алкинил или

незамещенный или замещенный C₃–C₄ циклоалкил, причем если C_{1–4} алкил является замещенным, C_{1–4} алкил может быть замещен 1 или более заместителями, независимо выбранными из галогена, OH и циано, и при этом если C_{2–4} алкенил является замещенным, C_{2–4} алкенил может быть независимо замещен 1 или более галогенами; Z¹ может представлять собой CR^{5A}R^{5B}, O (кислород), S (серу) или N(незамещенный C_{1–4} алкил); R^{5A} и R^{5B} могут независимо представлять собой водород, галоген, циано или незамещенный или замещенный C_{1–4} алкил, причем если C_{1–4} алкил является замещенным, C_{1–4} алкил может быть замещен 1 или более заместителями, независимо выбранными из фтора и гидрокси; или R^{5A} и R^{5B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^{5A} и R^{5B}, могут формировать двойную связь, необязательно замещенную одним или двумя галогенами, R^{5A} и R^{5B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^{5A} и R^{5B}, могут образовывать незамещенный циклопропил, или R^{5A} и R^{5B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^{5A} и R^{5B}, могут образовывать незамещенный или замещенный оксетан, причем если оксетан является замещенным, оксетан может быть замещен независимо 1 или 2 галогенами; или R^{2A} и R^{2B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^{2A} и R^{2B}, могут образовывать 3-, 4-или 5-членный моноциклический циклоалкил или 3-, 4-или 5-членный моноциклический гетероцикл; или R^{3A} и R^{3B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^{3A} и R^{3B}, могут образовывать 3-, 4-или 5-членный моноциклический циклоалкил или 3-, 4-или 5-членный моноциклический гетероцикл; или R^{4B} и R^{3B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^{4B} и R^{3B}, могут образовывать незамещенный оксетан; или R^{4B} и R^{5B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^{4B} и R^{5B}, могут образовывать незамещенный циклопропил; или R¹ и R^{5B} вместе с углеродом, к которому присоединены R¹ и R^{5B}, могут образовывать незамещенный циклопропил; или если Z¹ представляет собой O, то R^{2B} и R^{4B} могут быть присоединены

посредством $-(CH_2)_y-O-$, где y может представлять собой 1 или 2, 

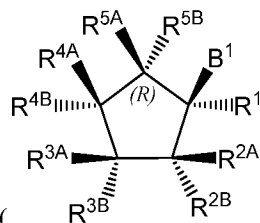


, где NR^{E3} может представлять собой R^{E3}, водород или незамещенный C_{1–7} алкил или

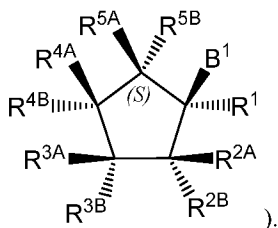


[0065] 5-членное кольцо формулы (I) может представлять собой карбоцикл или гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления 5-членное кольцо формулы (I) может представлять собой карбоцикл, если Z¹ представляет собой CR^{5A}R^{5B}. В R^{5A} и R^{5B} могут присутствовать различные заместители. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{5A} и R^{5B} может представлять собой водород, так что Z¹ представляет собой CH₂. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{5A} и R^{5B} может представлять собой галоген, например F. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{5A} и R^{5B} может представлять собой галоген. Когда каждый из R^{5A} и R^{5B} представляет собой

галоген, галогены могут быть одинаковыми или разными. Примером R^{5A} и R^{5B} , каждый из которых представляет собой галоген, является CF_2 . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{5A} и R^{5B} может представлять собой циано. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{5A} и R^{5B} может представлять собой незамещенный C_{1-4} алкил. Примеры незамещенных C_{1-4} алкилов включают в себя метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил и трет-бутил. В некоторых вариантах осуществления один из R^{5A} и R^{5B} может представлять собой незамещенный C_{1-4} алкил (такой как алкилы, описанные в настоящем документе); а другой из R^{5A} и R^{5B} может представлять собой водород. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{5A} и R^{5B} может представлять собой замещенный C_{1-4} алкил (такой как C_{1-4} алкилы, описанные в настоящем документе), замещенный 1 или более заместителями, независимо выбранными из фтора и гидроксигруппы. Специалистам в данной области件но, что если Z^1 представляет собой $CR^{5A}R^{5B}$, то углерод, к которому присоединены R^{5A} и R^{5B} , может быть стереоцентром. В некоторых вариантах осуществления углерод, к которому присоединены R^{5A} и



R^{5B} , может находиться в R-конфигурации (). В других вариантах осуществления углерод, к которому присоединены R^{5A} и R^{5B} , может находиться в S-конфигурации (

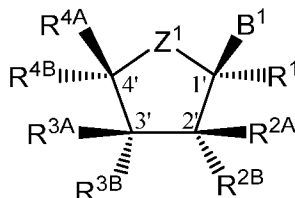


[0066] В некоторых вариантах осуществления Z^1 может представлять собой $CR^{5A}R^{5B}$, где R^{5A} и R^{5B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^{5A} и R^{5B} , образуют двойную связь, необязательно замещенную одним или двумя галогенами. Например, Z^1 может представлять собой $C=CH_2$, $C=CCl_2$ или $C=CF_2$. В других вариантах осуществления, когда Z^1 представляет собой $CR^{5A}R^{5B}$, R^{5A} и R^{5B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^{5A} и R^{5B} , образуют незамещенный циклопропил. В других вариантах осуществления, когда Z^1 представляет собой $CR^{5A}R^{5B}$, R^{5A} и R^{5B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^{5A} и R^{5B} , образуют незамещенный или замещенный оксетан, причем если оксетан замещен, оксетан независимо замещен 1 или 2 галогенами (например, фтором или хлором). Если R^{5A} и R^{5B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^{5A} и R^{5B} , образуют незамещенный циклопропил или незамещенный или замещенный оксетан, то 5-членное кольцо формулы (I) и незамещенный циклопропил или незамещенный или замещенный оксетан соединяются спиро-способом.

[0067] Как описано в настоящем документе, 5-членное кольцо формулы (I) может представлять собой гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления Z^1 может представлять собой

S (серу). В других вариантах осуществления Z^1 может представлять собой N(незамещенный C_{1-4} алкил). Примеры C_{1-4} алкилов описаны в настоящем документе, например метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил и трет-бутил.

[0068] В 2'-положении 5-членного кольца формулы (I) могут присутствовать различные заместители. Ниже приведены позиции 5-членного кольца, упоминаемые в настоящем документе:



В некоторых вариантах осуществления R^{2A} может представлять собой водород. В других вариантах осуществления R^{2A} может представлять собой незамещенный C_{1-4} алкил. Подходящие примеры C_{1-4} алкилов представлены в настоящем документе и включают в себя метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, изобутил и трет-бутил. В некоторых вариантах осуществления R^{2B} может представлять собой OH. В других вариантах осуществления R^{2B} может представлять собой $-O-C(=O)-C_{1-4}$ алкил, например $-O-C(=O)-CH_3$, $-O-C(=O)-CH_2CH_3$, $-O-C(=O)-CH_2CH_2CH_3$, $-O-C(=O)-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-O-C(=O)-CH(CH_3)_2$ и $-O-C(=O)-C(CH_3)_3$. В других вариантах осуществления R^{2B} может представлять собой альфа-аминокислоту, присоединенную через ее карбоксильную группу. Альфа-аминокислоты известны специалистам в данной области и включают в себя, без ограничений, аланин, аспарагин, аспартат, цистеин, глутамат, глутамин, глицин, пролин, серин, тирозин, аргинин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, треонин, триптофан и валин. В еще одних вариантах осуществления R^{2B} может представлять собой $-O-C(=O)-CH(R^{1'})-NH_2$, где $R^{1'}$ может представлять собой H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$ или $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{2A} может представлять собой галоген. Примеры галогенов включают в себя F, Cl, Br и I. В еще одних вариантах осуществления R^{2A} и R^{2B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^{2A} и R^{2B} , образуют 3-, 4- или 5-членный моноциклический циклоалкил или 3-, 4- или 5-членный моноциклический гетероцикл. 3-, 4- или 5-членные моноциклические гетероциклы, образованные из R^{2A} и R^{2B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^{2A} и R^{2B} , включают в себя, без ограничений, оксетан и тиетан. Как описано в настоящем документе, R^{2B} может представлять собой $-O-C(=O)-C_{1-4}$ алкил, альфа-аминокислоту, присоединенную посредством своей карбоксильной группы, или $-O-C(=O)-CH(R^{1''})-NH_2$, и специалистам в данной области понятно, что если R^{2B} представляет собой один из вышеупомянутых заместителей, то это соединение формулы (I) можно рассматривать как пролекарство соответствующего соединения формулы (I), где R^{2B} представляет собой OH. В некоторых вариантах осуществления R^{2B} может представлять собой галоген, $-O-C(=O)-C_{1-4}$ алкил или $-O-C(=O)-CH(R^{1'})-NH_2$ и/или R^{3B} может представлять собой галоген, $-O-C(=O)-C_{1-4}$ алкил или $-O-C(=O)-CH(R^{1''})-NH_2$.

[0069] В 3'-положении 5-членного кольца формулы (I) также могут присутствовать различные заместители. В некоторых вариантах осуществления R^{3A} может представлять собой водород.

В других вариантах осуществления R^{3A} может представлять собой незамещенный C_{1-4} алкил, например метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил и трет-бутил. В других вариантах осуществления R^{3A} может представлять собой замещенный C_{1-4} алкил (такой как алкилы, описанные в настоящем документе), замещенный 1 или более атомами фтора. В некоторых вариантах осуществления R^{3A} может представлять собой незамещенный C_{2-4} алкенил. В других вариантах осуществления R^{3A} может представлять собой замещенный C_{2-4} алкенил, замещенный 1 или более атомами фтора. В других вариантах осуществления R^{3A} может представлять собой незамещенный C_{2-4} алкинил. В еще одних вариантах осуществления R^{3A} может представлять собой замещенный C_{2-4} алкинил, замещенный 1 или более атомами фтора.

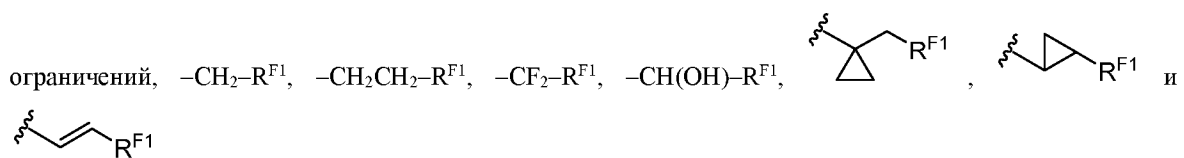
[0070] В 3'-положении 5-членного кольца формулы (I) могут присутствовать дополнительные группы. В некоторых вариантах осуществления R^{3B} может представлять собой OH. В других вариантах осуществления R^{3B} может представлять собой $-O-C(=O)-C_{1-4}$ алкил. Примеры C_{1-4} алкилов описаны в настоящем документе. В других вариантах осуществления R^{3B} может представлять собой альфа-аминокислоту, присоединенную через ее карбоксильную группу. Несколько альфа-аминокислот известно специалистам в данной области и описано в настоящем документе. В еще одних вариантах осуществления R^{3B} может представлять собой $-O-C(=O)-CH(R^{1''})-NH_2$, где $R^{1''}$ может представлять собой H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$ или $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{3B} может представлять собой галоген. Например, R^{3B} может представлять собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R^{3A} и R^{3B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^{3A} и R^{3B} , образуют 3-, 4- или 5-членный моноциклический циклоалкил или 3-, 4- или 5-членный моноциклический гетероцикл. Если R^{3B} представляет собой $-O-C(=O)-C_{1-4}$ алкил, альфа-аминокислоту, присоединенную посредством своей карбоксильной группы, или $-O-C(=O)-CH(R^{1''})-NH_2$, соединение формулы (I) можно считать пролекарством соответствующего соединения формулы (I), где R^{3B} представляет собой OH. Например, если каждый из R^{2B} и R^{3B} представляет собой $-O-C(=O)-C_{1-4}$ алкил, то соединение формулы (I) можно рассматривать как пролекарство соединения формулы (I), где каждый из R^{2B} и R^{3B} представляет собой $-OH$. Примером такого типа пролекарства является соединение 26, причем соединения 26 считается пролекарством соединения 12. Структура соединений 12 и 26 представлена в настоящем документе.

[0071] Как и в случае с другими положениями в 5-членном кольце, заместители, присутствующие в 4'-положении, могут варьироваться. В некоторых вариантах осуществления R^{4A} может представлять собой $-(CR^{D1}R^{E1})(CR^{D2}R^{E2})_n-R^{F1}$. Кроме этого, заместители для R^{D1} , R^{E1} , R^{D2} и R^{E2} также могут варьироваться. В некоторых вариантах осуществления n может составлять 0. В других вариантах осуществления n может составлять 1. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{D1} , R^{E1} , R^{D2} и R^{E2} может представлять собой водород, так что $-(CR^{D1}R^{E1})(CR^{D2}R^{E2})_n-R^{F1}$ может представлять собой $-CH_2-R^{F1}$ или $-CH_2CH_2-R^{F1}$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{D1} и R^{E1} может представлять собой водород; а другой из R^{D1} и R^{E1} может представлять собой отличную от водорода функциональную группу, описанную в настоящем документе. В некоторых вариантах

осуществления один из R^{D1} и R^{E1} может представлять собой водород; а другой из R^{D1} и R^{E1} может представлять собой галоген, или один из R^{D1} и R^{E1} может представлять собой водород; другой из R^{D1} и R^{E1} может представлять собой гидроксигруппу; и один из R^{D1} и R^{E1} может представлять собой водород; другой из R^{D1} и R^{E1} может представлять собой незамещенный C_{1-3} алкил. В других вариантах осуществления каждый из R^{D1} и R^{E1} может представлять собой галоген, например фтор. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{D2} и R^{E2} может представлять собой водород; а другой из R^{D2} и R^{E2} может представлять собой отличную от водорода функциональную группу, описанную в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления один из R^{D2} и R^{E2} может представлять собой водород; а другой из R^{D2} и R^{E2} может представлять собой галоген, или один из R^{D2} и R^{E2} может представлять собой водород; другой из R^{D2} и R^{E2} может представлять собой гидроксигруппу; и один из R^{D2} и R^{E2} может представлять собой водород; другой из R^{D2} и R^{E2} может представлять собой незамещенный C_{1-3} алкил. В других вариантах осуществления каждый из R^{D2} и R^{E2} может представлять собой галоген, например фтор.

[0072] Как описано в настоящем документе, заместители R^{D1} , R^{E1} , R^{D2} и R^{E2} могут варьироваться. В некоторых вариантах осуществления R^{4A} может представлять собой $-(CR^{D1}R^{E1})(CR^{D2}R^{E2})_n-R^{F1}$, причем два из R^{D1} , R^{E1} , R^{D2} и R^{E2} могут быть соединены с образованием незамещенного циклопропила или двойной связи. Примеры случаев, когда два из R^{D1} , R^{E1} , R^{D2} и R^{E2} , взятые вместе, могут образовывать незамещенный циклопропил, включают в себя варианты осуществления, описанные в данном разделе. В некоторых вариантах осуществления R^{D1} и R^{E1} взятые вместе с углеродом, к которому присоединены R^{D1} и R^{E1} , могут образовывать незамещенное циклопропильное кольцо; и R^{D2} и R^{E2} могут быть независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксигруппы или незамещенного C_{1-3} алкила; и R^{F1} может представлять собой незамещенный или замещенный арил, незамещенный или замещенный гетероарил или незамещенный или замещенный гетероцикл. В других вариантах осуществления R^{D1} и R^{E2} могут быть независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксигруппы и незамещенного C_{1-3} алкила; R^{E1} и R^{D2} , взятые вместе с углеродом, к которому присоединены R^{E1} и R^{D2} , могут образовывать незамещенное циклопропильное кольцо; и R^{F1} может представлять собой незамещенный или замещенный арил, незамещенный или замещенный гетероарил или незамещенный или замещенный гетероцикл.

[0073] В некоторых вариантах осуществления R^{D1} и R^{E2} могут быть независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксигруппы и незамещенного C_{1-3} алкила; R^{E1} и R^{D2} вместе образуют двойную связь; и R^{F1} может представлять собой незамещенный или замещенный арил, незамещенный или замещенный гетероарил или незамещенный или замещенный гетероцикл. Примеры R^{4A} включают в себя, без



[0074] Как описано в настоящем документе, R^{F1} может представлять собой различные кольцевые структуры. В некоторых вариантах осуществления R^{F1} может представлять собой незамещенный арил. В других вариантах осуществления R^{F1} может представлять собой замещенный арил.

Если арил является моноциклическим, R^{F1} может представлять собой незамещенный или замещенный фенил. Мультициклические арильные группы также могут присутствовать в R^{F1} , например нафтил и антраценил. В некоторых вариантах осуществления R^{F1} может представлять собой незамещенный гетероарил. В других вариантах осуществления R^{F1} может представлять собой замещенный гетероарил. Гетероарил для R^{F1} также может быть моноциклическим (например, 5- или 6-членным моноциклическим) или мультициклическим (например, бициклическим). В других вариантах осуществления R^{F1} может представлять собой 9- или 10-членный бициклический гетероарил. Примеры подходящих гетероариллов для R^{F1} включают хинолинил и имидазо[1,2-а]пиридилил. В других вариантах осуществления R^{F1} может представлять собой незамещенный гетероцикл. В еще одних вариантах осуществления R^{F1} может представлять собой замещенный гетероцикл. Гетероциклы для R^{F1} могут быть моноциклическими или мультициклическими. Например, R^{F1} может представлять собой бициклический гетероцикл, такой как 9- или 10-членный бициклический гетероцикл. Примеры дополнительных групп R^{F1} включают в себя хиназолин, хиназолин-4-он, хиноксалин, изохинолин, циннолин, нафтиридин, бензимидазол и бензотиазол.

[0075] В других вариантах осуществления R^{4A} может представлять собой $-(CR^{G1}R^{H1})-O-R^{J1}$. Как описано в настоящем документе, R^{G1} и R^{H1} могут независимо представлять собой водород, галоген или гидроксильную группу. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{G1} и R^{H1} может представлять собой водород, так что R^{4A} может представлять собой $-CH_2-O-R^{J1}$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{G1} и R^{H1} может представлять собой галоген, такой как фтор; и другой из R^{G1} и R^{H1} может представлять собой водород. В других вариантах осуществления каждый из R^{G1} и R^{H1} может представлять собой галоген. Примером случая, когда каждый из R^{G1} и R^{H1} представляет собой галоген, является $-CF_2-O-R^{J1}$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{G1} и R^{H1} может представлять собой гидроксильную группу. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{G1} и R^{H1} может представлять собой водород. Когда по меньшей мере один из R^{G1} и R^{H1} может представлять собой водород, $-(CR^{G1}R^{H1})-O-R^{J1}$ может представлять собой $-CH(CH_3)-O-R^{J1}$.

[0076] Как и в случае с R^{F1} , R^{J1} может представлять собой различные циклические функциональные группы. В некоторых вариантах осуществления R^{J1} может представлять собой незамещенный арил, такой как незамещенный фенил или незамещенный нафтил. В некоторых вариантах осуществления R^{J1} может представлять собой замещенный арил, например замещенный фенил или замещенный нафтил. В некоторых вариантах осуществления R^{J1} представляет собой незамещенный гетероарил. В других вариантах осуществления R^{J1} представляет собой замещенный гетероарил. В других вариантах осуществления R^{J1} представляет собой незамещенный гетероцикл. В еще одних вариантах осуществления R^{J1} представляет собой замещенный гетероцикл. Гетероарил и гетероцикл для R^{J1} могут быть моноциклическими или бициклическими, например R^{J1} может представлять собой 5-членный моноциклический гетероарил, 6-членный моноциклический гетероарил, 9-членный бициклический гетероарил, 10-членный бициклический гетероарил, 5-членный моноциклический гетероцикл, 6-членный моноциклический гетероцикл, 9-членный бициклический гетероцикл или 10-членный

бициклический гетероцикл. Примеры циклических функциональных групп, которые могут представлять собой R^{J1} , включают в себя, без ограничений, хинолинил, имидазо[1,2-а]пиридирил, хиназолин, хиназолин-4-он, хиноксалин, изохинолин, циннолин, нафтиридин, бензимидазол и бензотиазол.

[0077] В других вариантах осуществления R^{4A} может представлять собой $-O-(CR^{K1}R^{L1})-R^{M1}$. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{K1} и R^{L1} может представлять собой водород, так что R^{4A} может представлять собой $-O-CH_2-R^{M1}$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{K1} и R^{L1} может представлять собой галоген, такой как фтор; и другой из R^{K1} и R^{L1} может представлять собой водород. В других вариантах осуществления каждый из R^{K1} и R^{H1} может представлять собой галоген, например $-O-CF_2-R^{M1}$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{K1} и R^{L1} может представлять собой гидроксильную группу. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{K1} и R^{J1} может представлять собой водород. Если по меньшей мере один из R^{K1} и R^{L1} может представлять собой водород, $-O-(CR^{K1}R^{L1})-R^{M1}$ может представлять собой $-O-CH(CH_3)-R^{M1}$.

[0078] В некоторых вариантах осуществления R^{M1} может представлять собой незамещенный арил, такой как незамещенный фенил или незамещенный нафтил. В некоторых вариантах осуществления R^{M1} может представлять собой замещенный арил, например замещенный фенил или замещенный нафтил. В некоторых вариантах осуществления R^{M1} представляет собой незамещенный гетероарил. В других вариантах осуществления R^{M1} представляет собой замещенный гетероарил. Гетероарил может представлять собой моноциклический гетероарил (такой как 5- или 6-членный моноциклический гетероарил) или бициклический гетероарил (такой как 9- или 10-членный бициклический гетероарил). В других вариантах осуществления R^{M1} представляет собой незамещенный гетероцикл. В еще одних вариантах осуществления R^{M1} представляет собой замещенный гетероцикл. Как и в случае с гетероарилом, гетероцикл может представлять собой моноциклический гетероцикл (такой как 5- или 6-членный моноциклический гетероцикл) или бициклический гетероцикл (такой как 9- или 10-членный бициклический гетероцикл). Примеры группы R^{M1} включают в себя, без ограничений, хинолинил, имидазо[1,2-а]пиридирил, хиназолин, хиназолин-4-он, хиноксалин, изохинолин, циннолин, нафтиридин, бензимидазол и бензотиазол.

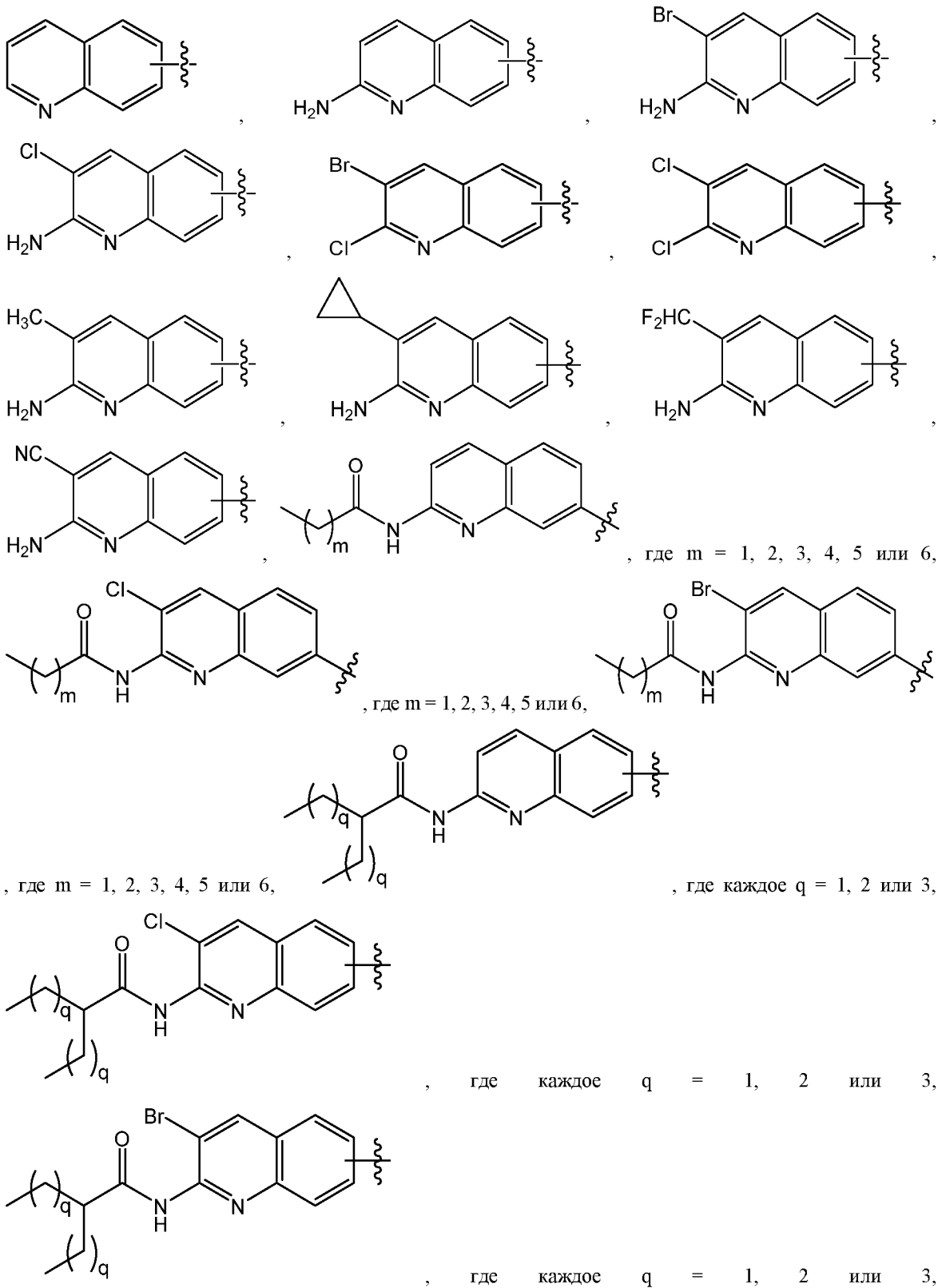
[0079] В некоторых вариантах осуществления R^{4A} может представлять собой $-(CR^{N1}R^{O1})_p-R^{P1}$. Как описано в настоящем документе, в некоторых вариантах осуществления p может составлять 3. В других вариантах осуществления p может составлять 4. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{N1} и каждый R^{O1} может представлять собой водород. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N1} и/или по меньшей мере один R^{O1} может представлять собой галоген, такой как фтор; а оставшиеся группы R^{N1} и R^{O1} могут представлять собой водород. В других вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N1} и/или по меньшей мере один R^{O1} может представлять собой гидроксильную группу; а оставшиеся группы R^{N1} и R^{O1} могут представлять собой водород. В других вариантах осуществления по меньшей мере один R^{N1} и/или по меньшей мере один R^{O1} может представлять собой незамещенный C_{1-3} алкил; а оставшиеся группы R^{N1} и R^{O1} могут представлять собой водород. Как описано в настоящем

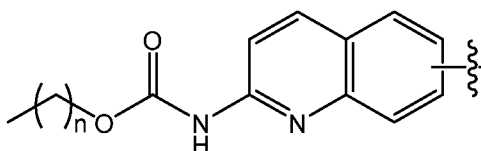
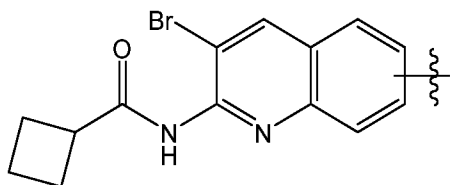
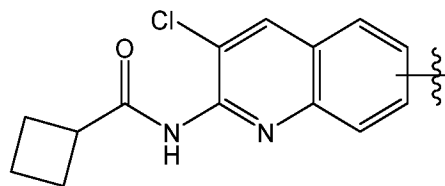
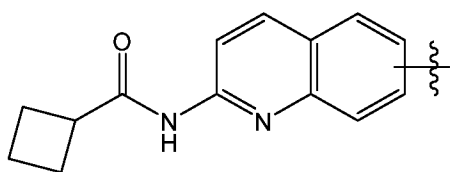
документе, R^{P1} может представлять собой незамещенный или замещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^{P1} может представлять собой незамещенный гетероарил. В других вариантах осуществления R^{P1} может представлять собой незамещенный гетероарил. Гетероарил для R^{P1} может представлять собой моноциклический бициклического гетероарила. В некоторых вариантах осуществления R^{P1} может представлять собой незамещенный моноциклический гетероарил, такой как азотсодержащий незамещенный моноциклический гетероарил. В других вариантах осуществления R^{P1} может представлять собой замещенный моноциклический гетероарил, например азотсодержащий замещенный моноциклический гетероарил.

[0080] Если R^{F1} , R^{J1} , R^{M1} и R^{P1} являются замещенными, они могут быть замещены 1, 2, 3 или более чем 3 различными группами. При наличии более чем одной группы, одна или более групп могут быть одинаковыми. Если группы R^{F1} , R^{J1} , R^{M1} и R^{P1} являются замещенными, они могут отличаться друг от друга. Примеры групп, которые могут присутствовать в замещенных R^{F1} , R^{J1} и/или R^{M1} , включают в себя, без ограничений, галоген (например, F, Cl и Br), циано, незамещенный C_{1-4} алкил, незамещенный C_{1-4} галогеналкил (такой как CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2Cl , $CHCl_2$ и Cl_3), незамещенный моноциклический C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный C-карбоксы, необязательно замещенный N-амидо, амина, монозамещенный амин, дизамещенный амин, $-NH-C(=O)-$ незамещенный C_{1-8} алкил, $-NH-C(=O)-O-$ незамещенный C_{1-8} алкил, $-NH-C(=O)-O-$ незамещенный C_{3-6} циклоалкил и $-NH-C(=O)-O-$ незамещенный C_{3-6} циклоалкил. Дополнительные примеры, которые могут присутствовать в замещенном R^{F1} , R^{J1} , R^{M1} и/или R^{P1} , включают в себя, без ограничений, незамещенный C_{1-4} алкокси, незамещенный или замещенный фенил и незамещенный или замещенный моноциклический гетероарил (такой как незамещенный или замещенный 5- или 6-членный гетероарил). Пролекарства соединений формулы (I) могут быть получены путем замены R^{F1} , R^{J1} , R^{M1} и/или R^{P1} подходящей группой. В качестве примера, когда R^{F1} , R^{J1} , R^{M1} и/или R^{P1} замещены $-NH-C(=O)-$ незамещенным C_{1-8} алкилом, $-NH-C(=O)-O-$ незамещенным C_{1-8} алкилом, $-NH-C(=O)-$ незамещенным C_{3-6} циклоалкилом и $-NH-C(=O)-O-$ незамещенным C_{3-6} циклоалкилом, данное соединение формулы (I) можно считать пролекарством соединения формулы (I), где группа NH_2 заменяет $-NH-C(=O)-$ незамещенный C_{1-8} алкил, $-NH-C(=O)-O-$ незамещенный C_{1-8} алкил, $-NH-C(=O)-$ незамещенный C_{3-6} циклоалкил или $-NH-C(=O)-O-$ незамещенную C_{3-6} циклоалкильную группу. Конкретным примером является соединение 20, как описано в настоящем документе, которое может считаться пролекарством соединения 12. В настоящем документе представлена конкретная структура каждого из соединения 12 и соединения 20.

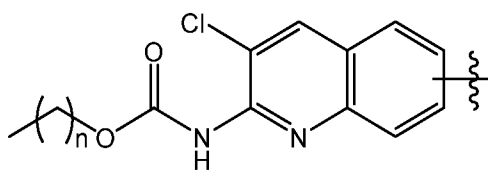
[0081]

Примеры групп R^{F1} , R^{I1} и R^{M1} включают в себя, без ограничений, следующие:



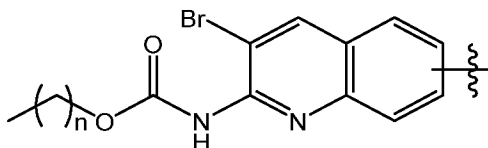


, где $n = 1, 2, 3, 4, 5$

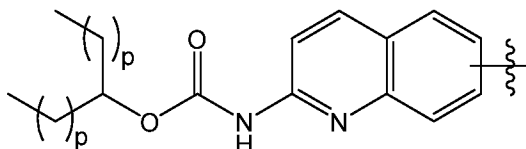


или 6,

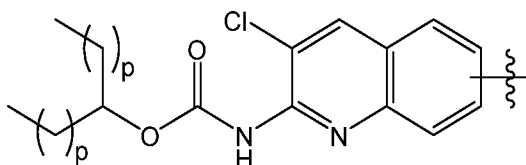
, где $n = 1, 2, 3, 4, 5$ или 6,



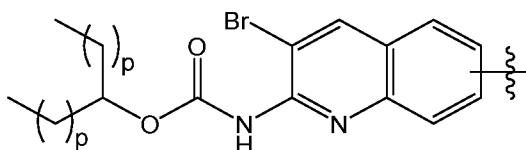
, где $n = 1, 2, 3, 4, 5$ или 6,



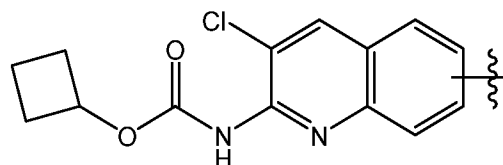
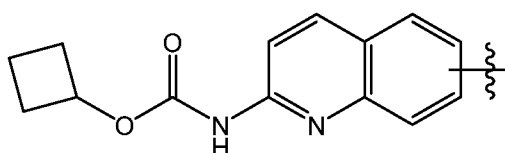
, где каждое $p = 1, 2$ или 3,

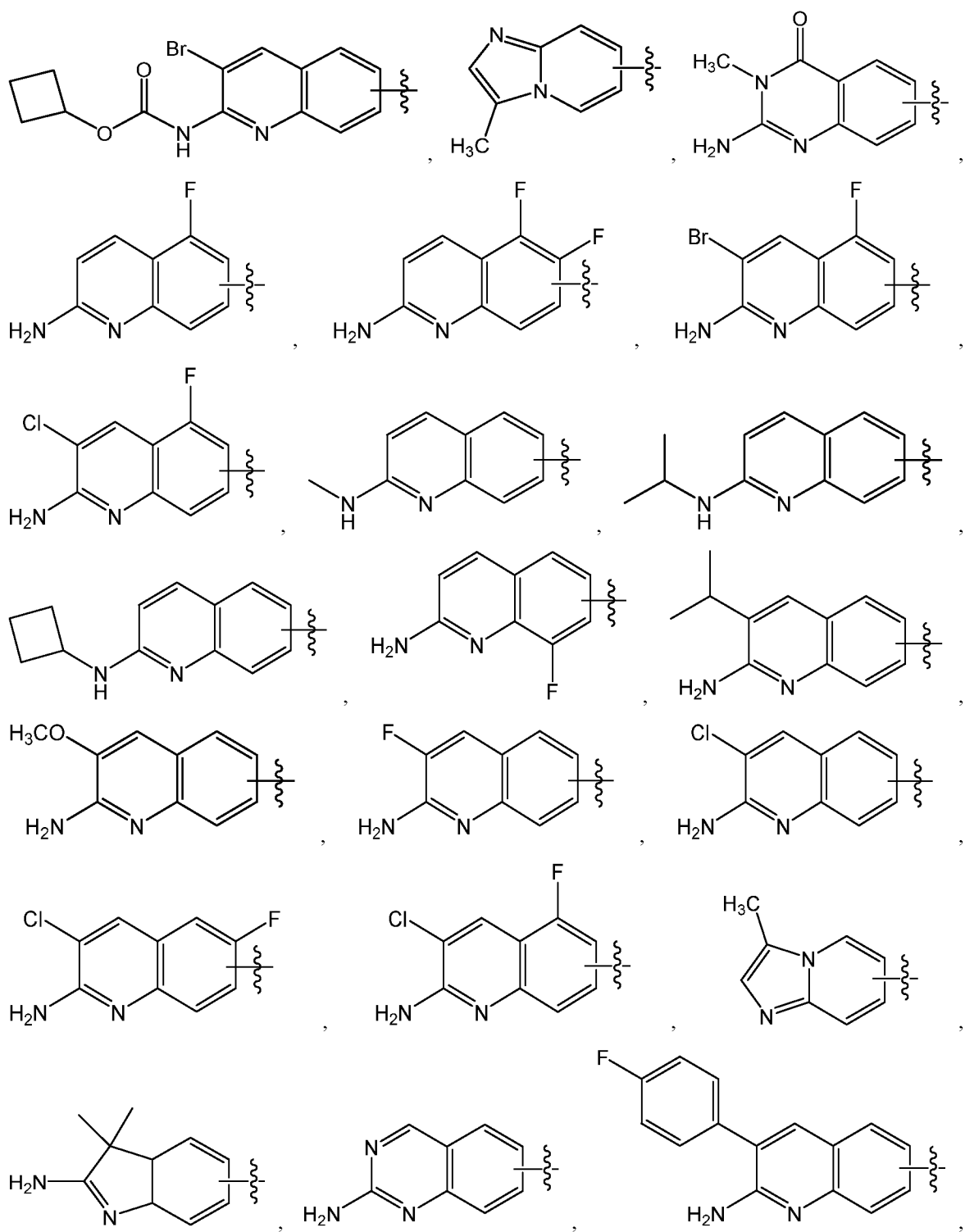


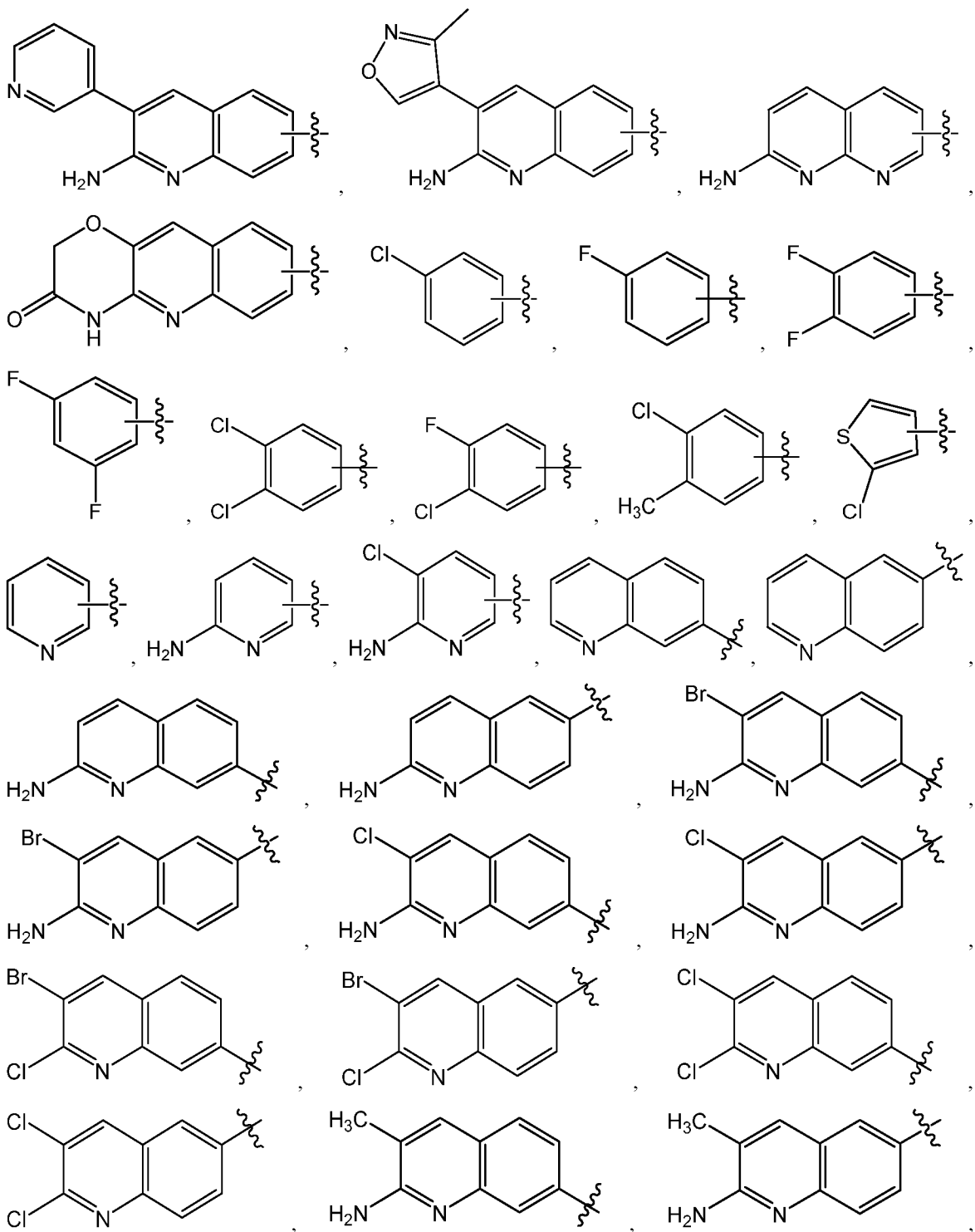
, где каждое $p = 1, 2$ или 3,

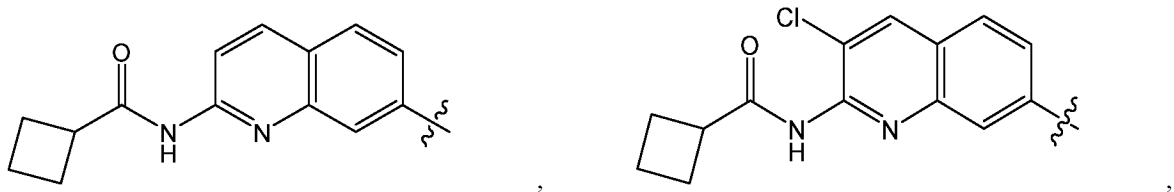
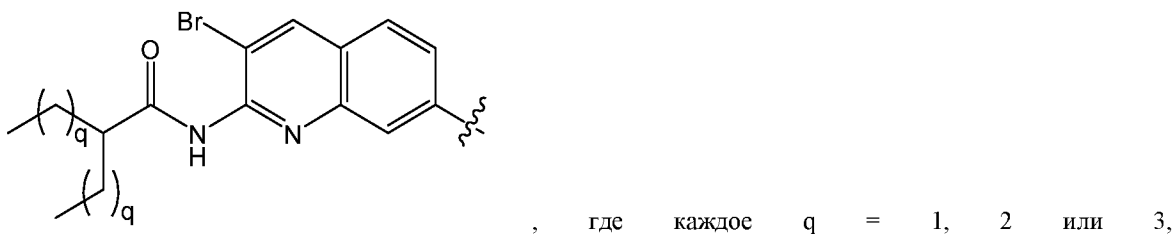
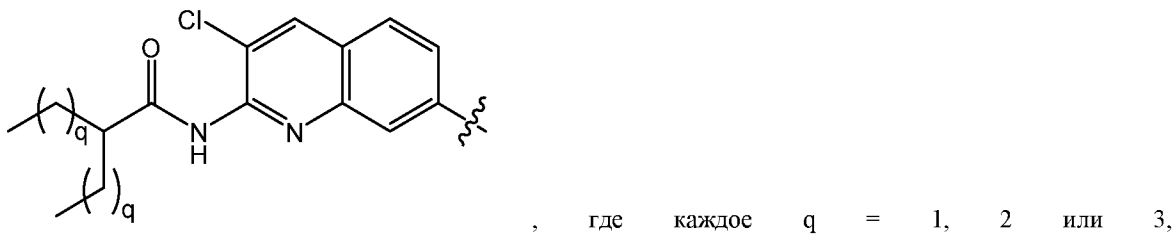
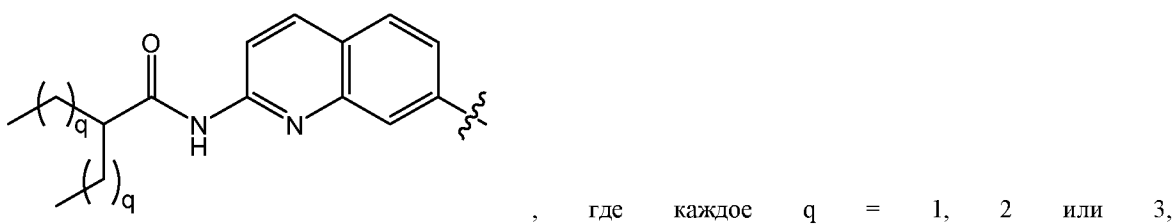
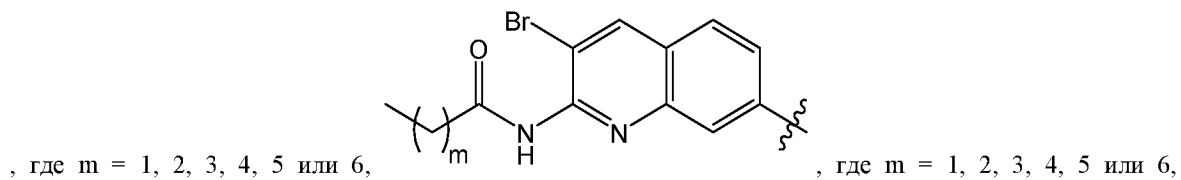
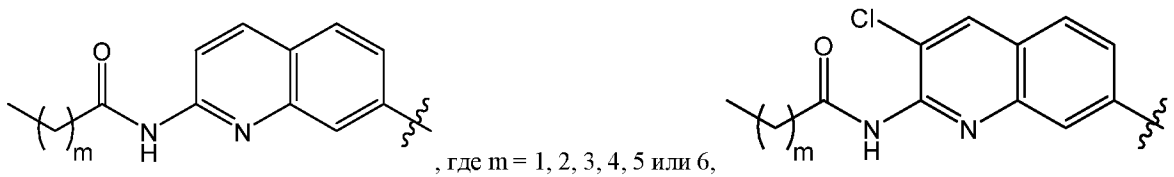
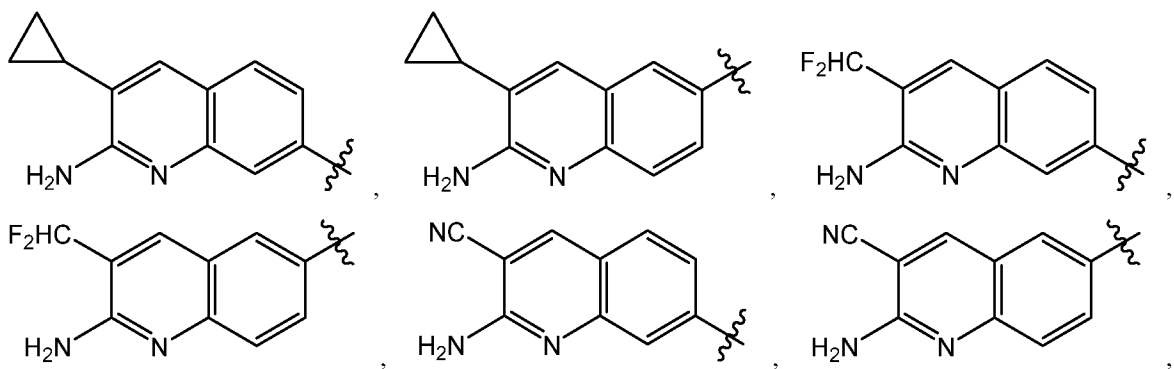


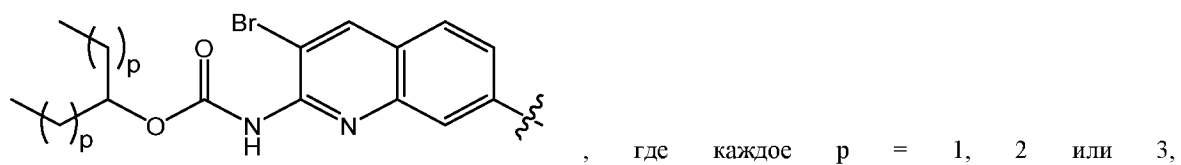
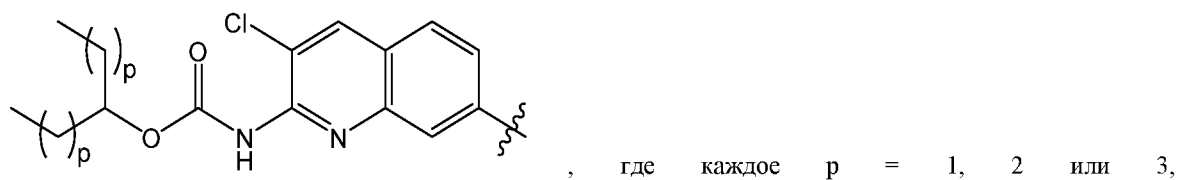
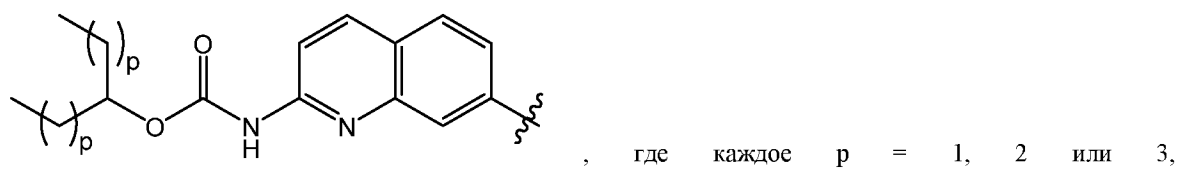
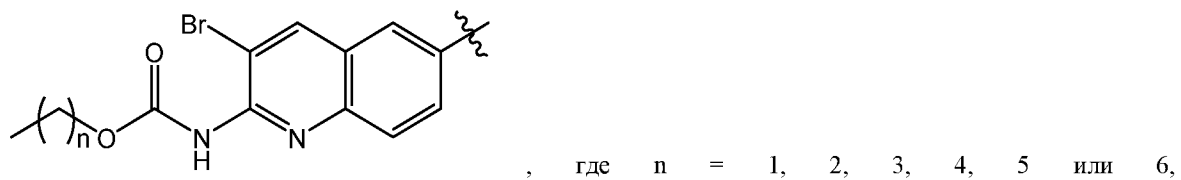
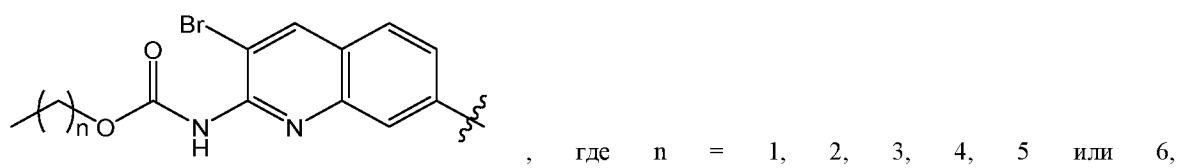
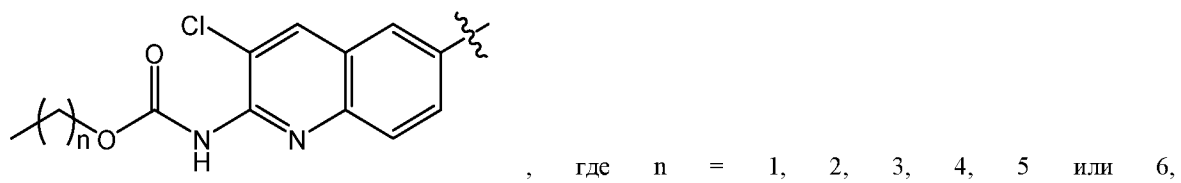
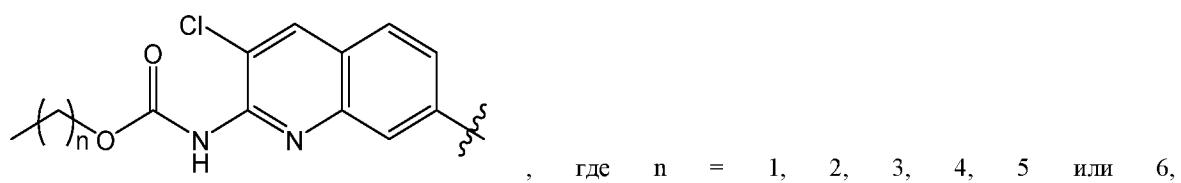
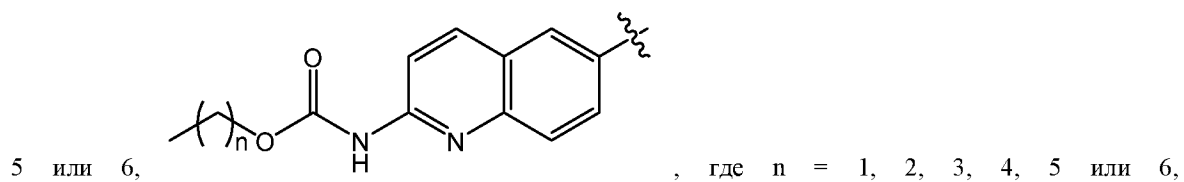
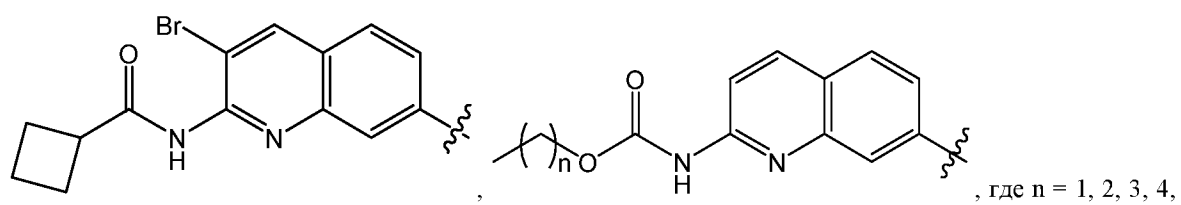
, где каждое $p = 1, 2$ или 3,

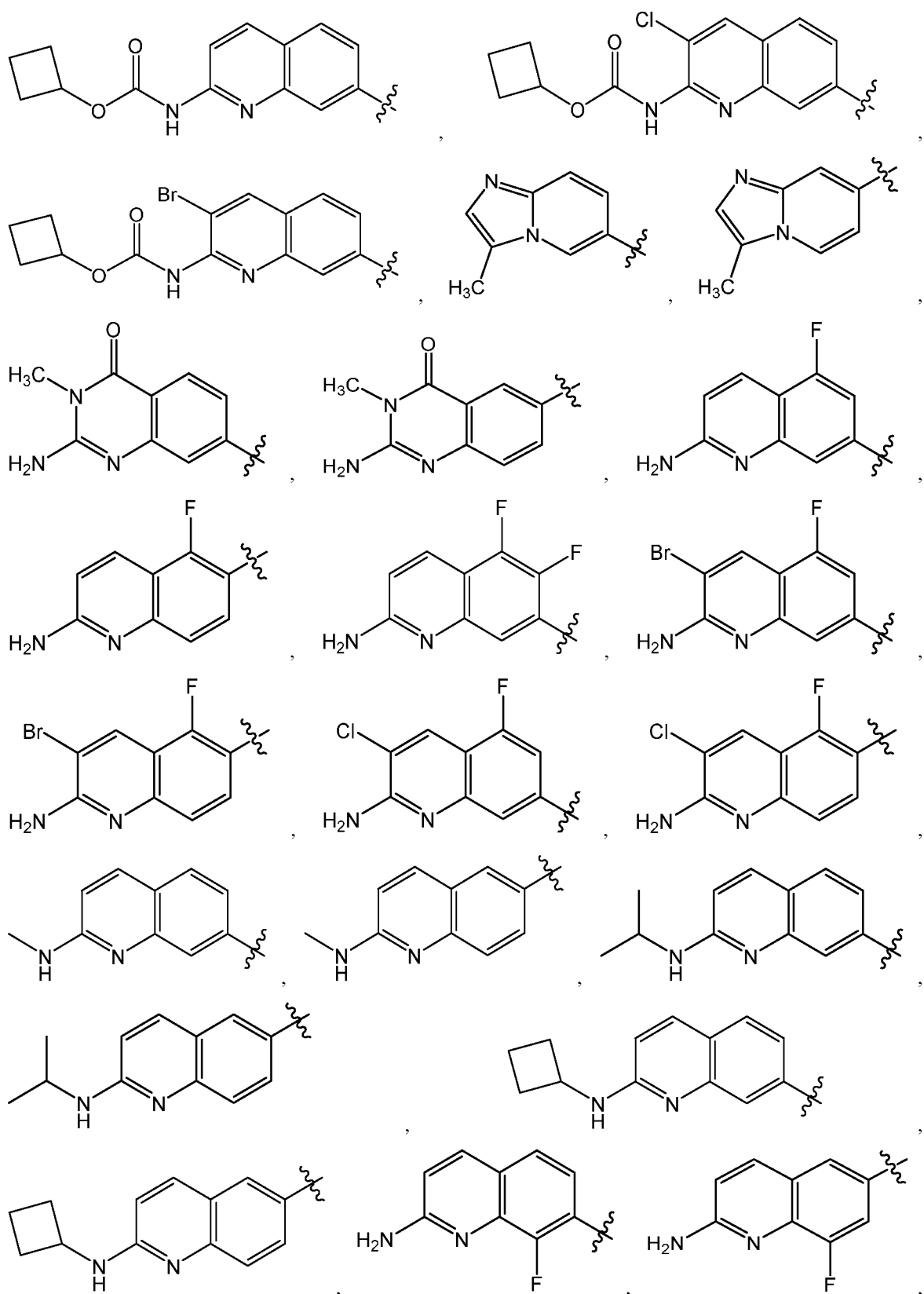


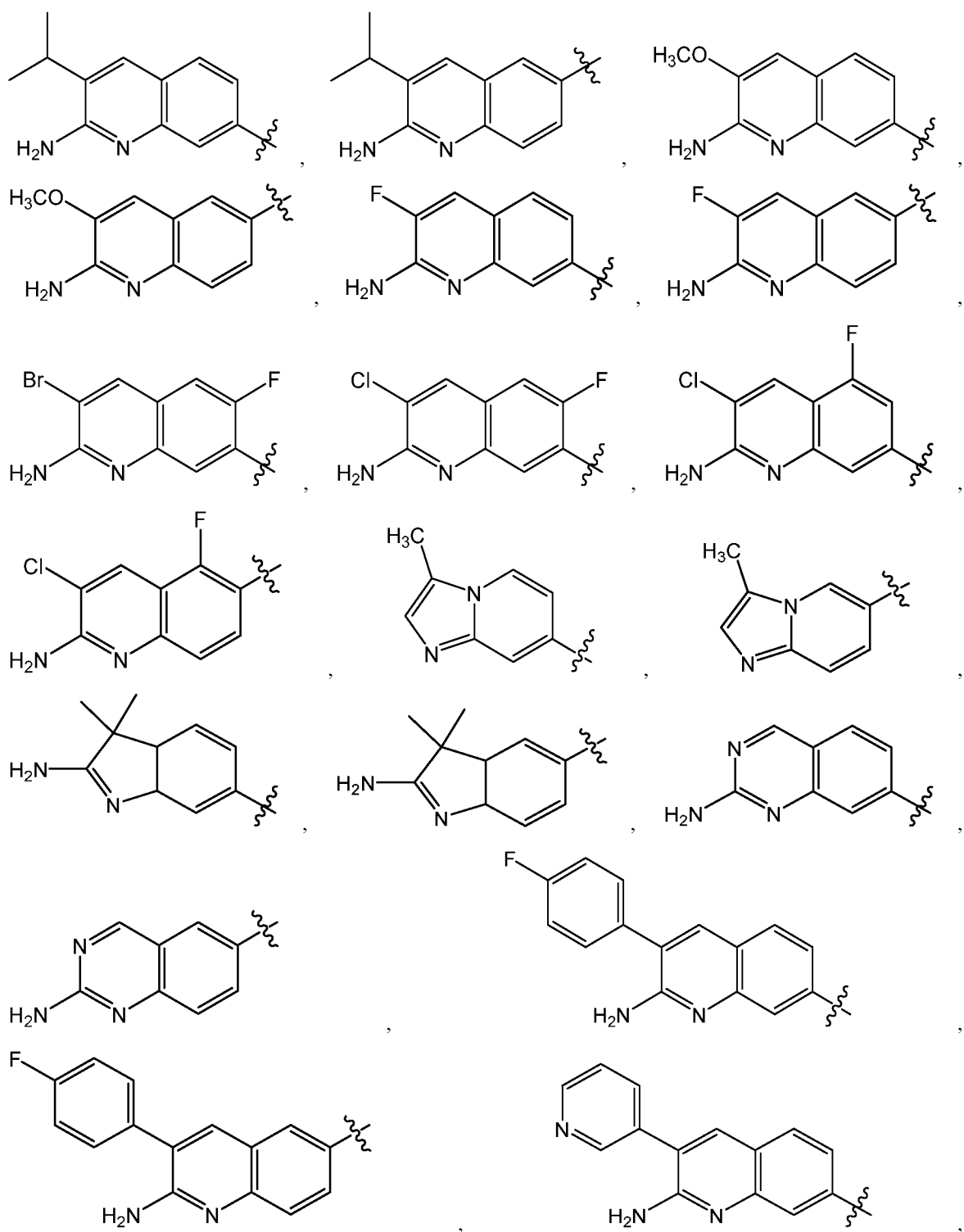


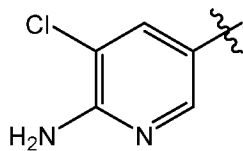
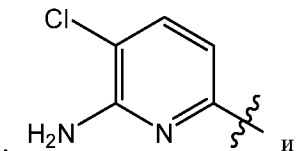
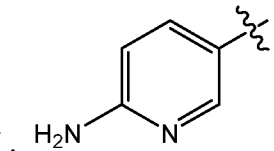
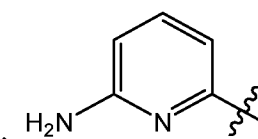
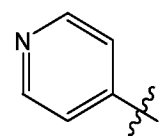
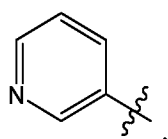
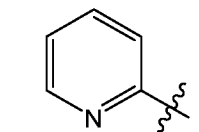
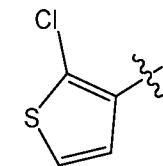
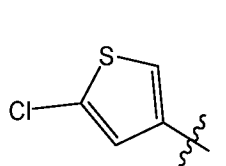
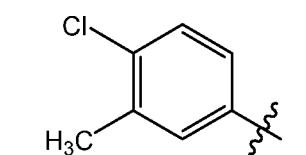
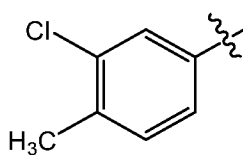
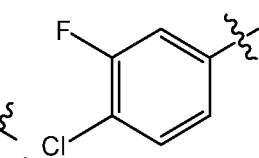
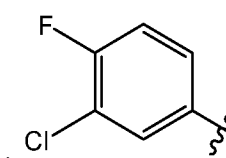
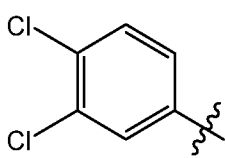
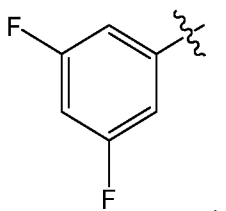
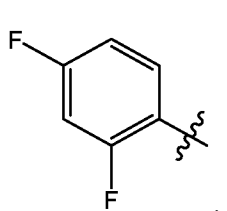
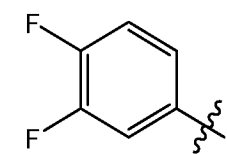
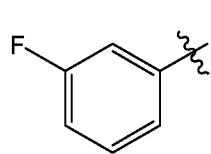
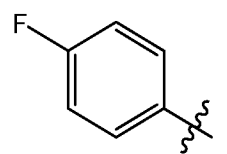
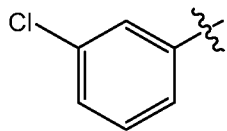
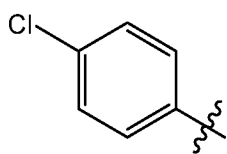
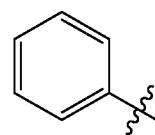
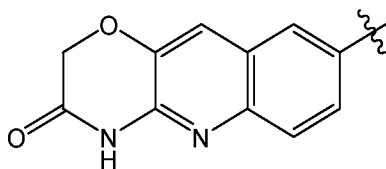
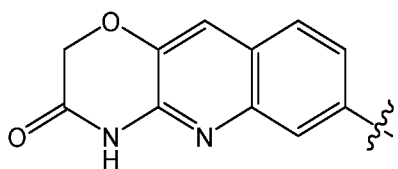
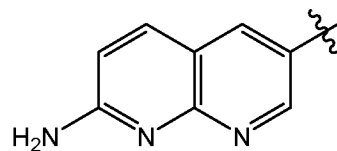
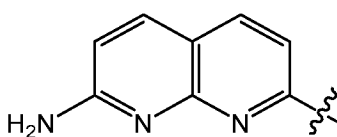
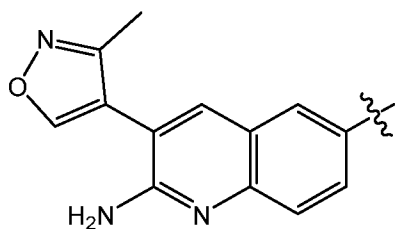
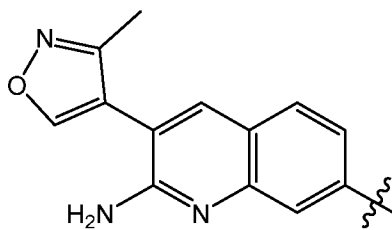
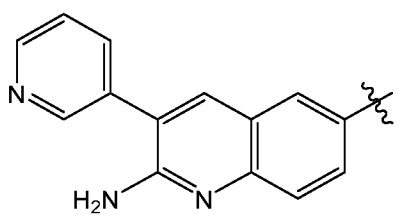




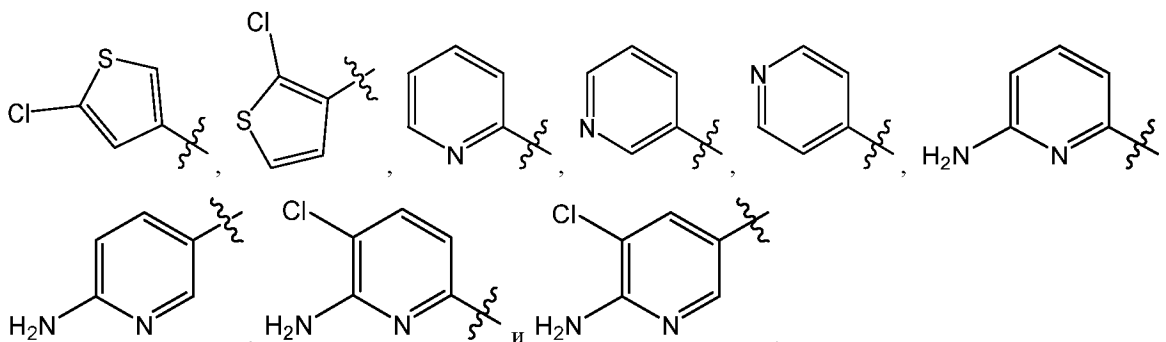






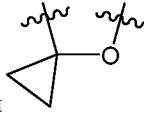


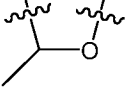
[0082] Не имеющий ограничительного характера перечень групп R^{P1} включает в себя следующие:

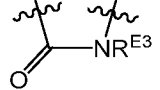


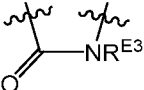
[0083] В 4'-положении 5-членного кольца формулы (I) могут присутствовать различные другие группы. В некоторых вариантах осуществления R^{4B} может представлять собой водород. В других вариантах осуществления R^{4B} может представлять собой галоген, такой как F. В других вариантах осуществления R^{4B} может представлять собой циано. В еще одних вариантах осуществления R^{4B} может представлять собой азидо. В некоторых вариантах осуществления R^{4B} может представлять собой $-C(=O)NH_2$. В других вариантах осуществления R^{4B} может представлять собой незамещенный C_{1-4} алкил, например метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил и трет-бутил. В других вариантах осуществления R^{4B} может представлять собой замещенный C_{1-4} алкил, содержащий 1 или более заместителей, независимо выбранных из галогена (такого как F и/или Cl), OH, OCH_3 и циано. Примеры замещенного C_{1-4} алкила для R^{4B} включают в себя $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2OH$ и $-CH_2CN$. В еще одних вариантах осуществления R^{4B} может представлять собой незамещенный C_{2-4} алкенил. В некоторых вариантах осуществления R^{4B} может представлять собой замещенный C_{2-4} алкенил, независимо замещенный 1 или более галогенами, например фтором и/или хлором. В других вариантах осуществления R^{4B} может представлять собой незамещенный C_{2-4} алкинил. В других вариантах осуществления R^{4B} может представлять собой замещенный C_{2-4} алкинил. Примеры C_{2-4} алкенила и C_{2-4} алкинила включают в себя, без ограничений, этенил, пропенил (линейный и разветвленный), бутенил (линейный и разветвленный), этинил, пропинил (линейный и разветвленный) и бутинил (линейный и разветвленный). В некоторых вариантах осуществления R^{4B} может представлять собой незамещенный C_3-C_4 циклоалкил. В других вариантах осуществления R^{4B} может представлять собой замещенный C_3-C_4 циклоалкил. Например, R^{4B} может представлять собой незамещенный или замещенный циклопропил или незамещенный или замещенный циклобутил. В альтернативном варианте осуществления 4'-положение может быть замещено в результате того, что R^{4B} и R^{3B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^{4B} и R^{3B} , образуют незамещенный оксетан. В некоторых вариантах осуществления R^{4B} может представлять собой галоген, циано, азидо, $-C(=O)NH_2$, замещенный C_{1-4} алкил, замещенный OH, OCH_3 или циано, незамещенный или замещенный C_{3-4} алкенил, незамещенный или замещенный C_{2-4} алкинил или незамещенный или замещенный C_3-C_4 циклоалкил.

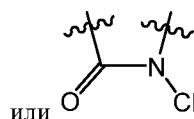
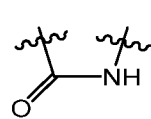
[0084] Как описано в настоящем документе, 2'-положение и 4'-положение могут быть соединены посредством различных функциональных групп. В некоторых вариантах осуществления 2'-положение и 4'-положение могут быть соединены посредством функциональной группы $-(CH_2)_y-O-$, где y может быть равен 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления R^{2B} и R^{4B} могут быть соединены посредством $-(CH_2)-O-$. В других вариантах осуществления R^{2B} и R^{4B} соединены посредством $-CH_2CH_2-O-$. В некоторых вариантах осуществления 2'-положение и 4'-положение могут быть

соединены посредством . В других вариантах осуществления 2'-положение и 4'-положение

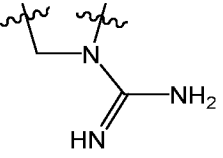
могут быть соединены посредством . В других вариантах осуществления 2'-положение и 4'-

положение могут быть соединены посредством , где R^{E3} может представлять собой,

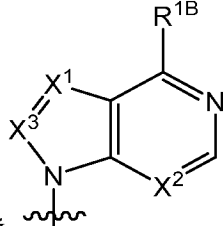
например, водород или незамещенный C_{1-7} алкил, например  может представлять собой

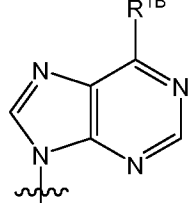


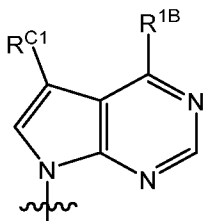
. В еще одних вариантах осуществления 2'-положение и 4'-положение

могут быть соединены посредством . В любом варианте осуществления данного раздела Z^1 может представлять собой O (кислород).

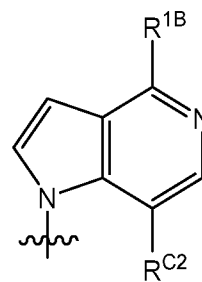
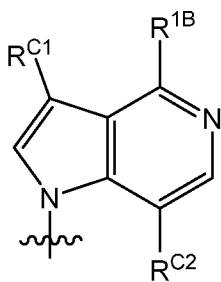
[0085] Основание, B^1 , может представлять собой необязательно замещенный N-связанный 9-членный гетероарил, такой как гетероарилы, описанные в настоящем документе. В некоторых

вариантах осуществления B^1 может представлять собой необязательно замещенный ,

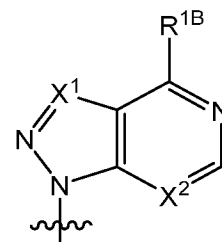
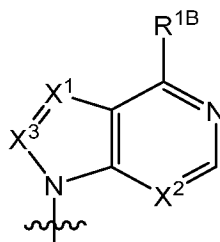
такой как необязательно замещенный  и/или необязательно замещенный



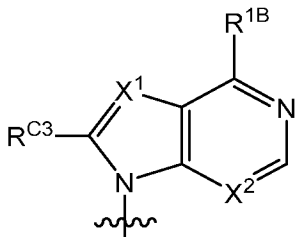
. В некоторых вариантах осуществления X^1 может представлять собой N (азот). В других вариантах осуществления X^1 может представлять собой CR^{C1} . В некоторых вариантах осуществления X^2 может представлять собой N (азот). В других вариантах осуществления X^2 может представлять собой CR^{C2} . В некоторых вариантах осуществления X^3 может представлять собой N (азот). В других вариантах осуществления X^3 может представлять собой CR^{C3} . В некоторых вариантах осуществления X^4 может представлять собой N (азот). В других вариантах осуществления X^4 может представлять собой CR^{C4} . В некоторых вариантах осуществления R^{C1} , R^{C2} , R^{C3} и/или R^{C4} могут представлять собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{C1} , R^{C2} , R^{C3} и/или R^{C4} могут представлять собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{C2} , R^{C3} и/или R^{C4} могут представлять собой незамещенный C_{1-4} алкил. В других вариантах осуществления B^1 может представлять собой



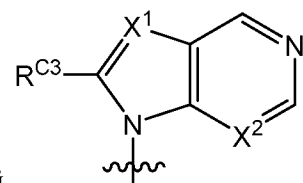
, например B^1 может представлять собой , где R^{C2} может представлять собой галоген (такой как F, Cl или Br). В других вариантах осуществления B^1 может



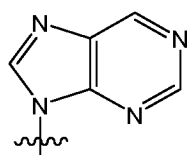
представлять собой необязательно замещенный , например и



. В некоторых вариантах осуществления R^{1B} может представлять собой

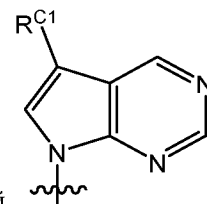


водород, так что B^1 может представлять собой необязательно замещенный



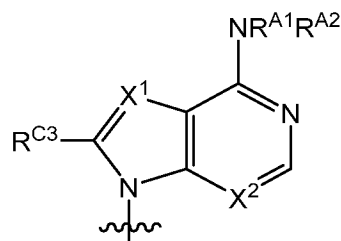
необязательно замещенный

и необязательно замещенный



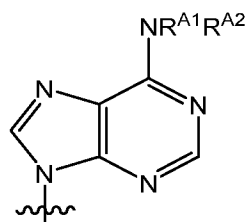
. В других

вариантах осуществления R^{1B} может представлять собой гидроксиль или незамещенный C_{1-4} алкокси. В других вариантах осуществления R^{1B} может представлять собой незамещенный C_{1-4} алкил, например незамещенный C_{1-4} алкил, описанный в настоящем документе, или незамещенный C_{2-4} алкенил. В еще одних вариантах осуществления R^{1B} может представлять собой незамещенный C_3-C_6 циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^{1B} может представлять собой $NR^{A1}R^{A2}$, так что B^1 может



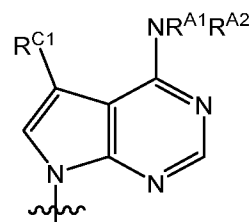
представлять собой необязательно замещенный

, необязательно

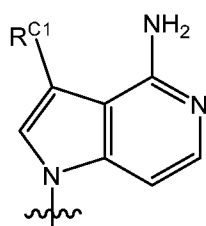


замещенный

, необязательно замещенный

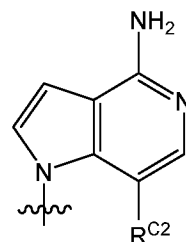


, необязательно



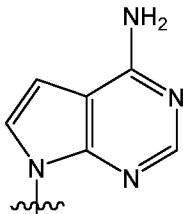
замещенный

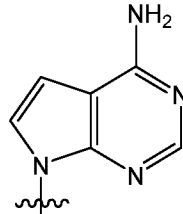
или необязательно замещенный

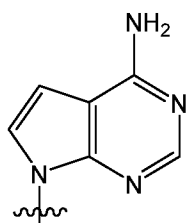


. В некоторых

вариантах осуществления данного раздела R^{C1} может представлять собой незамещенный C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления данного раздела R^{C1} может представлять собой водород. В других вариантах осуществления данного раздела R^{C1} может представлять собой галоген, например F, Cl или Br.

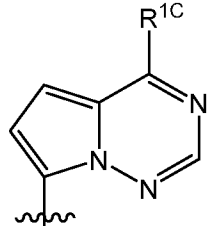
В некоторых вариантах осуществления B^1 может представлять собой незамещенный . В

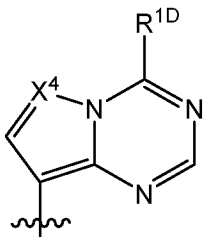
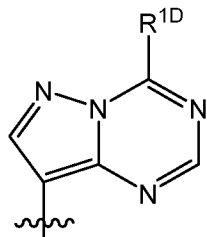
других вариантах осуществления B^1 может представлять собой замещенный . Например,

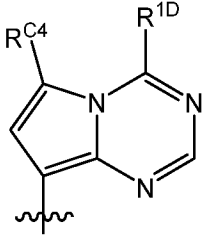


может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена и незамещенного C_{1-4} алкила.

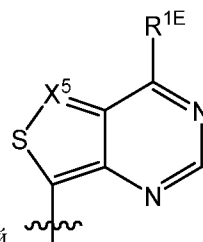
[0086] В других вариантах осуществления B^1 может представлять собой необязательно

замещенный . В других вариантах осуществления B^1 может представлять собой

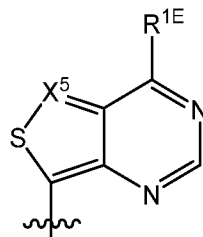
необязательно замещенный , например необязательно замещенный 

и . В некоторых вариантах осуществления R^{C4} может представлять собой водород. В других вариантах осуществления R^{C4} может представлять собой галоген. В других вариантах

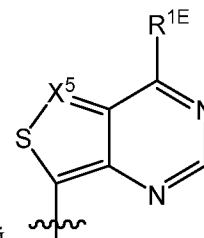
осуществления R^{C4} может представлять собой незамещенный C_{1-4} алкил. В еще одних вариантах



осуществления B^1 может представлять собой необязательно замещенный . В некоторых

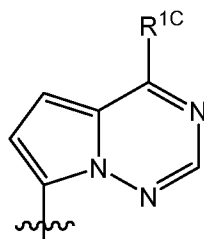


вариантах осуществления, если B^1 представляет собой , то X^5 может представлять



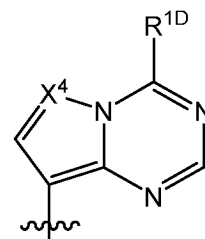
собой N (азот). В других вариантах осуществления, если B^1 представляет собой , то X^5 может представлять собой CR^{C5} . В некоторых вариантах осуществления R^{C5} может представлять собой водород. В других вариантах осуществления R^{C5} может представлять собой галоген. В других вариантах осуществления R^{C5} может представлять собой незамещенный C_{1-4} алкил.

[0087] В некоторых вариантах осуществления B^1 может представлять собой незамещенный

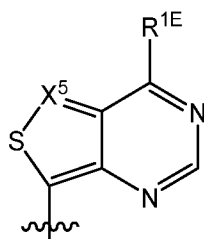


или замещенный

, незамещенный или замещенный

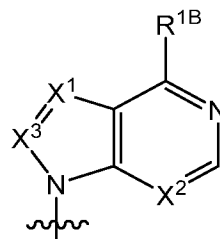


или

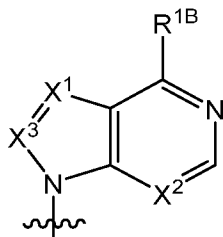


незамещенный или замещенный

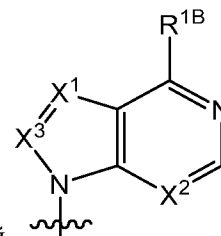
. В других вариантах осуществления B^1 может



представлять собой незамещенный или замещенный , где X^2 может представлять собой CR^{C2} . В других вариантах осуществления B^1 может представлять собой незамещенный или



замещенный , где X^3 может представлять собой N. В еще одних вариантах

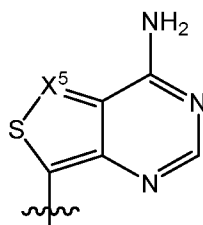
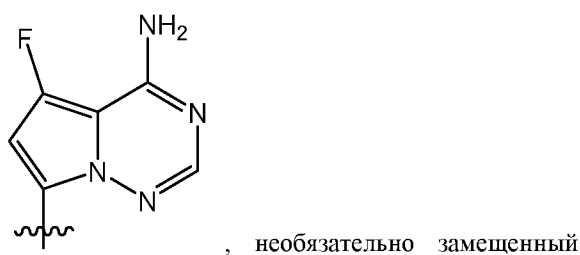
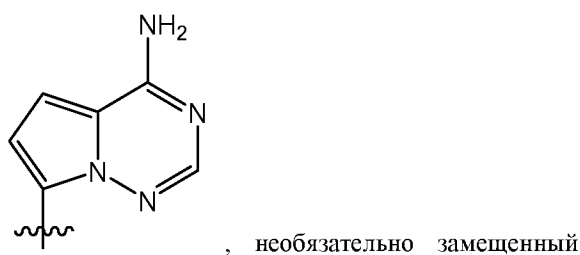
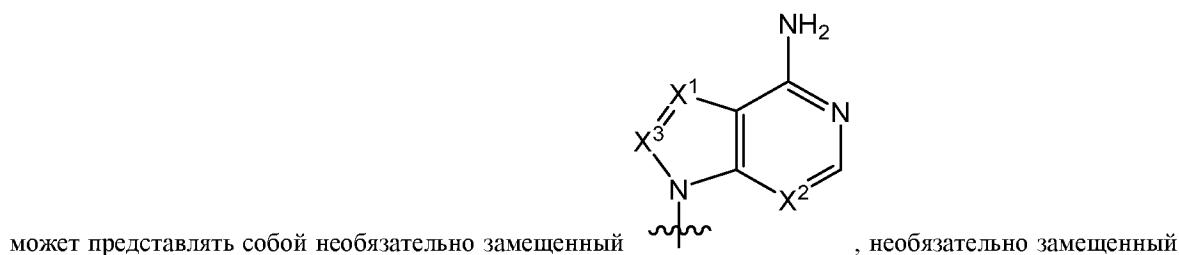


осуществления B^1 может представлять собой незамещенный или замещенный , где X^1 может представлять собой CR^{C1} ; и R^{C1} может представлять собой гидроксиль, незамещенный C_{2-4} алкенил, незамещенный C_{1-4} алкокси или $NR^{A1}R^{A2}$.

[0088] Как описано в настоящем документе, R^{1C} , R^{1D} и/или R^{1E} могут представлять собой водород, гидроксиль, незамещенный C_{1-4} алкил или $NR^{A1}R^{A2}$. В некоторых вариантах осуществления R^{1C} может представлять собой водород. В других вариантах осуществления R^{1C} может представлять собой гидроксиль. В других вариантах осуществления R^{1C} может представлять собой незамещенный C_{1-4} алкил. В еще одних вариантах осуществления R^{1C} может представлять собой незамещенный C_{2-4} алкенил. В некоторых вариантах осуществления R^{1C} может представлять собой незамещенный C_{1-4} алкокси. В других вариантах осуществления R^{1C} может представлять собой незамещенный C_3-C_6 циклоалкил. В других вариантах осуществления R^{1C} может представлять собой $NR^{A1}R^{A2}$. В некоторых вариантах осуществления R^{1D} может представлять собой водород. В других вариантах осуществления R^{1D} может представлять собой гидроксиль. В других вариантах осуществления R^{1D} может представлять собой незамещенный C_{1-4} алкил. В еще одних вариантах осуществления R^{1D} может представлять собой незамещенный C_{2-4} алкенил. В некоторых вариантах осуществления R^{1D} может представлять собой незамещенный C_{1-4} алкокси. В других вариантах осуществления R^{1D} может представлять собой незамещенный C_3-C_6 циклоалкил. В других вариантах осуществления R^{1D} может представлять собой $NR^{A1}R^{A2}$. В некоторых вариантах осуществления R^{1E} может представлять собой водород. В других вариантах осуществления R^{1E} может представлять собой гидроксиль. В других вариантах осуществления R^{1E} может представлять собой незамещенный C_{1-4} алкил. В еще одних вариантах осуществления R^{1E} может представлять собой

незамещенный C₂₋₄ алкенил. В некоторых вариантах осуществления R^{1E} может представлять собой незамещенный C₁₋₄ алкокси. В других вариантах осуществления R^{1E} может представлять собой незамещенный C₃₋₆ циклоалкил. В других вариантах осуществления R^{1E} может представлять собой NR^{A1}R^{A2}.

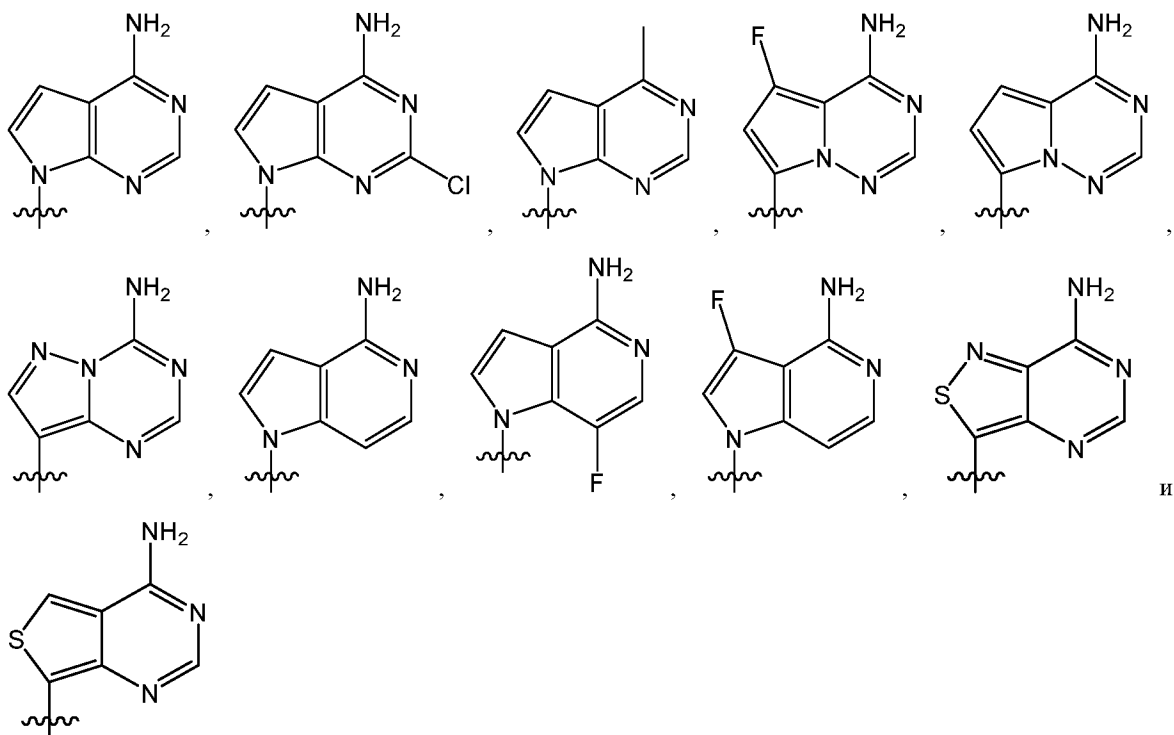
[0089] Если R^{1B}, R^{1C}, R^{1D} и/или R^{1E} представляют собой NR^{A1}R^{A2}, R^{A1} и R^{A2} могут быть независимо выбраны из водорода, гидроксид, незамещенного C₁₋₄ алкила, незамещенного C₁₋₄ алкокси и -C(=O)R^{C6}, где R^{C6} может представлять собой водород, незамещенный C₁₋₄ алкил или незамещенный моноциклический C₃₋₄ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, если R^{1B}, R^{1C}, R^{1D} и/или R^{1E} представляет собой NR^{A1}R^{A2}, то каждый из R^{A1} и R^{A2} может представлять собой водород. Например, B¹



. В других вариантах осуществления, если R^{1B}, R^{1C}, R^{1D} и/или R^{1E} представляет собой NR^{A1}R^{A2}, один из R^{A1} и R^{A2} может представлять собой водород, а другой из R^{A1} и R^{A2} может представлять собой гидроксид. В других вариантах осуществления, если R^{1B}, R^{1C}, R^{1D} и/или R^{1E} представляет собой NR^{A1}R^{A2}, один из R^{A1} и R^{A2} может представлять собой водород, а другой из R^{A1} и R^{A2} может представлять собой незамещенный C₁₋₄ алкил (например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил или трет-бутил). В еще одних вариантах осуществления, если R^{1B}, R^{1C}, R^{1D} и/или R^{1E} представляет собой NR^{A1}R^{A2}, один из R^{A1} и R^{A2} может представлять собой водород, а другой из R^{A1} и R^{A2} может представлять собой незамещенный C₁₋₄ алкокси. В некоторых вариантах осуществления, если R^{1B}, R^{1C}, R^{1D} и/или R^{1E} представляет собой NR^{A1}R^{A2}, один из R^{A1} и R^{A2} может представлять собой водород, а другой из R^{A1} и R^{A2} может представлять собой -C(=O)R^{C6}, где R^{C6} может представлять собой водород, незамещенный C₁₋₄ алкил или незамещенный моноциклический C₃₋₄ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления группы B¹, описанные в

настоящем документе, могут быть незамещенными. В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем документе группы B^1 могут быть замещенными, например замещенными один или более раз переменной, выбранной из галогена и незамещенного C_{1-4} алкила.

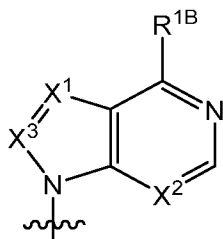
[0090] В настоящем документе предложены различные группы B^1 , включая следующие:



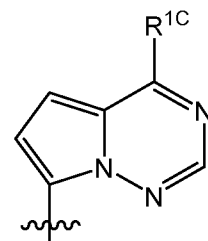
[0091] Пролекарства соединений формулы (I) могут быть получены путем замены B^1 на соответствующую группу. Например, если R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} и/или R^{1E} представляет собой $-NH-C(=O)R^{C6}$, соединение формулы (I) с вышеупомянутой группой на R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} и/или R^{1E} может считаться пролекарством соединения формулы (I), где R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} и/или R^{1E} представляет собой NH_2 .

[0092] 1'-положение 5-членного кольца формулы (I) может быть незамещенным или замещенным. В некоторых вариантах осуществления R^1 может представлять собой водород. В других вариантах осуществления R^1 может представлять собой незамещенный C_{1-4} алкил, такой как алкилы, описанные в настоящем документе.

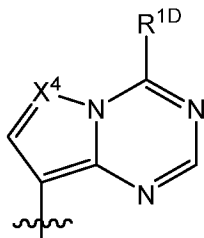
[0093] Как описано в настоящем документе, соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемая соль могут иметь различные заместители, присоединенные к 5-членному кольцу формулы (I). Например, в некоторых вариантах осуществления каждый из R^1 , R^{2A} и R^{3A} может представлять собой водород; каждый из R^{2B} и R^{3B} может представлять собой OH ; Z^1 может представлять собой CH_2 ; R^{4B} может представлять собой незамещенный C_{1-4} алкил; B^1 может представлять собой



замещенный или незамещенный, где X^1 может представлять собой N или CR^{C1} ; X^2 может представлять собой N или CR^{C2} ; X^3 может представлять собой N или CR^{C3} ; R^{C1} , R^{C2} и R^{C3} независимо могут представлять собой водород, галоген или незамещенный C_{1-4} алкил; и R^{1B} может представлять собой водород или NH_2 ; и $R^{4A}-(CR^{D1}R^{E1})(CR^{D2}R^{E2})_n-R^{F1}$, где R^{D1} , R^{E1} , R^{D2} и R^{E2} могут быть независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксид и незамещенного C_{1-3} алкила; n может составлять 1; а R^{F1} может представлять собой незамещенный или замещенный гетероарил. В других вариантах осуществления каждый из R^1 , R^{2A} и R^{3A} может представлять собой водород; каждый из R^{2B} и R^{3B} может представлять собой OH; Z^1 может представлять собой CH_2 ; R^{4B} может представлять собой незамещенный

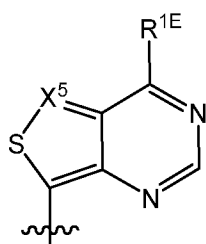


C_{1-4} алкил; B^1 может представлять собой замещенный или незамещенный



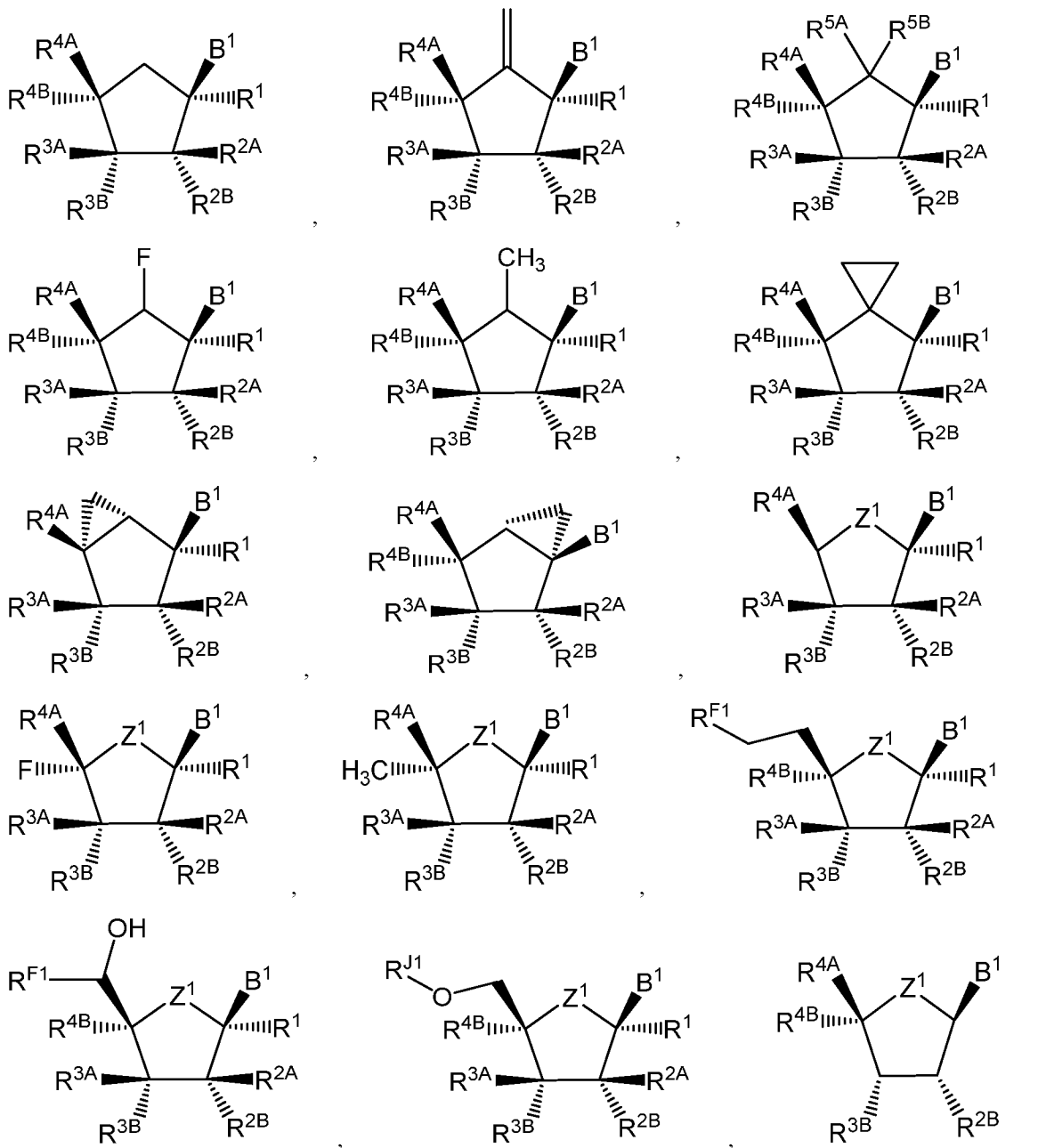
замещенный или незамещенный

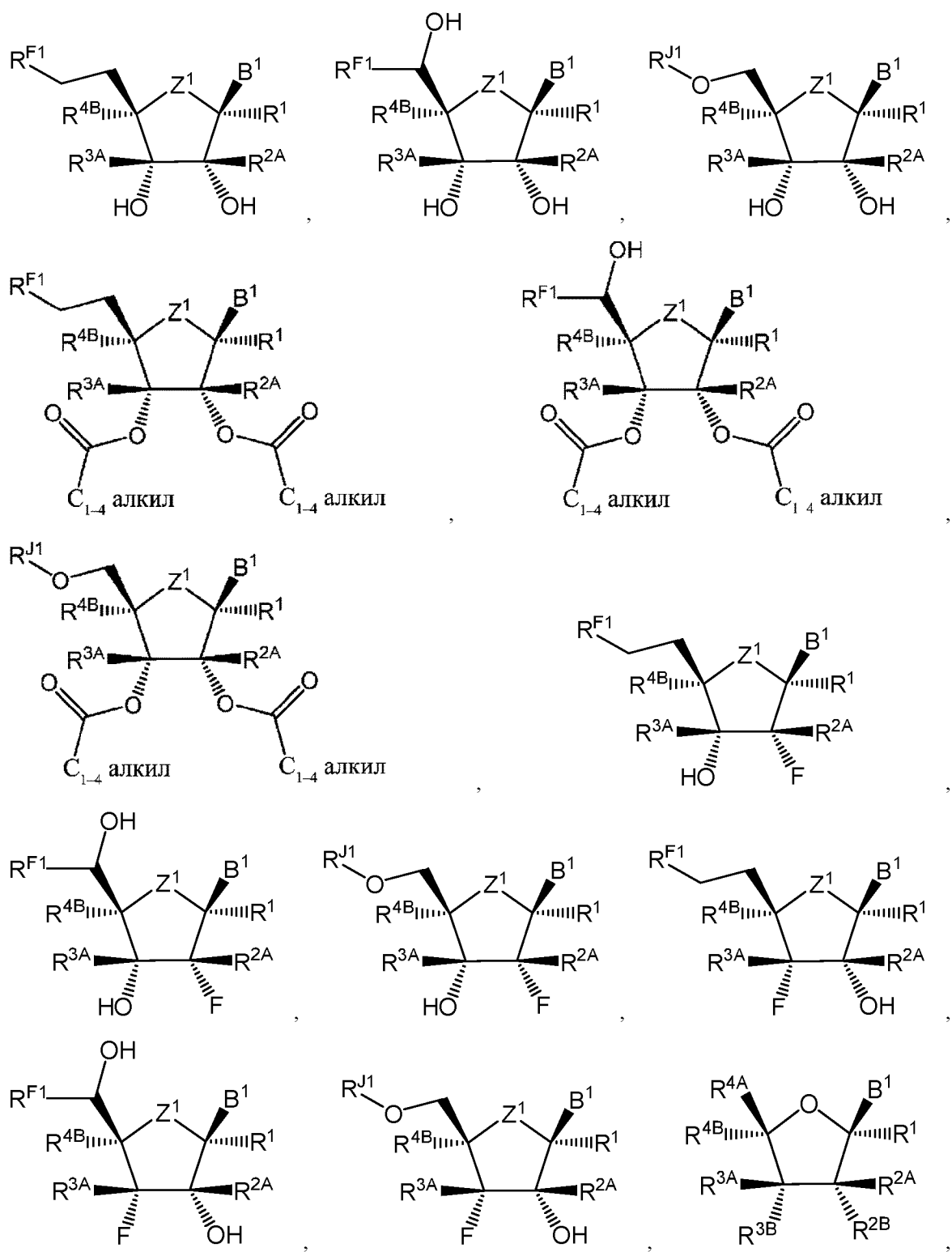
или замещенный или незамещенный

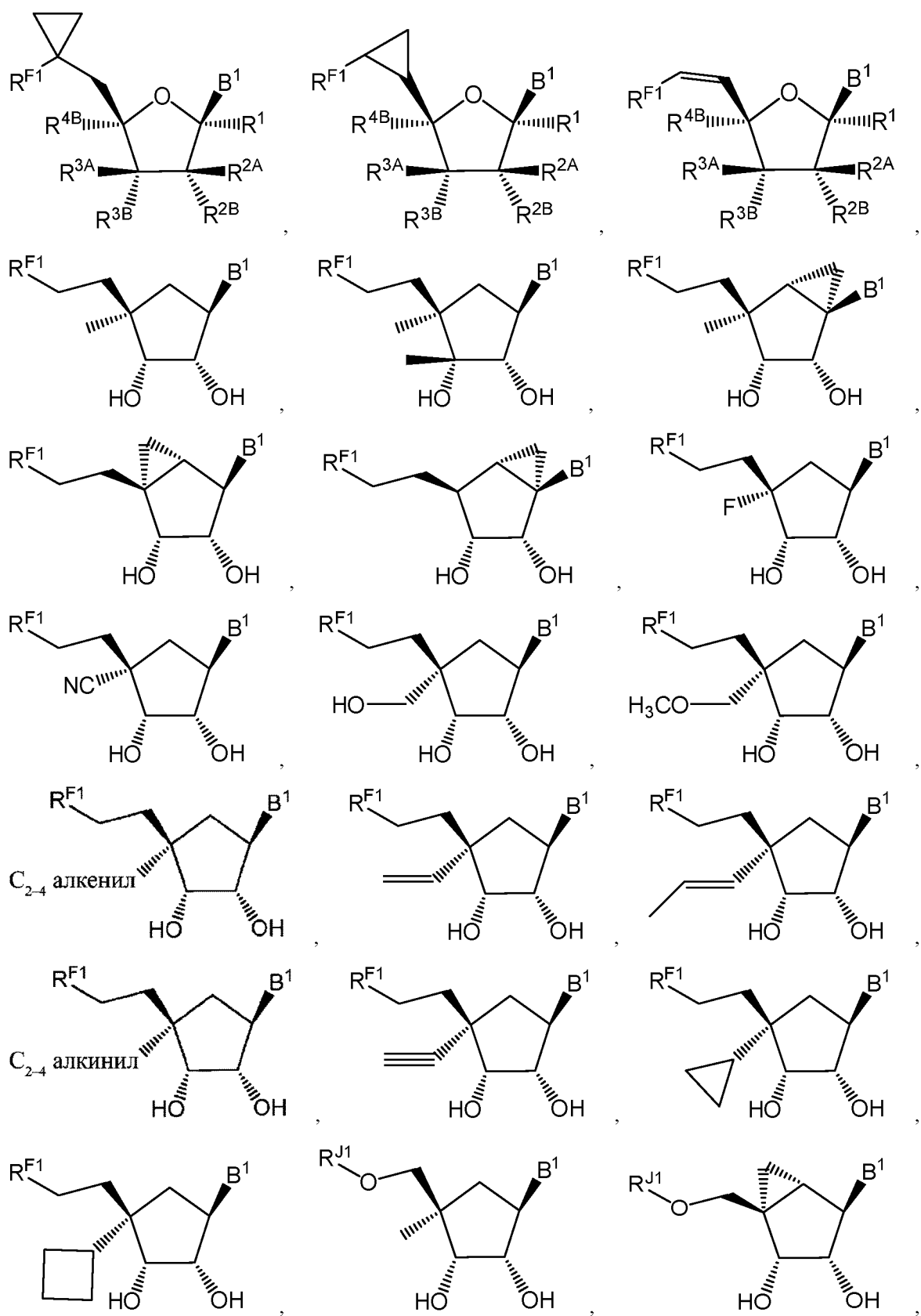


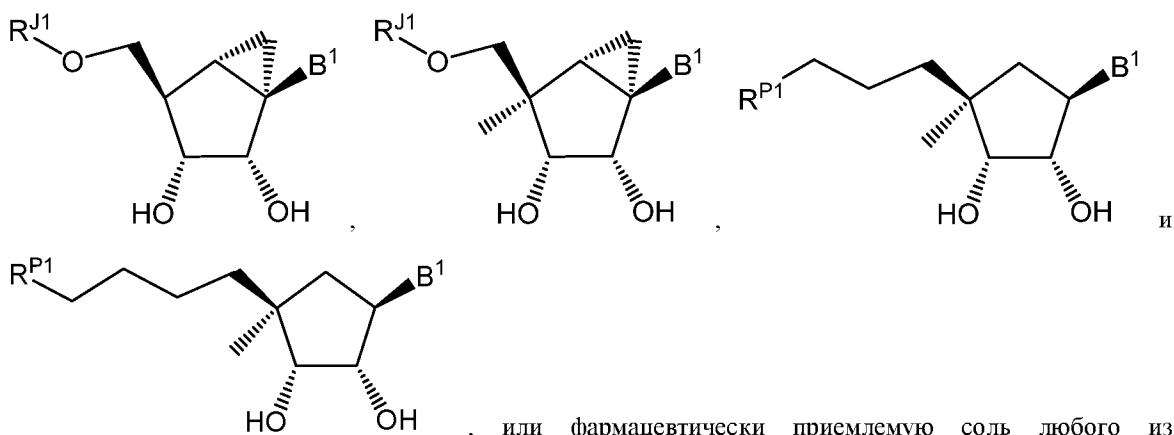
, где X^4 может представлять собой N или CR^{C4} ; X^5 может представлять собой N или CR^{C5} ; R^{C4} и R^{C5} могут независимо представлять собой водород, галоген или незамещенный C_{1-4} алкил; и R^{1C} , R^{1D} и R^{1E} могут независимо представлять собой водород или NH_2 ; и $R^{4A}-(CR^{D1}R^{E1})(CR^{D2}R^{E2})_n-R^{F1}$, где R^{D1} , R^{E1} , R^{D2} и R^{E2} могут быть независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксид и незамещенного C_{1-3} алкила; n может составлять 1; а R^{F1} может представлять собой незамещенный или замещенный гетероарил.

[0094] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может представлять собой одно или более из соединений следующих формул:

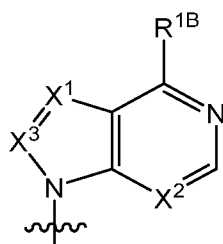




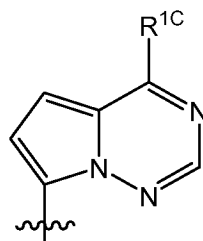




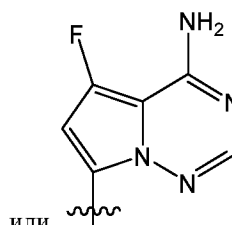
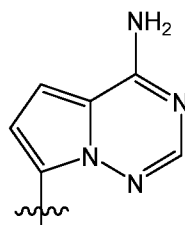
вышеуказанного. В некоторых вариантах осуществления данного раздела R^{4B} может представлять собой галоген, такой как F. В других вариантах осуществления данного раздела R^{4B} может представлять собой незамещенный C_{1-4} алкил, такой как алкилы, описанные в настоящем документе, и включая метил. В других вариантах осуществления данного раздела R^{4B} может представлять собой водород. В некоторых вариантах осуществления данного раздела R^{4B} и R^{5B} могут быть вместе с углеродом, присоединенным к R^{4B} и R^{5B} , и образовывать незамещенный циклопропил. В некоторых вариантах осуществления данного



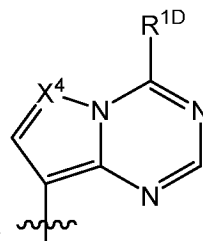
раздела B^1 может представлять собой . В других вариантах осуществления данного



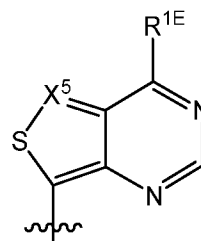
раздела B^1 может представлять собой . В других вариантах осуществления данного



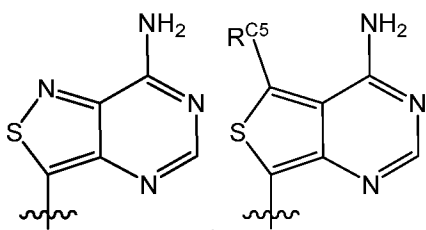
раздела B^1 может представлять собой или . В еще одних вариантах



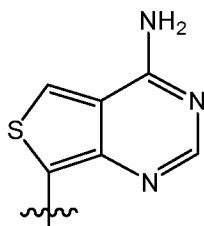
осуществления данного раздела В¹ может представлять собой . В некоторых вариантах



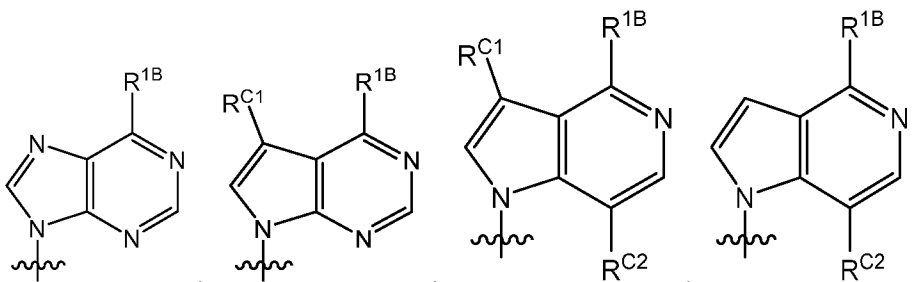
осуществления данного раздела В¹ может представлять собой , например



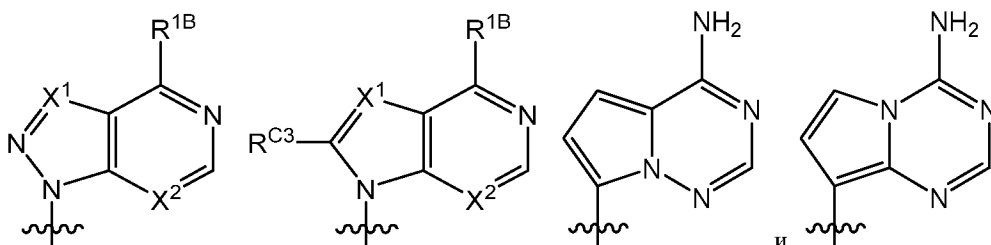
, где R^{C5} может представлять собой галоген, или незамещенный



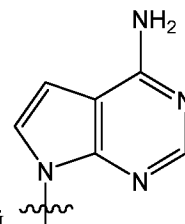
C₁₋₄ алкил, или . В некоторых вариантах осуществления данного раздела В^{1B} может



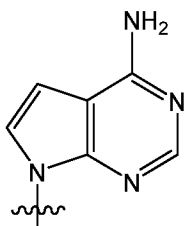
представлять собой



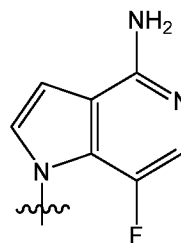
. В некоторых



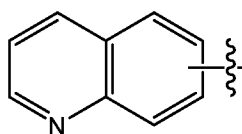
вариантах осуществления данного раздела В¹ может представлять собой незамещенный . В других вариантах осуществления данного раздела В¹ может представлять собой замещенный



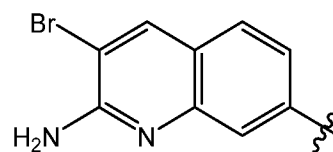
, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления данного

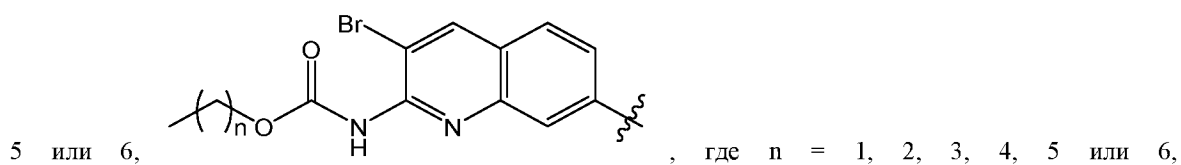
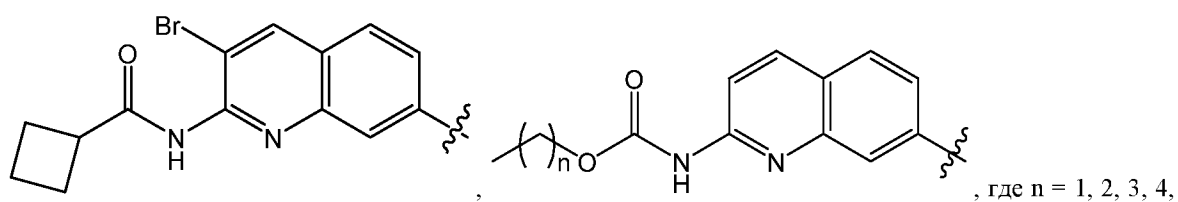
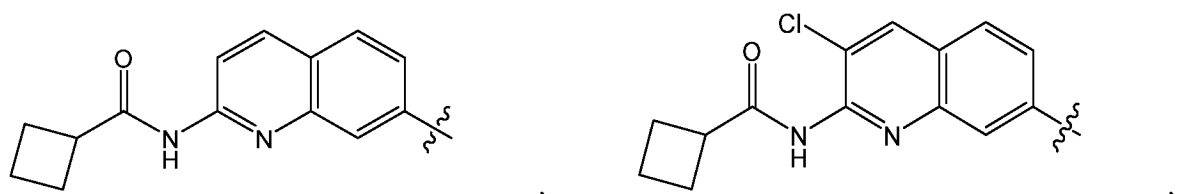
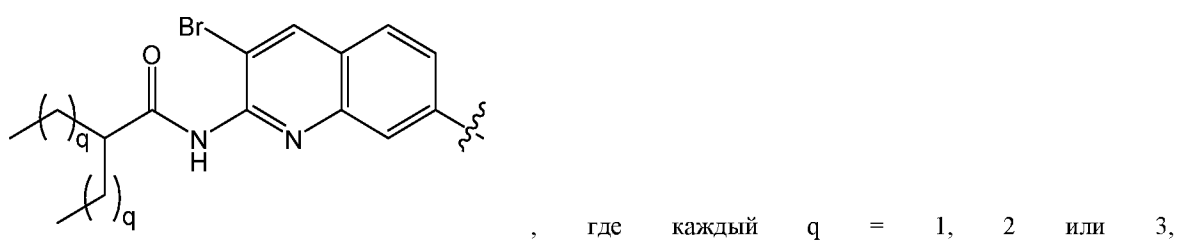
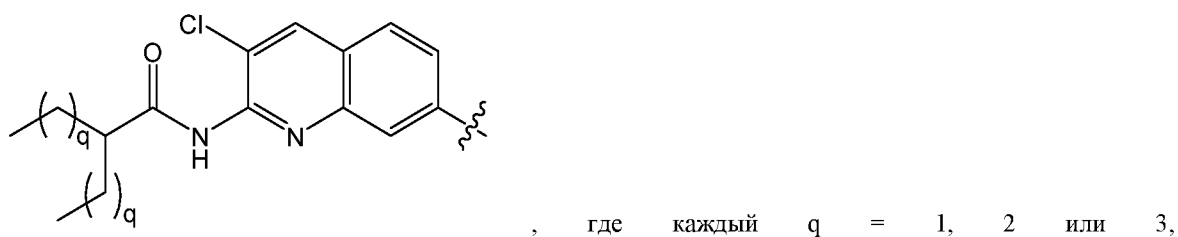
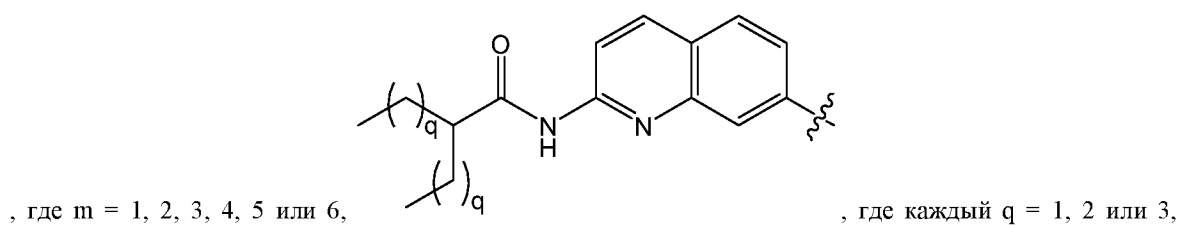
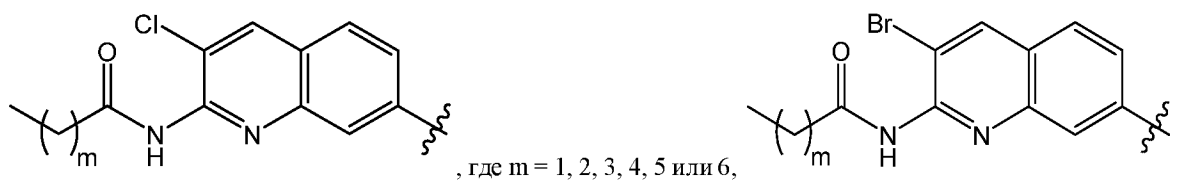
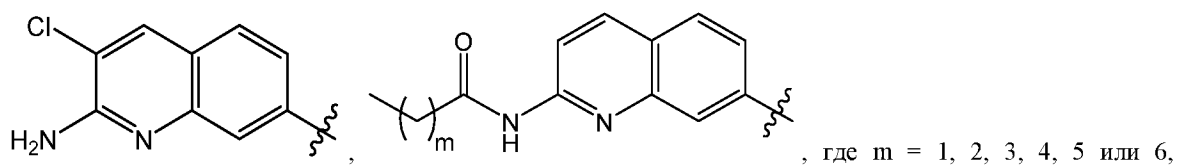


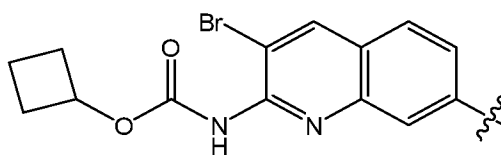
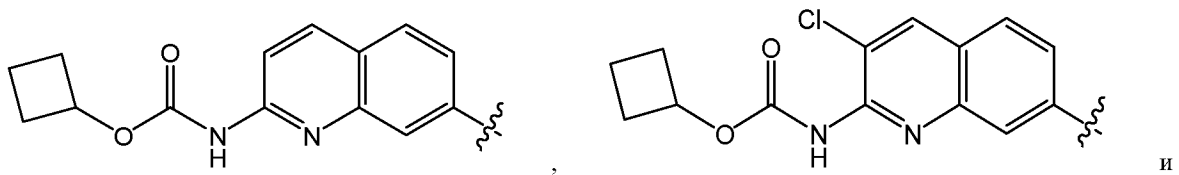
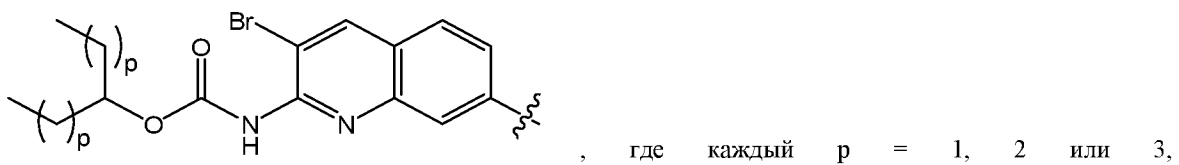
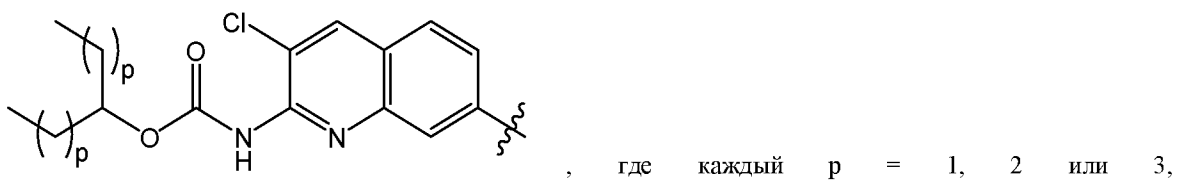
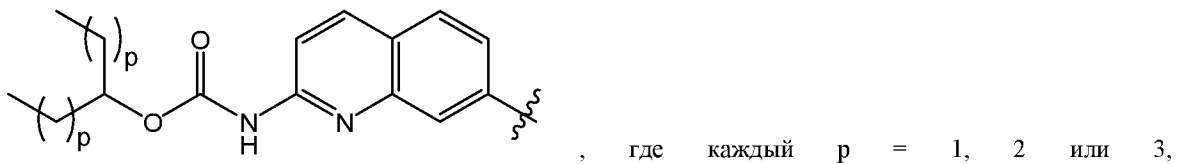
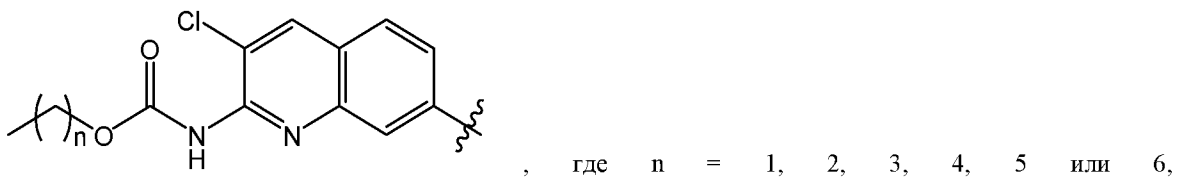
раздела В¹ может представлять собой незамещенный . В некоторых вариантах осуществления данного раздела R^{4A} может представлять собой $-(CR^{D1}R^{E1})(CR^{D2}R^{E2})_n-R^{F1}$, например $-CH_2-R^{F1}$, $-CF_2-R^{F1}$ и $-CH(OH)-R^{F1}$. В некоторых вариантах осуществления данного раздела R^{4A} может представлять собой $-(CR^{G1}R^{H1})-O-R^{J1}$, такой как $-CH_2-O-R^{J1}$. В некоторых вариантах осуществления данного раздела R^{4A} может представлять собой $-O-(CR^{K1}R^{L1})-R^{M1}$, такой как $-O-CH_2-R^{M1}$. В некоторых вариантах осуществления данного раздела R^{4A} может представлять собой $-(CR^{N1}R^{O1})_p-R^{P1}$. В некоторых вариантах осуществления данного раздела R¹ может представлять собой водород. В некоторых вариантах осуществления данного раздела R^{2A} может представлять собой водород. В некоторых вариантах осуществления данного раздела R^{3A} может представлять собой водород. В других вариантах осуществления данного раздела R^{3A} может представлять собой незамещенный C₁₋₄ алкил. В некоторых вариантах осуществления данного раздела R^{F1}, R^{J1} и/или R^{M1} могут представлять собой незамещенный или замещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления данного раздела R^{F1}, R^{J1} и/или R^{M1} могут представлять собой замещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления данного раздела R^{F1}, R^{J1} и/или R^{M1} могут представлять собой незамещенный или замещенный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления данного раздела R^{F1}, R^{J1} и/или R^{M1} могут представлять собой замещенный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления данного раздела R^{F1}, R^{J1} и/или R^{M1}



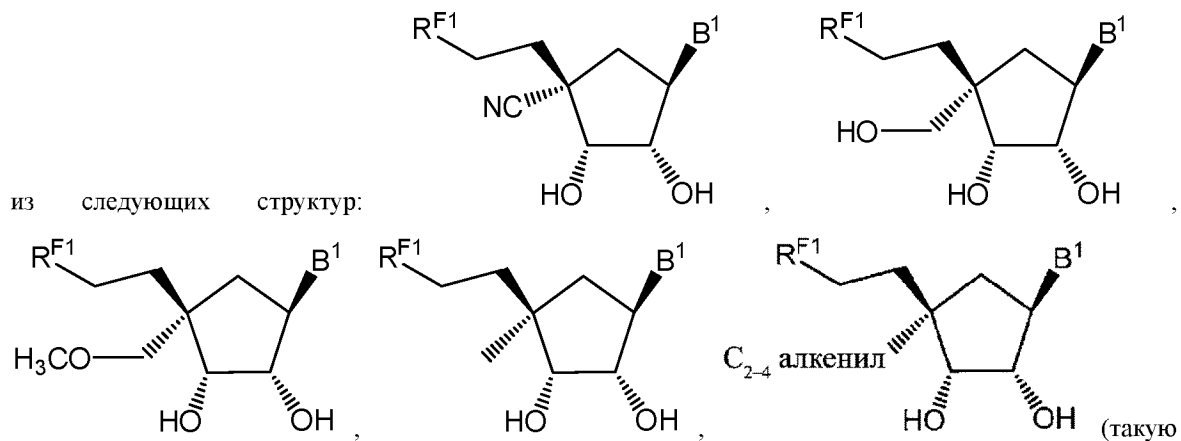
могут быть выбраны из

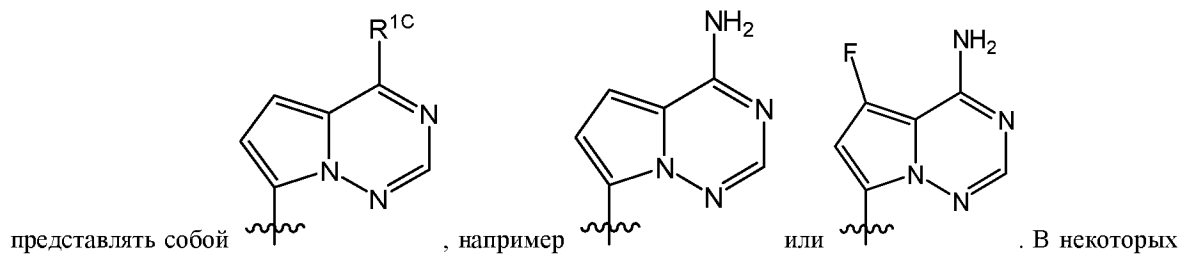
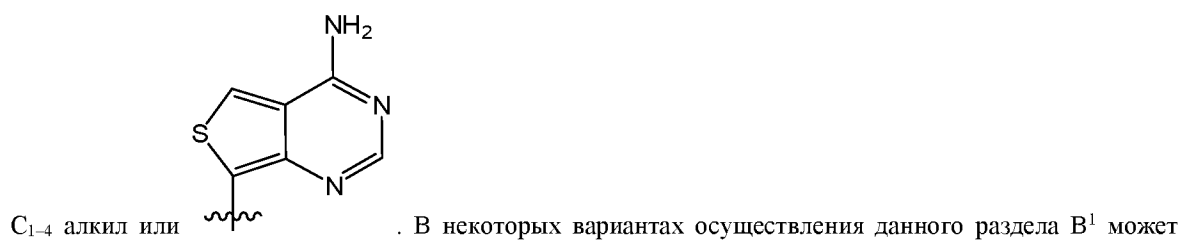
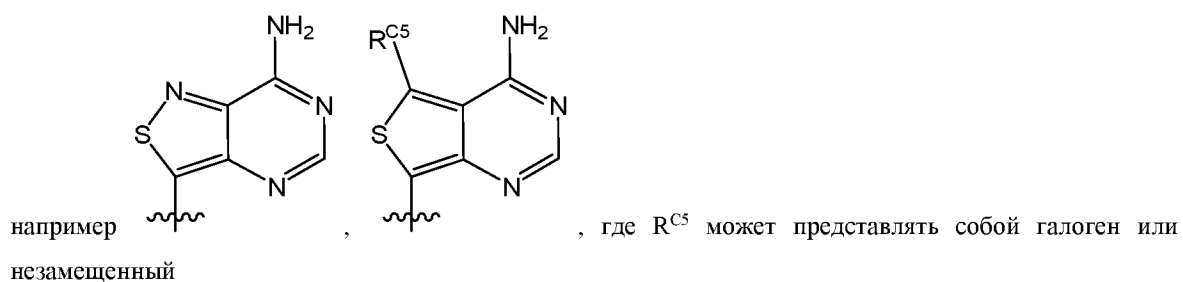
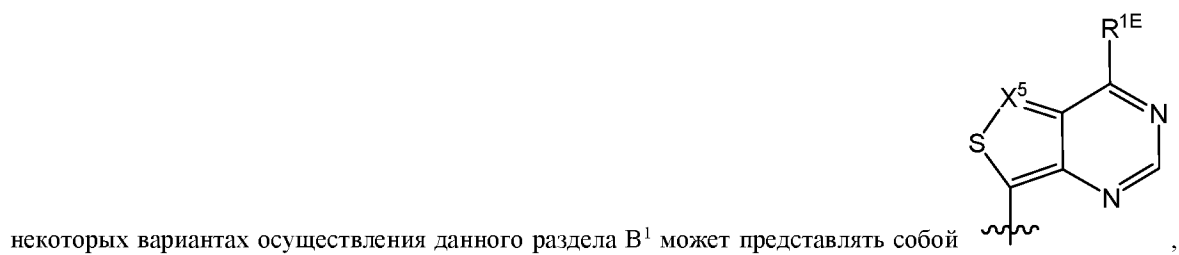
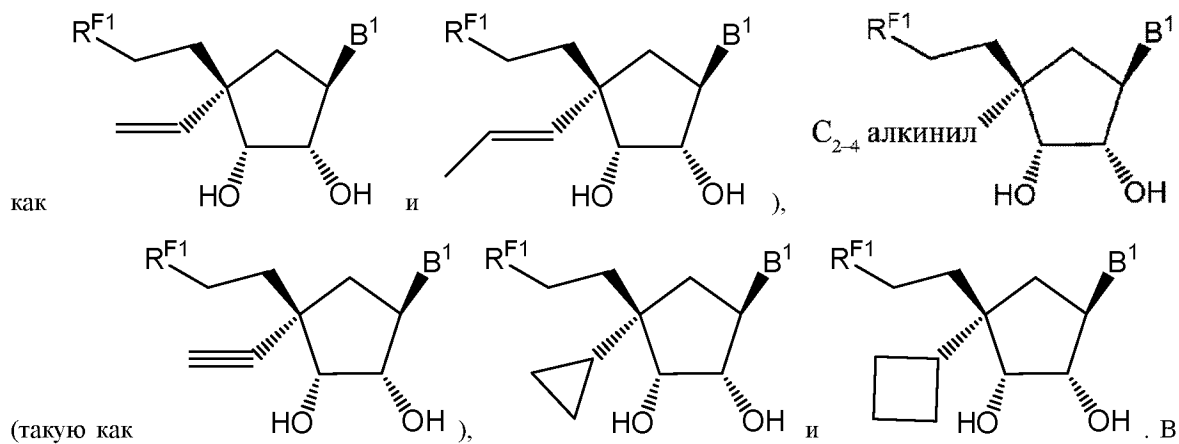


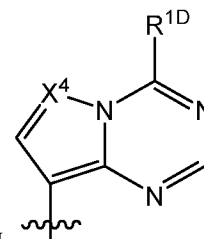




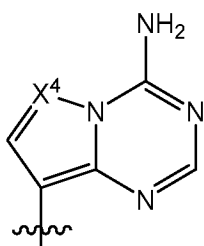
[0095] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) может иметь одну



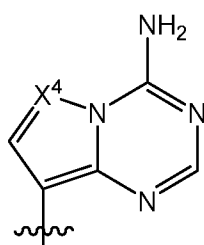
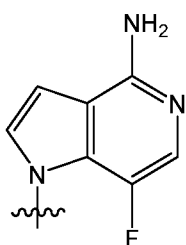




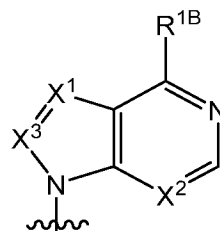
вариантах осуществления данного раздела B¹ может представлять собой , включая



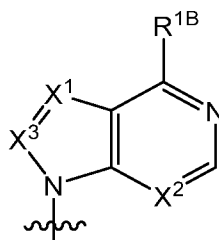
. В некоторых вариантах осуществления данного раздела B¹ может представлять собой



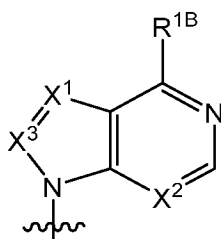
. В некоторых вариантах осуществления данного раздела B¹ может



представлять собой незамещенный или замещенный , где X² может представлять

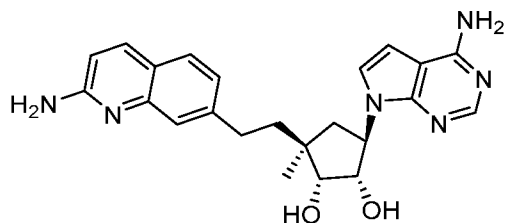
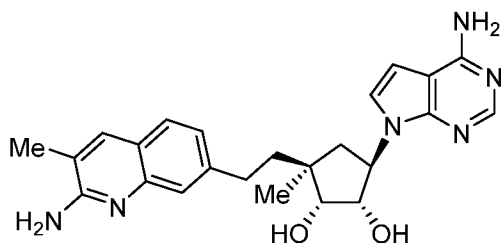
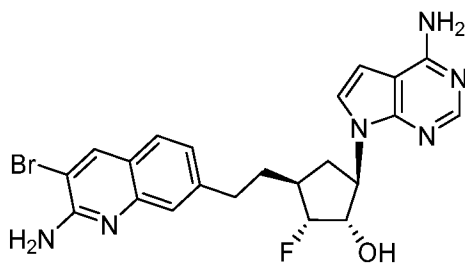
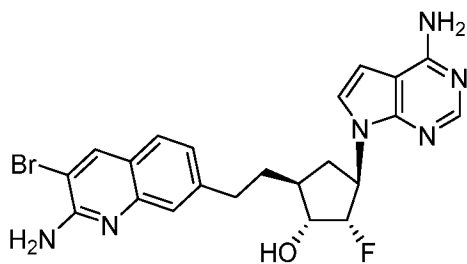
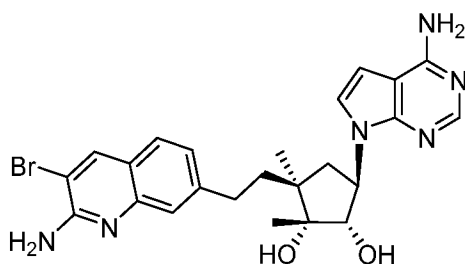
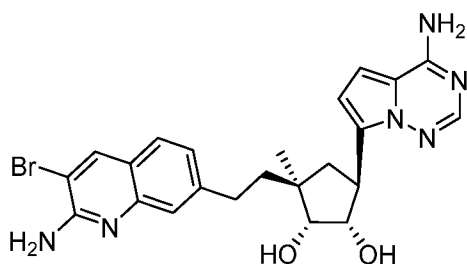
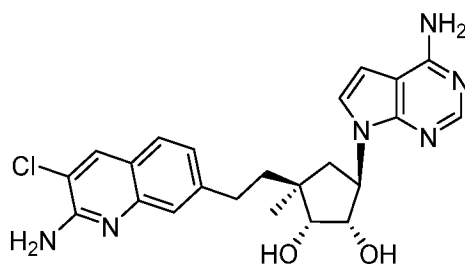
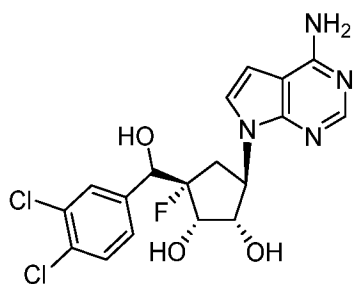
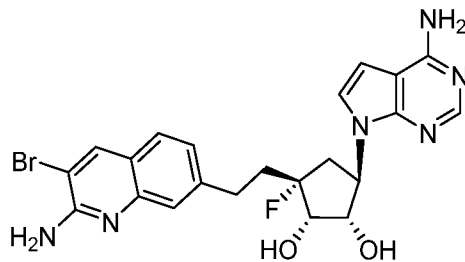
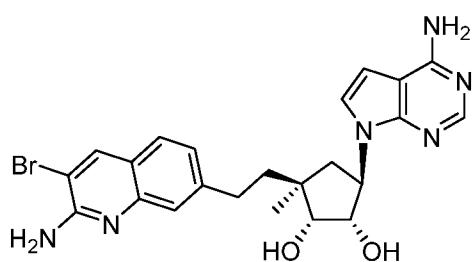


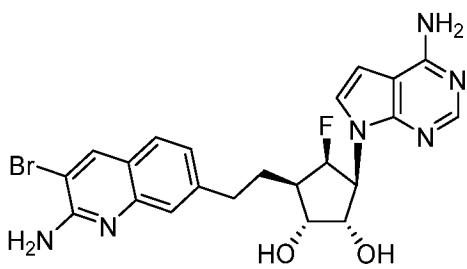
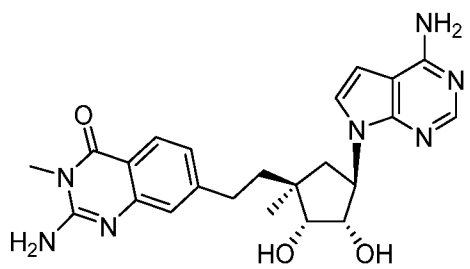
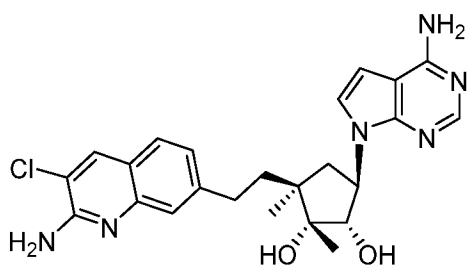
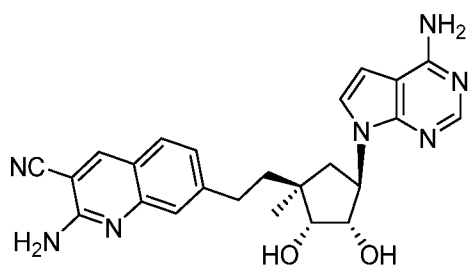
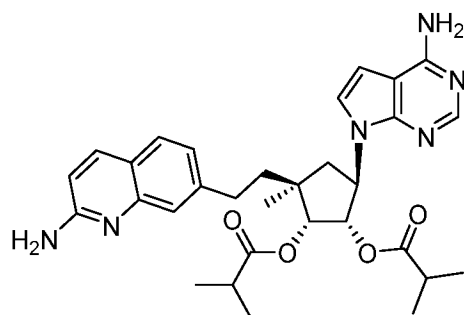
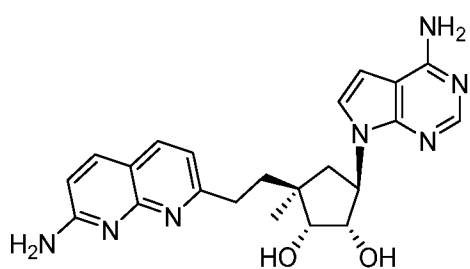
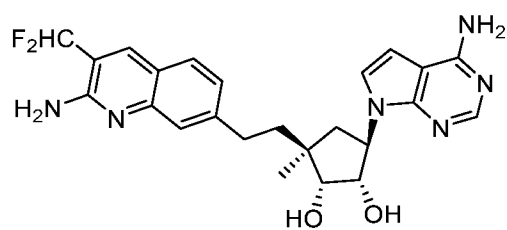
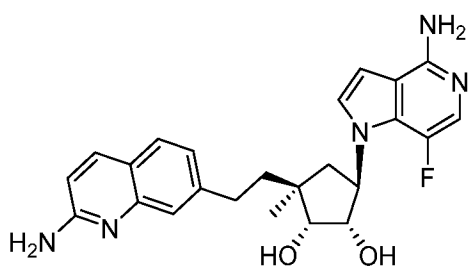
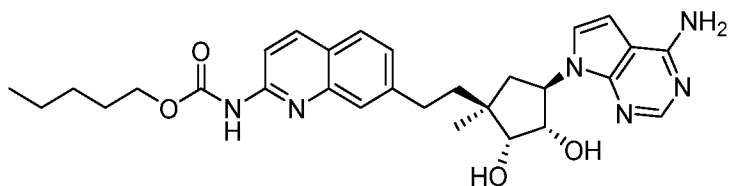
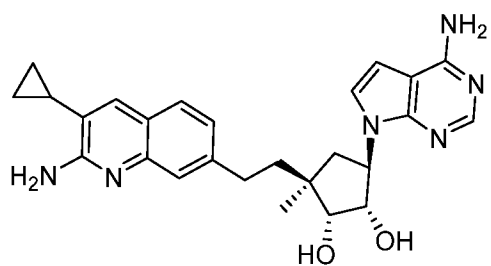
собой CR^{C2}; незамещенный или замещенный , где X³ может представлять собой N;

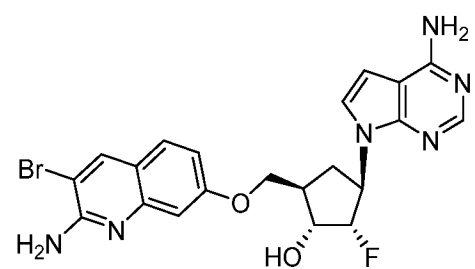
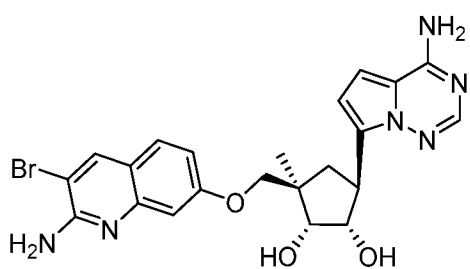
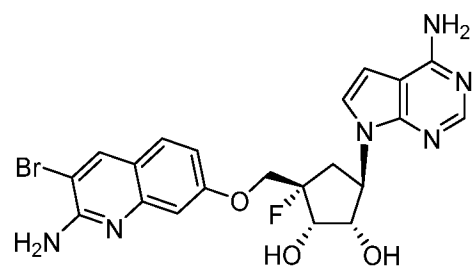
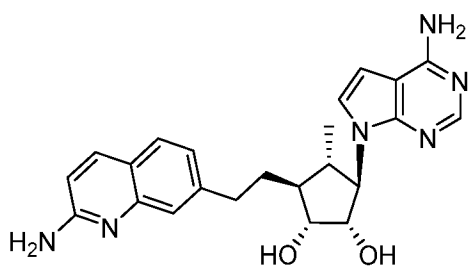
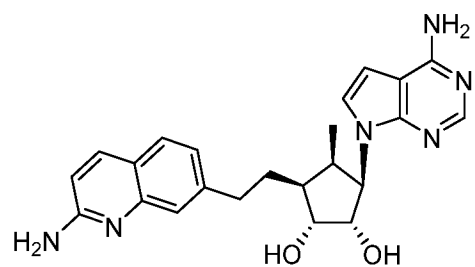
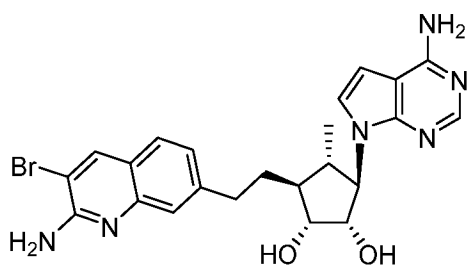
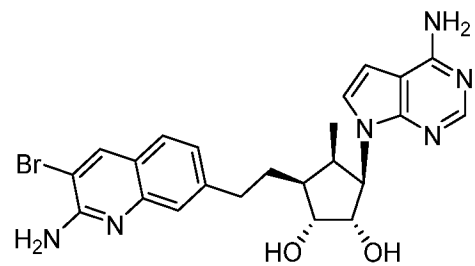
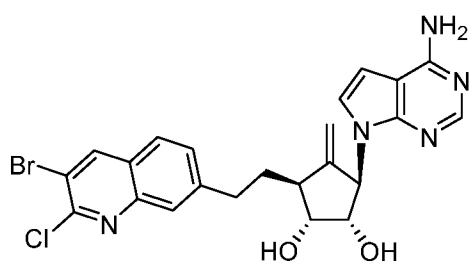
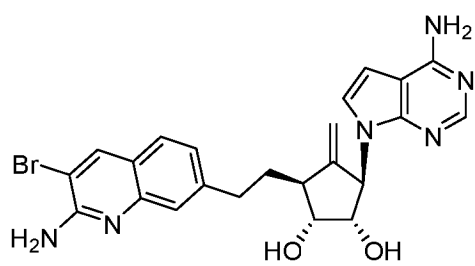
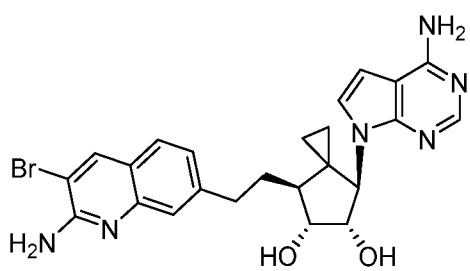


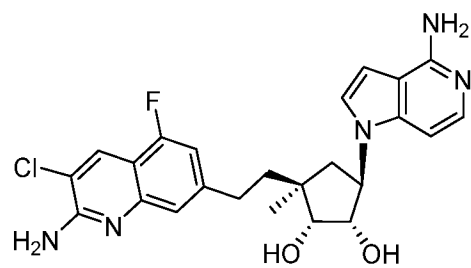
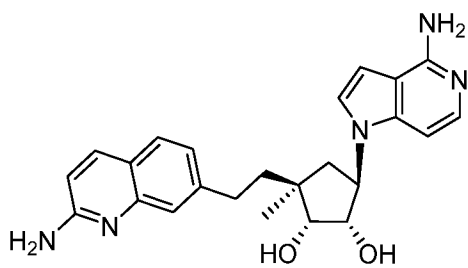
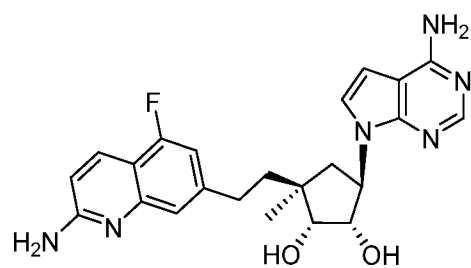
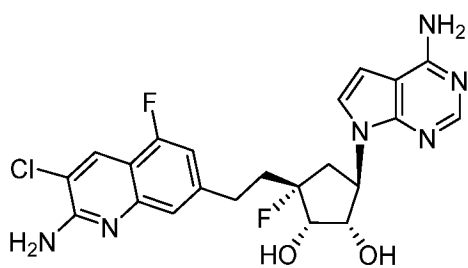
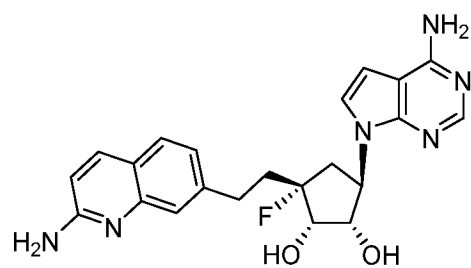
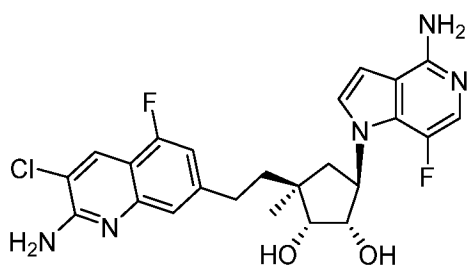
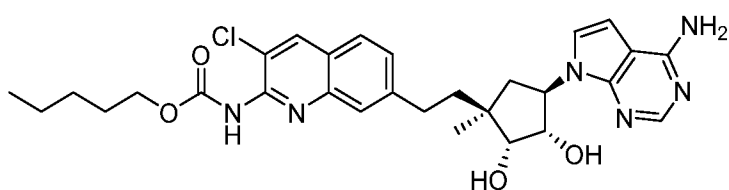
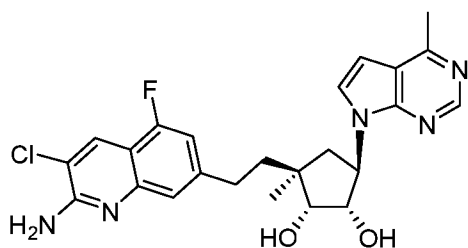
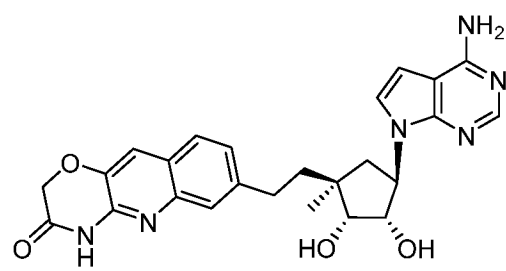
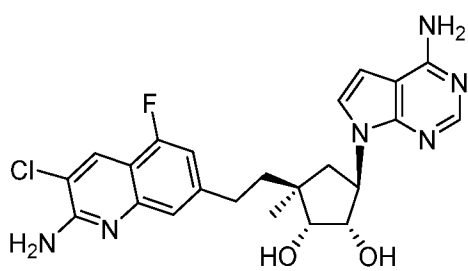
или незамещенный или замещенный , где X¹ может представлять собой CR^{C1}, а R^{C1} может представлять собой гидроксигруппу, незамещенный C₂₋₄ алкенил, незамещенный C₁₋₄ алкокси или NR^{A1}R^{A2}.

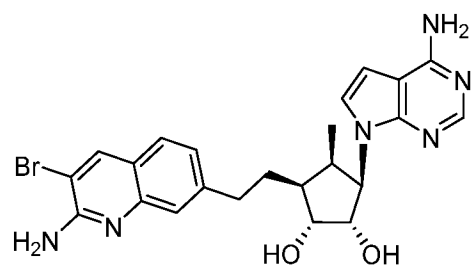
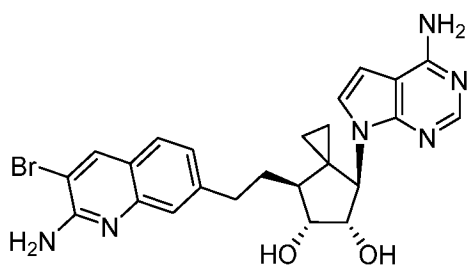
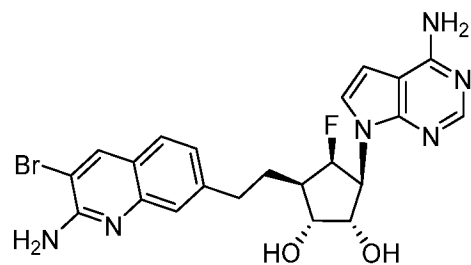
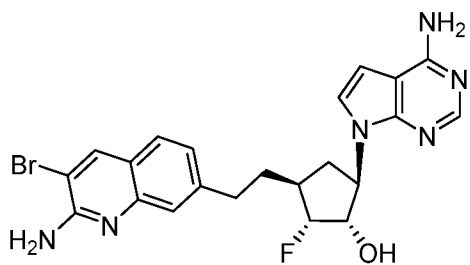
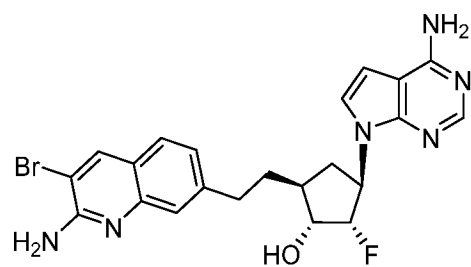
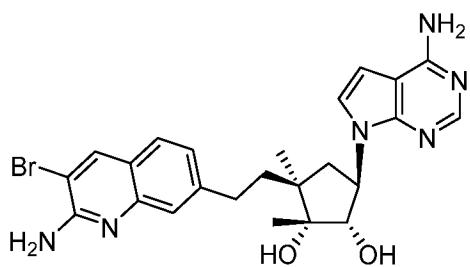
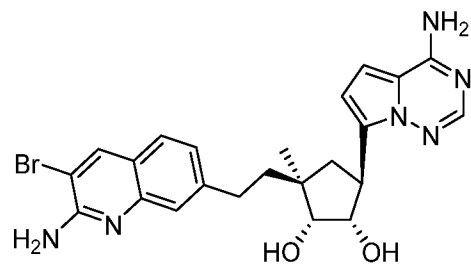
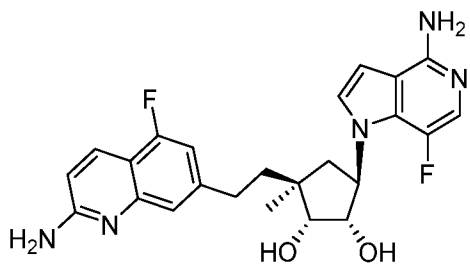
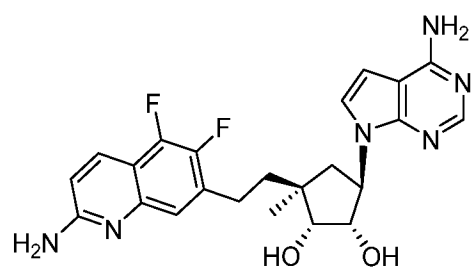
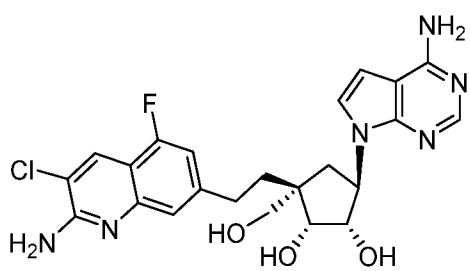
[0096] Примеры соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемой соли включают в себя следующие:

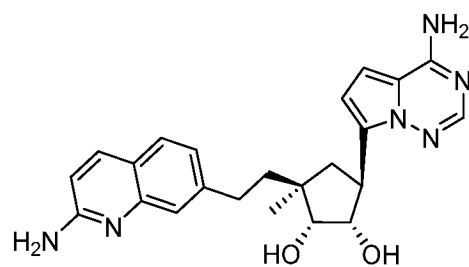
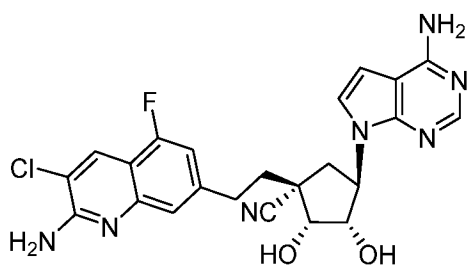
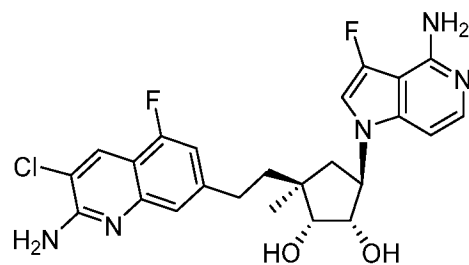
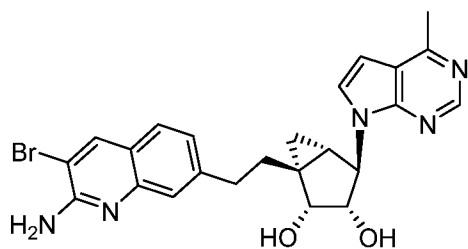
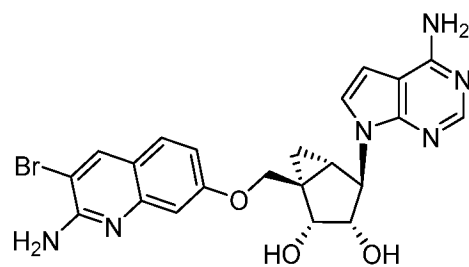
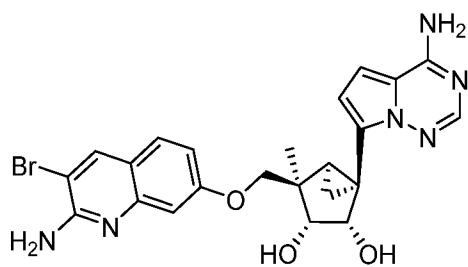
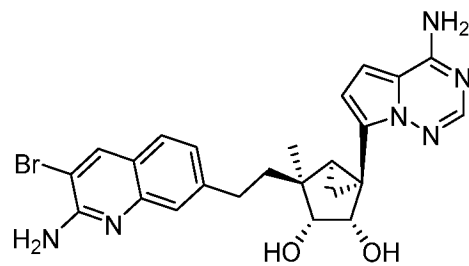
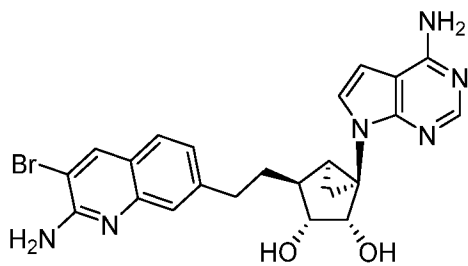
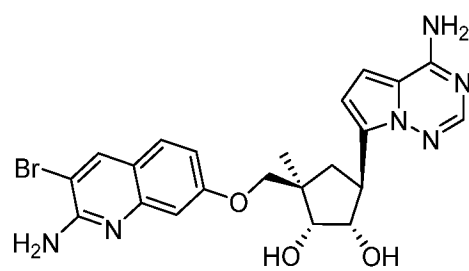
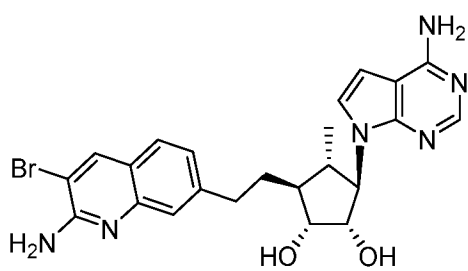


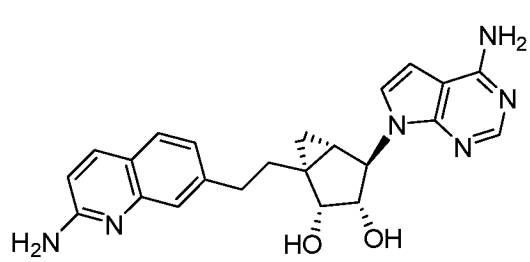
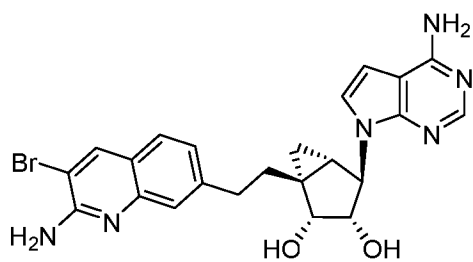
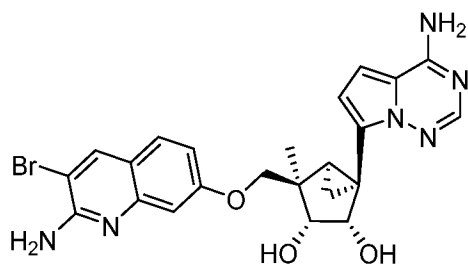
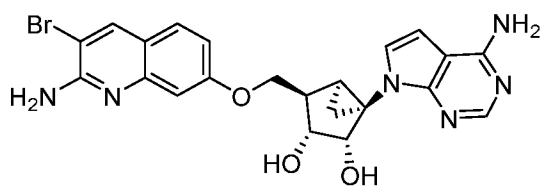
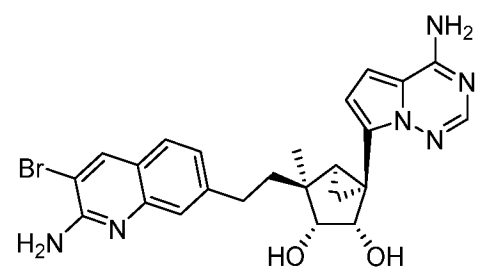
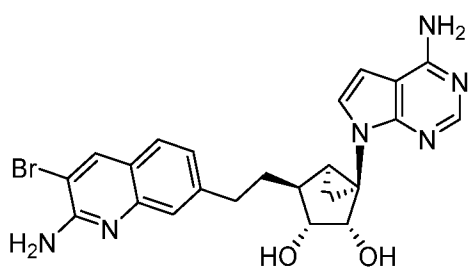
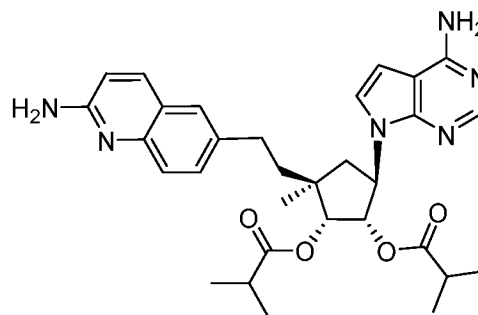
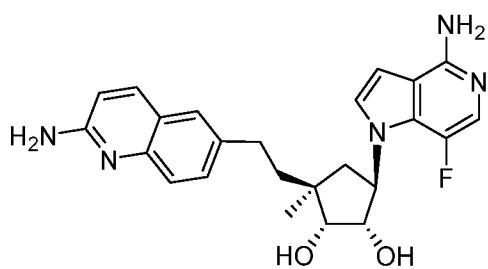
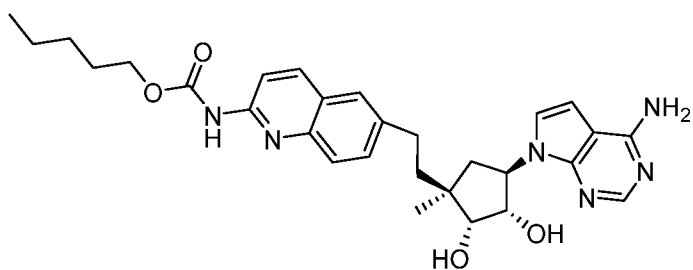


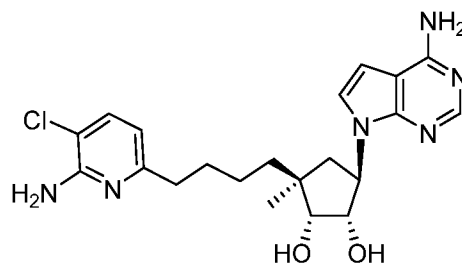
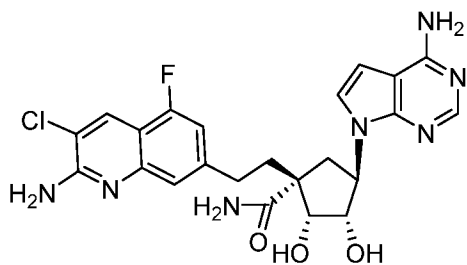
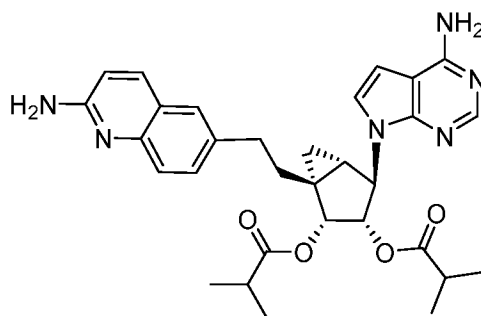
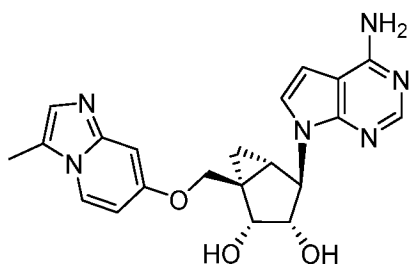
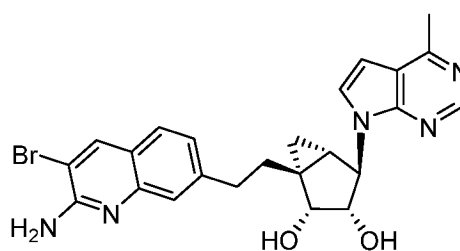
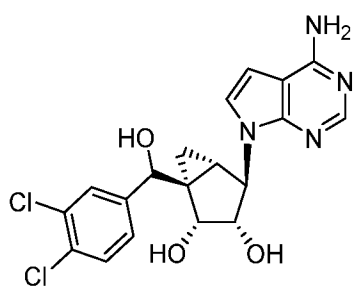
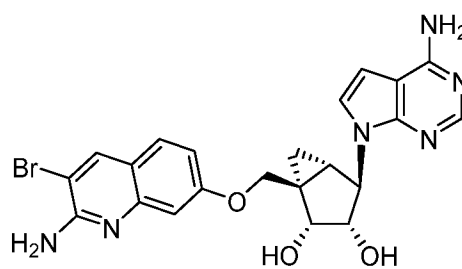
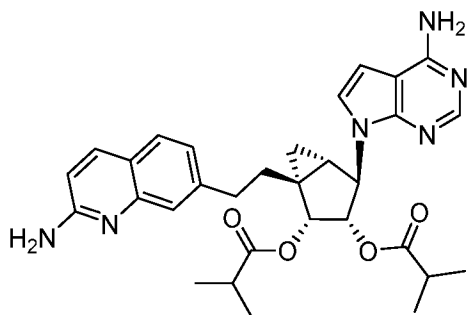
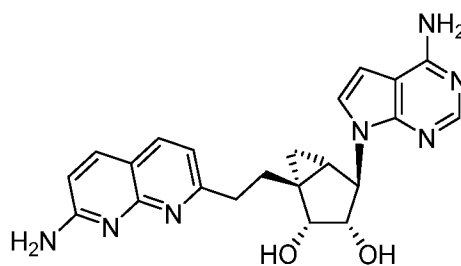
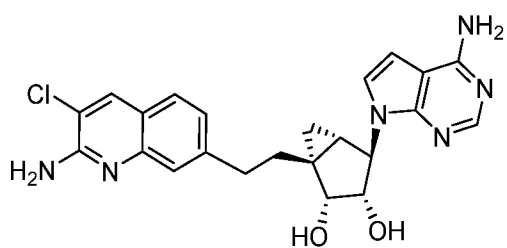


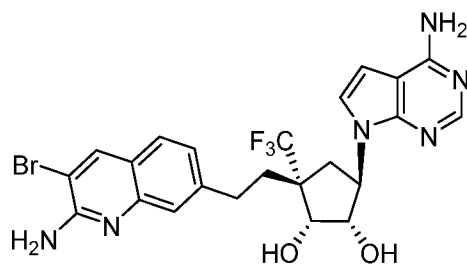
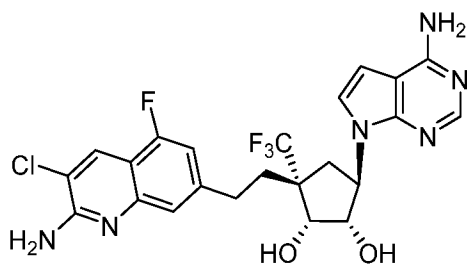
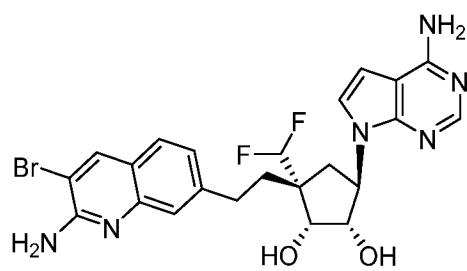
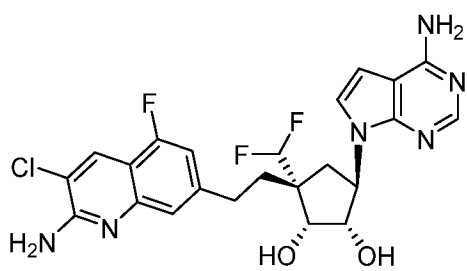
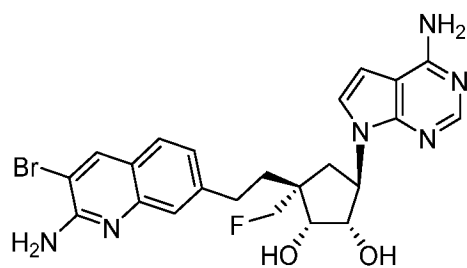
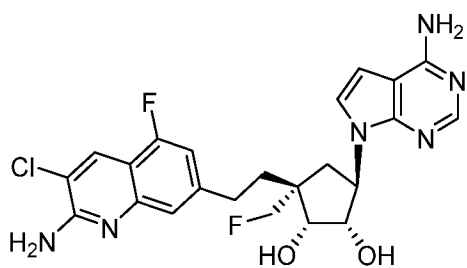
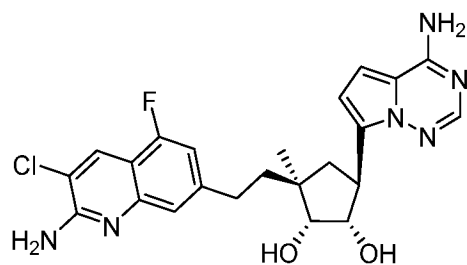
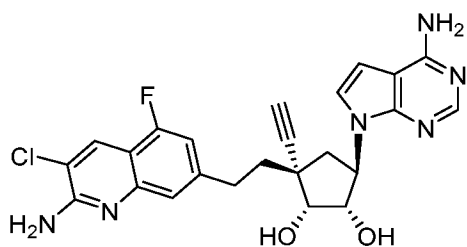
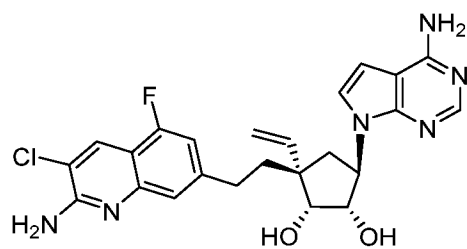
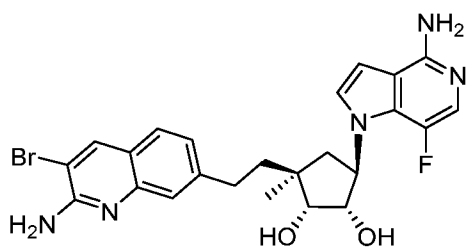
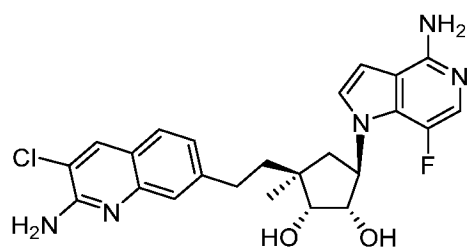
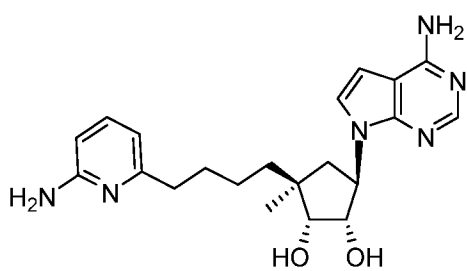


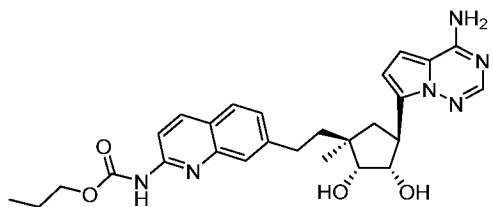
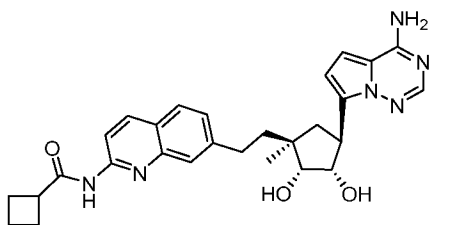
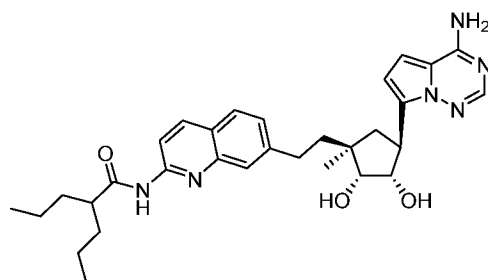
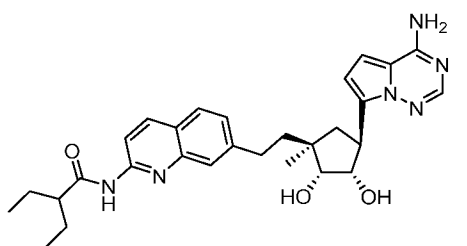
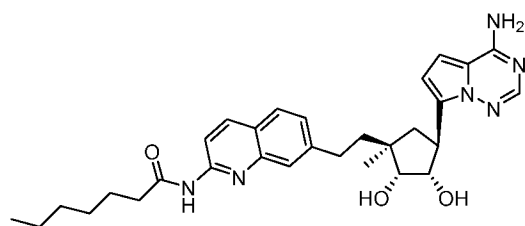
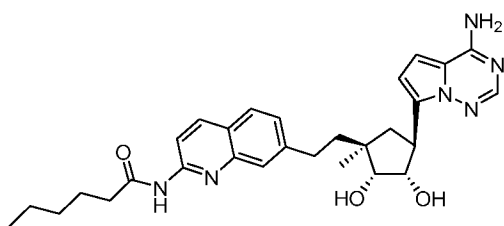
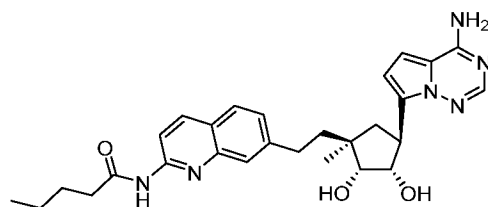
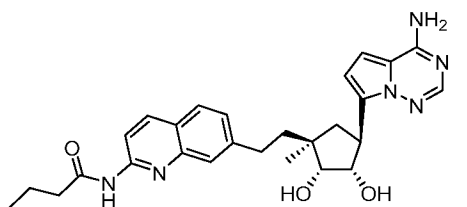
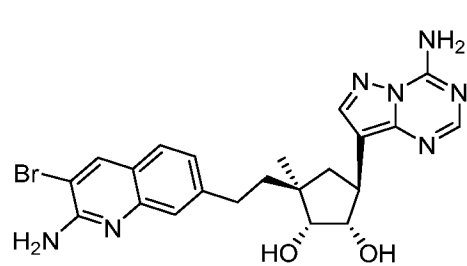
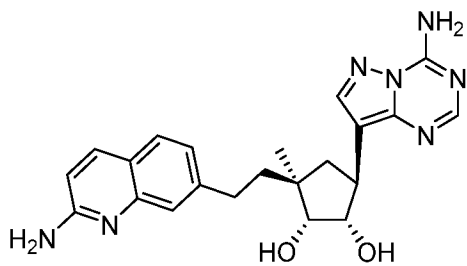
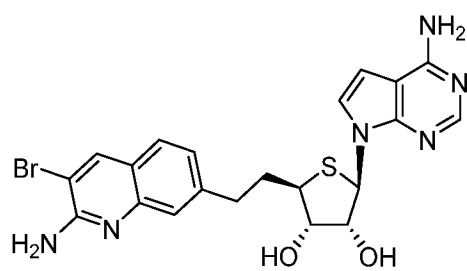
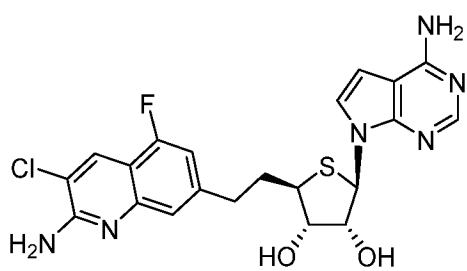


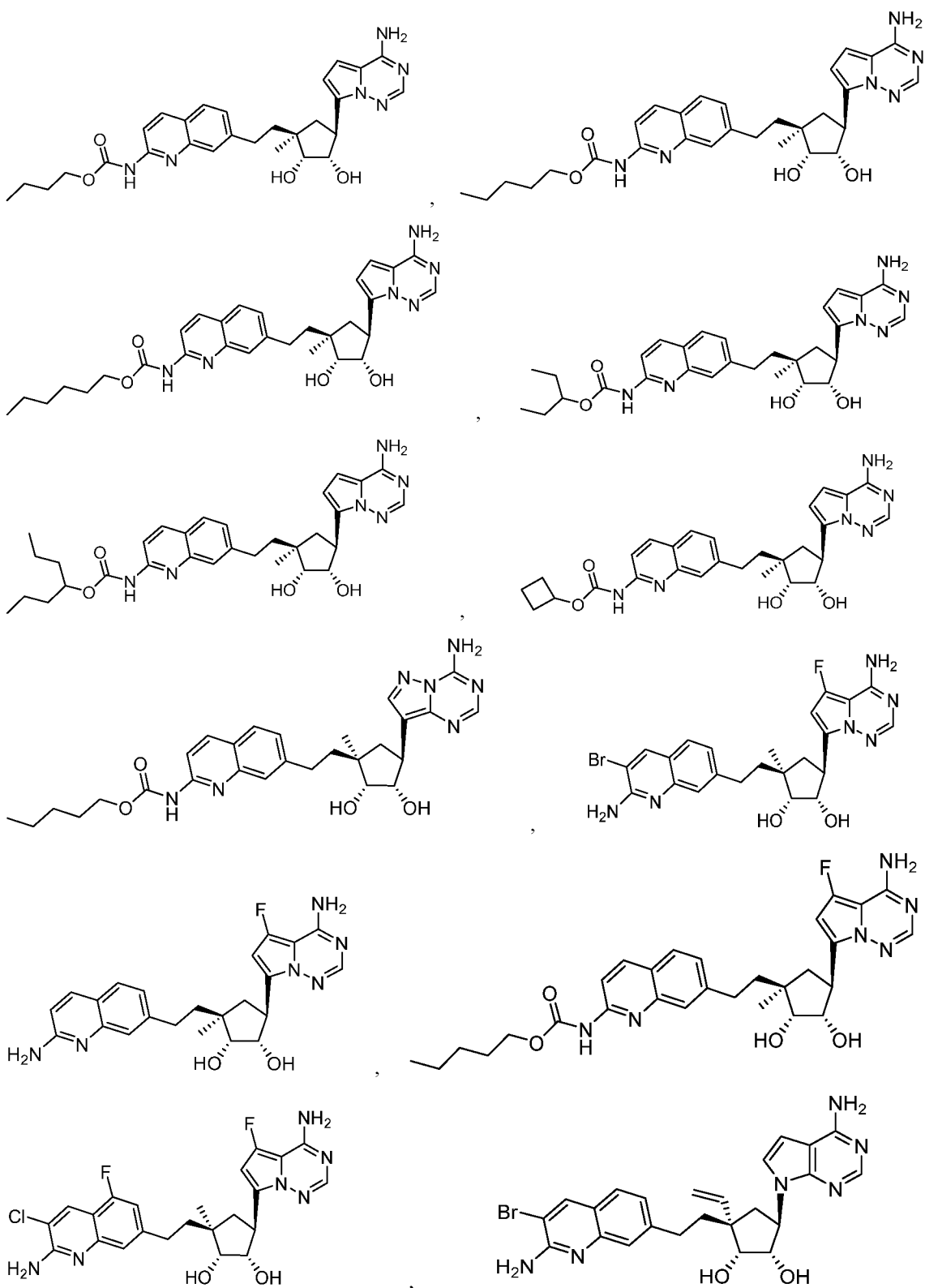


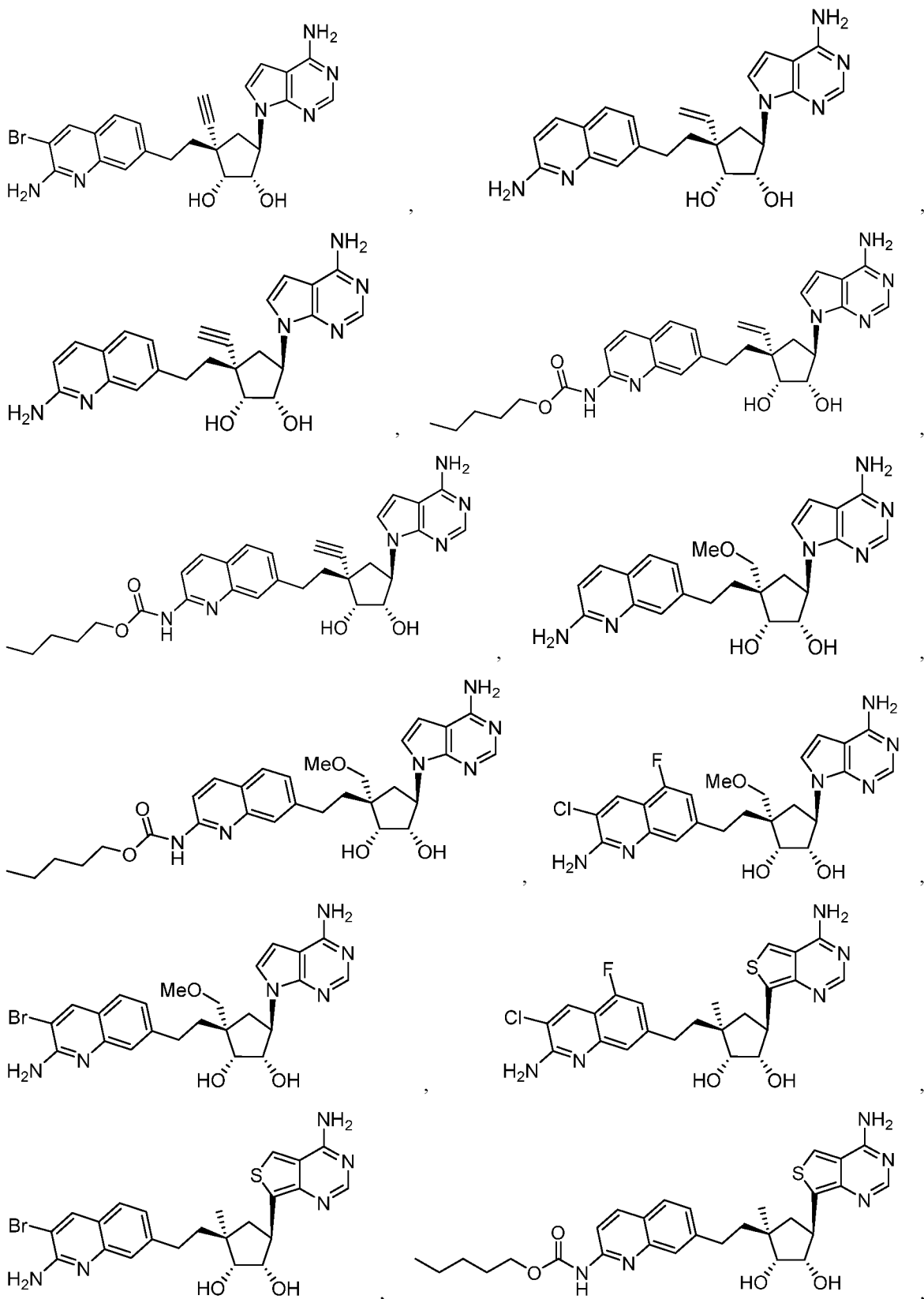


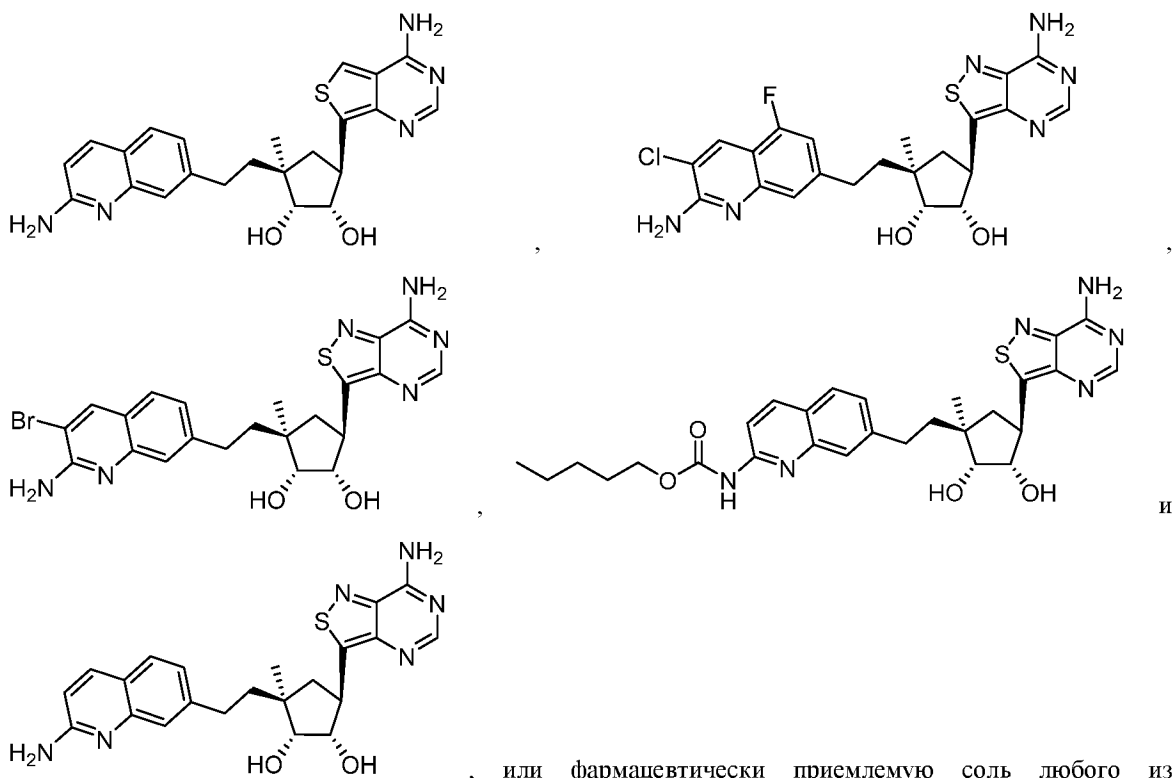








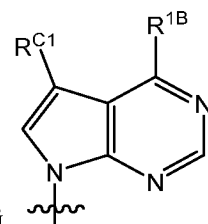




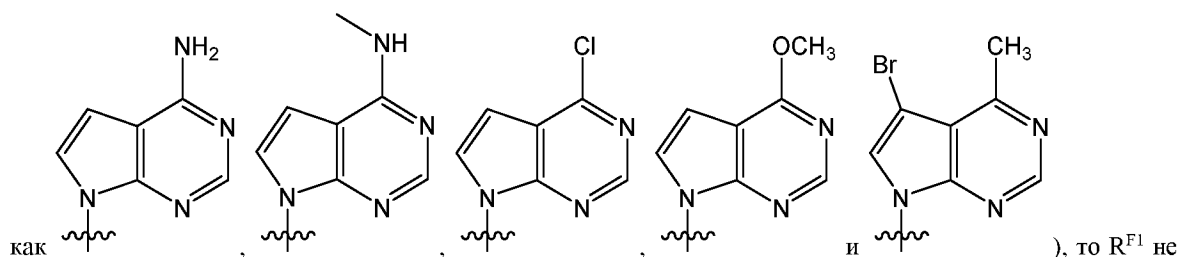
, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанного.

[0097] В некоторых вариантах осуществления R^{F1} не может представлять собой обязательно замещенный имидазо[1,2-а]пиридин, обязательно замещенный 1Н-бензо[d]имидазол, обязательно замещенный бензо[d]тиазол, обязательно замещенный 1Н-пирроло[3,2-б]пиридин, обязательно замещенный тиено[3,2-б]пиридин, обязательно замещенный фуро[3,2-б]пиридин, обязательно замещенный 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин, обязательно замещенный 1Н-пирразол, обязательно замещенный пиримидин, обязательно замещенный 1,8а-дигидроимидазо[1,2-а]пиридин-2(3Н)-он, обязательно замещенный 3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин, обязательно замещенный 2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин, обязательно замещенный 1Н-имидазол и/или обязательно замещенный 1Н-пирроло[2,3-с]пиридин. В некоторых вариантах осуществления, если каждый из R^1 , R^{2A} , R^{3A} , R^{4B} , R^{5A} и R^{5B} представляет собой Н; каждый из R^{2B} и R^{3B} представляет собой ОН; и R^{4A} представляет собой $-CH_2-R^{F1}$ или $-(CH_2)_2-R^{F1}$, то R^{F1} не может представлять собой обязательно замещенный имидазо[1,2-а]пиридин, обязательно замещенный 1Н-бензо[d]имидазол, обязательно замещенный бензо[d]тиазол, обязательно замещенный 1Н-пирроло[3,2-б]пиридин, обязательно замещенный тиено[3,2-б]пиридин, обязательно замещенный фуро[3,2-б]пиридин, обязательно замещенный 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин, обязательно замещенный 1Н-пирразол, обязательно замещенный пиримидин, обязательно замещенный 1,8а-дигидроимидазо[1,2-а]пиридин-2(3Н)-он, обязательно замещенный 3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин, обязательно замещенный 2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин, обязательно замещенный 1Н-имидазол и/или обязательно замещенный 1Н-пирроло[2,3-с]пиридин. В некоторых вариантах осуществления, если каждый из R^1 , R^{2A} ,

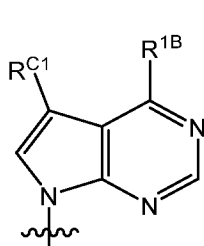
R^{3A} , R^{4B} , R^{5A} и R^{5B} представляет собой H; каждый из R^{2B} и R^{3B} представляет собой OH; и R^{4A} представляет собой $-\text{CH}_2-\text{O}-R^{11}$, то R^{11} не может представлять собой необязательно замещенный имидазо[1,2-a]пиридин, необязательно замещенный 1H-бензо[d]имидазол, необязательно замещенный бензо[d]тиазол, необязательно замещенный 1H-пирроло[3,2-b]пиридин, необязательно замещенный тиено[3,2-b]пиридин, необязательно замещенный фууро[3,2-b]пиридин, необязательно замещенный 1H-пирроло[2,3-b]пиридин, необязательно замещенный 1H-пирразол, необязательно замещенный пиримидин, необязательно замещенный 1,8a-дигидроимидазо[1,2-a]пиридин-2(3H)-он, необязательно замещенный 3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин, необязательно замещенный 2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин, необязательно замещенный 1H-имидазол и/или необязательно замещенный 1H-пирроло[2,3-



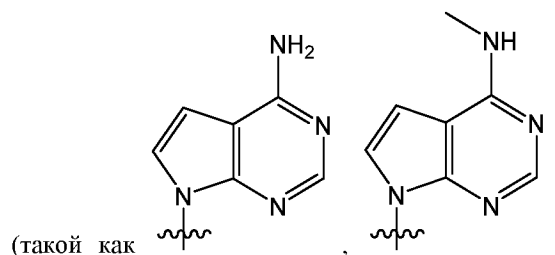
c]пиридин. В некоторых вариантах осуществления, если B^1 представляет собой (такой

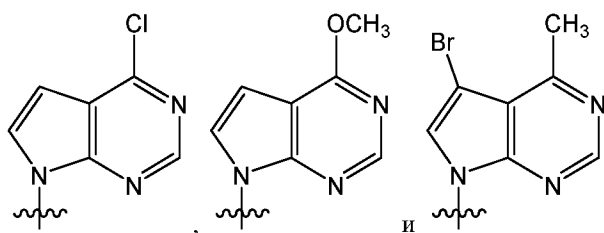


может представлять собой необязательно замещенный имидазо[1,2-a]пиридин, необязательно замещенный 1H-бензо[d]имидазол, необязательно замещенный бензо[d]тиазол, необязательно замещенный 1H-пирроло[3,2-b]пиридин, необязательно замещенный тиено[3,2-b]пиридин, необязательно замещенный фууро[3,2-b]пиридин, необязательно замещенный 1H-пирроло[2,3-b]пиридин, необязательно замещенный 1H-пирразол, необязательно замещенный пиримидин, необязательно замещенный 1,8a-дигидроимидазо[1,2-a]пиридин-2(3H)-он, необязательно замещенный 3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин, необязательно замещенный 2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин, необязательно замещенный 1H-имидазол и/или необязательно замещенный 1H-пирроло[2,3-c]пиридин. В некоторых вариантах осуществления, если каждый из R^1 , R^{2A} , R^{3A} , R^{4B} , R^{5A} и R^{5B} представляет собой H; каждый из R^{2B} и R^{3B} представляет собой OH; R^{4A} представляет собой $-\text{CH}_2-R^{F1}$, $-(\text{CH}_2)_2-R^{F1}$ или $-\text{CH}_2-$



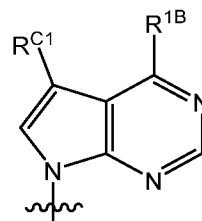
$\text{O}-R^{11}$; и B^1 представляет собой



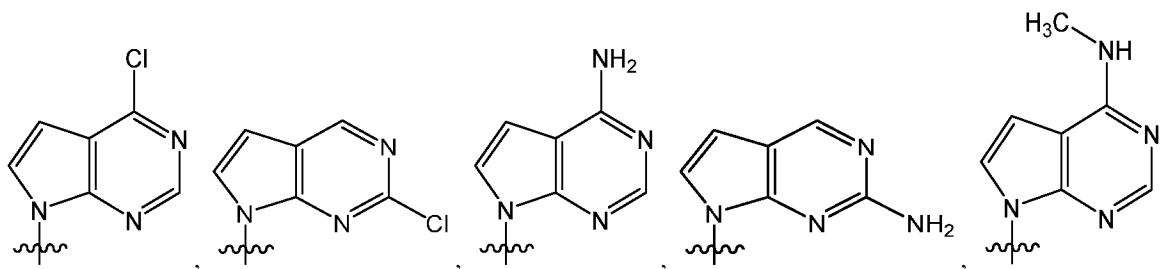


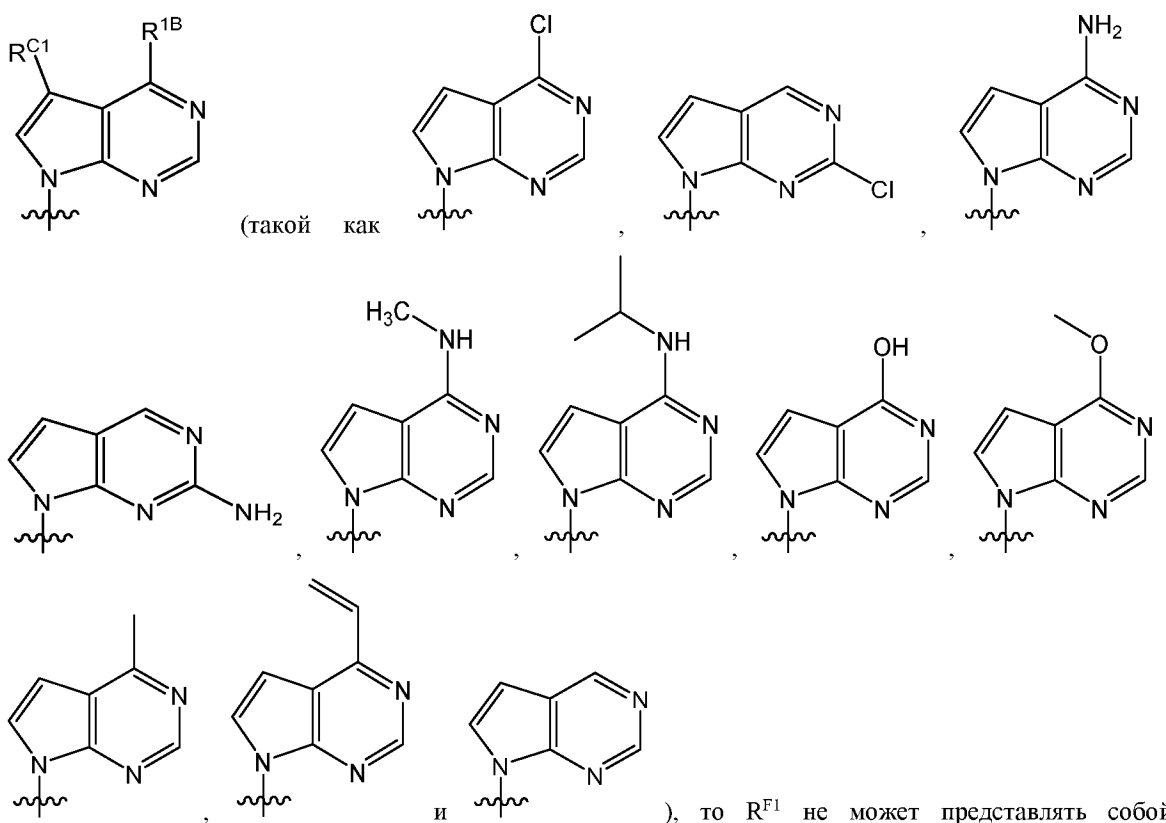
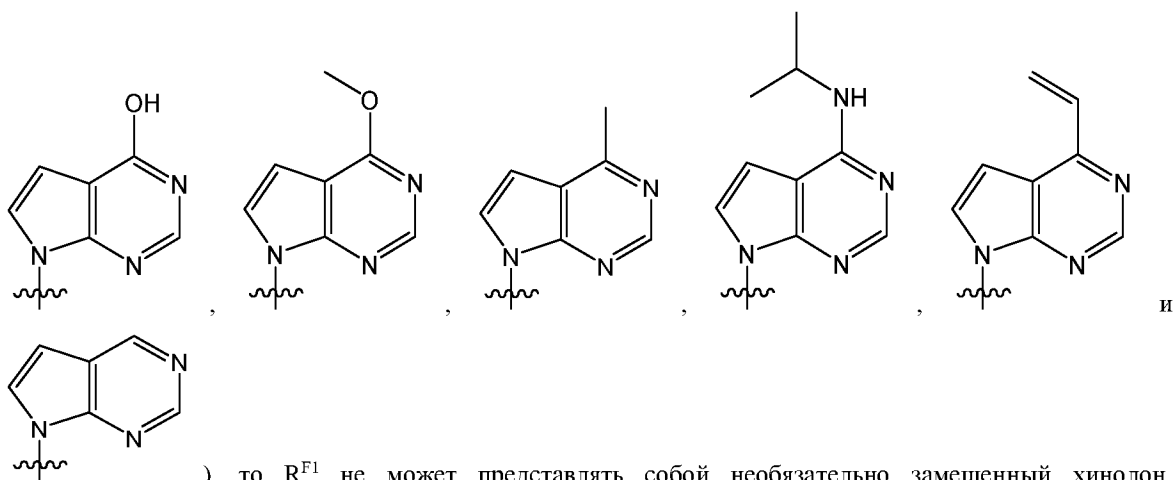
), то R^{F1} и/или R^{J1} не может представлять собой необязательно замещенный имидазо[1,2-а]пиридин, необязательно замещенный 1Н-бензо[d]имидазол, необязательно замещенный бензо[d]тиазол, необязательно замещенный 1Н-пирроло[3,2-б]пиридин, необязательно замещенный тисно[3,2-б]пиридин, необязательно замещенный фууро[3,2-б]пиридин, необязательно замещенный 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин, необязательно замещенный 1Н-пиразол, необязательно замещенный пиримидин, необязательно замещенный 1,8а-дигидроимидазо[1,2-а]пиридин-2(3Н)-он, необязательно замещенный 3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин, необязательно замещенный 2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин, необязательно замещенный 1Н-имидазол и/или необязательно замещенный 1Н-пирроло[2,3-с]пиридин.

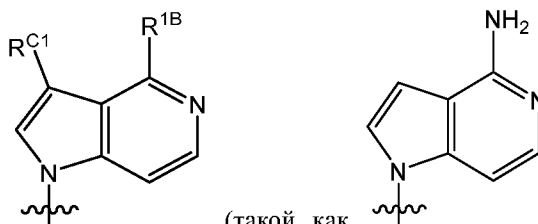
[0098] В некоторых вариантах осуществления R^{F1} не может представлять собой необязательно замещенный хинолин. В некоторых вариантах осуществления R^{F1} не может представлять собой необязательно замещенный хиназолин. В некоторых вариантах осуществления R^{F1} не может представлять собой необязательно замещенный хиноксалин. В некоторых вариантах осуществления, если каждый из R^1 , R^{2A} , R^{3A} , R^{4B} , R^{5A} и R^{5B} представляет собой H; каждый из R^{2B} и R^{3B} представляет собой OH; и R^{4A} представляет собой $-(CH_2)_2-R^{F1}$, то R^{F1} не может представлять собой необязательно замещенный хинолон, необязательно замещенный хиназолин и/или необязательно замещенный хиноксалин. В



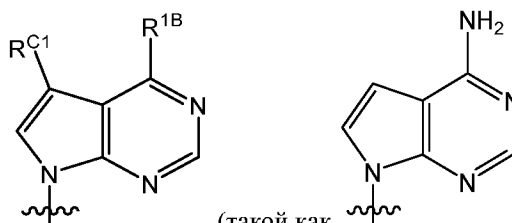
некоторых вариантах осуществления, если B^1 представляет собой (такой как



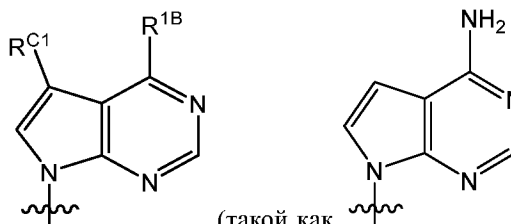




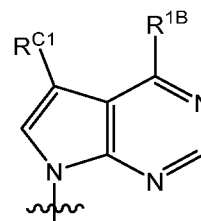
R^{F1} ; и B^1 представляет собой (такой как), то R^{F1} не может представлять собой необязательно замещенный хинолон, необязательно замещенный хиназолин и/или необязательно замещенный хиноксалин. В некоторых вариантах осуществления, если каждый из R^1 , R^{2A} , R^{3A} , R^{4B} , R^{5A} и R^{5B} представляет собой H; каждый из R^{2B} и R^{3B} представляет собой OH; R^{4A} представляет



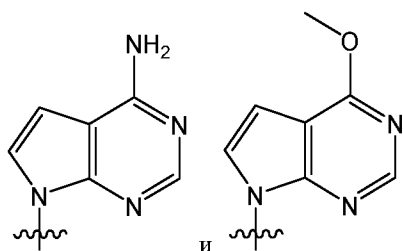
собой $-O-(CH_2)-R^{M1}$; и B^1 представляет собой (такой как), то R^{M1} не может представлять собой необязательно замещенный хинолон, необязательно замещенный хиназолин и/или необязательно замещенный хиноксалин. В некоторых вариантах осуществления, если каждый из R^1 , R^{2A} , R^{3A} , R^{4B} , R^{5A} и R^{5B} представляет собой H; каждый из R^{2B} и R^{3B} представляет собой OH; R^{4A}



представляет собой $-CH_2-R^{F1}$; и B^1 представляет собой (такой как), то R^{F1} не может представлять собой необязательно замещенный хинолон, необязательно замещенный хиназолин и/или необязательно замещенный хиноксалин. В некоторых вариантах осуществления, если каждый из R^1 , R^{2A} , R^{3A} , R^{4B} , R^{5A} и R^{5B} представляет собой H; каждый из R^{2B} и R^{3B} представляет собой OH;

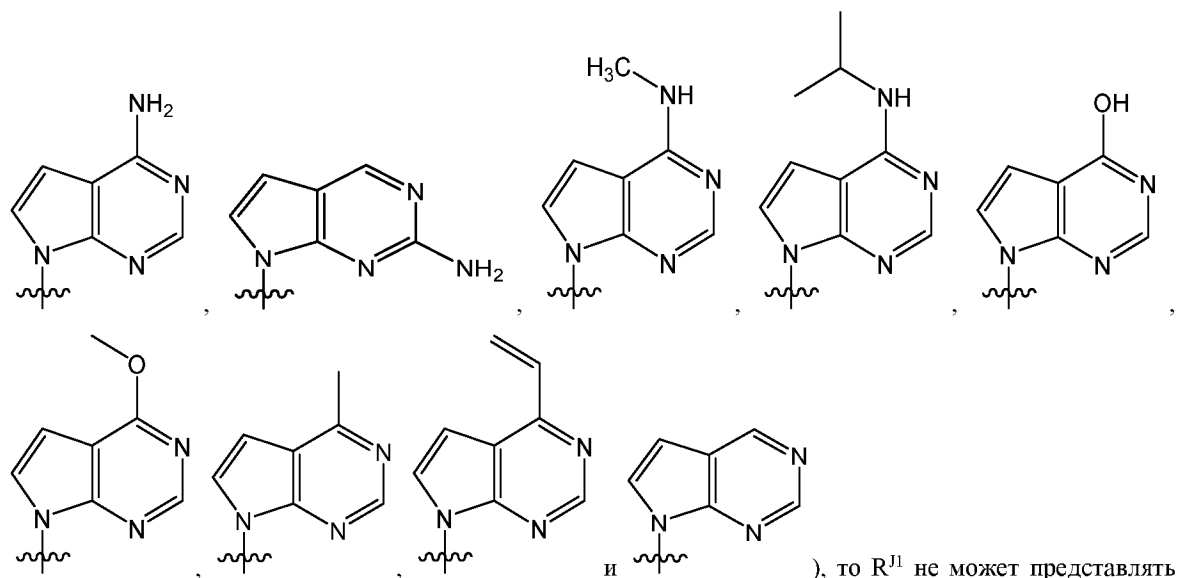
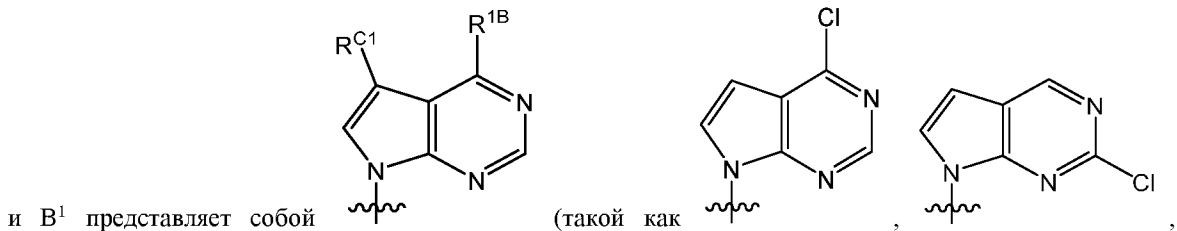


R^{4A} представляет собой $-CH_2-R^{F1}$; и B^1 представляет собой (такой как



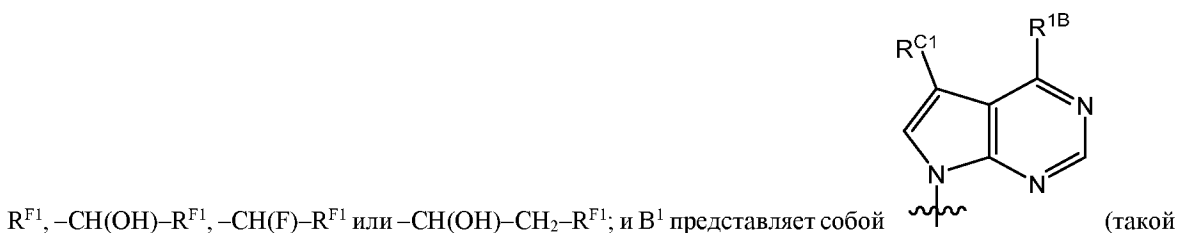
и), то R^{F1} не может представлять собой необязательно замещенный нафталин. В некоторых вариантах осуществления, если каждый из R^1 , R^{2A} , R^{3A} , R^{4B} , R^{5A} и R^{5B}

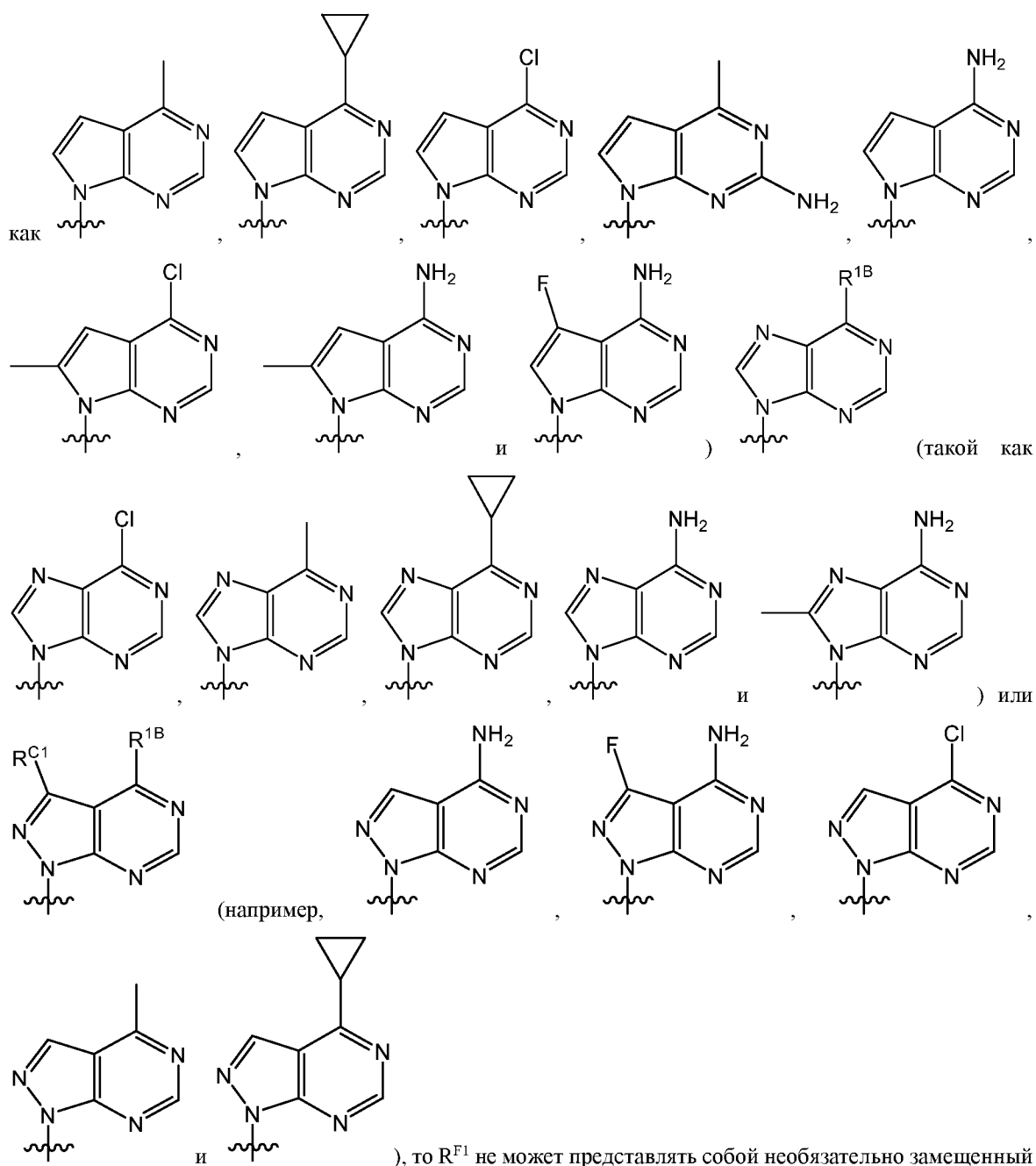
представляет собой H; каждый из R^{2B} и R^{3B} представляет собой OH; R^{4A} представляет собой $-\text{CH}_2-\text{O}-R^{11}$;



собой обязательно замещенный хинолон, обязательно замещенный хиназолин и/или обязательно замещенный хиноксалин.

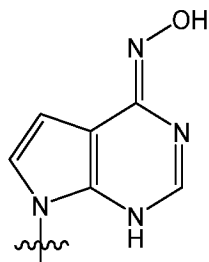
[0099] В некоторых вариантах осуществления R^{F1} не может представлять собой обязательно замещенный фенил, обязательно замещенный тиафен, обязательно замещенный пиридин и/или обязательно замещенный 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин. В некоторых вариантах осуществления, если каждый из R^1 , R^{2A} , R^{3A} , R^{4B} , R^{5A} и R^{5B} представляет собой H; каждый из R^{2B} и R^{3B} представляет собой OH; и R^{4A} представляет собой $-\text{CH}_2-R^{F1}$, $-\text{CH}(\text{OH})-R^{F1}$, $-\text{CH}(\text{F})-R^{F1}$ или $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-R^{F1}$, то R^{F1} не может представлять собой обязательно замещенный фенил, обязательно замещенный тиафен, обязательно замещенный пиридин и/или обязательно замещенный 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин. В некоторых вариантах осуществления, если каждый из R^1 , R^{2A} , R^{3A} , R^{4B} , R^{5A} и R^{5B} представляет собой H; каждый из R^{2B} и R^{3B} представляет собой OH; R^{4A} представляет собой $-\text{CH}_2-$





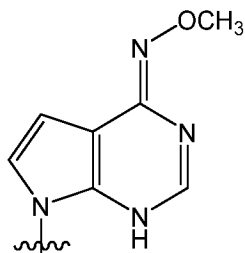
фенил, необязательно замещенный тиофен, необязательно замещенный пиридин и/или необязательно замещенный 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин. В некоторых вариантах осуществления R^{4A} не может представлять собой $-CH(OH)-R^{F1}$.

[0100] В некоторых вариантах осуществления B^1 не может представлять собой



необязательно замещенный

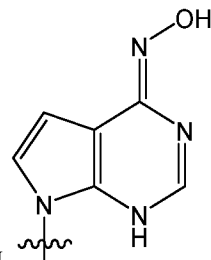
. В некоторых вариантах осуществления B^1 не может



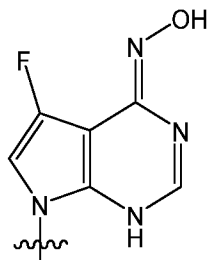
представлять собой optionally замещенный

. В некоторых вариантах

осуществления, если каждый из R^1 , R^{2A} , R^{3A} , R^{4B} , R^{5A} и R^{5B} представляет собой H; каждый из R^{2B} и R^{3B} представляет собой OH; R^{4A} представляет собой $-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}^{F1}$; R^{F1} представляет собой optionally замещенный

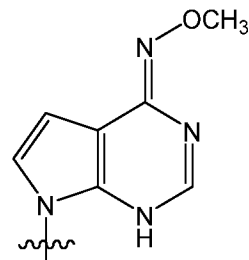


замещенный фенил; то B^1 не может представлять собой optionally замещенный



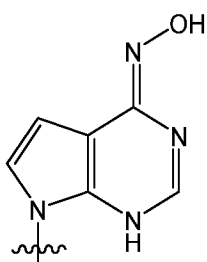
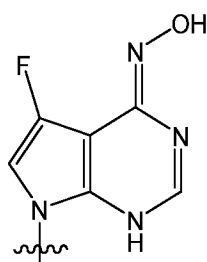
(такой как

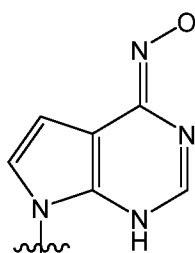
) или optionally замещенный



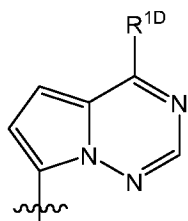
. В некоторых

вариантах осуществления, если каждый из R^1 , R^{2A} , R^{3A} , R^{4B} , R^{5A} и R^{5B} представляет собой H; каждый из R^{2B} и R^{3B} представляет собой OH; R^{4A} представляет собой $-(\text{CH}_2)_2-\text{R}^{F1}$ или $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}^{J1}$; R^{F1} и/или R^{J1} представляет собой optionally замещенный хиолин; то B^1 не может представлять собой

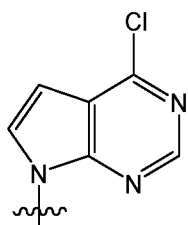
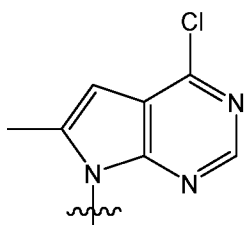
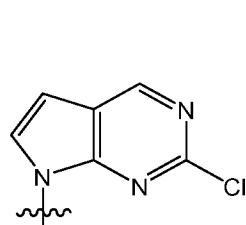
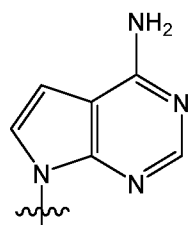
необязательно замещенный  (такой как ) или необязательно

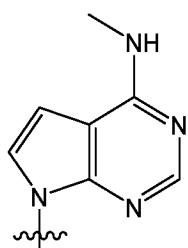
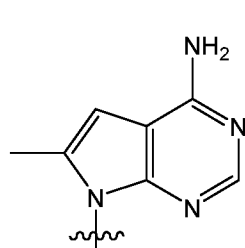
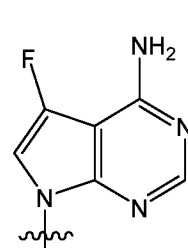
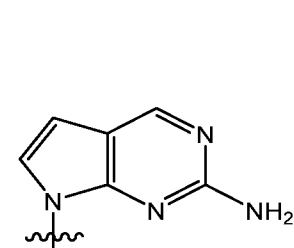
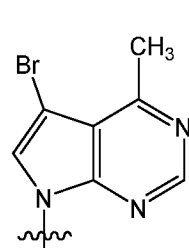
замещенный 

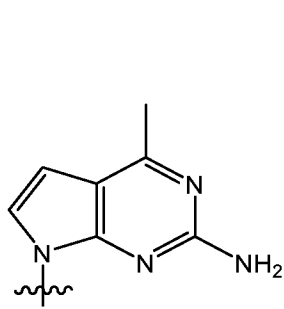
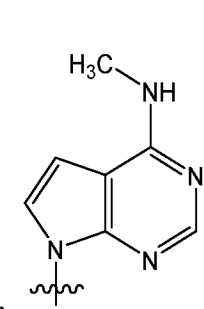
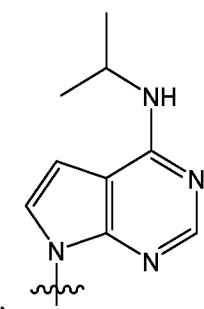
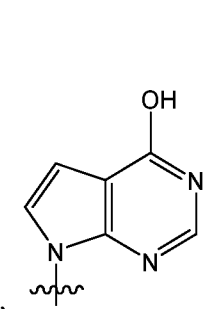
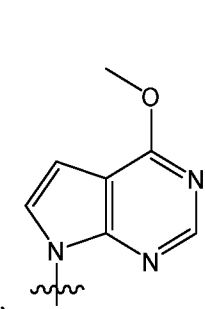
[0101] В некоторых вариантах осуществления B^1 не может представлять собой

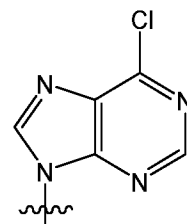
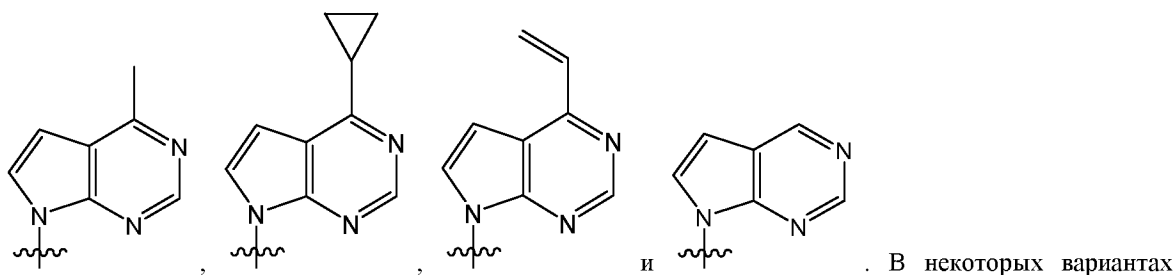


. В некоторых вариантах осуществления B^1 не может представлять собой одно или более

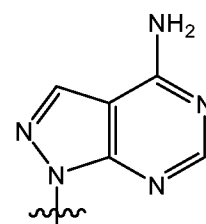
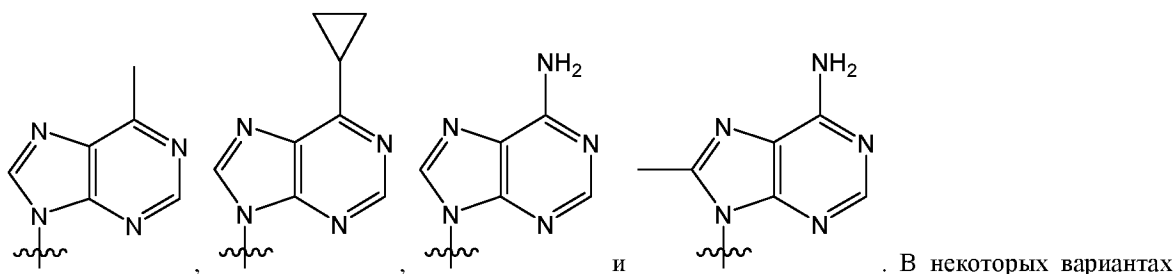
из следующего: , , , ,

, , , , ,

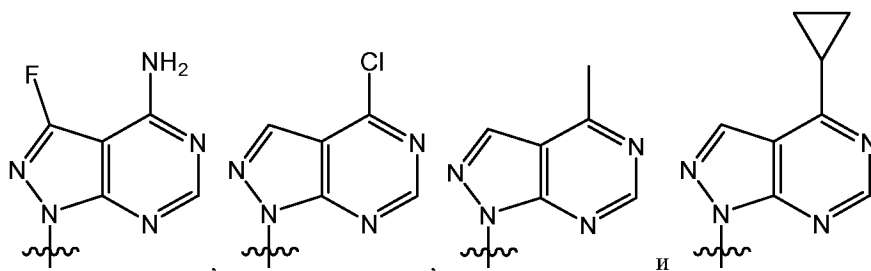
, , , , ,



осуществления B^1 не может представлять собой одно или более из следующего:

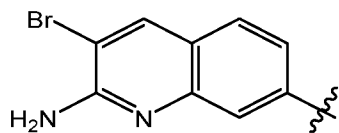


осуществления B^1 не может представлять собой одно или более из следующего:

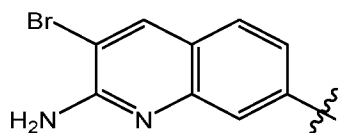


[0102] В некоторых вариантах осуществления, если каждый из R^1 , R^{2A} , R^{3A} , R^{4B} , R^{5A} и R^{5B} представляет собой H; каждый из R^{2B} и R^{3B} представляет собой OH; R^{4A} представляет собой $-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}^{F1}$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{R}^{F1}$, $-\text{CH}(\text{F})-\text{R}^{F1}$, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{R}^{F1}$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}^{J1}$ или $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{R}^{M1}$; то R^{F1} , R^{J1} и/или R^{M1} не могут представлять собой необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный нафталин, необязательно замещенный пиридин, необязательно замещенный 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, необязательно замещенный хинолин, необязательно замещенный хиназолин, необязательно замещенный хиноксалин и/или необязательно замещенный имидазо[1,2-a]пиридин. В некоторых вариантах осуществления R^{F1} , R^{J1} и/или R^{M1} не могут представлять собой необязательно замещенный фенил,

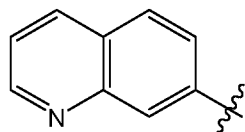
необязательно замещенный нафталин, необязательно замещенный пиридин, необязательно замещенный 1,2,3,4-тетрагидроизохиолин, необязательно замещенный хиолин, необязательно замещенный хиназолин, необязательно замещенный хиноксалин, необязательно замещенный имидазо[1,2-а]пиридин, необязательно замещенный 1Н-бензо[d]имидазол, необязательно замещенный бензо[d]тиазол, необязательно замещенный 1Н-пирроло[3,2-б]пиридин, необязательно замещенный тисено[3,2-б]пиридин, необязательно замещенный фуро[3,2-б]пиридин, необязательно замещенный 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин, необязательно замещенный 1Н-пирразол, необязательно замещенный пиримидин, необязательно замещенный 1,8а-дигидроимидазо[1,2-а]пиридин-2(3Н)-он, необязательно замещенный 3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин, необязательно замещенный 2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин, необязательно замещенный 1Н-имидазол и/или необязательно замещенный 1Н-пирроло[2,3-с]пиридин. В некоторых вариантах осуществления R^{F1} не может представлять собой



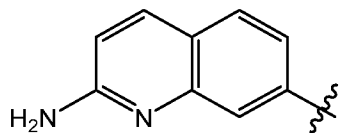
. В некоторых вариантах осуществления R^{J1} не может представлять собой



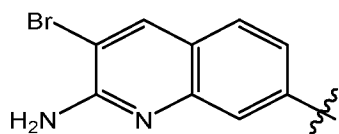
. В некоторых вариантах осуществления R^{J1} не может представлять собой



. В некоторых вариантах осуществления R^{J1} не может представлять собой



. В некоторых вариантах осуществления, если Z^1 представляет собой О, R^{4B} представляет собой незамещенный C_{1-4} алкил (такой как метил), R^{J1} не может представлять собой



или . В некоторых вариантах осуществления, если Z^1

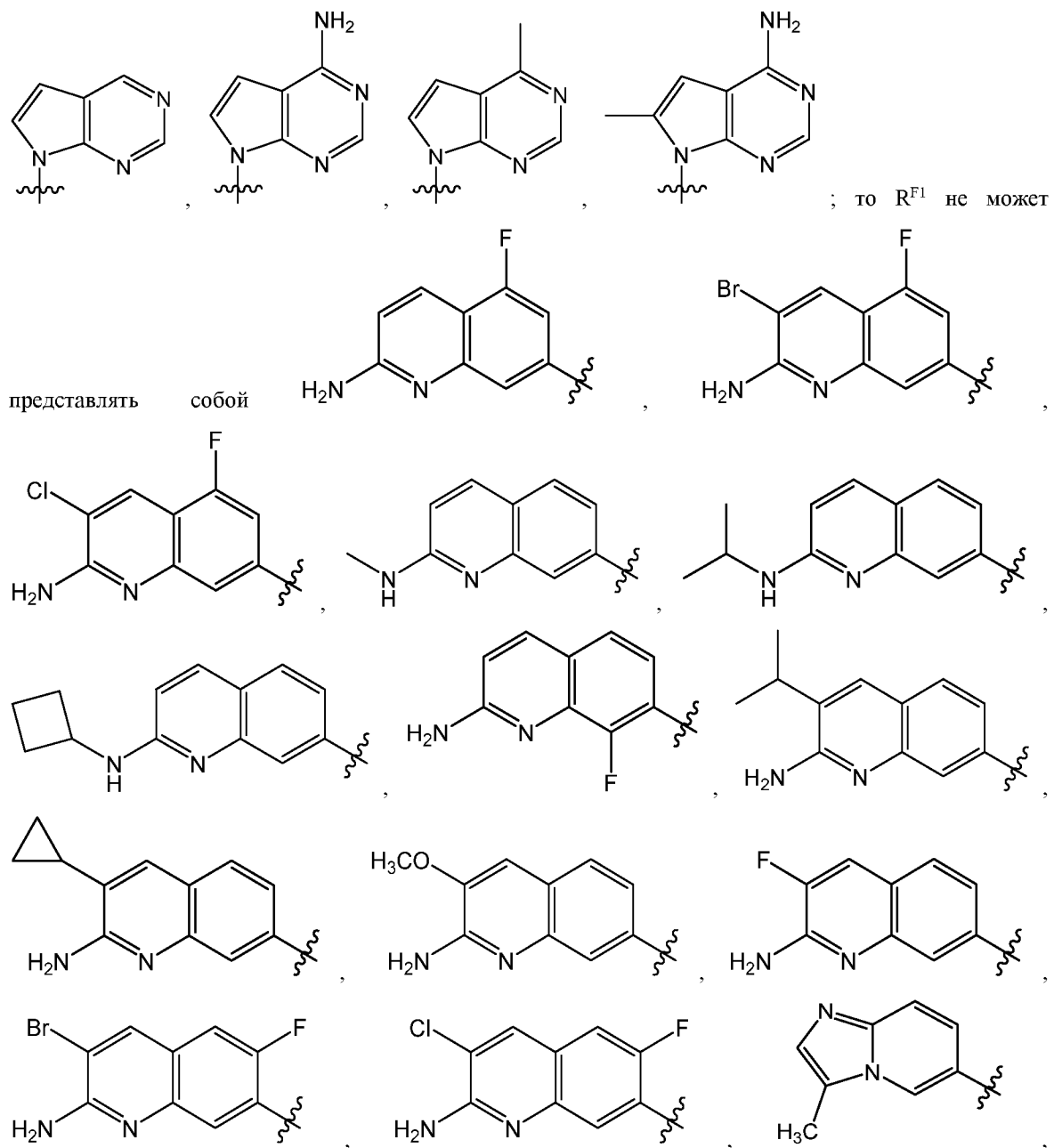
представляет собой CH_2 , R^{4B} представляет собой незамещенный C_{1-4} алкил (такой как метил), то R^{F1} не

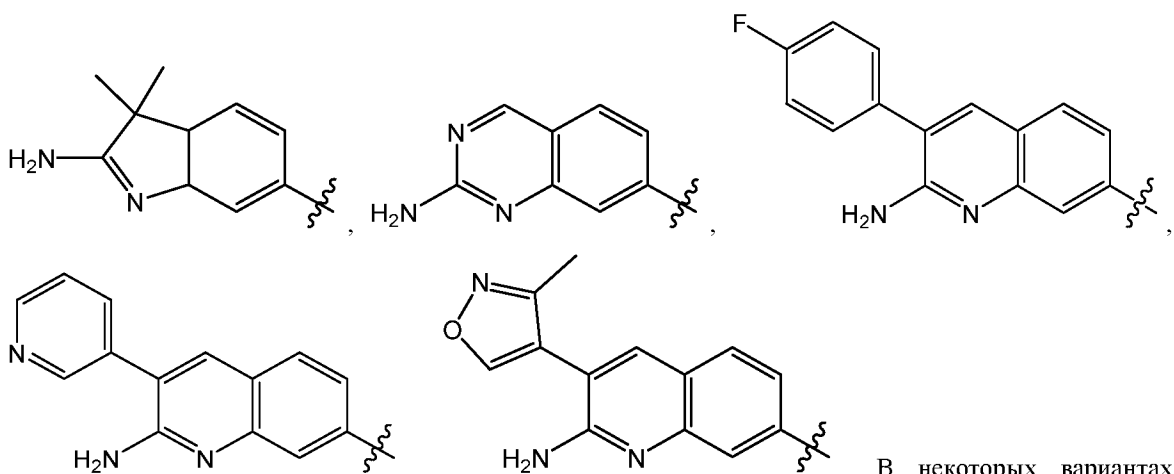
может представлять собой или . В некоторых вариантах осуществления, если Z^1 представляет собой S, R^{4B} представляет собой незамещенный C_{1-4}

алкил (такой как метил), то R^{F1} не может представлять собой

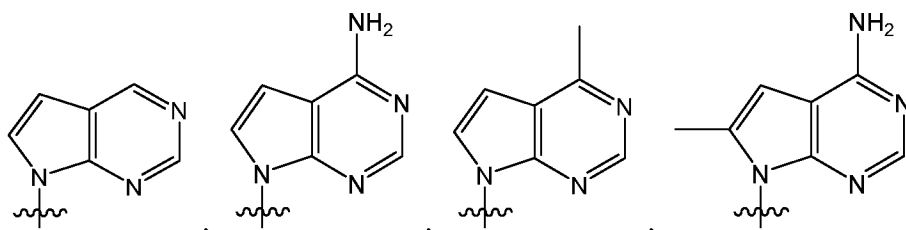


[0103] В некоторых вариантах осуществления, если каждый из R^1 , R^{2A} , R^{3A} и R^{5A} представляет собой H; R^{4B} и R^{5B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^{4B} и R^{5B} , образуют незамещенный циклопропил; каждый из R^{2B} и R^{3B} представляет собой OH; и R^{4A} представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{R}^{F1}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{R}^{F1}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-\text{R}^{F1}$ или $-\text{CH}_2\text{O}-\text{R}^{F1}$; и B^1 представляет собой





. В некоторых вариантах осуществления, если каждый из R^1 , R^{2A} , R^{3A} и R^{5A} представляет собой H; и каждый из R^{2B} и R^{3B} представляет собой OH; то R^{4B} и R^{5B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^{4B} и R^{5B} , образуют незамещенный циклопропил. В некоторых вариантах осуществления, если каждый из R^1 , R^{2A} , R^{3A} и R^{5A} представляет собой H; R^{4B} и R^{5B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^{4B} и R^{5B} , образуют незамещенный циклопропил; каждый из R^{2B} и R^{3B} представляет собой OH; и R^{4A} представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{R}^{F1}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{R}^{F1}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-\text{R}^{F1}$ или $-\text{CH}_2\text{O}-\text{R}^{J1}$; и B^1 представляет собой

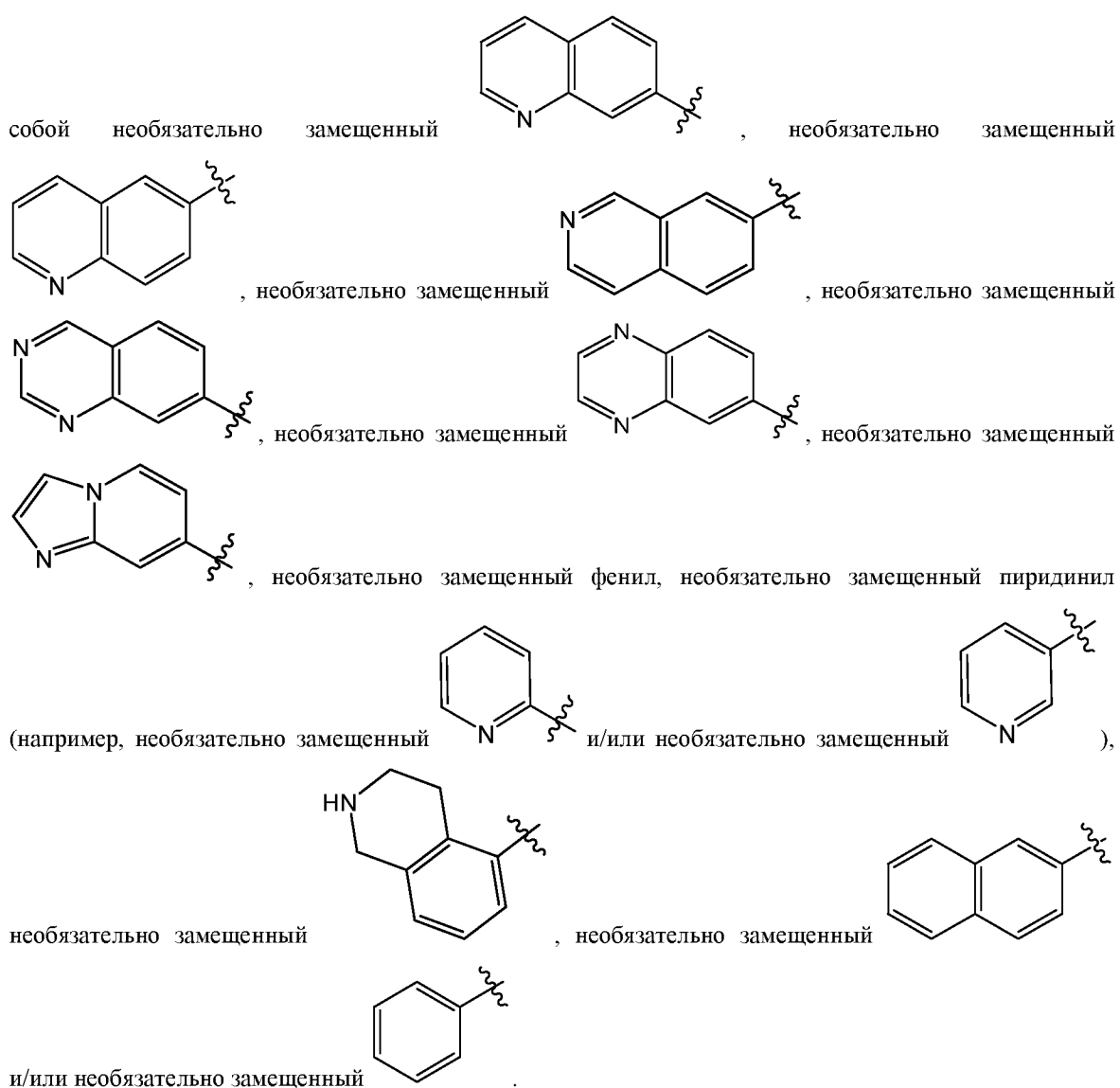


; то R^{F1} не может представлять собой необязательно замещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^{4B} и R^{5B} не могут вместе с углеродом, к которому присоединены R^{4B} и R^{5B} , образовывать незамещенный циклопропил.

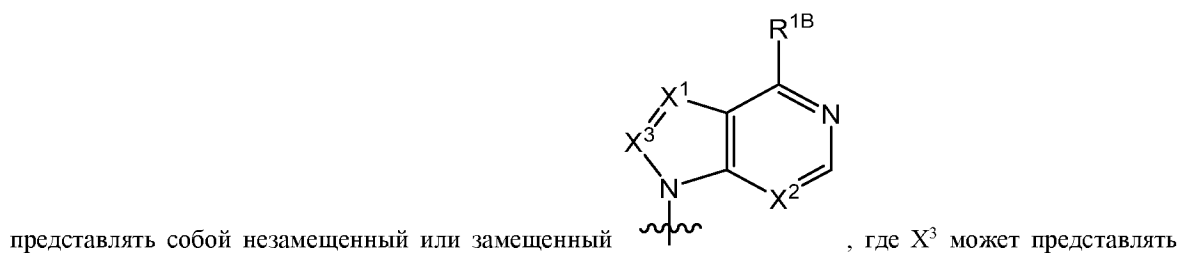
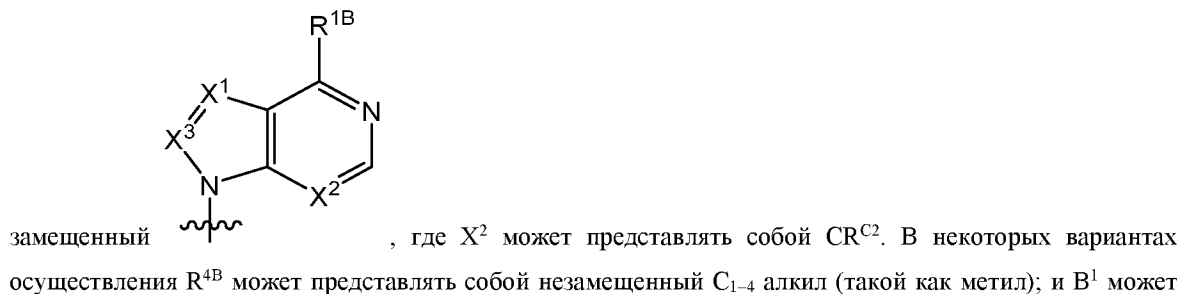
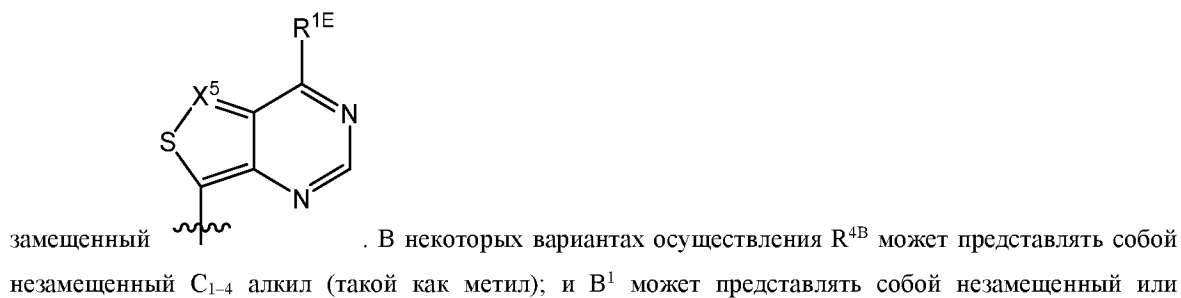
[0104] В некоторых вариантах осуществления R^{4A} не может представлять собой $-(\text{CR}^{D1}\text{R}^{E1})(\text{CR}^{D1}\text{R}^{E1})_n-\text{R}^{F1}$. В некоторых вариантах осуществления R^{4A} не может представлять собой $-\text{CH}_2-\text{R}^{F1}$. В некоторых вариантах осуществления R^{4A} не может представлять собой $-(\text{CH}_2)_2-\text{R}^{F1}$. В некоторых вариантах осуществления R^{4A} не может представлять собой $-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}^{F1}$. В других вариантах осуществления R^{4A} не может представлять собой $-(\text{CR}^{G1}\text{R}^{H1})-\text{O}-\text{R}^{J1}$. В некоторых вариантах осуществления R^{4A} не может представлять собой $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}^{J1}$. В еще одних вариантах осуществления R^{4A} не может представлять собой $-\text{O}-(\text{CR}^{K1}\text{R}^{L1})-\text{R}^{M1}$. В некоторых вариантах осуществления R^{4A} не может представлять собой $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{R}^{M1}$. В некоторых вариантах осуществления R^{4A} не может представлять собой $-(\text{CR}^{N1}\text{R}^{O1})_p-\text{R}^{P1}$. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^1 , R^{2A} , R^{3A} , R^{4B} , R^{5A} и R^{5B} не может представлять собой водород.

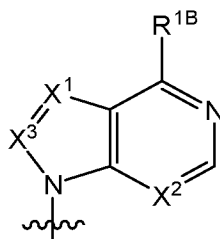
[0105] В некоторых вариантах осуществления R^{F1} не может представлять собой необязательно замещенный бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^{F1} не

может представлять собой optionally замещенный бициклический гетероцикл. В других вариантах осуществления R^{F1} не может представлять собой optionally замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R^{J1} не может представлять собой optionally замещенный бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^{J1} не может представлять собой optionally замещенный бициклический гетероцикл. В других вариантах осуществления R^{J1} не может представлять собой optionally замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R^{M1} не может представлять собой optionally замещенный бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^{M1} не может представлять собой optionally замещенный бициклический гетероцикл. В других вариантах осуществления R^{M1} не может представлять собой optionally замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R^{F1} , R^{J1} и/или R^{M1} не могут представлять



[0106] В некоторых вариантах осуществления R^{4B} может представлять собой незамещенный C_{1-4} алкил (такой как метил); и B^1 может представлять собой незамещенный или





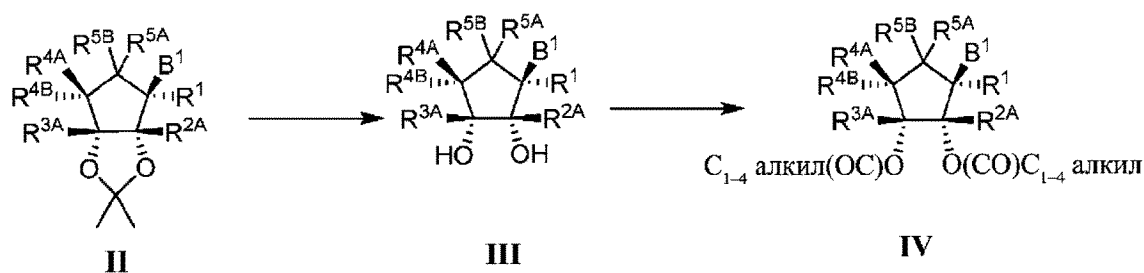
собой N или незамещенный или замещенный , где X^1 может представлять собой CR^{C1} , и R^{C1} может представлять собой гидрокси, незамещенный C_{2-4} алкенил, незамещенный C_{1-4} алкокси или $NR^{A1}R^{A2}$.

[0107] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль не могут представлять собой соединение, предложенное в WO 2018/065354, WO 2018/154104, WO 2018/152548, WO 2018/160824, WO 2017/212385, WO 2017/032840, WO 2019/116302, WO 2020/033282, WO 2020/033285 и/или WO 2020/033288.

Синтез

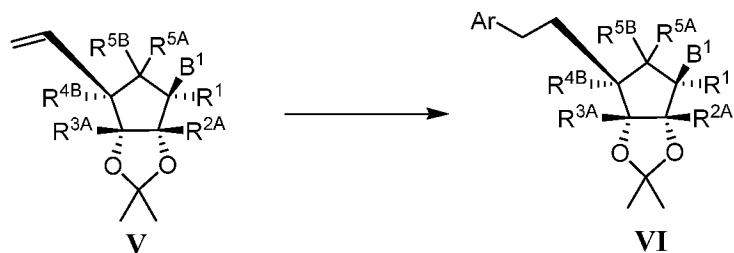
[0108] Соединения формулы (I) и соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены различными способами. Общие пути синтеза для получения соединений формулы (I) показаны и описаны в настоящем документе вместе с некоторыми примерами исходных материалов, используемых для синтеза соединений, описанных в настоящем документе. Пути показаны и описаны в настоящем документе только для целей иллюстрации, и они не предназначены и не должны интерпретироваться как ограничивающие каким-либо образом объем формулы изобретения. Специалисты в данной области смогут выявить модификации описанных путей синтеза и предложить альтернативные пути на основе приведенных в настоящем документе описаний; все такие модификации и альтернативные пути входят в объем формулы изобретения.

Схема 1



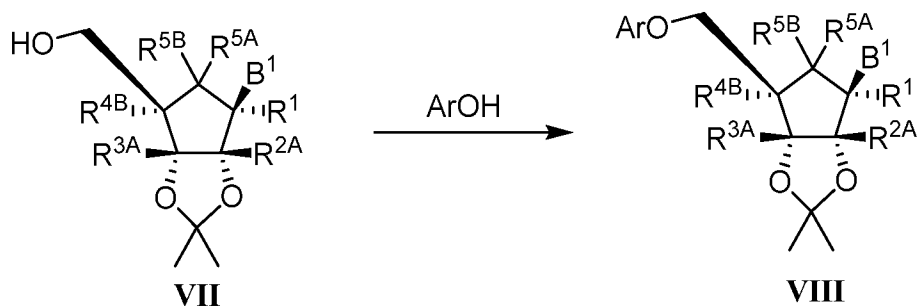
[0109] Удаление защитных групп с ацетонида общей формулы II можно проводить в присутствии подходящей кислоты, например HCl в MeOH, при подходящей температуре (такой как комнатная температура), с получением соединения общей формулы III. Необязательно соединение общей формулы III можно превратить в соответствующий сложный эфир общей формулы IV путем реакции с подходящим ангидридом C_{1-4} алкильной кислоты или хлоридом C_{1-4} алкильной кислоты.

Схема 2



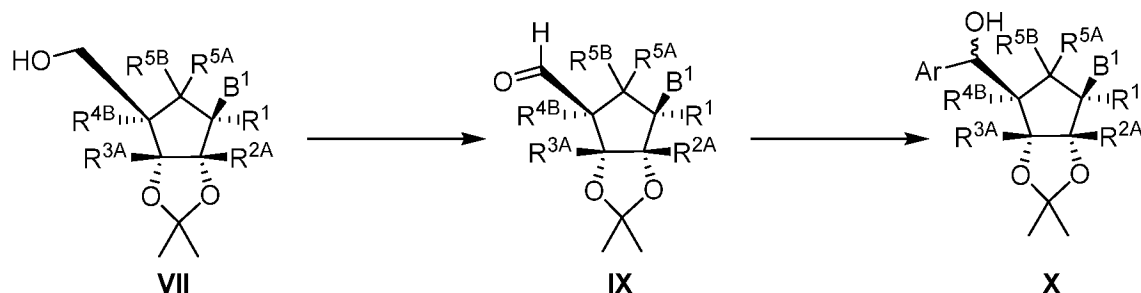
[0110] Как показано на схеме 2, введение арильной группы (Ar) или дополнительно, если применимо, R^{F1} в боковую винильную цепь соединения общей формулы V выполняют посредством реакции двойной связи с 9-BBN в инертной атмосфере, например в подходящем растворителе в подходящих условиях. Примером подходящего растворителя и температуры являются тетрагидрофуран (THF) и 50 °C. Затем может быть сформирована углерод-углеродная связь с помощью подходящего Ag-Br или Ag-I (или дополнительно, если применимо, R^{F1} -Br или R^{F1} -I) с использованием подходящего катализатора (такого как Pd(dppf)Cl₂) в присутствии основания (например, K₃PO₄) с получением соединения общей формулы VI. В контексте общей схемы синтеза превращения функциональных групп можно выполнять на соединении общей формулы VI, например превращения R^{4B} из –CH₂–OH через –C(=O)–H в –CN (как описано в примере 40), –(C=O)NH₂ (как описано в примере 40), винил (как описано в примере 46) или алкин (как описано в примере 47).

Схема 3



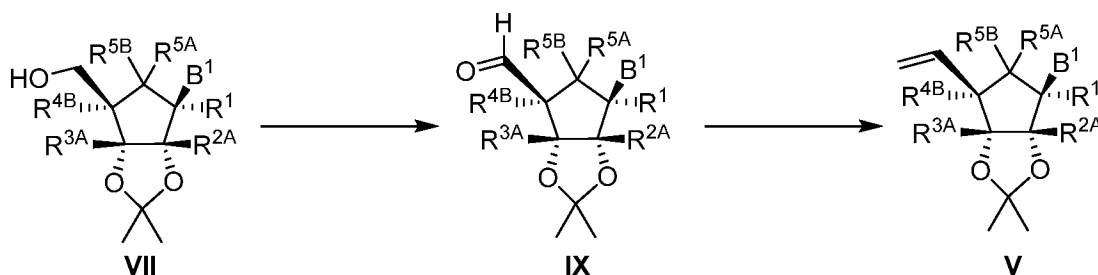
[0111] Как показано на схеме 3, реакция Мицунобу соединения общей формулы VII с ArOH (или дополнительно, если применимо, R^{J1} OH) приводит к получению соединения общей формулы VIII (где ArO– дополнительно может представлять собой R^{J1} O–), например, с использованием PPh₃ и диизопропилазодикарбоксилата (DIAD) в растворителе, таком как THF, или цианометилентрибутилфосфорана (CMBP) в подходящем растворителе (например, толуоле).

Схема 4а



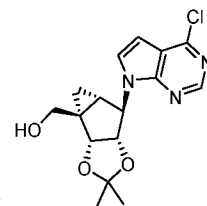
[0112] Соединение общей формулы VII может быть окислено до соответствующего альдегида общей формулы IX с последующим добавлением металлоорганического реагента, такого как $\text{ArMg}(\text{галогенид})$, или дополнительно, если применимо, $\text{R}^{\text{F1}}\text{-Mg}(\text{галогенид})$, с получением соединения общей формулы X (где Ar- дополнительно может представлять собой $\text{R}^{\text{F1-}}$). В альтернативном варианте осуществления соединение общей формулы IX может быть получено путем окисления винильной функциональной группы соединения общей формулы V, например путем дигидроксилирования с помощью OsO_4 с последующим окислением с помощью NaIO_4 . Соединение общей формулы V может быть получено в результате реакции Виттига для альдегида общей формулы IX.

Схема 4b

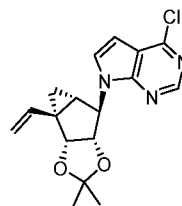


[0113] Как известно специалистам в данной области, в соединения схем 1–3 при необходимости могут быть надлежащим образом введены защитные группы. Соединения общих формул VII и V могут быть доступны в продаже или могут быть получены способами, известными специалистам

в данной области. Пример соединения общей формулы VII представляет собой



Пример соединения общей формулы V представляет собой

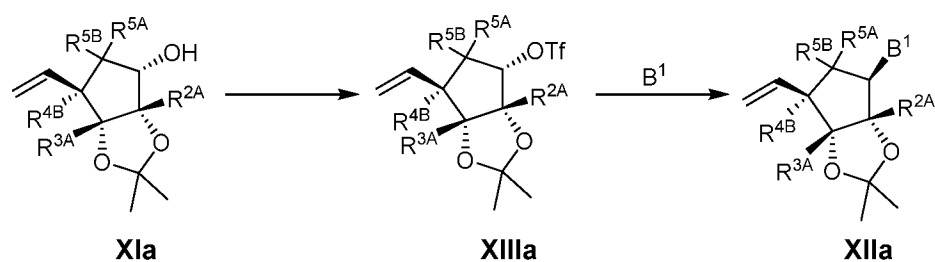


. Другие примеры общих

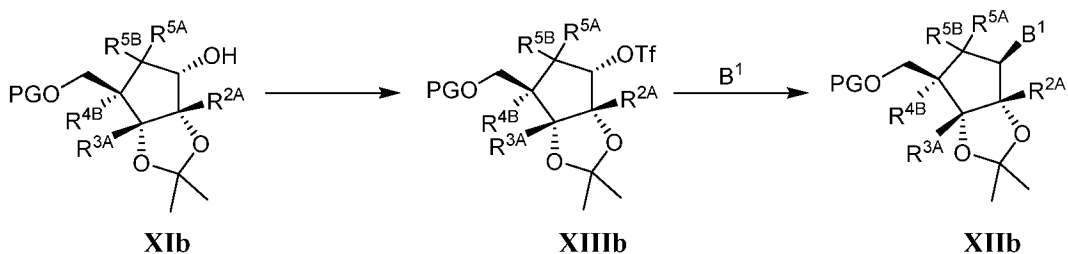


СООТВЕТСТВЕННО, СИНТЕЗ

Chemical reaction scheme showing the conversion of **XIa** to **XIa'** using reagent **B¹**. **XIa** is a bicyclic acetal derivative with a vinyl group, a hydroxyl group, and various R substituents. **XIa'** is the corresponding product where the hydroxyl group has been replaced by a **B¹** group.

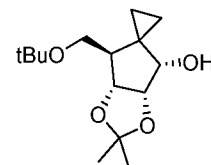


Chemical reaction scheme showing the conversion of XIb to XIIb. XIb is a bicyclic acetal with a PGO group, a hydroxyl group, and various R substituents. It reacts with B¹ to form XIIb, where the hydroxyl group is replaced by a B¹ group.



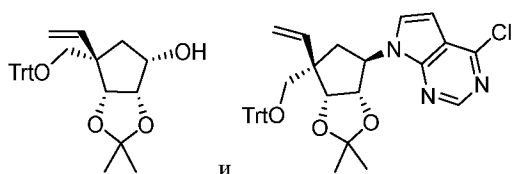
-80-

условий, сходных с условиями реакции Мицунобу, например с использованием DIAD и PPh_3 в THF при комнатной температуре с последующим превращением соединения общей формулы XIa или XIb в соединение общей формулы XIIa или XIIb соответственно. В альтернативном варианте осуществления общая формула XIa или XIb может быть превращена в трифлат общей формулы XIIIa или XIIIb соответственно. После замещения можно получить соединение общей формулы XIIa или XIIb



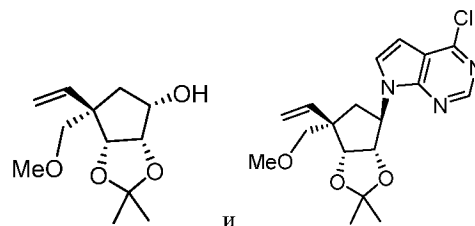
соответственно. Пример соединения общей формулы XIV представляет собой:

Пример соединения общих формул XIa и XIIa в контексте общей схемы синтеза представляет собой



соответственно, как описано в примере 36. Trt или тритил

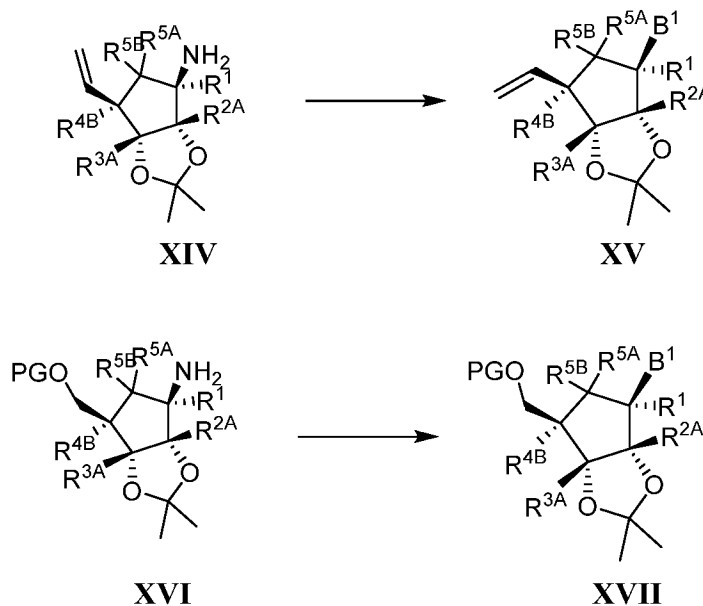
представляет собой защитную группу, которая может быть удалена в ходе синтеза. Другой пример



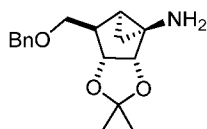
соединений общих формул XIa и XIIa представляет собой

соответственно, как описано в примере 53.

Схема 6

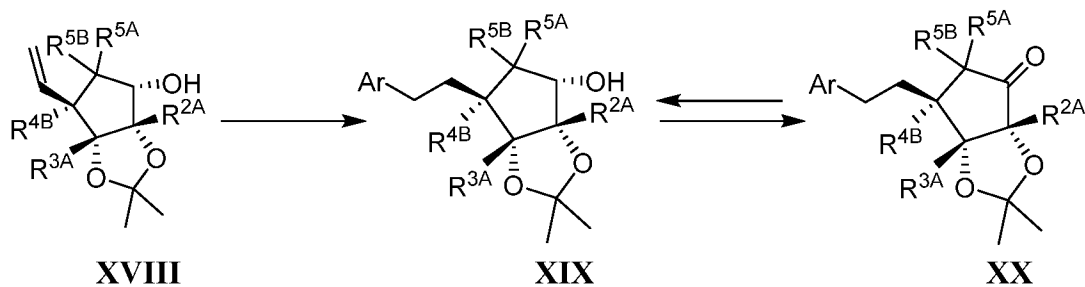


[0115] Как показано на схеме 6, если B¹ соединяется с остальной частью каркаса через азот, амины общих формул XIV и XVI (PG представляет собой защитную группу) могут быть превращены в соединения общих формул XV и XVII соответственно с помощью способов, известных специалистам в данной области. Амины общих формул XIV и XVI могут быть получены с использованием способов, известных специалистам в данной области. Пример соединения общей формулы XVI представляет собой



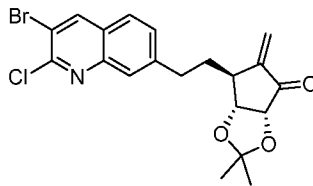
. При желании для соединений общих формул, показанных на схемах 1–6, содержащих группу B¹, можно выполнять превращения функциональных групп. Например, превращение в R^{1B} заместителя из хлора в NH₂ путем замещения аммиаком, как описано в примере 1, в случае превращения 8A в 9A. Или, например, превращение в R^{1B} заместителя из хлора в NH₂ с помощью катализируемого палладием связывания, например, с дифенилметанимином с последующим удалением защитной группы, как показано в примере 17. Другим примером может быть превращение R^{1B} из хлорида в метил, как показано в примере 28.

Схема 7



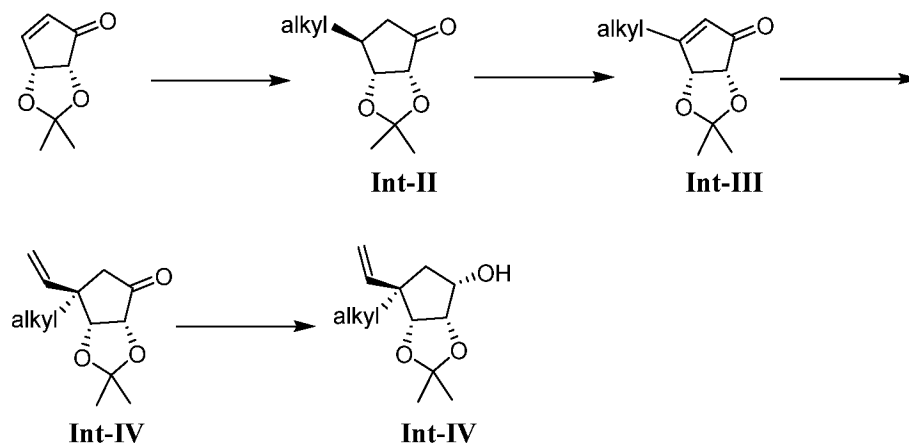
[0116] Как показано на схеме 7, соединение общей формулы XVIII можно превратить в соединение общей формулы XIX с использованием способов, аналогичных описанным для превращения соединения общей формулы V в соединение общей формулы VI. Окисление спирта до кетона, например, с использованием IBX (2-йодоксибензойной кислоты) в ацетонитриле при температуре 60 °C, позволяет получить соединение общей формулы XX. Модификацию функциональной группы в R^{5B}/R^{5A} или введение R^{5B}/R^{5A} можно выполнять с использованием соединения общей формулы XX. Например, если каждый из R^{5B} и R^{5A} представляет собой водород, введение экзоциклического винила может быть выполнено с использованием соли Эшенмозера с последующим метилированием амина под воздействием MeI и дальнейшим удалением. После модификации функциональной группы R^{5B} и/или R^{5A} полученный кетон общей формулы XX может быть восстановлен обратно до спирта общей формулы XIX. Примером

такого кетона общей формулы XX, образованного модификацией функциональной группы на стадии



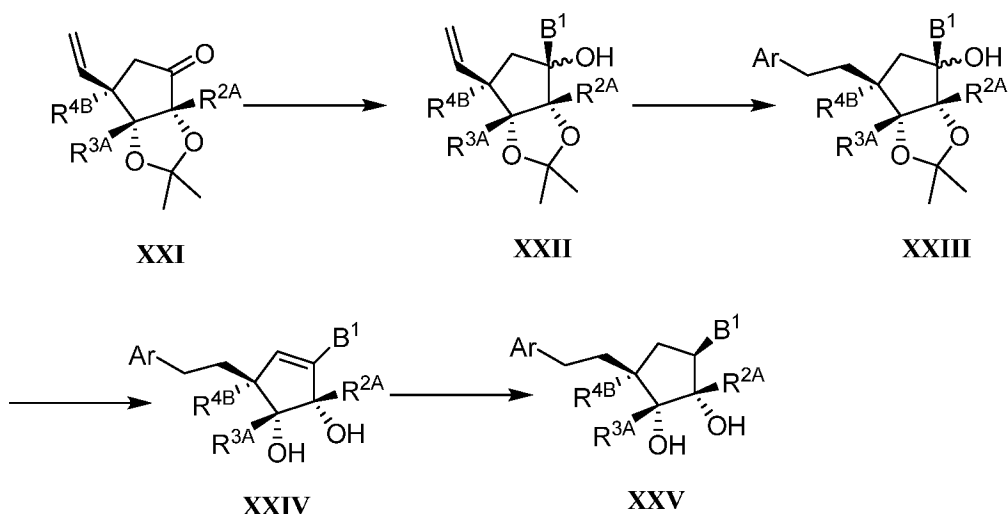
соединения общей формулы XX, является

Схема 8

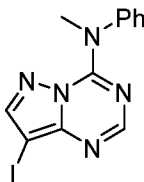


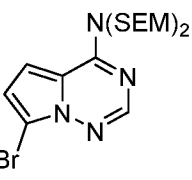
[0117] Как описано на схеме 8, добавление алкильной группы, как описано в настоящем документе, в 4'-положение 5-членного кольца соединения формулы (I) может быть выполнено с помощью енона (3aR,6aR)-2,2-диметил-3a,6a-дигидроциклопента[d][1,3]диоксол-4-она. Например, использование медного реагента, полученного из алкиллития в присутствии CuI в THF при 0 °C, с последующим добавлением к енону при -78 °C может привести к образованию промежуточного соединения общей формулы Int-II. Окисление промежуточного соединения общей формулы Int-II до соединения общей формулы Int-III может быть выполнено путем образования TES-енола с последующим окислением в присутствии Pd(OAc)₂ и кислорода в DMSO при подходящей температуре (например, 60 °C). Стереоселективное присоединение винильной группы к енону общей формулы Int-III может быть выполнено, например, путем обработки смеси LiCl и CuI в THF смесью триметилхлорсилана (TMSCl) и соединения общей формулы Int-III с последующим добавлением бромида винилмагния при 0 °C. За этим может следовать снятие защитных групп с любого образованного силиленолата. Обработка кислотой, такой как HCl, в ацетоне/MeOH при подходящей температуре (например, комнатной температуре) позволяет получить соединение общей формулы Int-IV. Кетон может быть восстановлен до спирта общей формулы Int-IV, например, путем обработки NaBH₄ в MeOH при 0 °C.

Схема 9



[0118] На схеме 9 описан общий синтез соединений, в которых B¹ соединен с пятичленным кольцом посредством углерод-углеродной связи. Соединение общей формулы XXII можно получить путем добавления металлоорганического реагента к кетону общей формулы XXI. Пример такого

металлоорганического реагента может быть получен в результате реакции  с *i*-PrMgCl•LiCl, как описано в примере 51. Другой пример такого металлоорганического реагента может быть получен

путем реакции  с *i*-PrMgCl•LiCl, как описано в примере 43. Дополнительные превращения включают введение –Ar из соединения общей формулы XXII в соединение общей формулы XXIII, подобно тому, как было описано выше для превращения соединения общей формулы V в соединение общей формулы VI. Удаление –OH в соединении общей формулы XXIII с получением алкена общей формулы XXIV можно осуществлять в кислых условиях или, например, путем обработки с использованием трифторида диэтиламиносеры (DAST). Защитная группа ацетонида может быть удалена в кислых условиях, например, путем обработки водным раствором HCl. Восстановление двойной связи в соединении общей формулы XXIV можно осуществлять путем гидрогенизации с использованием гетерогенного катализатора, такого как PtO₂, в подходящем растворителе (таком как THF) в водородной атмосфере. В альтернативном варианте осуществления в зависимости от заместителей общей формулы XXIV для гидрирования, например, в MeOH в водородной атмосфере можно использовать катализатор Крэбтри. В случае, если после восстановления получают диастереоизомеры, может быть выделен желаемый изомер общей формулы XXV.

[0119] В процессе синтеза соединений формулы (I), таких как показанные на схемах 1–9, одну или более функциональных групп можно защитить одной или более подходящими защитными группами. Специалистам в данной области известна (-ы) подходящая (-ие) защитная (-ые) группа (-ы) и условия для добавления и удаления подходящей (-их) защитной (-ых) группы (групп), и они могут их выбирать. Защитная (-ые) группа (-ы) может (могут) быть выбрана (-ы) таким образом, чтобы она (они) была (-и) стабильной (-ыми) к определенным реакционным условиям и легко удалялась (-ись) на удобной стадии с использованием методик, известных в данной области.

Фармацевтические композиции

[0120] Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к фармацевтической композиции, которая может включать эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе (например, соединение или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящем документе) и фармацевтически приемлемый носитель, эксципиент или их комбинацию. Фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, подходит для применения в медицине и/или в ветеринарии.

[0121] Используемый в настоящем документе термин «носитель» относится к соединению, которое облегчает включение соединения в клетки или ткани. Например, без ограничений, диметилсульфоксид (DMSO) представляет собой широко используемый носитель, который облегчает захват многих органических соединений клетками или тканями субъекта.

[0122] В настоящем документе термин «разбавитель» относится к ингредиенту в фармацевтической композиции, который не имеет фармакологической активности, но может быть фармакологически необходимым или желаемым. Например, разбавитель можно использовать для увеличения объема мощного лекарственного средства, масса которого слишком мала для изготовления и/или введения. Кроме того, это может быть жидкость для растворения лекарственного средства для введения посредством инъекции, проглатывания или ингаляции. Общеупотребительной формой разбавителя в данной области является буферный водный раствор, такой как, без ограничений, фосфатно-солевой буферный раствор, который имитирует состав человеческой крови.

[0123] В настоящем документе термин «эксципиент» относится к инертному веществу, которое добавляют к фармацевтической композиции для обеспечения, без ограничений, объема, консистенции, стабильности, связывающей способности, смазывания, дезинтеграционной способности и т. п. композиции. «Разбавитель» представляет собой тип эксципиента.

[0124] Фармацевтические композиции могут быть приготовлены в различных формах, таких как таблетки, капсулы или растворы для перорального введения; суппозитории для ректального или вагинального введения; стерильные растворы или суспензии для инъекций. Инъекционные препараты могут быть приготовлены в обычных формах, либо в виде жидких растворов или суспензий, твердых форм, подходящих для растворения или суспендирования в жидкости перед инъекцией, либо в виде эмульсий.

[0125] Надлежащий состав зависит от выбранного способа введения. Специалисту в данной области известны методики составления и введения описанных в настоящем документе соединений. В данной области существует множество методик введения соединения, включая, без ограничений, пероральное, ректальное, местное, аэрозольное, инъекционное и парентеральное введение, включая внутримышечные, подкожные, внутривенные, интрамедуллярные инъекции, интратекальные, прямые интравентикулярные, интраперитонеальные, интраназальные и интраокулярные инъекции. Фармацевтические композиции можно по существу оптимизировать для конкретного предназначенного для них способа введения.

[0126] Соединение можно также вводить местным, а не системным способом, например посредством инъекции соединения непосредственно в инфицированную область, часто в виде депо или составов с замедленным высвобождением. Более того, соединение можно вводить в системе нацеленной доставки лекарственного средства, например в липосоме, покрытой тканеспецифичным антителом. Липосомы могут быть нацелены на орган и избирательно поглощены им.

[0127] Описанные в настоящем документе фармацевтические композиции можно изготавливать способом, который сам по себе известен, например посредством общеупотребительных процессов смешивания, растворения, гранулирования, создания драже, растирания, эмульгирования, инкапсуляции, включения или таблетирования. Многие из соединений, используемых в описанных в настоящем документе фармацевтических композициях, могут быть предусмотрены в виде солей с фармацевтически совместимыми противоионами.

Способы применения

[0128] Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способу лечения рака, который может включать введение субъекту, у которого выявлен рак, эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, которая включает в себя эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к применению соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли при производстве лекарственного средства для лечения рака. Другие варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к применению соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, которая включает в себя соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения рака. Примеры подходящих видов рака включают в себя лимфомы, лейкозы, раковые заболевания печени, раковые заболевания легкого, раковые заболевания молочной железы и/или колоректальные раковые заболевания.

[0129] Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способу лечения рака печени (например, гепатоцеллюлярной карциномы (HCC)), который может

включать введение субъекту, у которого выявлен рак печени, эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, которая включает в себя эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к применению соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, при производстве лекарственного средства для лечения рака печени (такого как НСС). Другие варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к применению соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, которая включает в себя соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения рака печени (например, НСС).

[0130] Некоторые описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к способу ингибирования репликации раковой клетки, который может включать приведение раковой клетки в контакт или введение субъекту, у которого выявлена НСС, эффективного количества описанного в настоящем документе соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, которая включает в себя соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль. Другие варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к применению эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, которая включает в себя соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, при производстве лекарственного средства для ингибирования репликации раковой клетки. Другие варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к эффективному количеству соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, которая включает в себя соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, для ингибирования репликации раковой клетки.

[0131] Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способу ингибирования пролиферации клеток, например ингибирования пролиферации раковых клеток, который может включать введение субъекту, у которого выявлено заболевание и у которого ингибирование пролиферации клеток является желательным, эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, которая включает в себя соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль. Другие варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к применению эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, которая включает в себя соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, при производстве лекарственного средства для ингибирования пролиферации клеток, такого как ингибирование пролиферации раковых клеток. Другие варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к эффективному количеству соединения, описанного в настоящем документе, или

его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, которая включает в себя соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, для ингибирования пролиферации клеток, такого как ингибирование пролиферации раковых клеток.

[0132] Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способу модуляции фермента PRMT5, который может включать введение клетки (например, раковой клетки, описанной в настоящем документе) в контакт с эффективным количеством соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой солью, или фармацевтической композицией, которая включает в себя эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к применению соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли при производстве лекарственного средства для модуляции фермента PRMT5. Другие варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к применению соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, которая включает в себя соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, для модуляции фермента PRMT5.

[0133] Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способу ингибирования активности фермента PRMT5, который может включать введение клетки (например, раковой клетки, описанной в настоящем документе) в контакт с эффективным количеством соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой солью, или фармацевтической композицией, которая включает в себя эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к применению соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, при производстве лекарственного средства для ингибирования активности фермента PRMT5. Другие варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к применению соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, которая включает в себя соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, для ингибирования активности фермента PRMT5.

[0134] Некоторые описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к способу индуцирования апоптоза в клетке (например, в раковой клетке, описанной в настоящем документе), который может включать приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой солью, или фармацевтической композицией, которая включает в себя эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к применению соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли при производстве лекарственного средства для индуцирования апоптоза в клетке, такой как раковая клетка, описанная в настоящем

документе. Другие варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к применению соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, которая включает в себя соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, для индуцирования апоптоза в клетке, такой как раковая клетка, описанной в настоящем документе.

[0135] Некоторые описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к способу снижения жизнеспособности клетки (например, раковой клетки, описанной в настоящем документе), который может включать приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой солью, или фармацевтической композицией, которая включает в себя эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к применению соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли при производстве лекарственного средства для снижения жизнеспособности клетки, такой как раковая клетка, описанная в настоящем документе. Другие варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к применению соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, которая включает в себя соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, для снижения жизнеспособности клетки, такой как раковая клетка, описанная в настоящем документе. Примеры раковых клеток включают в себя клетки лимфомы, клетки лейкоза, клетки рака печени, клетки рака легкого, клетки рака молочной железы и/или клетки колоректального рака. В некоторых вариантах осуществления раковая клетка может представлять собой клетку рака печени.

[0136] Для лечения рака печени может быть полезным высокое соотношение содержания соединения в печени и содержания в плазме. Соответственно, представляют интерес соединения с высоким соотношением содержания в печени и содержания в плазме. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), может иметь соотношение содержания в печени и содержания в плазме > 5 . В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), может иметь соотношение содержания в печени и содержания в плазме > 10 .

[0137] Эффективность и токсичность описанных в настоящем документе соединений можно оценивать с использованием известных способов. Не имеющий ограничительного характера перечень потенциальных преимуществ соединений, описанных в настоящем документе (таких как соединение формулы (I) и его фармацевтически приемлемые соли), включает в себя улучшенную стабильность, улучшенный профиль безопасности, повышенную эффективность, улучшенное связывание с мишенью, улучшенную специфичность к мишени (например, раковой клетке).

[0138] Используемые в настоящем документе термины «лечить», «лечащий», «лечение», «терапевтический» и «терапия» не обязательно означают полное излечение или устранение заболевания или состояния. Любое облегчение любых нежелательных признаков и симптомов заболевания или состояния в любой степени можно рассматривать как лечение и/или терапию. Более того, лечение может включать в себя действия, из-за которых общее самочувствие или внешний вид субъекта могут стать хуже.

[0139] Используемый в настоящем документе термин «субъект» относится к животному, которое является объектом лечения, наблюдения или эксперимента. К «животным» относятся холоднокровные и теплокровные позвоночные и беспозвоночные, такие как рыбы, моллюски, рептилии, и, в частности, млекопитающие. К «млекопитающим» относятся, без ограничений, мыши, крысы, кролики, морские свинки, собаки, кошки, овцы, козы, коровы, лошади, приматы, такие как обезьяны, шимпанзе и человекообразные обезьяны, и, в частности, люди. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека.

[0140] Термин «эффективное количество» используют для обозначения количества активного соединения или фармацевтического агента, вызывающего указанный биологический или медицинский ответ. Например, эффективное количество соединения может быть количеством, необходимым для облегчения или ослабления симптомов заболевания или продления выживания субъекта, который подвергается лечению. Этот ответ может возникать в ткани, системе, у животного или человека, и он включает облегчение признаков или симптомов болезни, лечение которой осуществляется. Определение эффективного количества хорошо известно специалистам в данной области в свете представленного в настоящем документе описания. Эффективное количество соединений, описанных в настоящем документе, которое требуется в качестве дозы, будет зависеть от способа введения, вида подвергающегося лечению животного, включая человека, и физических характеристик конкретного рассматриваемого животного. Дозу можно оптимизировать для достижения желательного эффекта, но эта процедура будет зависеть от таких факторов, как вес тела, режим питания, одновременно принимаемые лекарственные препараты и другие факторы, которые будут очевидны специалистам в данной области.

[0141] Доза может находиться в широком диапазоне в зависимости от желательных эффектов и терапевтического показания. Альтернативно дозы могут быть основаны и рассчитаны на основании площади поверхности пациента, как известно специалистам в данной области. Несмотря на то что точная доза будет определяться в зависимости от конкретного лекарственного средства, в большинстве случаев можно сделать некоторые обобщения относительно доз. Режим ежедневной дозы для взрослого пациента-человека может составлять, например, от 0,01 мг до 3000 мг пероральной дозы каждого активного ингредиента, предпочтительно от 1 мг до 700 мг, например, от 5 до 200 мг. Доза может быть однократной или может представлять собой последовательность из двух или более доз, вводимых в виде курса из одного или более дней, в зависимости от условий лечения субъекта.

[0142] В случаях, когда дозы соединений для человека установлены для по меньшей мере некоторого состояния, можно использовать такие же дозы или дозы, которые составляют от

приблизительно 0,1% до 500%, более предпочтительно от приблизительно 25% до 250% установленной дозы для человека. Если дозы для человека не установлены, что имеет место для недавно открытых фармацевтических композиций, подходящую дозу для человека можно получить на основании значений ED₅₀, или ID₅₀, или других соответствующих значений, полученных в исследованиях *in vitro* или *in vivo*, на основании исследований токсичности и исследований эффективности у животных.

[0143] При введении фармацевтически приемлемой соли дозы можно рассчитывать по свободному основанию. Специалистам в данной области будет понятно, что в некоторых ситуациях может быть необходимо вводить соединения, описанные в настоящем документе, в количествах, которые превышают или даже значительно превышают вышеупомянутый предпочтительный диапазон доз, с целью эффективного и агрессивного лечения определенных заболеваний или инфекций.

[0144] Количество и интервал дозы можно корректировать индивидуально для получения уровней активного функционального фрагмента в плазме, которых достаточно для поддержания модулирующих эффектов или минимальной эффективной концентрации (МЭК). МЭК будет различаться для каждого соединения, но ее можно оценить по данным *in vitro*. Дозы, необходимые для достижения МЭК, будут зависеть от индивидуальных характеристик и способа введения. Однако для определения концентраций в плазме можно использовать анализы ВЭЖХ или биоанализы. Интервалы доз можно также определять с применением значения МЭК. Композиции следует вводить с применением режима, при котором уровни в плазме поддерживают выше МЭК в течение 10–90% времени, предпочтительно 30–90%, а наиболее предпочтительно 50–90%. При местном введении или селективном поглощении эффективная местная концентрация лекарственного средства может не быть связана с концентрацией в плазме.

[0145] Следует отметить, что лечащий врач будет понимать, каким образом и когда следует завершить, прервать или скорректировать введение из-за токсичности или функциональной недостаточности органов. Лечащий врач также будет понимать, каким образом скорректировать лечение в обратном порядке (до более высоких уровней) при несоответствующем клиническом ответе (предотвращение токсичности). Амплитуда дозы введения для контроля интересующего расстройства будет различаться в зависимости от степени тяжести подлежащего лечению состояния и способа введения. Тяжесть состояния можно, например, частично оценивать посредством стандартных прогностических способов оценки. Дополнительно доза и, возможно, частота введения дозы будут также различаться в зависимости от возраста, веса тела и ответа у отдельного пациента. В ветеринарной медицине можно использовать программу, сравнимую с описанной выше.

[0146] Эффективность и токсичность описанных в настоящем документе соединений можно оценивать с использованием известных способов. Например, токсикологические свойства конкретного соединения или группы соединений, содержащих определенные общие химические функциональные группы, можно установить посредством определения токсичности *in vitro* по отношению к клеточной линии, такой как клеточная линия млекопитающего, включая человеческую клеточную линию. Результаты таких исследований зачастую позволяют спрогнозировать токсичность у

животных, например млекопитающих, или более конкретно у человека. Альтернативно токсичность конкретных соединений в животной модели, например на мышах, крысах, кроликах или обезьянах, можно определять с использованием известных способов. Эффективность конкретного соединения можно устанавливать с применением нескольких общепризнанных способов, например способов *in vitro*, животных моделей или клинических исследований с участием человека. При выборе модели для определения эффективности специалист в данной области будет руководствоваться последними достижениями в данной области для выбора соответствующей модели, дозы, способа введения и/или режима.

Комбинированные терапии

[0147] В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, можно применять в комбинации с одним или более дополнительными агентами для лечения и/или ингибирования репликации НСС. Дополнительные агенты включают в себя, без ограничений, ингибитор киназы (такой как сорафениб, ленватиниб и апатиниб), ингибитор/модулятор контрольной точки (такой как ингибитор PD1/PDL1, антитело к PD1, например ниволумаб, Keytruda® и цемипумаб, антитело к PDL1, такое как атезолизумаб, авелумаб и дурвалумаб, и антитело к CTLA4, такое как тремелиумаб и ипилимумаб) и антитело к VEGF (такое как бевацизумаб).

[0148] В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить вместе с одним или более дополнительными агентами в одной фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с одним или более дополнительными агентами в виде двух или более отдельных фармацевтических композиций. Кроме того, порядок введения соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, с одним или более дополнительными агентами может варьироваться.

ПРИМЕРЫ

Таблица сокращений

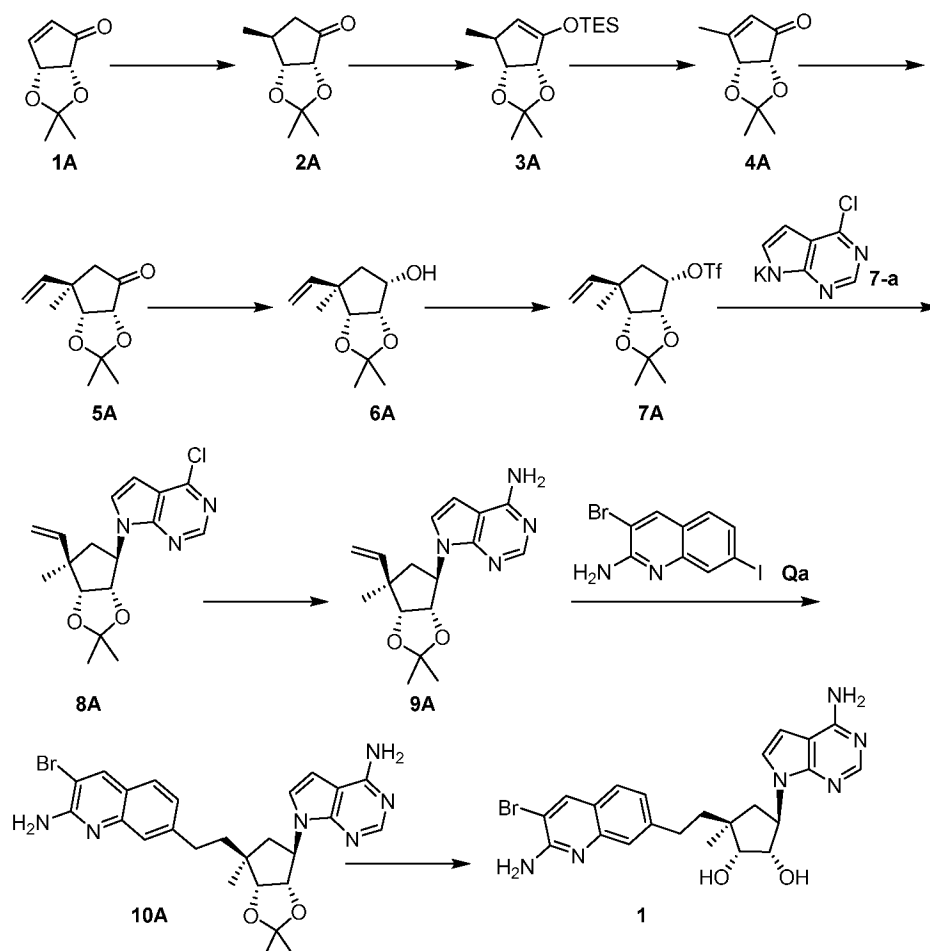
[0149] В настоящем описании могут использоваться следующие сокращения:

Сокращение	Название
Ac	Ацетат
ACN	Ацетонитрил
безв.	Безводный
водн.	Водный
BPO	Бензоилпероксид
Bu	Бутил
CAN	Нитрат церия аммония
конц.	Концентрированный
DCM	Дихлорметан

Сокращение	Название
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMA	N,N-Диметилацетамид
DMF	N,N-диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
DPPA	Дифенилфосфорилазид
Dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
EA = EtOAc	Этилацетат
ECF	Этилхлорформат
Et	Этил
FA	Муравьиная кислота
г	Грамм (-ы)
ч	Час (-ы)
IBX	2-йодбензойная кислота
Me	Метил
MeOH	Метанол
Мин	Минута (-ы)
NBS	N-бромсукцинимид
NIS	N-иодосукцинимид
PE	Простой петролейный эфир
комн. темп.	Комнатная температура
насыщ.	Насыщенный
TBAF	Тетра- <i>n</i> -бутиламмония фторид
TBSCL	<i>Трет</i> -бутилдиметилсилилхлорид
TFA	Трифторуксусная кислота
THF	Тetraгидрофуран

[0150] В следующих примерах более подробно описаны дополнительные варианты осуществления, причем примеры не предназначены для ограничения объема формулы изобретения.

ПРИМЕР 1
СОЕДИНЕНИЕ 1



[0151] MeLi (1,6 моль/л в Et₂O, 57,50 мл, 2,3 экв.) по каплям добавляли к смеси CuI (9,14 г, 48,00 ммоль, 1,2 экв.) в THF (10 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 10 мин, затем по каплям добавляли раствор (3aR,6aR)-2,2-диметил-3a,6a-дигидроциклопента[d][1,3]диоксол-4-она (1A) (6,17 г, 40 ммоль, 1 экв.) в THF (10 мл) при -78 °С. Смесь перемешивали при -78 °С в течение 20 мин. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (РЕ : ЕА = 5 : 1). После завершения реакцию смесь гасили NH₄Cl (насыщ. водн. раствор, 50 мл) и экстрагировали с использованием ЕА (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (простой петролейный эфир : этилацетат (РЕ : ЕА) = 10 : 1) с получением 3aR,6S,6aR)-2,2,6-триметил-3a,5,6,6a-тетрагидроциклопента[d][1,3]диоксол-4-она (2A) (5,2 г, 30,55 ммоль, выход 76%) в виде бесцветного масла.

[0152] LiHMDS (1,0 моль/л в THF, 49,35 мл, 1,5 экв.) по каплям добавляли к смеси **2A** (5,6 г, 32,90 ммоль, 1 экв.) и хлортриэтилсилана (9,92 г, 65,80 ммоль, 11,19 мл, 2 экв.) в THF (60 мл) при -78 °C. Смесь перемешивали при -78 °C в течение 10 мин. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (PE : EA = 10 : 1). После завершения смесь гасили NH₄Cl (насыщ. водн., 80 мл) и соевым раствором (50 мл) и экстрагировали с использованием метил-трет-бутилового эфира (MTBE) (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (80 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (PE : EA = 50 : 1) с получением [(3aR,6aR)-2,2,6-триметил-6,6а-дигидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]окси-триэтилсилана (**3A**) (7,9 г, 27,77 ммоль, выход 84%) в виде бесцветного масла.

[0153] Смесь **3A** (7,9 г, 27,77 ммоль, 1 экв.) и Pd(OAc)₂ (1,87 г, 8,33 ммоль, 0,3 экв.) в DMSO (80 мл) перемешивали при 60 °C в атмосфере O₂ в течение 6 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (PE : EA = 10 : 1). После завершения смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали с использованием MBTE (2 x 100 мл). Объединенные органические слои объединяли и промывали водой (100 мл) и соевым раствором (80 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (PE : EA = 5 : 1) с получением (3aR, 6aR)-2,2,6-триметил-3a,6а-дигидроциклопента[d][1,3]диоксол-4-она (**4A**) (3,7 г, 22,00 ммоль, выход 79%) в виде бесцветного масла.

[0154] Смесь соединения LiCl (8,48 мг, 200,00 мкмоль, 4,10 мкл, 0,2 экв.), CuI (19,04 мг, 100,00 мкмоль, 0,1 экв.) в THF (2 мл) перемешивали при 0 °C в течение 10 мин. Затем по каплям добавляли смесь TMSCl (130,37 мг, 1,20 ммоль, 152,30 мкл, 1,2 экв.) и **4A** (168,19 мг, 1 ммоль, 1 экв.) в THF (1 мл) при 0 °C и продолжали строку при 0 °C в течение 20 мин. По каплям добавляли бромид винилмагния (1 моль/л в THF, 1,60 мл, 1,6 экв.) при 0 °C и смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (PE : EA = 5 : 1). После завершения смесь гасили NH₄Cl (насыщ. водн. раствор, 10 мл) и экстрагировали с использованием EA (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением смеси **5A** и силиленолата. Смесь растворяли в ацетоне (2 мл) и MeOH (2 мл), добавляли конц. HCl (0,05 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре (комн. темп.) в течение 10 мин. К смеси добавляли TEA (1 мл) для гашения реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (PE/EA = 10 : 1) с получением (3aR,4R,6aR)-2,2,4-триметил-4-винил-5,6а-дигидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-6-она (**5A**) (97 мг, 494,29 мкмоль, выход 49%) в виде бесцветного масла.

[0155] NaBH₄ (35,5 мг, 937,62 мкмоль, 2 экв.) добавляли к смеси **5A** (92 мг, 468,81 мкмоль, 1 экв.) и THF (1 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (PE : EA = 10 : 1). После завершения смесь гасили ацетоном (0,5 мл) и затем концентрировали с получением остатка. Остаток разбавляли водным раствором тартрата калия (насыщ. водн., 20 мл) и затем экстрагировали с использованием EA (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с

получением остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (PE : EA = 20 : 1) с получением (3aR,4R,6S,6aS)-2,2,4-триметил-4-винил-3a,5,6,6a-тетрагидроциклопента[d][1,3]диоксол-6-ола (**6A**) (67 мг, 337,54 мкмоль, выход 72%) в виде бесцветного масла.

[0156] Трифторметансульфоновый ангидрид (423,21 мг, 1,50 ммоль, 247,49 мкл, 1,5 экв.) добавляли к смеси **6A** (198,26 мг, 1 ммоль, 1 экв.) и пиридина (316,40 мг, 4,00 ммоль, 322,86 мкл, 4 экв.) в DCM (5 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (PE : EA = 10 : 1). Реакционную смесь гасили ледяной водой (10 мл) и экстрагировали с использованием DCM (2 x 15 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного (**7A**) (330 мг) в виде желтого масла, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

[0157] Раствор (4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)калия (**7-a**) (191,47 мг, 999,03 мкмоль, 1 экв.) в DMF (1 мл) по каплям добавляли к раствору неочищенного **7A** (330 мг) в DMF (3 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 36 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (PE : EA = 5 : 1). Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с использованием EA (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл) и солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (PE : EA = 10 : 1) с получением 7-[(3aR,4R,6R,6aS)-2,2,4-триметил-4-винил-3a,5,6,6a-тетрагидроциклопента[d][1,3]диоксол-6-ил]-4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидина (**8A**) (134 мг, 397,41 мкмоль, выход 40%) в виде бесцветной камеди.

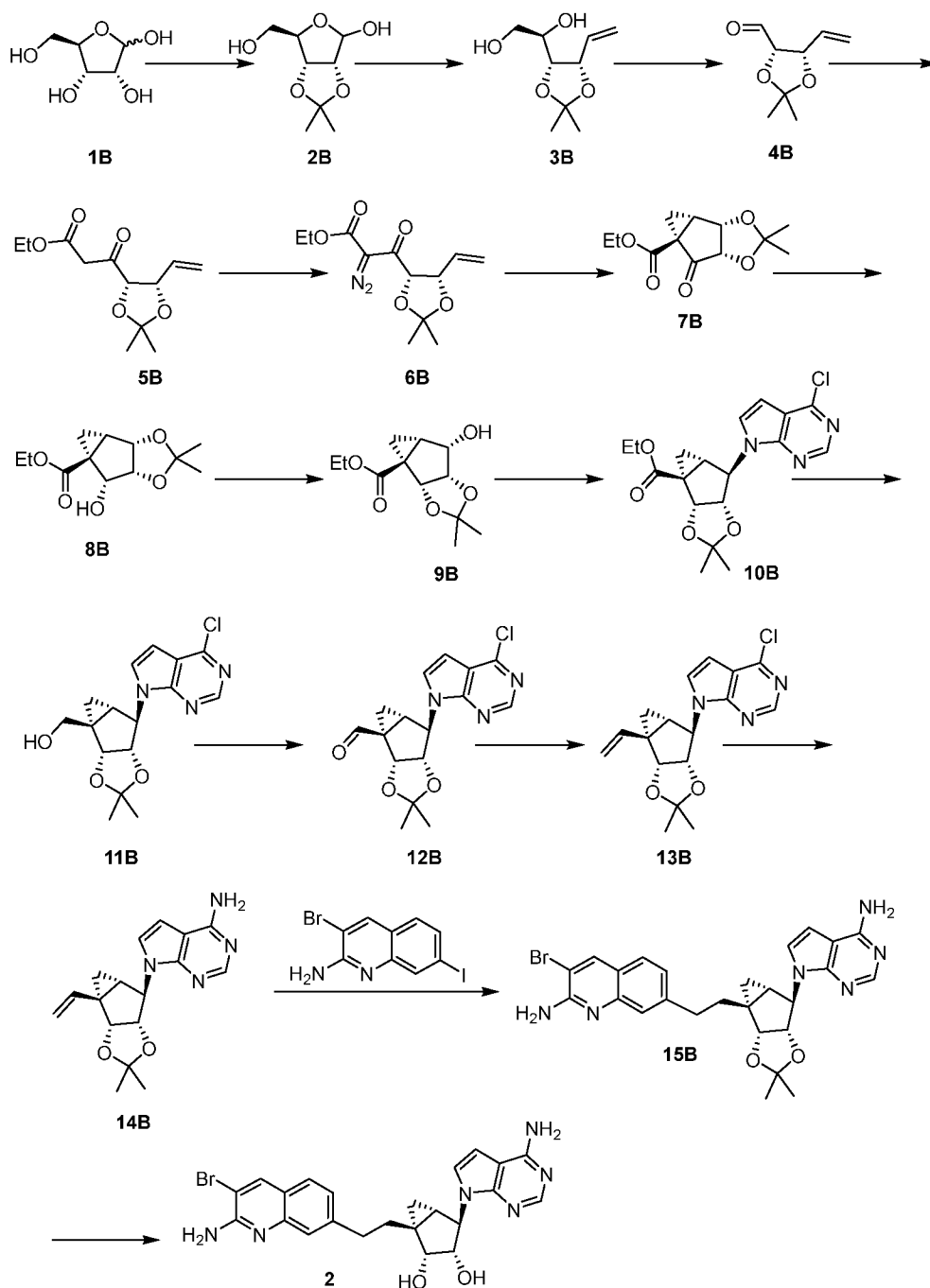
[0158] Смесь **8A** (700 мг, 2,10 ммоль, 1 экв.) и NH₃•H₂O (28,00 г, 199,74 ммоль, 30,77 мл, 95,25 экв.) в диоксане (16 мл) перемешивали при 100 °C в течение 60 ч. Ход реакции контролировали посредством ЖХМС. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (PE : EA = 6 : 1, 200 мл, DCM : MeOH = 20 : 1, 200 мл) с получением 7-[(3aR,4R,6R,6aS)-2,2,4-триметил-4-винил-3a,5,6,6a-тетрагидроциклопента[d][1,3]диоксол-6-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (**9A**) (490 мг, 1,56 ммоль, выход 74%) в виде желтой пены.

[0159] К раствору **9A** (314,38 мг, 1 ммоль, 1 экв.) в THF (5 мл) добавляли димер 9-BBN (532,44 мг, 2,20 ммоль, 2,2 экв.). Смесь перемешивали при 50 °C в течение 2 ч и затем охлаждали до 20 °C. K₃PO₄ (1,06 г, 5,00 ммоль, 5 экв.). К смеси добавляли H₂O (0,5 мл) и смесь перемешивали при комн. темп. в течение 0,5 ч. К смеси добавляли 3-бром-7-йодхинолин-2-амин (**Qa**) (488,55 мг, 1,40 ммоль, 1,4 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (73,17 мг, 100,00 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 12 ч. Ход реакции контролировали посредством ЖХМС. После завершения смесь разбавляли солевым раствором (20 мл) и экстрагировали с использованием EA (3 x 30 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (EA = 100%, 200 мл; DCM : MeOH = 20 : 1, 500 мл) с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini-NX 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O + 10 ммоль NH₄HCO₃)–

ACN]; В%: 42%–72%, 8 мин) с получением 7-[(E)-2-[(3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,4-триметил-3a,5,6,6a-тетрагидроциклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]винил]-3-бромхиолин-2-амин (10A) (350 мг, 653,67 мкмоль, выход 65%) в виде желтой пены.

[0160] Смесь 10A (150 мг, 280,15 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (15 мл) и HCl (4 моль/л, 4 мл, 57,11 экв.) перемешивали при комн. темп. в течение 12 ч. Ход реакции контролировали посредством ЖХМС. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток суспендировали в MeOH (4 мл) и нейтрализовали NH₄OH (водн., 25%) до достижения pH 8,0. Твердое вещество сначала растворяли, а затем снова осаждали. Полученную суспензию фильтровали и собранное твердое вещество промывали водой с получением (1S,2R,3R,5R)-3-[(E)-2-(2-амино-3-бром-7-хинолил)винил]-5-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-метилциклопентан-1,2-диола (1) (130 мг, 262,43 мкмоль, выход 94%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): *m/z*, рассчитанное для C₂₃H₂₆BrN₆O₂: 497,13 [M + H]⁺, полученное 497,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,32 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,58 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,27 (д, *J* = 3,5 Гц, 1H), 7,12 (уш. д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,91 (уш. с, 2H), 6,56 (уш. с, 2H), 6,53 (д, *J* = 3,3 Гц, 1H), 4,94–4,83 (м, 2H), 4,60 (д, *J* = 5,5 Гц, 1H), 4,39 (к, *J* = 6,4 Гц, 1H), 3,77 (т, *J* = 5,7 Гц, 1H), 2,83–2,59 (м, 2H), 1,96–1,66 (м, 4H), 1,10 (с, 3H).

ПРИМЕР 2
СОЕДИНЕНИЕ 2



[0161] К раствору **1B** (50 г, 333,04 ммоль, 1 экв.) в ацетоне (500 мл) в один прием добавляли 2,2-диметоксипропан (36,42 г, 349,70 ммоль, 42,85 мл, 1,05 экв.) и TsOH.H₂O (633,51 мг, 3,33 ммоль, 0,01 экв.) при 25 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Смесь нейтрализовали твердым NaHCO₃ до достижения pH 8,0, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением остатка в виде коричневого масла. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂,

PE : EA = от 5 : 1 до 1 : 1) с получением **2B** (55 г, 274,72 ммоль, выход 82,49%, чистота 95%) в виде коричневого масла.

[0162] К раствору неочищенного Ph₃PMeBr (88,32 г, 247,25 ммоль, 2,85 экв.) в THF (800 мл) добавляли t-BuOK (32,79 г, 277,61 ммоль, чистота 95%, 3,2 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 ч, а затем при 20 °C в течение 1 ч. К смеси по каплям добавляли раствор **2B** в THF (200 мл) при 0 °C в течение 0,5 ч и смесь перемешивали при 20 °C в течение дополнительных 12 ч. После завершения смесь разбавляли H₂O (400 мл) и EA (500 мл). Смесь экстрагировали с использованием EA (2 x 200 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, PE : EA = от 5 : 1 до 1 : 1) с получением **3B** (25 г, неочищенный) в виде коричневого масла.

[0163] К смеси **3B** в DCM (30 мл) добавляли раствор NaIO₄ (3,41 г, 15,94 ммоль, 883,20 мкл, 1 экв.) в H₂O (20 мл) при 25 °C и смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. После завершения смесь разбавляли DCM (60 мл) и водой (50 мл). Водную фазу экстрагировали с использованием DCM (2 x 20 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, PE : EA = от 15 : 1 до 5 : 1) с получением **4B** (2 г, 12,81 ммоль, выход 80,34%) в виде коричневого масла.

[0164] К смеси **4B** (1,2 г, 7,68 ммоль, 1 экв.) в безводном DCM (8 мл) добавляли SnCl₂ (174,83 мг, 922,02 мкмоль, 23,92 мкл, 0,12 экв.) и раствор этил 2-азидоацетата (1,09 г, 8,45 ммоль, 1,19 мл, 1,1 экв.) в DCM (5 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч и затем фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали с получением остатка в виде коричневого масла. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, PE : EA = от 50 : 1 до 15 : 1) с получением **5B** (1,2 г, 4,46 ммоль, выход 58,02%, чистота 90%) в виде коричневого масла.

[0165] К раствору **5B** (1,2 г, 4,95 ммоль, 1 экв.) и N-диазо-4-метилбензолсульфонамида (976,84 мг, 4,95 ммоль, 1 экв.) в CH₃CN (10 мл) по каплям добавляли TEA (1,00 г, 9,91 ммоль, 1,38 мл, 2 экв.) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 ч, а затем при 25 °C в течение еще 1,5 ч. Смесь разбавляли EA (20 мл) и водой (10 мл). Органический слой отделяли и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка в виде коричневого масла. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, PE : EA = от 50 : 1 до 20 : 1) с получением **6B** (1 г, 3,35 ммоль, выход 67,73%, чистота 90%) в виде коричневого масла.

[0166] К раствору **6B** (400,00 мг, 1,49 ммоль, 1 экв.) в толуоле (4 мл) добавляли CuI (14,20 г, 74,55 мкмоль, 0,05 экв.) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 110 °C в течение 12 ч, а затем разбавляли EA (60 мл) и водой (40 мл). Водную фазу экстрагировали с использованием EA (2 x 20 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (15 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной

хроматографии (SiO_2 , PE : EA = от 60 : 1 до 10 : 1) с получением **7B** (200 мг, 832,46 мкмоль, выход 27,92%) в виде коричневого масла.

[0167] К раствору **7B** (0,22 г, 915,71 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (6 мл) добавляли NaBH_4 (34,64 мг, 915,71 мкмоль, 1 экв.) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. Добавляли ацетон (1 мл) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , PE : EA = от 8 : 1 до 2 : 1) с получением **8B** (200 мг, 825,53 мкмоль, выход 90,15%) в виде коричневого масла.

[0168] К раствору **8B** (0,2 г, 832,46 мкмоль, 1 экв.) в ацетоне (8 мл) добавляли $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (79,17 мг, 416,23 мкмоль, 0,5 экв.) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при температуре 80 °C в течение 8 часов. К смеси добавляли TEA (0,5 мл). Смесь разбавляли EA (60 мл) и водой (40 мл). Водную фазу экстрагировали с использованием EA (2 x 20 мл). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (15 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , PE : EA = от 6 : 1 до 2 : 1) с получением **9B** (160 мг, неочищенный) в виде коричневого масла.

[0169] К раствору трифенилфосфина (2,60 г, 9,91 ммоль, 2 экв.) и 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (1,52 г, 9,91 ммоль, 2 экв.) в THF (20 мл) добавляли диизопропилазодикарбоксилат (2,00 г, 9,91 ммоль, 1,93 мл, 2 экв.) при 20 °C. Смесь перемешивали при 20 °C в течение 0,5 ч. Смесь добавляли к раствору **9B** (1,2 г, 4,95 ммоль, 1 экв.) в THF (20 мл) по каплям при 20 °C. Смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 ч, и затем концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , PE : EA = от 8 : 1 до 2 : 1) с получением **10A** (1,5 г, неочищенный), который затем очищали посредством препаративной ВЭЖХ (нейтральные условия) (колонок: Xtimate C18 150* 25 мм* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 ммоль NH_4HCO_3)–ACN]; В%: 63%–63%, 10 мин) с получением **10A** (0,8 г, 2,08 ммоль, выход 41,89%, чистота 98%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

[0170] К раствору **10A** (0,93 г, 2,46 ммоль, 1 экв.) в DCM (20 мл) добавляли DIBAL-H (1 моль/л в толуоле, 6,15 мл, 2,5 экв.) при -78 °C. Реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь последовательно обрабатывали H_2O (1 мл) и NaOH (водн. 2 моль/л, 1 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Добавляли дополнительное количество H_2O (1 мл) и смесь перемешивали в течение еще 5 мин. Смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме с получением **11A** (830 мг, неочищенный) в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0171] К раствору **11B** (100 мг, 297,81 мкмоль, 1 экв.) в CH_3CN (3 мл) добавляли IBX (125,09 мг, 446,71 мкмоль, 1,5 экв.) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 1,5 ч и затем концентрировали в вакууме с получением **12B** (100 мг, неочищенный) в виде коричневого масла. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0172] К раствору Ph_3PMeBr (267,57 мг, 749,02 мкмоль, 2,5 экв.) в THF (2 мл) добавляли *t*-BuOK (84,05 мг, 749,02 мкмоль, 2,5 экв.) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение

10 мин, а затем при 20 °С в течение 20 мин. Раствор **12В** (100 мг, 299,61 мкмоль, 1 экв.) в THF (1,5 мл) добавляли по каплям при 0 °С и реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение дополнительных 0,5 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и EA (50 мл). Водную фазу экстрагировали с использованием EA (60 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, PE : EA = от 12 : 1 до 5 : 1) с получением **13В** (90 мг, 271,25 мкмоль, выход 90,54%, чистота 100%) в виде коричневого масла.

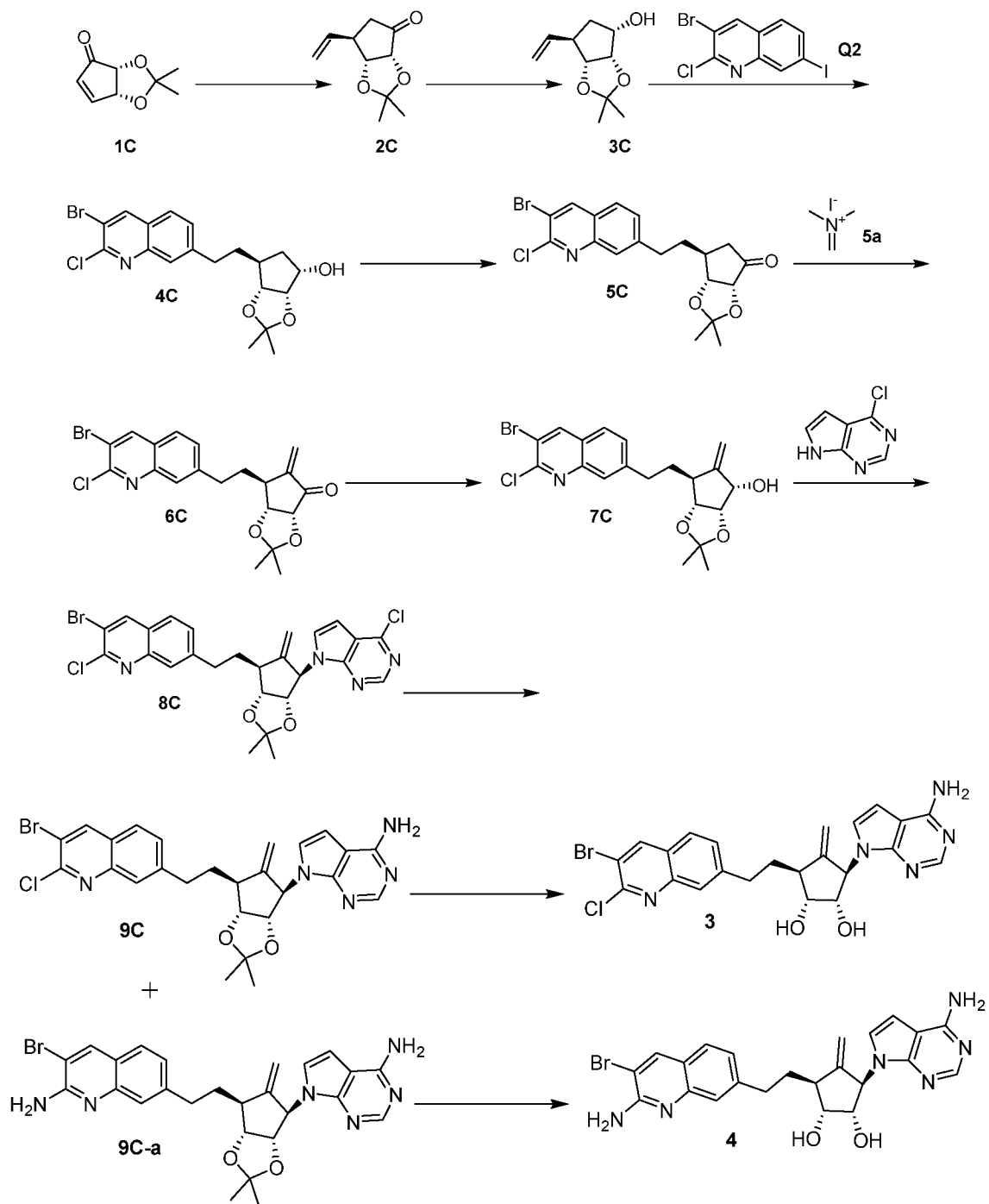
[0173] Смесь **13В** (220 мг, 663,06 мкмоль, 1 экв.) и NH₃•H₂O (24,38 г, 194,75 ммоль, 26,79 мл, чистота 28%, 293,71 экв.) в диоксане (10 мл) перемешивали при 100 °С в течение 72 ч в стальной герметизированной пробирке. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка в виде коричневого масла. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, DCM : MeOH = от 200 : 1 до 100 : 2) с получением **13В** (350 мг, 1,09 ммоль, выход 81,96%, чистота 97%, из 2 параллельных партий) в виде коричневого масла.

[0174] К раствору **14В** (350 мг, 1,12 ммоль, 1 экв.) в THF (12 мл) добавляли 9-BBN (твердое вещество, димер, 542,35 мг, 2,24 ммоль, 2 экв.) при 20 °С. Смесь дегазировали и затем перемешивали при 50 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 20 °С и обрабатывали раствором K₃PO₄ (1,19 г, 5,60 ммоль, 5 экв.) в H₂O (1,2 мл). Перемешивание продолжали в течение еще 30 мин. К смеси добавляли 3-бром-7-йодхинолин-2-амин (586,51 мг, 1,68 ммоль, 1,5 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (81,99 мг, 112,05 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь дегазировали, перемешивали при 60 °С в течение еще 15 ч и разбавляли EA (50 мл) и водой (30 мл). Водную фазу экстрагировали с использованием EA (50 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка в виде коричневого масла. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, DCM : MeOH = от 200 : 1 до 20 : 1) с получением **15В** (360 мг, 611,84 мкмоль, выход 54,61%, чистота 91%) в виде твердого вещества коричневого цвета. Затем продукт очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (нейтральные условия) (колонок: Xtimate C18 150* 25 мм* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 ммоль NH₄HCO₃)–ACN]; В%: 46%–76%, 11 мин) с получением **15В** (350 мг, 647,14 мкмоль, выход 80,58%, чистота 99%) в виде твердого вещества белого цвета.

[0175] К раствору **15В** (350 мг, 653,67 мкмоль, 1 экв.) в THF (10 мл) добавляли HCl (водн., 4 моль/л, 5 мл, 30,60 экв.) при 20 °С. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 5 ч и затем концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта (315 мг, соль HCl) в виде коричневого масла. Неочищенный продукт (280 мг) очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонок: Agela DuraShell 150 мм_25 мм_5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)–ACN]; В%: 0%–30%, 8 мин) с получением **2** (160 мг, 322,99 мкмоль, выход 61,35%) в виде твердого вещества белого цвета. МС: (ИЭР): *m/z*, рассчитанное для C₂₃H₂₄BrN₆O₂: 495,11 [M + H]⁺, полученное 495,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,79 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,81 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,51 (дд, J = 1,4, 8,2 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 3,8 Гц,

1H), 6,94 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 5,05 (с, 1H), 4,67 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 3,96 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 3,20–2,96 (м, 2H), 2,41–2,26 (м, 1H), 1,88 (тд, J = 6,3, 11,0, 13,9 Гц, 1H), 1,46–1,33 (м, 2H), 0,74–0,55 (м, 1H).

ПРИМЕР 2
СОЕДИНЕНИЯ 3 И 4



[0176] TMEDA (5,65 г, 48,65 ммоль, 7,34 мл, 1,5 экв.) добавляли к смеси CuI (339,73 мг, 1,78 ммоль, 0,055 экв.) в THF (125 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 5 мин и затем охлаждали до -78 °С. Добавляли раствор бромида винилмагния (1 моль/л в THF, 48,65 мл, 1,5 экв.) и смесь перемешивали при -78 °С в течение 20 мин. Добавляли TMSCl (4,23 г, 38,92 ммоль, 4,94 мл, 1,2 экв.), а затем раствор **1C** (5 г, 32,43 ммоль, 1 экв.) в THF (35 мл). Смесь перемешивали при -78 °С в течение 3 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (PE : EA = 5 : 1). После завершения реакцию смесь гасили NH₄Cl (насыщ., водн., 50 мл) и смесь экстрагировали с использованием EA (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 100 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии. (SiO₂, PE / EA = от 20:1 до 10:1) с получением **2C** (3,8 г, 18,77 ммоль, выход 57%) в виде желтого масла.

[0177] NaBH₄ (151,3 мг, 4,00 ммоль, 2 экв.) добавляли к смеси **2C** (364,4 мг, 2 ммоль, 1 экв.) и MeOH (30 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (PE : EA = 5 : 1). После завершения смесь гасили ацетоном (5 мл) и затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток разбавляли солевым раствором (50 мл) и затем экстрагировали с использованием EA (2 x 50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (PE : EA = 20 : 1) с получением **3C** (260,0 мг, 1,41 ммоль, выход 71%) в виде бесцветного масла.

[0178] Димер 9-BBN (181,5 мг, 750,00 мкмоль, 1,5 экв.) добавляли к смеси **3C** (92,1 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.) и THF (5 мл). Смесь перемешивали при 50 °С в атмосфере Ar в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комн. темп. и затем добавляли раствор K₃PO₄ (530,7 мг, 2,50 ммоль, 5 экв.) в H₂O (0,5 мл). После перемешивания при комн. темп. в течение 0,5 ч добавляли 3-бром-2-хлор-7-йодхинолин (**Q2**, 221,0 мг, 600,00 мкмоль, 1,2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (36,6 мг, 50,00 мкмоль, 0,1 экв.). Флакон дегазировали несколько раз, а затем содержимое перемешивали при 50 °С в атмосфере Ar в течение 11,5 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (PE : EA = 5 : 1). После завершения смесь разбавляли солевым раствором (10 мл) и экстрагировали с использованием EA (2 x 20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (PE : EA = 3 : 1) с получением **4C** (146 мг, 342,14 мкмоль, выход 68%) в виде желтой камеди.

[0179] К раствору **4C** (0,2 г, 468,68 мкмоль, 1 экв.) в ACN (4 мл) добавляли IBX (196,86 мг, 703,02 мкмоль, 1,5 экв.) при 20 °С и реакцию смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали до 20 °С и фильтровали. Собранное твердое вещество промывали ацетонитрилом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, PE : EA = от 10 : 1 до 2 : 1) с получением **5C** (0,17 г, 400,27 мкмоль, выход 85,40%) в виде твердого вещества белого цвета.

[0180] К раствору **5C** (200 мг, 470,90 мкмоль, 1 экв.) в THF (4 мл) добавляли LDA (2 моль/л в THF, 0,3 мл, 1,27 экв.) при -78 °C. Реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение 0,5 ч и затем добавляли йодид диметил(метилена)аммония (**5a**) (348,48 мг, 1,88 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при -78 °C в течение 0,5 ч, затем нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение 11,5 ч. Затем добавляли CH₃I (0,89 г, 6,27 ммоль, 390,35 мкл, 13,32 экв.) при комн. темп. и смесь перемешивали в течение еще 3 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (PE : EA = 3 : 1). После завершения смесь гасили 10% NaHCO₃ (водн., 5 мл) и перемешивали в течение 0,5 ч. Смесь экстрагировали с использованием EA (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали 10%-м NaHCO₃ (водн. 20 мл), солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (SiO₂, PE : EA = от 15 : 1 до 5 : 1) с получением **6C** (120 мг, 219,82 мкмоль, выход 46,68%, чистота 80%) в виде твердого вещества белого цвета.

[0181] К раствору **6C** (854 мг, 1,96 ммоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) и THF (10 мл) добавляли CeCl₃·7 H₂O (801,43 мг, 2,15 ммоль, 204,45 мкл, 1,1 экв.) при -78 °C. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 10 мин, затем добавляли NaBH₄ (81,38 мг, 2,15 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при -78 °C и перемешивали в течение еще 10 мин. Смесь нагревали до 0 °C и перемешивали при 0 °C в течение 10 мин. Реакционную смесь гасили NH₄Cl (насыщ., водн., 5 мл) и смесь экстрагировали с использованием EA (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, PE : EA = от 8 : 1 до 3 : 1) с получением **7C** (654 мг, 894,38 мкмоль, выход 45,7%, чистота 60%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

[0182] К раствору трифенилфосфина (896,73 мг, 3,42 ммоль, 2,5 экв.), 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (315,02 мг, 2,05 ммоль, 1,5 экв.) и **7C** (600 мг, 1,37 ммоль, 1 экв.) в THF (12 мл) добавляли DIAD (636,02 мг, 3,15 ммоль, 611,56 мкл, 2,3 экв.) при 20 °C. После перемешивания при комн. темп. в течение 5 ч смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, PE : EA = от 20 : 1 до 8 : 1) с получением **8C** (600 мг, 1,02 ммоль, выход 74,8%, чистота 98%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

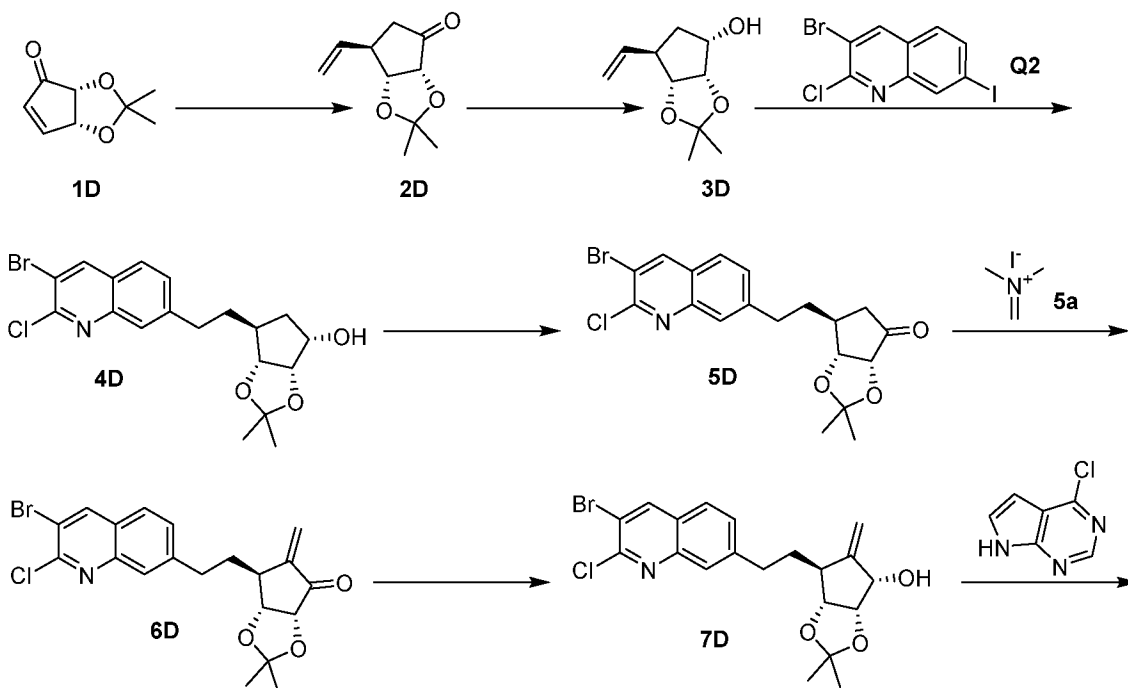
[0183] **8C** (500 мг, 870,63 мкмоль, 1 экв.) растворяли в NH₃·H₂O (10 мл) и диоксане (10 мл) при 20 °C в автоклаве. Смесь перемешивали при 140 °C в течение 48 ч и затем концентрировали с получением коричневого остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, DCM : MeOH = от 40 : 1 до 10 : 1) с получением **9C** (70 мг, выход 14,49%) и **9C-a** (280 мг, 449,73 мкмоль, выход 51,6%, чистота 86%).

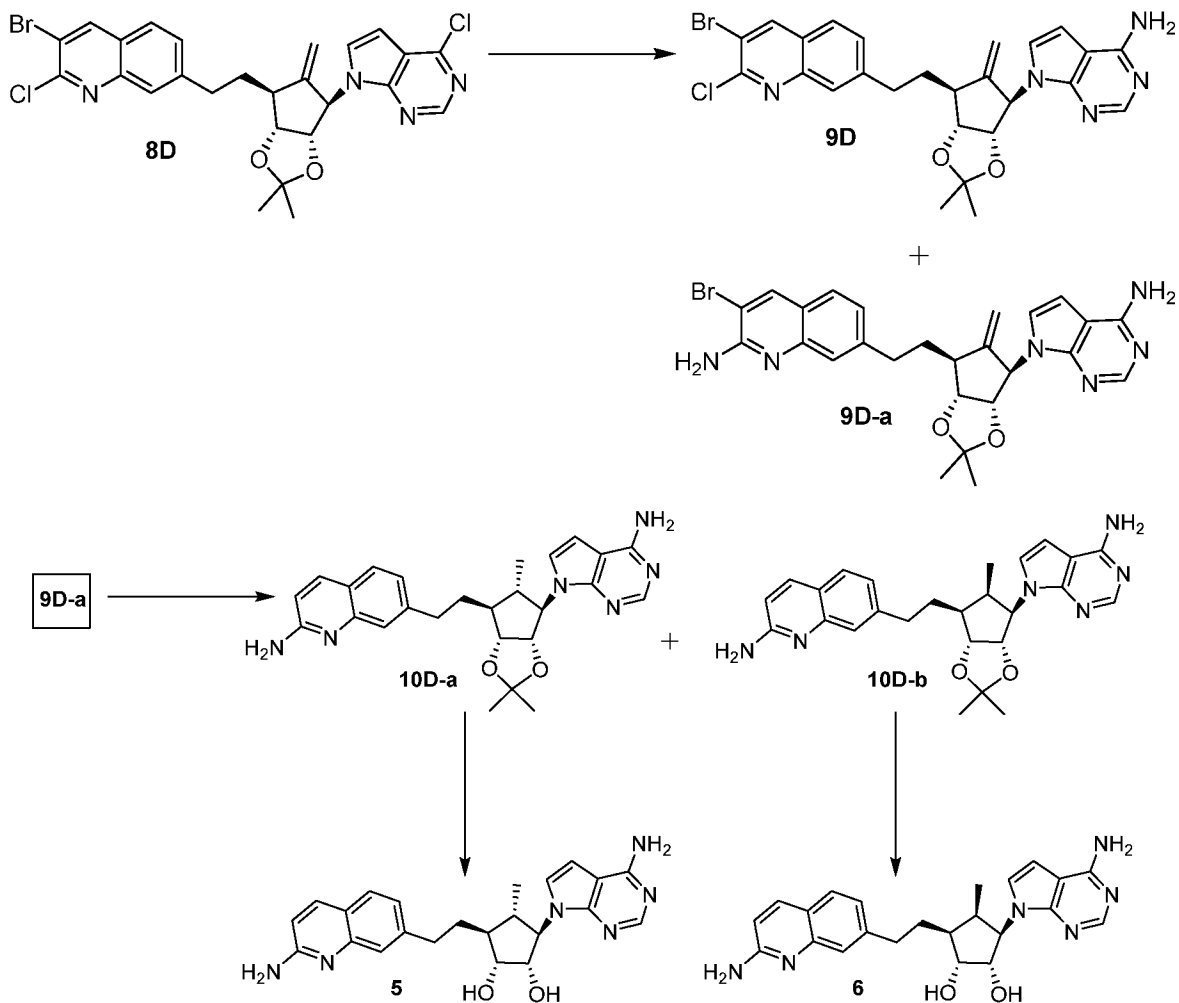
[0184] К раствору **9C** (60 мг, 108,13 мкмоль, 1 экв.) в THF (3 мл) добавляли HCl (4 моль/л, 1,50 мл экв.) при 20 °C. Смесь перемешивали при 20 °C в течение 4 ч и затем концентрировали. Остаток нейтрализовали NH₃·H₂O до достижения pH ~ 8, а затем очищали посредством препаративной ВЭЖХ (в щелочных условиях, колонка: Phenomenex Gemini-NX 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04%

$\text{NH}_3\text{H}_2\text{O} + 10$ ммоль NH_4HCO_3 – ACN]; В%: 31%–71%, 8 мин) с получением **3** (35 мг, 67,72 мкмоль, выход 62,6%, чистота 99,6%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{BrClN}_5\text{O}_2$: 516,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное 516,1. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ : 8,92 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,98 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,68 (дд, $J = 1,5, 8,5$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J = 3,5$ Гц, 1H), 6,95 (уш. с, 2H), 6,58 (д, $J = 3,5$ Гц, 1H), 5,44 (уш. д, $J = 9,3$ Гц, 1H), 5,03 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,98 (уш. с, 1H), 4,91 (д, $J = 3,5$ Гц, 1H), 4,44–4,34 (м, 1H), 4,31 (уш. с, 1H), 3,96 (уш. с, 1H), 3,31–3,24 (м, 1H), 3,07–2,85 (м, 2H), 2,07–1,77 (м, 2H).

[0185] К раствору **9C-a** (80 мг, 149,41 мкмоль, 1 экв.) в THF (4,5 мл) добавляли HCl (4 моль/л, 2,25 мл, 55,49 экв.) при 20 °C. Смесь перемешивали при 20 °C в течение 4 ч и затем концентрировали. Остаток нейтрализовали $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ до достижения pH ~ 8, а затем очищали посредством препаративной ВЭЖХ (в щелочных условиях, колонка: Phenomenex Gemini-NX 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O} + 10$ ммоль NH_4HCO_3)– ACN]; В%: 25%–55%, 8 мин) с получением **4** (45 мг, 89,48 мкмоль, выход 60%, чистота 98,5%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{BrN}_6\text{O}_2$: 495,1, 497,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное 495,2, 497,2. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,28 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,59 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,24 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J = 3,5$ Гц, 1H), 6,64 (д, $J = 3,8$ Гц, 1H), 5,57 (уш. д, $J = 9,3$ Гц, 1H), 5,10 (уш. с, 1H), 4,54 (с, 1H), 4,44 (дд, $J = 4,9, 9,2$ Гц, 1H), 4,08 (уш. д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 3,07–2,85 (м, 2H), 2,69 (уш. с, 1H), 2,15–1,84 (м, 2H).

ПРИМЕР 3 СОЕДИНЕНИЯ 5 И 6





[0186] TMEDA (5,65 г, 48,65 ммоль, 7,34 мл, 1,5 экв.) добавляли к смеси CuI (339,73 мг, 1,78 ммоль, 0,055 экв.) в THF (125 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 5 мин и затем охлаждали до -78 °С. Добавляли раствор бромида винилмагния (1 моль/л в THF, 48,65 мл, 1,5 экв.) и смесь перемешивали при -78 °С в течение 20 мин. Добавляли TMSCl (4,23 г, 38,92 ммоль, 4,94 мл, 1,2 экв.), а затем раствор **1D** (5 г, 32,43 ммоль, 1 экв.) в THF (35 мл). Смесь перемешивали при -78 °С в течение 3 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (PE : EA = 5 : 1). После завершения реакцию смесь гасили NH₄Cl (насыщ., водн., 50 мл) и смесь экстрагировали с использованием EA (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 100 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, PE / EA = от 20 : 1 до 10 : 1) с получением **2D** (3,8 г, 18,77 ммоль, выход 57%) в виде желтого масла.

[0187] NaBH₄ (151,3 мг, 4,00 ммоль, 2 экв.) добавляли к смеси **2D** (364,4 мг, 2 ммоль, 1 экв.) и MeOH (30 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (PE : EA = 5 : 1). После завершения смесь гасили ацетоном (5 мл) и затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток разбавляли солевым

раствором (50 мл) и затем экстрагировали с использованием EA (2 × 50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (PE : EA = 20 : 1) с получением **3D** (260,0 мг, 1,41 ммоль, выход 71%) в виде бесцветного масла.

[0188] Димер 9-BBN (181,5 мг, 750,00 мкмоль, 1,5 экв.) добавляли к смеси **3D** (92,1 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.) и THF (5 мл). Смесь перемешивали при 50 °C в атмосфере Ar в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комн. темп. и затем добавляли раствор K₃PO₄ (530,7 мг, 2,50 ммоль, 5 экв.) в H₂O (0,5 мл). После перемешивания при комн. темп. в течение 0,5 ч добавляли **Q2** (221,0 мг, 600,00 мкмоль, 1,2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (36,6 мг, 50,00 мкмоль, 0,1 экв.). Флакон дегазировали несколько раз, а затем содержимое перемешивали при 50 °C в атмосфере Ar в течение 11,5 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (PE : EA = 5 : 1). После завершения смесь разбавляли солевым раствором (10 мл) и экстрагировали с использованием EA (2 × 20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (PE : EA = 3 : 1) с получением **4D** (146 мг, 342,14 мкмоль, выход 68%) в виде желтой камеди.

[0189] К раствору **4D** (0,2 г, 468,68 мкмоль, 1 экв.) в ACN (4 мл) добавляли IBX (196,86 мг, 703,02 мкмоль, 1,5 экв.) при 20 °C и смесь перемешивали при 60 °C в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали до 20 °C и фильтровали. Собранное твердое вещество промывали ACN. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, PE : EA=от 10 : 1 до 2 : 1) с получением **5D** (0,17 г, 400,27 мкмоль, выход 85,40%) в виде твердого вещества белого цвета.

[0190] К раствору **5D** (200 мг, 470,90 мкмоль, 1 экв.) в THF (4 мл) добавляли LDA (2 моль/л в THF, 0,3 мл, 1,27 экв.) при -78 °C. Смесь перемешивали при -78 °C в течение 0,5 ч и затем добавляли йодид диметил(метил)аммония (**5a**) (348,48 мг, 1,88 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при -78 °C в течение 0,5 ч. Затем смесь нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение 11,5 ч. Добавляли CH₃I (0,89 г, 6,27 ммоль, 390,35 мкл, 13,32 экв.) при комн. темп. и смесь перемешивали в течение еще 3 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (PE : EA = 3 : 1). После завершения реакцию смесь гасили 10%-м NaHCO₃ (водн., 5 мл) и перемешивали в течение 0,5 ч. Смесь экстрагировали с использованием EA (2 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали 10%-м NaHCO₃ (водн. 20 мл) и солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (SiO₂, PE : EA = от 15 : 1 до 5 : 1) с получением **6D** (120 мг, 219,82 мкмоль, выход 46,7%, чистота 80%) в виде твердого вещества белого цвета.

[0191] К раствору **6D** (854 мг, 1,96 ммоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) и THF (10 мл) добавляли CeCl₃·7H₂O (801,43 мг, 2,15 ммоль, 204,45 мкл, 1,1 экв.) при -78 °C. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 10 мин. Добавляли NaBH₄ (81,38 мг, 2,15 ммоль, 1,1 экв.) при -78 °C и смесь перемешивали в течение 10 мин. Смесь нагревали до 0 °C и затем перемешивали при 0 °C в течение 10 мин. Реакционную смесь гасили NH₄Cl (насыщ., водн., 5 мл) и смесь экстрагировали с использованием

EA (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , PE : EA = от 8 : 1 до 3 : 1) с получением **7D** (654 мг, 894,38 мкмоль, выход 45,7%, чистота 60%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

[0192] К раствору трифенилфосфина (896,73 мг, 3,42 ммоль, 2,5 экв.), 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (315,02 мг, 2,05 ммоль, 1,5 экв.) и **7D** (600 мг, 1,37 ммоль, 1 экв.) в THF (12 мл) добавляли DIAD (636,02 мг, 3,15 ммоль, 611,56 мкл, 2,3 экв.) при 20 °С. После перемешивания при комн. темп. в течение 5 ч смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , PE : EA = от 20 : 1 до 8 : 1) с получением **8D** (600 мг, 1,02 ммоль, выход 74,8%, чистота 98%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

[0193] **8D** (500 мг, 870,63 мкмоль, 1 экв.) растворяли в $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10 мл) и диоксане (10 мл) при 20 °С в автоклаве. Смесь перемешивали при 140 °С в течение 48 ч и затем концентрировали с получением коричневого остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , DCM : MeOH = от 40 : 1 до 10 : 1) с получением **9D** (70 мг, выход 14,5%) и **9D-a** (280 мг, 449,73 мкмоль, выход 51,6%, чистота 86%).

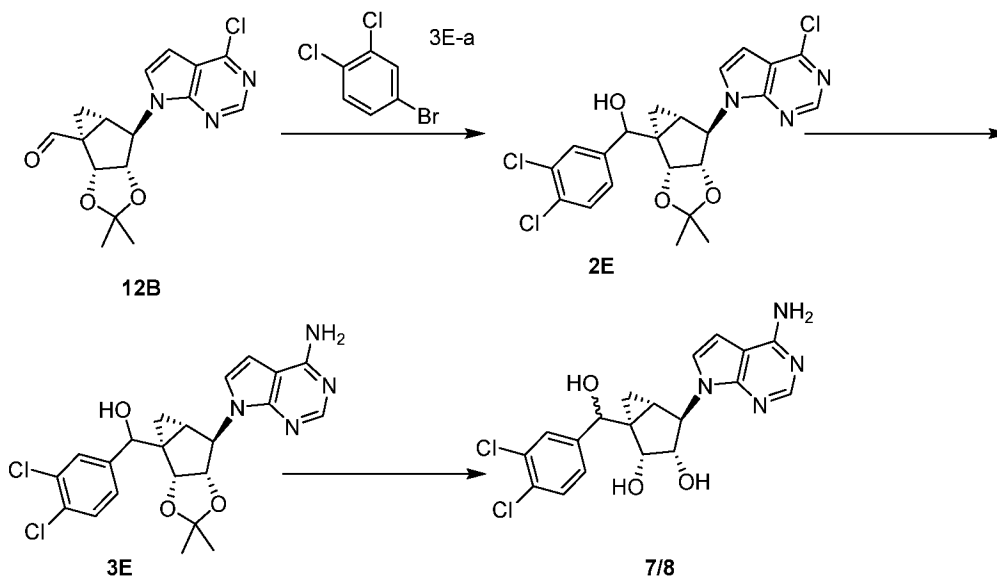
[0194] К раствору **9D-a** (45 мг, 84,04 мкмоль) в EtOH (4 мл) добавляли PtO_2 (3,82 мг, 16,81 мкмоль, 0,2 экв.) при комн. темп. Смесь дегазировали в вакууме и несколько раз продували H_2 (15 фунтов/кв. дюйм). Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунтов/кв. дюйм) при комн. темп. в течение 6 ч и затем фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , DCM : MeOH = от 20 : 1 до 7 : 1) с получением смеси **10D-a** и **10D-b** (35 мг) в виде твердого вещества белого цвета. На основании анализа посредством суперкритической флюидной хроматографии (SFC) соотношение изомеров составило приблизительно 2 : 1. Смесь очищали посредством SFC-разделения (колонка: DAICEL CHIRALCELOD (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ EtOH]; В%: 45%) с получением **10D-a** (время удержания: 3,471 мин) (20 мг, 43,62 мкмоль, выход 57,1%) в виде твердого вещества белого цвета и **10D-b** (время удержания: 2,779 мин) (14 мг, 30,53 мкмоль, выход 40,0%) в виде твердого вещества белого цвета. **10D-a**: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,04 (с, 1H), 7,87 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,27–7,13 (м, 2H), 6,75 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,62 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 4,94–4,89 (м, 1H), 4,61–4,46 (м, 2H), 3,14–2,92 (м, 1H), 2,83 (уш. дд, J = 8,8, 14,2 Гц, 1H), 2,26 (дт, J = 6,6, 11,4 Гц, 1H), 2,09–1,97 (м, 2H), 1,54 (с, 3H), 1,57–1,51 (м, 1H), 1,30 (с, 3H), 0,81 (уш. д, J = 6,6 Гц, 3H). ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_2$: 459,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное 459,2. **10D-b**: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,04 (с, 1H), 7,86 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,37 (с, 2H), 7,14 (дд, J = 1,5, 8,1 Гц, 1H), 6,74 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,60 (д, J = 3,7 Гц, 1H), 5,38 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 4,99 (т, J = 6,7 Гц, 1H), 4,59 (т, J = 7,1 Гц, 1H), 2,90–2,66 (м, 3H), 2,39–2,22 (м, 1H), 1,94–1,80 (м, 2H), 1,49 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 0,65 (д, J = 7,6 Гц, 3H). ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_2$: 459,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное 459,2.

[0195] К раствору **10D-a** (20 мг, 43,62 мкмоль, 1 экв.) в THF (3 мл) добавляли HCl (4 моль/л, 1,5 мл в H_2O) при комн. темп. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 12 ч. Затем смесь

концентрировали в вакууме с получением остатка. Смесь нейтрализовали $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ до pH 9. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (в щелочных условиях; колонка: Phenomenex Gemini-NX 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ + 10 ммоль NH_4HCO_3)–ACN]; В%: 20%–50%, 8 мин) с получением **5** (12 мг, 28,53 мкмоль, выход 65,4%, чистота 99,5%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,04 (с, 1H), 7,88 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,27–7,13 (м, 2H), 6,75 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 6,61 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,58–4,45 (м, 1H), 4,36 (дд, J = 6,3, 9,0 Гц, 1H), 3,97 (дд, J = 3,9, 6,1 Гц, 1H), 3,04–2,77 (м, 2H), 2,06–1,77 (м, 3H), 1,71–1,60 (м, 1H), 0,93 (д, J = 6,5 Гц, 3H). ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_2$: 419,5 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное 419,2.

[0196] К раствору **10D-b** (14 мг, 30,53 мкмоль, 1 экв.) в THF (3 мл) добавляли HCl (4 моль/л, 1,5 мл в воде) при 20 °С. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч. Затем смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток нейтрализовали $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ до pH 9. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (в щелочных условиях; колонка: Phenomenex Gemini-NX 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ + 10 ммоль NH_4HCO_3)–ACN]; В%: 20%–50%, 8 мин) с получением **6** (7 мг, 16,54 мкмоль, выход 54,17%, чистота 98,88%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,06 (с, 1H), 7,87 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,32 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 7,20–7,09 (м, 1H), 6,75 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,60 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 4,86 (уш. с, 1H), 4,76–4,68 (м, 1H), 3,95 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 2,84 (т, J = 8,2 Гц, 2H), 2,71–2,57 (м, 1H), 2,24–2,09 (м, 1H), 2,08–1,78 (м, 2H), 0,58 (д, J = 7,5 Гц, 3H). ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_2$: 419,5 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное 419,2.

ПРИМЕР 4 СОЕДИНЕНИЯ 7 И 8



[0197] Хлор(изопропил)магний (2 моль/л, 449,41 мкл, 2 экв.) по каплям добавляли к раствору 4-бром-1,2-дихлорбензола (203,04 мг, 898,83 мкмоль, 2 экв.) в THF (1 мл) при -15 °С. Смесь перемешивали при -15 °С в течение 10 мин, и затем нагревали до 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в

течение 1 ч. Добавляли раствор **12В** (150 мг, 449,41 мкмоль, 1 экв.) в THF (1,5 мл) при -20 °С и смесь перемешивали при 0 °С в течение 20 мин. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (РЕ : ЕА = 2 : 1). После завершения реакцию смесь гасили NH₄Cl (насыщ. водн., 2 мл) и экстрагировали с использованием ЕА (2 х 3 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2 х 3 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, РЕ : ЕА = от 20 : 1 до 6 : 1) с получением двух изомеров (*R* или *S*)-[(15S,16R,17S,18R,21R)-16-(4-хлорпирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-20,20-диметил-26,27-диоксатрициклононан-21-ил]-(3,4-дихлорфенил)метанол (**2Е-а**) (60 мг, 92,35 мкмоль, выход 20%) в виде твердого вещества белого цвета и (*S* или *R*)-[(15S,16R,17S,18R,21R)-16-(4-хлорпирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-20,20-диметил-26,27-диоксатрициклононан-21-ил]-(3,4-дихлорфенил)метанол (**2Е-б**) (70 мг, 110,66 мкмоль, выход 24%) в виде твердого вещества белого цвета.

[0198] Соединение **2Е-а**: ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₂₂H₂₁Cl₃N₃O₃: 482,05 [M + H]⁺, полученное 481,7. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,70 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,48–7,35 (м, 2H), 7,30 (д, *J* = 3,5 Гц, 1H), 6,66 (д, *J* = 3,3 Гц, 1H), 5,84 (с, 1H), 5,49 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 4,74 (с, 1H), 4,68 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 4,44 (с, 1H), 1,94 (уш. дд, *J* = 4,7, 9,2 Гц, 1H), 1,46 (с, 3H), 1,32–1,28 (м, 2H), 1,15 (с, 3H). Соединение **2Е-б**: ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₂₂H₂₁Cl₃N₃O₃: 482,05 [M + H]⁺, полученное 481,9. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,72 (с, 1H), 7,39–7,32 (м, 2H), 7,26 (уш. с, 1H), 7,09 (дд, *J* = 1,5, 8,2 Гц, 1H), 6,66 (д, *J* = 3,5 Гц, 1H), 5,68 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 5,59 (д, *J* = 6,2 Гц, 1H), 5,35 (д, *J* = 6,2 Гц, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,67 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 1,66 (уш. дд, *J* = 4,4, 9,3 Гц, 2H), 1,59–1,57 (м, 6H), 1,10 (с, 1H), 0,56 (уш. дд, *J* = 6,5, 8,5 Гц, 1H).

[0199] NH₃·H₂O (728,00 мг, 5,82 ммоль, 0,8 мл, чистота 28%, 46,61 экв.) добавляли к раствору (**2Е-а**) (60 мг, 124,80 мкмоль, 1 экв.) в диоксане (1,2 мл). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (РЕ : ЕА = 1 : 1). После завершения смесь экстрагировали с использованием ЕА (3 х 5 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (3 х 5 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением остатка (*R* или *S*)-[(15S,16R,17S,18R,21R)-16-(4-аминопирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-20,20-диметил-27,28-диоксатрициклононан-21-ил]-(3,4-дихлорфенил)метанола (**3Е-а**) (68 мг, неочищенный) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₂₂H₂₃Cl₂N₄O₃: 461,11 [M + H]⁺, полученное 461,0.

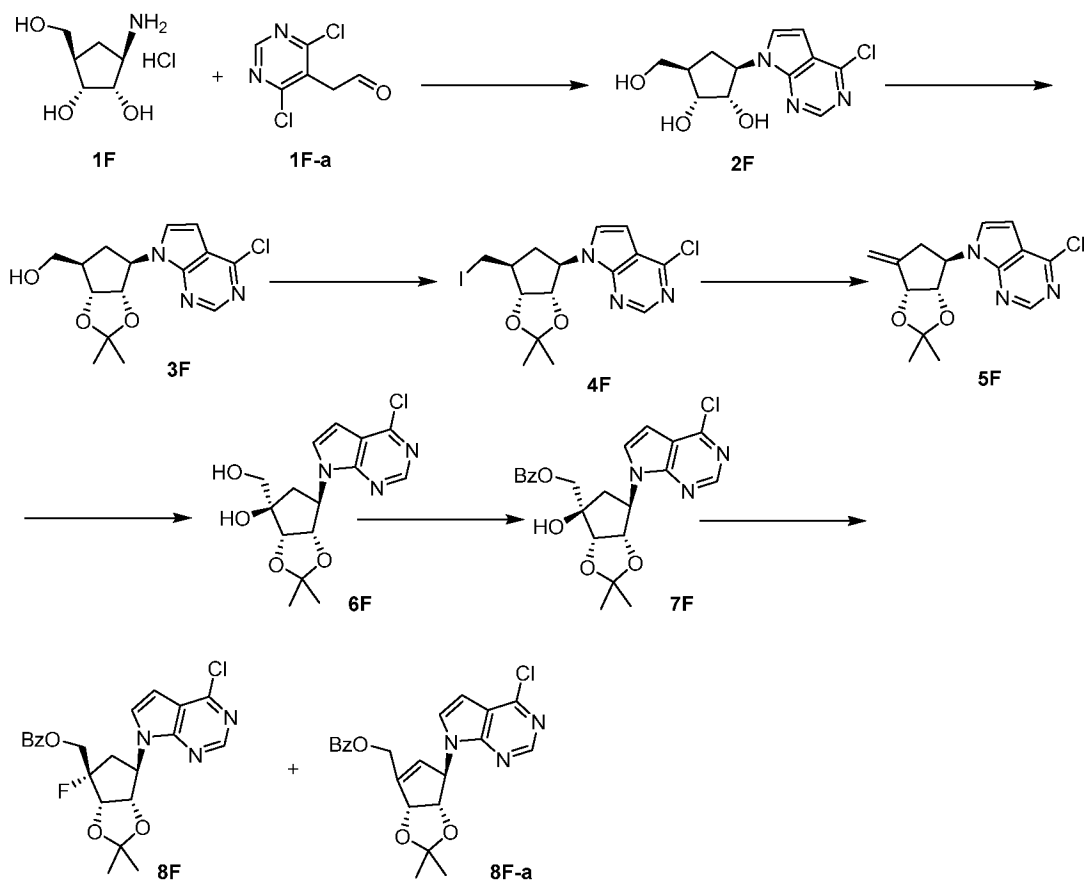
[0200] (*S* или *R*)-[(15S,16R,17S,18R,21R)-16-(4-аминопирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-20,20-диметил-27,28-диоксатрициклононан-21-ил]-(3,4-дихлорфенил)метанол (**3Е-б**) (67 мг, неочищенный) получали в виде твердого вещества бледно-желтого цвета по той же процедуре из (*S* или *R*)-[(15S,16R,17S,18R,21R)-16-(4-хлорпирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-20,20-диметил-26,27-диоксатрициклононан-21-ил]-(3,4-дихлорфенил)метанола (**2Е-б**) (70 мг, 145,60 мкмоль, 1 экв.). ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₂₂H₂₃Cl₂N₄O₃: 461,11 [M + H]⁺, полученное 461,1.

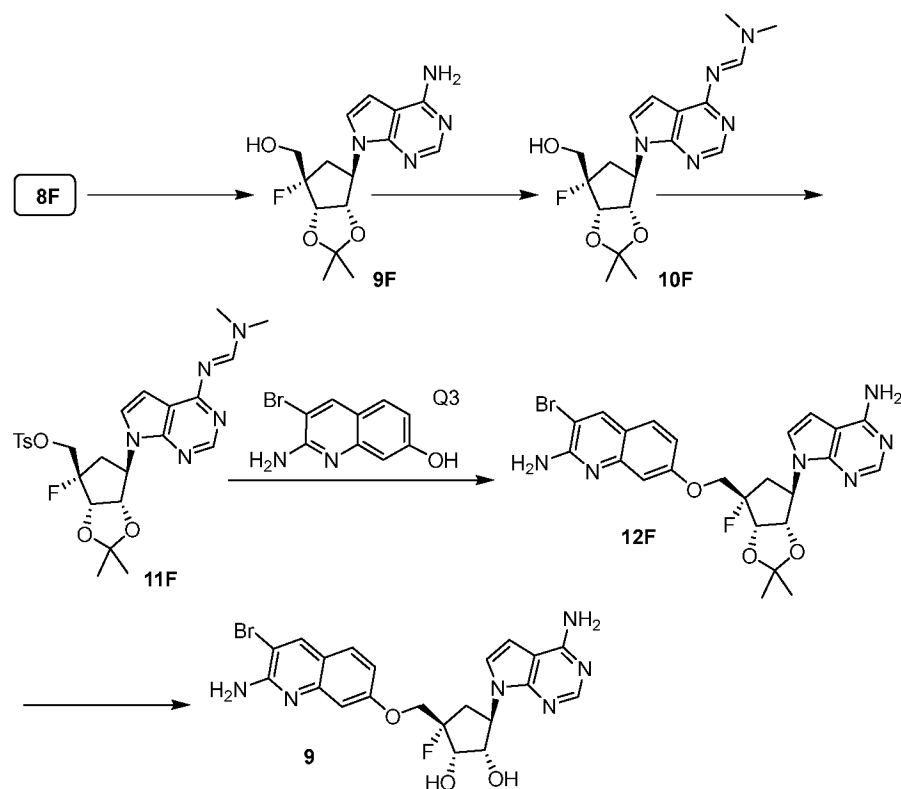
[0201] HCl (4 моль/л, водн., 0,75 мл, 20,35 экв.) добавляли к раствору (**3Е-а**) (68 мг, 147,40 мкмоль, 1 экв.) в THF (1,5 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. Ход реакции

контролировали посредством ТСХ (DCM : MeOH = 10 : 1). После завершения реакцию смесь гасили NH_4OH (25 мас.%, 1 мл) и затем концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + 10 ммоль NH_4HCO_3)–ACN]; В%: 24%–54%, 8 мин) и SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ЕТОН]; В%: 45%) с получением (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1-[(*R* или *S*)-(3,4-дихлорфенил)-гидроксиметил]бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диола (**7**) (15 мг, 35,29 мкмоль, чистота 99%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$: 421,08 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное 421,0. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ : 8,09 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,46 (к, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,24 (д, $J = 3,3$ Гц, 1H), 6,57 (д, $J = 3,3$ Гц, 1H), 4,83 (уш. с, 1H), 4,74 (уш. д, $J = 6,5$ Гц, 1H), 4,58 (с, 1H), 3,88 (уш. д, $J = 6,5$ Гц, 1H), 1,62 (уш. д, $J = 9,3$ Гц, 1H), 1,48 (уш. с, 1H), 1,16–1,08 (м, 1H).

[0202] (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1-[(*S* или *R*)-(3,4-дихлорфенил)-гидроксиметил]бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол (**8**) (19 мг, 44,65 мкмоль, чистота 99%) получали в виде твердого вещества белого цвета по той же процедуре и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + 10 ммоль NH_4HCO_3)–ACN]; В%: 24%–54%, 8 мин) и SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ЕТОН]; В%: 45%) из (*S* или *R*)-[(15S,16R,17S,18R,21R)-16-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-20,20-диметил-27,28-диоксатрициклононан-21-ил]-(3,4-дихлорфенил)метанола (**3E-b**) (67 мг, неочищенный). Соединение **8**: ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$: 421,08 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное 421,1. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) (сигналы под пиком растворителя не перечислены) δ : 8,08 (уш. с, 1H), 7,54–7,45 (м, 2H), 7,42 (уш. с, 1H), 7,31 (уш. с, 1H), 6,58 (уш. с, 1H), 5,17 (уш. с, 1H), 3,78 (уш. с, 1H), 1,52–1,39 (м, 2H), 0,38 (уш. с, 1H).

ПРИМЕР 5
СОЕДИНЕНИЕ 9





[0203] К раствору (1R,2S,3R,5R)-3-амино-5-(гидроксиметил)циклопентан-1,2-диола (**1F**) (3,67 г, 20,0 ммоль, 1 экв., соль HCl) и 2-(4,6-дихлорпиримидин-5-ил)ацетальдегида (**1F-a**) (3,82 г, 20,0 ммоль, 1 экв.) в EtOH (80 мл) добавляли TEA (6,07 г, 60 ммоль, 8,4 мл, 3 экв.). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч. Ход реакции контролировали посредством ЖХМС. После завершения смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток растворяли в насыщ. растворе NaHCO₃ (50 мл) и затем экстрагировали с использованием EtOAc (9 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (300 мл), высушивали над Na₂SO₄ и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного **2F** (5,8 г) в виде желтой камеди, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0204] К раствору **2F** (5,8 г, неочищенный) и 2,2-диметоксипропана (4,26 г, 40,8 ммоль, 5,0 мл, 2 экв.) в ацетоне (60 мл) добавляли гидрат 4-метилбензолсульфоновой кислоты (388,9 мг, 2,0 ммоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, а затем нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч. Ход реакции контролировали посредством ЖХМС. После завершения реакцию смесь гасили Et₃N (0,7 мл) и затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток обрабатывали насыщ. раствором NaHCO₃ (20 мл) и солевым раствором (20 мл). Полученную смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3 x 40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над Na₂SO₄ и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (PE:EA = от 5:1 до 1:1) 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]метанола (**3F**) (4,25 г, выход 65%, 2 стадии от **1F**) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{15}H_{19}ClN_3O_3$: 324,11 $[M + H]^+$, полученное: 324,2.

[0205] К раствору PPh_3 (6,72 г, 25,6 ммоль, 2 экв.) и имидазола (1,83 г, 26,9 ммоль, 2,1 экв.) в THF (60 мл) добавляли I_2 (6,51 г, 25,6 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 15 мин в атмосфере N_2 и затем добавляли раствор **3F** (4,15 г, 12,8 ммоль, 1 экв.) в THF (40 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1,5 ч в атмосфере N_2 . Ход реакции контролировали посредством ТСХ (РЕ : Е = 5 : 1). После завершения реакцию смесь гасили насыщ. раствором $Na_2S_2O_3$ (100 мл) и затем экстрагировали с помощью DCM (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (300 мл), высушивали над Na_2SO_4 и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (РЕ : ЕА = от 20 : 1 до 5 : 1) с получением 7-[(3aS,4R,6S,6aR)-6-(йодометил)-2,2-диметил-4,5,6,6a-тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]-4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидина (**4F**) (4,16 г, выход 70%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{15}H_{18}ClN_3O_2$: 434,01 $[M + H]^+$, полученное: 434,0.

[0206] $tBuOK$ (697,0 мг, 6,2 ммоль, 1 экв.) в THF (8 мл) добавляли по каплям к смеси **4F** (2,69 г, 6,2 ммоль, 1 экв.) и THF (30 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (РЕ : ЕА = 5 : 1). После завершения реакцию смесь гасили насыщ. водн. NH_4Cl (50 мл). Смесь экстрагировали с использованием ЕА (2 x 50 мл). Отделенные органические слои объединяли и промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (ЕА : РЕ = 8 : 1) с получением 7-[(3aR,6R,6aS)-2,2-диметил-4-метил-3a,5,6,6a-тетрагидроциклопента[d][1,3]диоксол-6-ил]-4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидина (**5F**) (1,9 г, выход 94%) в виде бесцветной пены. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{15}H_{17}ClN_3O_2$: 306,10 $[M + H]^+$, полученное: 306,1.

[0207] $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (75,32 мг, 204,41 мкмоль, 0,025 экв.) добавляли к смеси **5F** (2,5 г, 8,2 ммоль, 1 экв.) и NMO (1,9 г, 16,4 ммоль, 2 экв.) в смешанном растворителе из ацетона (40 мл) и H_2O (8 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 20 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (РЕ : ЕА = 5 : 1). После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (РЕ : ЕА : EtOH = 30 : 10 : 1) с получением (3aS,4R,6R,6aS)-6-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-4-(гидроксиметил)-2,2-диметил-3a,5,6,6a-тетрагидроциклопента[d][1,3]диоксол-4-ола (**6F**) (2,51 г, выход 90%) в виде светло-желтой пены. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{15}H_{19}ClN_3O_4$: 340,11 $[M + H]^+$, полученное: 340,0.

[0208] Бензоилхлорид (297,87 мг, 2,12 ммоль, 246,17 мкл, 1,2 экв.) добавляли по каплям к смеси **6F** (600 мг, 1,77 ммоль, 1 экв.), DMAP (21,6 мг, 176,6 мкмоль, 0,1 экв.) и Et_3N (536,1 мг, 5,3 ммоль, 737,4 мкл, 3 экв.) в DCM (10 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Ход реакции контролировали посредством ЖХМС. После завершения смесь концентрировали при

пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (EA : PE = 3 : 1) с получением [(3aS,4R,6R,6aS)-6-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-4-гидрокси-2,2-диметил-3а,5,6,6а-тетрагидроциклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]метилбензоата (**7F**) (743 мг, выход 94%) в виде белой пены. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{22}H_{23}ClN_3O_5$: 444,13 $[M + H]^+$, полученное: 444,1.

[0209] DAST (435,76 мг, 2,70 ммоль, 357,18 мкл, 2 экв.) добавляли к раствору **7F** (600 мг, 1,35 ммоль, 1 экв.) в DCM (10 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Ход реакции контролировали посредством ЖХМС. После завершения реакцию смесь гасили насыщ. $NaHCO_3$ (водн. 10 мл). Смесь экстрагировали с использованием DCM (2 x 20 мл). Отделенные органические слои объединяли, промывали соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (PE : EA = 8 : 1) с получением смеси **8F** и **8F-a** (200 мг, **8** : **8a** = 1 : 2) в виде белой пены. **8F**: ЖХМС (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{22}H_{22}ClFN_3O_4$: 446,13 $[M + H]^+$, полученное: 446,2; и **8F-a**: ЖХМС (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{22}H_{21}ClN_3O_4$: 426,12 $[M + H]^+$, полученное: 26,2.

[0210] Смесь **8F** : **8a-F** (= 1 : 2, 50,00 мг) и $NH_3 \cdot H_2O$ (1,7 мл, 25 мас.%) в диоксане (10 мл) нагревали при 100 °C в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (DCM : MeOH = 20 : 1) с получением неочищенного **9F** в виде бесцветной камеди (неочищенная, 32 мг). ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{15}H_{20}FN_4O_3$: 323,15 $[M + H]^+$, полученное 323,2.

[0211] Смесь **9F** (неочищенный, 90 мг), DMF-DMA (133,1 мг, 1,1 ммоль, 148,4 мкл, 4 экв.) и THF (2 мл) перемешивали при 60 °C в течение 48 ч. Ход реакции контролировали посредством ЖХМС. После завершения смесь концентрировали с получением неочищенного **10F** (неочищенный, 90 мг) в виде желтой камеди, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

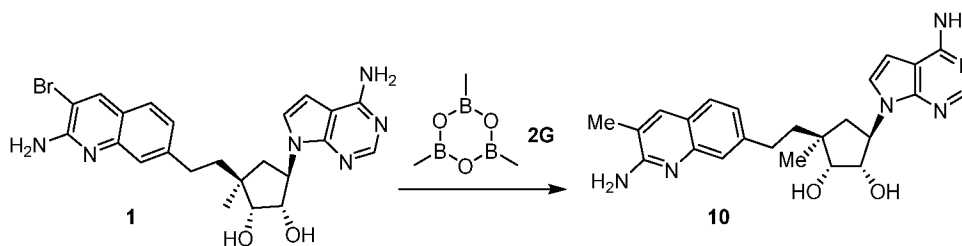
[0212] *p*-TsCl (159,12 мг, 834,63 мкмоль, 3 экв.) добавляли к смеси **10F** (105 мг, 278,2 мкмоль, 1 экв.), TEA (140,8 мг, 1,4 ммоль, 194 мкл, 5 экв.), DMAP (3,4 мг, 27,8 мкмоль, 0,1 экв.) и DCM (1 мл). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 2 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (DCM : MeOH = 10 : 1). После завершения смесь концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (DCM : MeOH = 30 : 1) с получением [(3aS,4S,6R,6aS)-6-[4-[(E)-диметиламинометиленамино]пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]-4-фтор-2,2-диметил-3а,5,6,6а-тетрагидроциклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]метил-4-метилбензолсульфоната (**11F**) (58 мг) в виде желтой пены. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{25}H_{31}FN_5O_5$: 532,20 $[M + H]^+$, полученное 532,1.

[0213] Смесь **11F** (58 мг, 109,10 мкмоль, 1 экв.), 2-амино-3-бромхиолин-7-ола (**Q3**) (39,1 мг, 163,7 мкмоль, 1,5 экв.) и Cs_2CO_3 (106,7 мг, 327,3 мкмоль, 3 экв.) в DMF (1 мл) перемешивали при 70 °C в течение 16 ч. Ход реакции контролировали посредством ЖХМС. После завершения смесь разбавляли водой (10 мл). Полученную смесь экстрагировали с использованием EA (2 x 20 мл). Отделенные органические слои объединяли, промывали соевым раствором (10 мл), высушивали над

безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле ($\text{DCM} : \text{MeOH} : \text{Et}_3\text{N} = 30 : 1 : 0,3$) с получением неочищенного продукта (30 мг). Неочищенный продукт дополнительно очищали посредством хиральной SFC (колонка: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: $[0,1\% \text{NH}_3\text{H}_2\text{O} \text{ ЕТОН}]$; В%: 45%) с получением 7-[[$(3\text{aS}, 4\text{S}, 6\text{R}, 6\text{aS})$ -6-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-4-фтор-2,2-диметил-3а,5,6,6а-тетрагидроциклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]метокси]-3-бромхинолин-2-амин (12F) (18 мг, выход 26%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{BrFN}_6\text{O}_3$: 543,12 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное 543,2.

[0214] HCl (4 моль/л, 1 мл, 120,75 экв.) добавляли к смеси 12F (18 мг, 33,1 мкмоль, 1 экв.) и THF (2 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали при комн. темп. и ход реакции контролировали посредством ЖХМС. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Для нейтрализации остатка добавляли $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,1 мл). Полученную смесь растворяли в $\text{MeCN} : \text{H}_2\text{O} = 1 : 1$ (3 мл) и затем очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O} + 10$ ммоль NH_4HCO_3)–ACN]; В%: 27%–57%, 8 мин) с получением (1S,2S,3S,5R)-3-[(2-амино-3-бром-7-хинолил)оксиметил]-5-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-фторциклопентан-1,2-диола (9) (9 мг, выход 54%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrFN}_6\text{O}_3$: 503,08 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное 503,1. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,22 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,56 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J = 3,7$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,00 (дд, $J = 2,4, 8,8$ Гц, 1H), 6,59 (д, $J = 3,7$ Гц, 1H), 5,19–5,06 (м, 1H), 4,60–4,56 (м, 1H), 4,53–4,35 (м, 3H), 2,76–2,45 (м, 2H).

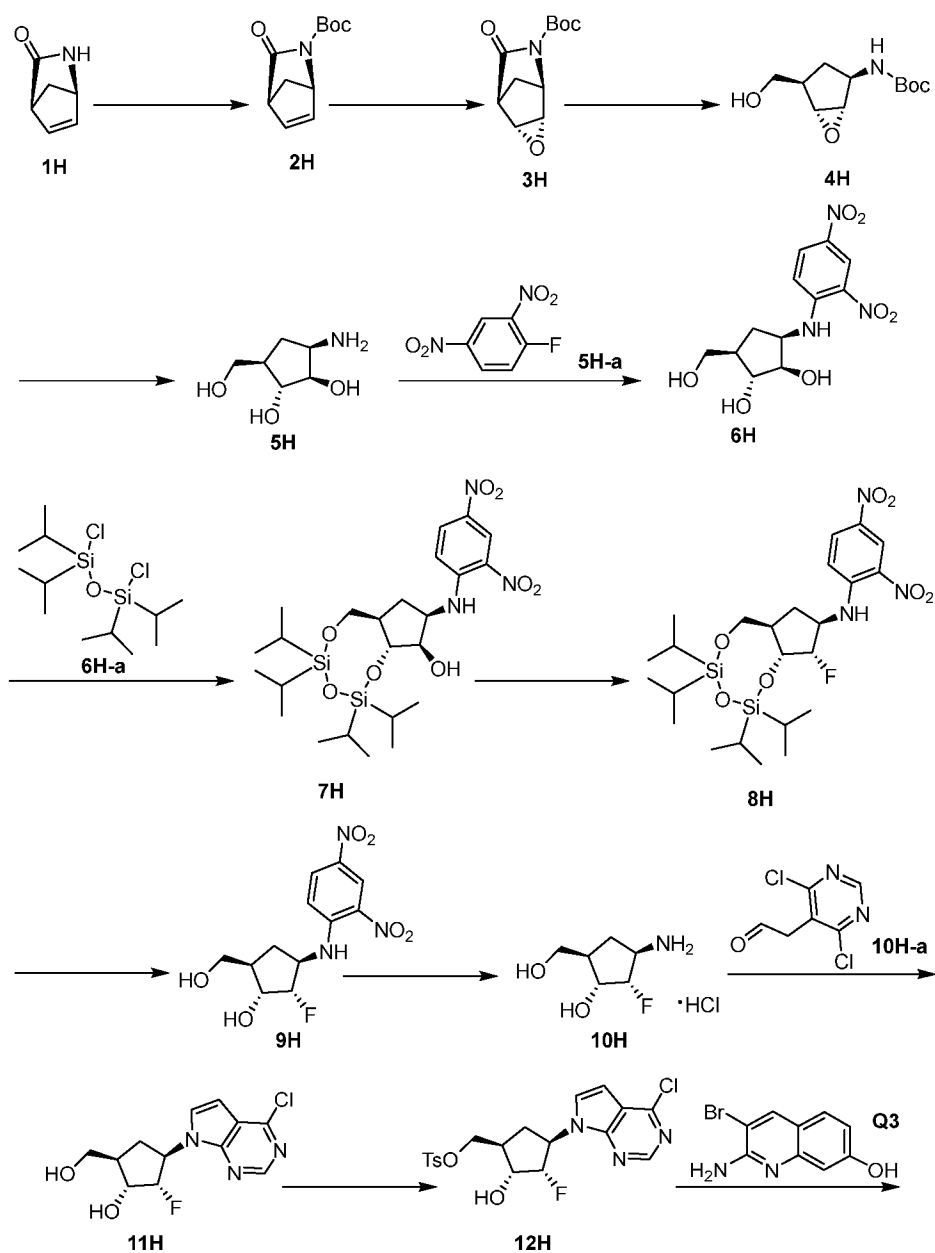
ПРИМЕР 6 СОЕДИНЕНИЕ 10

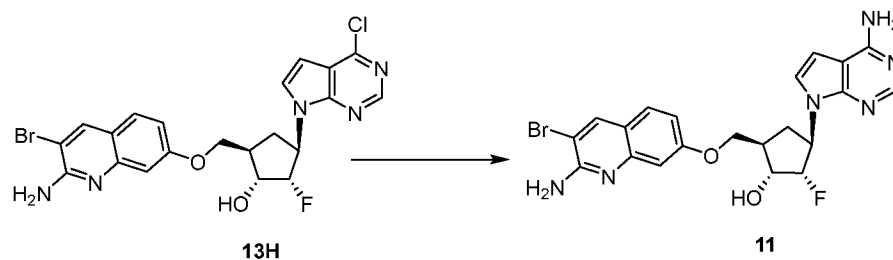


[0215] Смесь 1 (20,1 мг, 40,4 мкмоль, 1 экв.), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (15,2 мг, 121,1 мкмоль, 16,9 мкл, 3 экв.), K_3PO_4 (25,7 мг, 121,1 мкмоль, 3 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (2,9 мг, 4,0 мкмоль, 0,1 экв.) в смешанном растворителе из диоксана (1 мл) и воды (0,2 мл) перемешивали при 90 °C в атмосфере Ar в течение 16 ч. Ход реакции контролировали посредством ЖХМС. После завершения смесь фильтровали через фильтрующий элемент. Фильтрат очищали посредством кислотной препаративной ВЭЖХ (колонка: Venusil ASB Phenyl 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)–ACN]; В%: 15%–45%, 10 мин), а затем посредством щелочной препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O} + 10$ ммоль NH_4HCO_3)–ACN]; В%: 25%–55%, 8 мин) с получением (1S,2R,3S,5R)-3-[2-(2-амино-

3-метил-7-хинолил)этил]-5-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-метилциклопентан-1,2-диола (**10**) (5,4 мг, выход 31%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{24}H_{29}N_6O_2$: 433,23 $[M + H]^+$, полученное 433,3. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,08 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,54 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,24 (д, $J = 3,7$ Гц, 1H), 7,14 (дд, $J = 1,3, 8,2$ Гц, 1H), 6,60 (д, $J = 3,7$ Гц, 1H), 5,07–4,98 (м, 1H), 4,52 (т, $J = 7,0$ Гц, 1H), 3,94 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 2,92–2,71 (м, 2H), 2,29 (с, 3H), 2,12–2,04 (м, 1H), 1,99–1,80 (м, 3H), 1,25 (с, 3H).

ПРИМЕР 7 СОЕДИНЕНИЕ 11





[0216] Трет-бутоксикарбонил трет-бутилкарбонат (30,00 г, 137,46 ммоль, 31,58 мл, 1,5 экв.) по каплям добавляли к смеси (1S,4R)-3-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-она (**1H**) (10 г, 91,64 ммоль, 1 экв.), DMAP (1,12 г, 9,16 ммоль, 0,1 экв.) и TEA (18,55 г, 183,27 ммоль, 25,51 мл, 2 экв.) в DCM (150 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (PE : EA = 3 : 1). После завершения реакцию смесь гасили NaHCO_3 (насыщ. водн., 20 мл) и экстрагировали с использованием DCM (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над MgSO_4 и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , PE : EA = от 15 : 1 до 5 : 1) с получением трет-бутил(1S, 4R)-2-оксо-3-азабицикло [2.2.1]гепт-5-ен-3-карбоксилата (**2H**) (16,5 г, 78,86 ммоль, выход 86%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NNaO}_3$: 232,09 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, полученное 232,0.

[0217] m-CPBA (19,41 г, 95,58 ммоль, чистота 85%, 4 экв.) добавляли к раствору **2H** (5 г, 23,90 ммоль, 1 экв.) в DCE (150 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 96 ч. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (PE : EA = 3 : 1). После завершения реакцию смесь гасили $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (насыщ. водн., 10 мл) и экстрагировали с использованием DCM (2 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2 x 30 мл), высушивали над MgSO_4 и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , PE : EA = от 30 : 1 до 5 : 1) с получением трет-бутил(4S, 5R, 6R, 7S)-8-оксо-14-окса-11-азациклооктан-11-карбоксилата (**3H**) (4,6 г, 14,30 ммоль, выход 60%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NNaO}_4$: 248,09 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, полученное 247,9.

[0218] NaBH_4 (2,65 г, 69,93 ммоль, 5 экв.) порциями добавляли к раствору **3H** (4,5 г, 13,99 ммоль, 1 экв.) в MeOH (120 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (PE : EA = 1 : 1). После завершения смесь нейтрализовали раствором 10%-й уксусной кислоты в MeOH, а затем экстрагировали с использованием DCM (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2 x 50 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , PE : EA = от 15 : 1 до 3 : 1) с получением трет-бутил-N-[(1S,2R,4R,5R)-4-(гидроксиметил)-6-оксабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]карбамата (**4H**) (2,35 г, 10,25 ммоль, выход 71%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 5,79 (уш. д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 4,29 (уш. с, 1H), 3,93 (уш. д, $J =$

10,3 Гц, 1H), 3,69 (тд, $J = 3,5$, 10,1 Гц, 1H), 3,44 (с, 2H), 2,42 (уш. д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 2,19–2,06 (м, 1H), 1,78 (уш. с, 1H), 1,46(с, 9H), 1,43 (уш. с, 1H).

[0219] К раствору NaOH (1 моль/л, 88 мл, 9,17 экв.) в H₂O добавляли 4H (2,2 г, 9,60 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 75 °С в течение 2 ч. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (DCM : MeOH = 20 : 1). После завершения реакцию смесь гасили H-формой ионообменной смолы (рН до ~8), а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка (1R,2R,3R,5R)-3-амино-5-(гидроксиметил)циклопентан-1,2-диола (**5H**) (2,13 г, неочищенный) в виде твердого вещества желтого цвета.

[0220] 1-фтор-2,4-динитробензол (**5H-a**) (1,61 г, 8,66 ммоль, 1,09 мл, 1 экв.) и Na₂CO₃ (917,36 мг, 8,66 ммоль, 1 экв.) добавляли к раствору **5H** (1,93 г, 8,66 ммоль, 1 экв., неочищенный) в DMF (20 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (DCM : MeOH = 20 : 1). После завершения смесь экстрагировали с использованием DCM (2 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 30 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, DCM : MeOH = от 100 : 1 до 20 : 1) с получением (1R,2R,3R,5R)-3-(2,4-динитроанилино)-5-(гидроксиметил)циклопентан-1,2-диола (**6H**) (1,3 г, 4,07 ммоль, выход 47%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для C₁₂H₁₆N₃O₇: 314,09 [M + H]⁺, полученное 313,9.

[0221] Хлор-[хлор(диизопропил)силил]окси-диизопропилсилан (**6H-a**) (1,44 г, 4,56 ммоль, 1,46 мл, 1,1 экв.) по каплям добавляли к раствору **6H** (1,3 г, 4,15 ммоль, 1 экв.) в пиридине (15 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (PE : EA = 3 : 1). После завершения смесь концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, PE : EA = от 20 : 1 до 5 : 1) с получением (6aR,8R,9R,9aR)-8-(2,4-динитроанилино)-2,2,4,4-тетраизопропил-6,6a,7,8,9,9a-гексагидроциклопента[f][1,3,5,2,4]триоксидисилоцин-9-ола (**7H**) (1,62 г, 2,91 ммоль, выход 70%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для C₂₄H₄₂N₃O₈Si₂: 556,24 [M + H]⁺, полученное: 556,1.

[0222] DAST (555,89 мг, 3,10 ммоль, 455,65 мкл, чистота 90%, 1,5 экв.) добавляли к раствору **7H** (1,15 г, 2,07 ммоль, 1 экв.) в DCM (25 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (PE : EA = 3 : 1). После завершения смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, PE : EA = от 40 : 1 до 15 : 1) с получением (6aR,8R,9S,9aR)-N-(2,4-динитрофенил)-9-фтор-2,2,4,4-тетраизопропил-6,6a,7,8,9,9a-гексагидроциклопента[f][1,3,5,2,4]триоксидисилоцин-8-амин (**8H**) (630 мг, 508,28 мкмоль, выход 24%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для C₂₄H₄₁FN₃O₇Si₂: 558,24 [M + H]⁺, полученное: 558,3.

[0223] NH_4F (470,63 мг, 12,71 ммоль, 25 экв.) добавляли к раствору **8H** (630 мг, 508,28 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (23 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ ($\text{DCM} : \text{MeOH} = 20 : 1$). После завершения смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , $\text{DCM} : \text{MeOH} = \text{от } 200 : 1 \text{ до } 100 : 1$) с получением (1R,2S,3R,5R)-3-(2,4-динитроанилино)-2-фтор-5-(гидроксиметил)циклопентанола (**9H**) (135 мг, 398,25 мкмоль, выход 78%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{FN}_3\text{O}_6$: 316,09 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное 315,9.

[0224] Смолеу Amberlite IRA 400(OH⁻) (2,2 г) добавляли к раствору **9H** (135 мг, 428,23 мкмоль, 1 экв.) в ацетоне (3,8 мл) и H_2O (1,9 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ ($\text{DCM} : \text{MeOH} = 10 : 1$). После завершения смесь фильтровали и промывали водой (2 мл). Затем добавляли HCl (1 N, 0,8 мл) и раствор промывали ЕА (3 x 5 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (1R,2S,3R,5R)-3-амино-2-фтор-5-(гидроксиметил)циклопентанола (**10H**) (97 мг, неочищенный, соль HCl) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,59 (уш. с, 3H), 4,91–4,68 (м, 1H), 3,61–3,49 (м, 1H), 3,49–3,30 (м, 2H), 2,15 (тд, $J = 8,4$, 13,2 Гц, 1H), 1,95 (уш. д, $J = 5,3$ Гц, 1H), 1,33 (тд, $J = 9,3$, 13,2 Гц, 1H).

[0225] Et_3N (181,53 мг, 1,79 ммоль, 249,70 мкл, 3 экв.) и 2-(4, 6-дихлорпиримидин-5-ил)ацетальдегид (**10H-a**) (114,22 мг, 597,98 мкмоль, 1 экв.) добавляли к раствору **10H** (185 мг, 597,98 мкмоль, 1 экв., HCl) в EtOH (3 мл). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ ($\text{DCM} : \text{MeOH} = 10 : 1$). После завершения смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , $\text{DCM} : \text{MeOH} = \text{от } 200 : 1 \text{ до } 50 : 1$) с получением (1R,2S,3R,5R)-3-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-фтор-5-(гидроксиметил)циклопентанола (**11H**) (144 мг, 504,02 мкмоль, выход 84%) в виде желтого масла. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClFN}_3\text{O}_2$: 286,07 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное: 285,9.

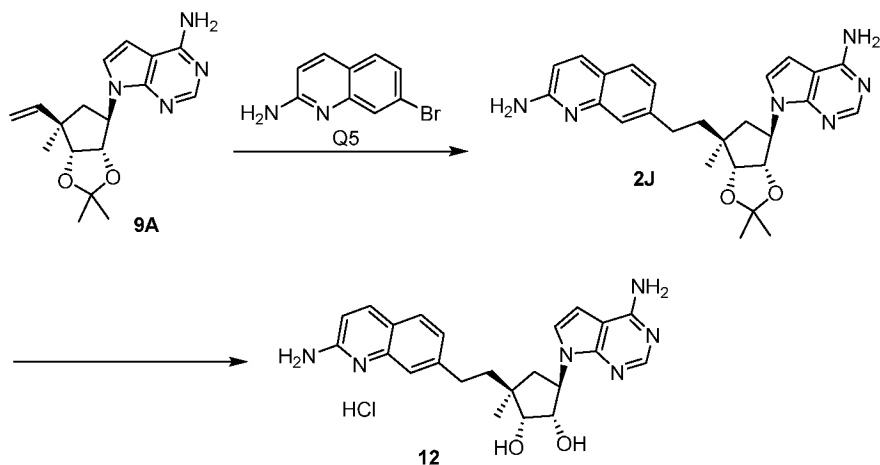
[0226] Хлорид 4-метилбензолсульфонила (80,08 мг, 420,02 мкмоль, 1,2 экв.) добавляли к раствору **11H** (100 мг, 350,02 мкмоль, 1 экв.) в пиридине (0,5 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ ($\text{DCM} : \text{MeOH} = 20 : 1$). Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , $\text{PE} : \text{EA} = \text{от } 20 : 1 \text{ до } 1 : 2$) с получением [(1R,2R,3S,4R)-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-фтор-2-гидроксициклопентил]метил-4-метилбензолсульфоната (**12H**) (57 мг, 129,58 мкмоль, выход 37%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClFN}_3\text{O}_4\text{S}$: 440,08 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное: 440,0.

[0227] Cs_2CO_3 (148,88 мг, 456,94 мкмоль, 3 экв.) добавляли к смеси **12H** (67 мг, 152,31 мкмоль, 1 экв.) и 2-амино-3-бромхиолин-7-ола (**Q3**) (36,41 мг, 152,31 мкмоль, 1 экв.) в DMF (0,5 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 15 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ

(DCM : MeOH = 20 : 1). После завершения смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EA (3 × 3 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 × 5 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (SiO₂, DCM : MeOH = 20 : 1) с получением (1R,2S,3R,5R)-5-[(2-амино-3-бром-7-хинолил)оксиметил]-3-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-фторциклопентанола (**13H**) (41 мг, 79,94 мкмоль, выход 52%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₂₁H₁₉BrClFN₅O₂: 508,03 [M + H]⁺, полученное 508,0.

[0228] NH₃·H₂O (4,55 г, 36,35 ммоль, 5 мл, чистота 28%, 526,34 экв.) добавляли к раствору **13H** (35 мг, 69,07 мкмоль, 1 экв.) в диоксане (5 мл). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 48 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (DCM : MeOH = 10 : 1). После завершения смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O + 10 ммоль NH₄HCO₃)–ACN]; В%: 26%–56%, 8 мин) с получением (1R,2S,3R,5R)-5-[(2-амино-3-бром-7-хинолил)оксиметил]-3-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-фторциклопентанола (**11**) (12 мг, 24,25 мкмоль, выход 35%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₂₁H₂₁BrFN₆O₂: 487,08 [M + H]⁺, полученное 487,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,21 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,55 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,31 (д, *J* = 3,5 Гц, 1H), 7,04 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,00 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,66 (д, *J* = 3,5 Гц, 1H), 5,37–5,11 (м, 2H), 4,40 (тд, *J* = 5,6, 13,2 Гц, 1H), 4,28 (уш. дд, *J* = 4,6, 8,4 Гц, 2H), 2,62 (уш. д, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,08–1,96 (м, 1H).

ПРИМЕР 8 СОЕДИНЕНИЕ 12

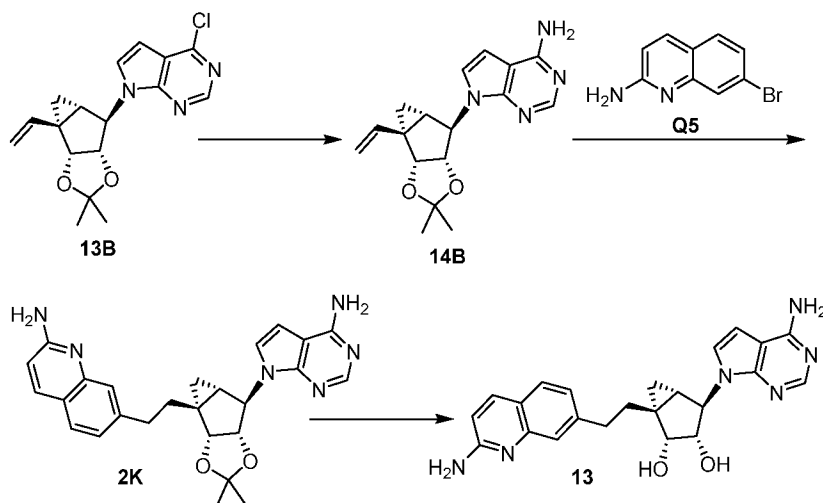


[0229] К раствору 7-[(3aR,4R,6R,6aS)-2,2,4-триметил-4-винил-3a,5,6,6a-тетрагидроциклопента[d][1,3]диоксол-6-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**9A**) (180 мг, 572,6 мкмоль, 1 экв.) в THF (6 мл) добавляли димер 9-BBN (304,9 мг, 1,3 ммоль, 2,2 экв.). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 ч и охлаждали до 20 °С. Добавляли K₃PO₄ (607,7 мг, 2,9 ммоль, 5 экв.) и H₂O (0,6 мл). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 0,5 ч. Затем добавляли 7-бромхиолин-

2-амин (153,3 мг, 687,1 мкмоль, 1,2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (41,9 мг, 57,3 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 70 °С в течение 12 ч. Ход реакции контролировали посредством ЖХМС. После завершения смесь разбавляли солевым раствором (10 мл). Смесь экстрагировали с использованием ЕА (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% NH₃·H₂O) с получением 7-[2-[(3aR,4S,6R,6aS)-6-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,4-триметил-3a,5,6,6a-тетрагидроциклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]этил]хинолин-2-амина (**2J**) (175 мг, выход 64,5%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₂₆H₃₁N₆O₂: 459,25 [M + H]⁺, полученное 459,4.

[0230] Смесь соединения **2J** (230 мг, 501,58 мкмоль, 1 экв.), HCl (4 моль/л, 3 мл) и THF (6 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 6 ч. Ход реакции контролировали посредством ЖХМС. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении с получением твердого вещества. Твердое вещество промывали MeCN : H₂O (10 : 1, 6 мл) с получением (1S,2R,3S,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-(2-(2-аминохинолин-7-ил)этил)-3-метилциклопентан-1,2-диола (**12**) в виде хлористоводородной соли (твердое вещество белого цвета, 180 мг, выход 72%). ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₂₃H₂₇N₆O₂: 419,22 [M + H]⁺, полученное 419,3. ¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 8,31 (д, *J* = 9,3 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,82 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,58 (д, *J* = 3,7 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,45 (дд, *J* = 1,3, 8,2 Гц, 1H), 7,01 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 6,92 (д, *J* = 3,5 Гц, 1H), 5,19–5,07 (м, 1H), 4,61–4,49 (м, 1H), 3,96 (д, *J* = 6,4 Гц, 1H), 3,02–2,78 (м, 2H), 2,17–1,80 (м, 4H), 1,25 (с, 3H).

ПРИМЕР 9 СОЕДИНЕНИЕ 13



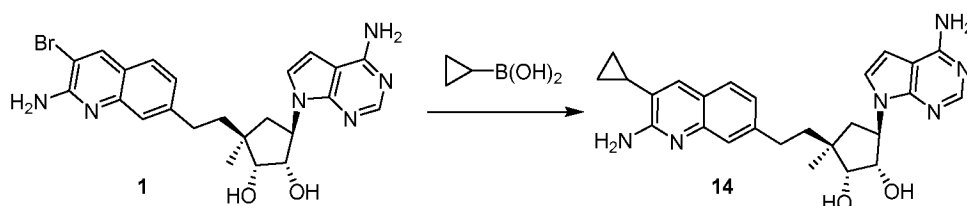
[0231] NH₃·H₂O (20 мл, 28 мас.%) добавляли к раствору 4-хлор-7-[(11S,12R,13S,14R,16S)-15,15-диметил-16-винил-20,21-диоксатрициклононан-12-ил]пирроло[2,3-d]пиримидина (**13B**) (788 мг, 2,37 ммоль, 1 экв.) в диоксане (20 мл). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 48 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (DCM : MeOH = 20 : 1). После завершения смесь фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 12 г Sepa Flash®, элюент 0~8% DCM/MeOH при 30 мл/мин) с получением 7-[(11S,12R,13S,14R,16S)-15,15-диметил-16-винил-21,22-диоксатрициклононан-12-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (**14B**) (773 мг, 2,03 ммоль, выход 85%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{17}H_{21}N_4O_2$: 313,16 $[M + H]^+$, полученное 312,9.

[0232] Димер 9-BBN (1,05 г, 4,32 ммоль, 2,7 экв.) добавляли к раствору **14B** (500 мг, 1,60 ммоль, 1 экв.) в THF (10 мл) и смесь перемешивали при 50 °C в течение 3,5 ч в атмосфере Ar. Смесь охлаждали до комн. темп. и затем добавляли K_3PO_4 (1,70 г, 8,00 ммоль, 5 экв.) в H_2O (1 мл). Полученную смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 ч и затем добавляли 7-бромхинолин-2-амин (**Q5**) (357,06 мг, 1,60 ммоль, 1 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (117,12 мг, 160,07 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь продували Ar (3x) и затем перемешивали при 72 °C в течение 12 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (DCM : MeOH = 10 : 1). После завершения смесь экстрагировали с использованием EA (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ на комбинированной обращенно-фазовой флэш-колонке C-18 (10%~60% CH_3CN /вода (1 мл/3л $NH_3 \cdot H_2O$ в воде)при 75 мл/мин) с получением 7-[2-[(20S,21R,22S,23R,25R)-21-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-24,24-диметил-32,33-диоксатрициклононан-25-ил]этил]хинолин-2-амин (**2K**) (446 мг, 976,92 мкмоль, выход 19%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{26}H_{29}N_6O_2$: 457,23 $[M + H]^+$, полученное 457,1.

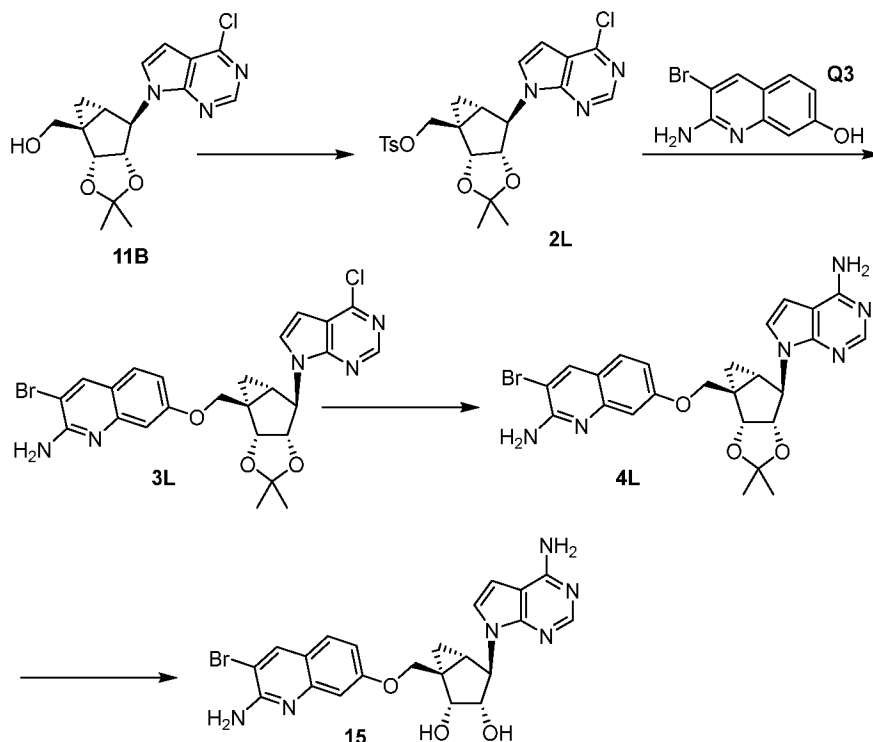
[0233] К раствору **2K** (446 мг, 976,92 мкмоль, 1 экв.) в THF (10 мл) добавляли HCl (4 моль/л, 5 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (DCM : MeOH = 5 : 1). После завершения смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка (400 мг, неочищенный, соль HCl) в виде твердого вещества коричневого цвета. Этот остаток (200 мг) очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $NH_3 \cdot H_2O$ + 10 ммоль NH_4HCO_3)–ACN]; В%: 20%–50%, 8 мин) с получением (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1-[2-(2-амино-7-хинолил)этил]бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диола (**13**) (115 мг, 274,39 мкмоль, выход 58%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{23}H_{25}N_6O_2$: 417,2 $[M + H]^+$, полученное 417,2. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,09 (с, 1H), 7,90 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,18 (дд, $J = 1,4, 8,2$ Гц, 1H), 7,01 (д, $J = 3,8$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 6,57 (д, $J = 3,8$ Гц, 1H), 4,95 (с, 1H), 4,60 (уш. д, $J = 6,5$ Гц, 1H), 3,86 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,12–2,87 (м, 2H), 2,30–2,18 (м, 1H), 2,05–1,93 (м, 1H), 1,47 (т, $J = 4,3$ Гц, 1H), 1,39 (дд, $J = 3,3, 8,5$ Гц, 1H), 0,68 (дд, $J = 5,3, 7,0$ Гц, 1H).

ПРИМЕР 10
СОЕДИНЕНИЕ 14



[0234] К раствору **1** (40 мг, 80,4 мкмоль, 1 экв.) в диоксане (1 мл) и H₂O (0,2 мл) добавляли K₂CO₃ (27,8 мг, 201,05 мкмоль, 2,5 экв.), циклопропилбороновую кислоту (17,3 мг, 201,1 мкмоль, 2,5 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (5,9 мг, 8,0 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч в атмосфере Ar. Реакцию контролировали посредством ЖХ-МС. После завершения смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали смесью диоксан/вода (5 : 1) (4 мл). Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (в условиях HCl; вода (0,05% HCl)–ACN, колонка: Phenomenex Gemini-NX 150*30 мм*5 мкм, начало: 10, конец: 30, время градиента (мин): 7 мин, 100% В, время удержания (мин): 0, скорость потока (мл/мин): 35) с получением (1S,2R,3S,5R)-3-[2-(2-амино-3-циклопропил-7-хинолил)этил]-5-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-метилциклопентан-1,2-диола (**14**) (24 мг, 45,05 мкмоль, выход 56,0%, чистота 99,8%, 2 HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₂₆H₃₁N₆O₂: 459,24 [M + H]⁺, полученное: 459,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,25 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,79 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,56 (д, *J* = 3,4 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,40–7,44 (м, 1H), 6,90–6,93 (м, 1H), 5,08–5,16 (м, 1H), 4,52–4,58 (м, 1H), 3,96 (д, *J* = 6,4 Гц, 1H), 2,81–3,00 (м, 2H), 1,97–2,14 (м, 2H), 1,81–1,96 (м, 3H), 1,25 (с, 3H), 1,11–1,17 (м, 2H), 0,80–0,85 (м, 2H).

ПРИМЕР 11
СОЕДИНЕНИЕ 15



[0235] К раствору [(10S,11R,12S,13R,15R)-11-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-14,14-диметил-20,21-диоксатрициклононан-15-ил]метанола (**11B**) (500 мг, 1,49 ммоль, 1 экв.) в DCM (10 мл) добавляли Et₃N (1,51 г, 14,90 ммоль, 2,1 мл, 10 экв.), DMAP (36,4 мг, 298,0 мкмоль, 0,2 экв.) и 4-метилбензолсульфонилхлорид (852,2 мг, 4,47 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 12 г SepaFlash®, элюент с градиентом 0~32% EA : PE при 36 мл/мин) с получением **2L** (420 мг, 831,5 мкмоль, выход 55,8%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₂₃H₂₅ClN₃O₅S: 490,11 [M + H]⁺, полученное: 490,1.

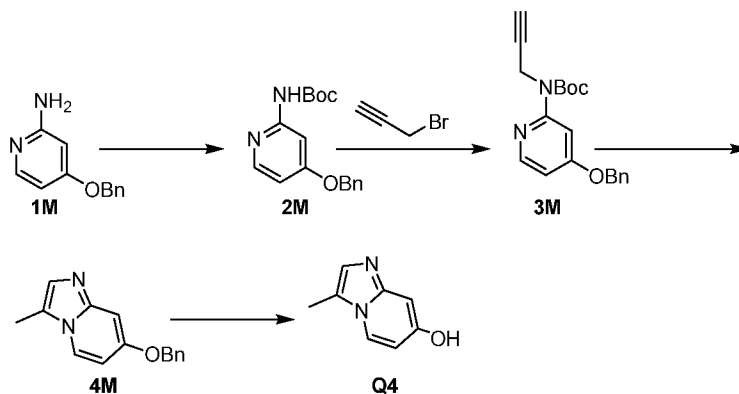
[0236] К смеси **2L** (345 мг, 704,12 мкмоль, 1 экв.) и 2-амино-3-бромхиолин-7-ола (**Q3**) (168,33 мг, 704,12 мкмоль, 1,0 экв.) в DMF (3 мл) добавляли Cs₂CO₃ (688,25 мг, 2,11 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ. Затем смесь разбавляли H₂O (30 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 12 г SepaFlash®, элюент с градиентом 0~80% EA: PE при 30 мл/мин). Получали 3-бром-7-[[[(19S,20R,21S,22R,24R)-20-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-23,23-диметил-30,31-диоксатрициклононан-24-ил]метокси]хиолин-2-амин (**3L**) (280 мг, 482,7 мкмоль, выход 68%, чистота 96%) в виде твердого

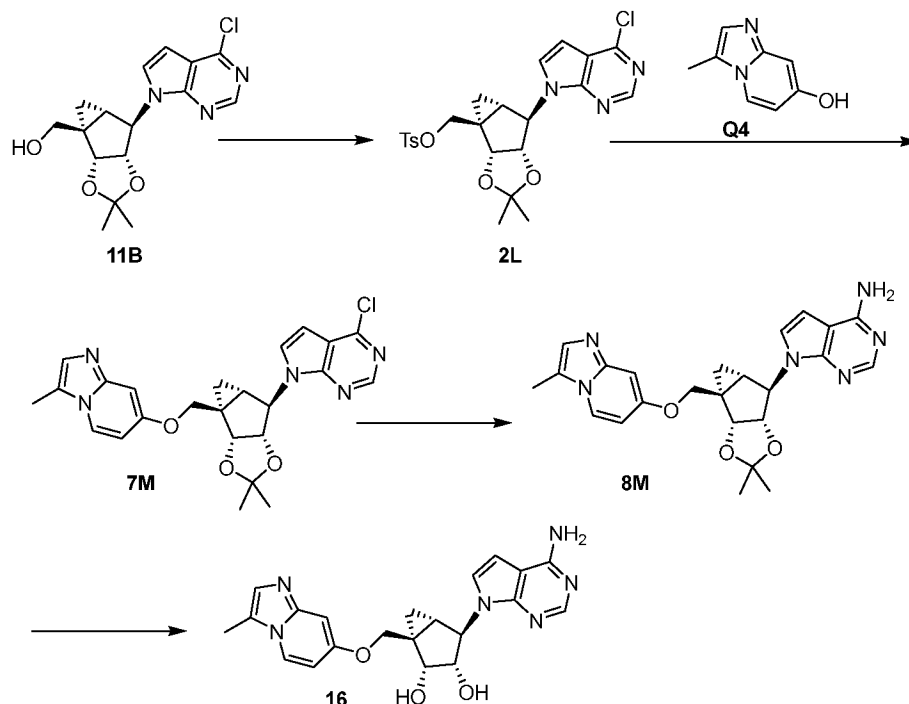
вещества светло-желтого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{25}H_{25}BrClN_5O_3$: 558,07 $[M + H]^+$, полученное 557,9.

[0237] Смесь соединения **3L** (280 мг, 502,84 мкмоль, 1 экв.) и $NH_3 \cdot H_2O$ (5 мл, 25 мас.%) в диоксане (5 мл) нагревали в герметизированной пробирке при 100 °С в течение 48 ч. Ход реакции контролировали посредством ЖХМС. Затем смесь экстрагировали с использованием DCM (3 x 10 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $NH_3 \cdot H_2O$ + 10 ммоль NH_4HCO_3)–ACN]; В%: 42%–72%, 8 мин). Получали 7-[[[(19S,20R,21S,22R,24R)-20-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-23,23-диметил-3,1,3,2-диоксатрициклононан-24-ил]метокси]-3-бромхиолин-2-амин (**4L**) (140 мг, 247,48 мкмоль, выход 49,22%, чистота 95%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z , рассчитанное для $C_{25}H_{26}BrN_6O_3$: 539,12 $[M + H]^+$, полученное 539,2.

[0238] К смеси соединения **4L** (140 мг, 260,5 мкмоль, 1,0 экв.) в THF (6 мл) добавляли HCl (4 моль/л, 2,6 мл). Затем смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 ч. Ход реакции контролировали посредством ЖХМС. После завершения раствор доводили до pH = 8 с помощью $NH_3 \cdot H_2O$ и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $NH_3 \cdot H_2O$ + 10 ммоль NH_4HCO_3)–ACN]; В%: 25%–55%, 8 мин). Получали (1R,2R,3S,4R,5S)-1-[(2-амино-3-бром-7-хиолил)оксиметил]-4-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол (**15**) (74 мг, 146,2 мкмоль, выход 56%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z , рассчитанное для $C_{22}H_{22}BrN_6O_3$: 497,09 $[M + H]^+$, полученное 497,1. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,22 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,71 (д, $J = 3,7$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,08–7,01 (м, 2H), 6,66 (д, $J = 3,4$ Гц, 1H), 5,10 (с, 1H), 4,84–4,79 (м, 1H), 4,61 (с, 1H), 3,87 (д, $J = 10,3$ Гц, 1H), 3,78 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 1,77–1,71 (м, 2H), 0,92 (уш. с, 1H).

ПРИМЕР 12 СОЕДИНЕНИЕ 16





[0239] Смесь 4-бензилоксипиридин-2-амин (**11B**) (100 мг, 499,4 мкмоль, 1 экв.) и Voc_2O (119,9 мг, 549,4 мкмоль, 1,1 экв.) в *t*-BuOH (1,5 мл) перемешивали при 50 °С в течение 1 ч. Ход реакции отслеживали посредством ЖХМС. После завершения смесь охлаждали до комн. темп. и разбавляли EtOH (5 мл). Осадок фильтровали и высушивали под высоким вакуумом с получением неочищенного **2L** (116 мг, 363,1 мкмоль, выход 72,7%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$: 301,15 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное 301,0.

[0240] К раствору **2L** (116 мг, 386,2 мкмоль, 1 экв.) в DMF (2 мл) порциями добавляли NaN (23,2 мг, 579,3 мкмоль, чистота 60%, 1,5 экв.) при 17 °С в атмосфере N_2 . После завершения добавления смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли 3-бромпроп-1-ин (68,9 мг, 579,3 мкмоль, 49,9 мкл, 1,5 экв.) и смесь перемешивали при 17 °С в течение 1 ч. Ход реакции контролировали посредством ЖХМС. После завершения реакцию смесь гасили добавлением H_2O (3 мл) и экстрагировали с использованием EA (2 x 3 мл). Объединенные органические слои промывали H_2O (2 x 3 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 12 г SepaFlash®, элюент с градиентом 0~22% EA : PE при 36 мл/мин) с получением **3M** (110 мг, 312,1 мкмоль, выход 80,8%) в виде светло-желтого масла. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$: 339,16 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное 339,0.

[0241] К раствору **3M** (110 мг, 325,1 мкмоль, 1 экв.) в THF (3 мл) добавляли *t*-BuOK (43,8 мг, 390,1 мкмоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 30 мин. Ход реакции контролировали посредством ЖХМС. После завершения смесь разбавляли H_2O (3 мл) и экстрагировали с использованием EA (2 x 3 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали

и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 4 г SepaFlash®, элюент с градиентом 0–5% метанол : дихлорметан при 36 мл/мин) с получением **4M** (39 мг, 148,9 мкмоль, выход 45,8%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{15}H_{15}N_2O$: 239,11 $[M + H]^+$, полученное: 238,9.

[0242] К раствору **4M** (2,3 г, 9,65 ммоль, 1 экв.) в MeOH (60 мл) добавляли Pd/C (10%, 1 г) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунтов/кв. дюйм) при 15 °C в течение 1 ч. Ход реакции контролировали посредством ЖХМС. После завершения смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного **Q4** (1,48 г, неочищенный, чистота 85%) в виде твердого вещества черного цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_8H_9N_2O$: 149,06 $[M + H]^+$, полученное: 149,2.

[0243] К раствору [(10S,11R,12S,13R,15R)-11-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-14,14-диметил-20,21-диоксатрициклононан-15-ил]метанола (**11B**) (500 мг, 1,49 ммоль, 1 экв.) в DCM (10 мл) добавляли Et_3N (1,51 г, 14,90 ммоль, 2,1 мл, 10 экв.), DMAP (36,4 мг, 298,0 мкмоль, 0,2 экв.) и 4-метилбензолсульфонилхлорид (852,2 мг, 4,47 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 12 г SepaFlash®, элюент с градиентом 0~32% EA : PE при 36 мл/мин) с получением **2L** (420 мг, 831,5 мкмоль, выход 55,8%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{23}H_{25}ClN_3O_5S$: 490,11 $[M + H]^+$, полученное: 490,1.

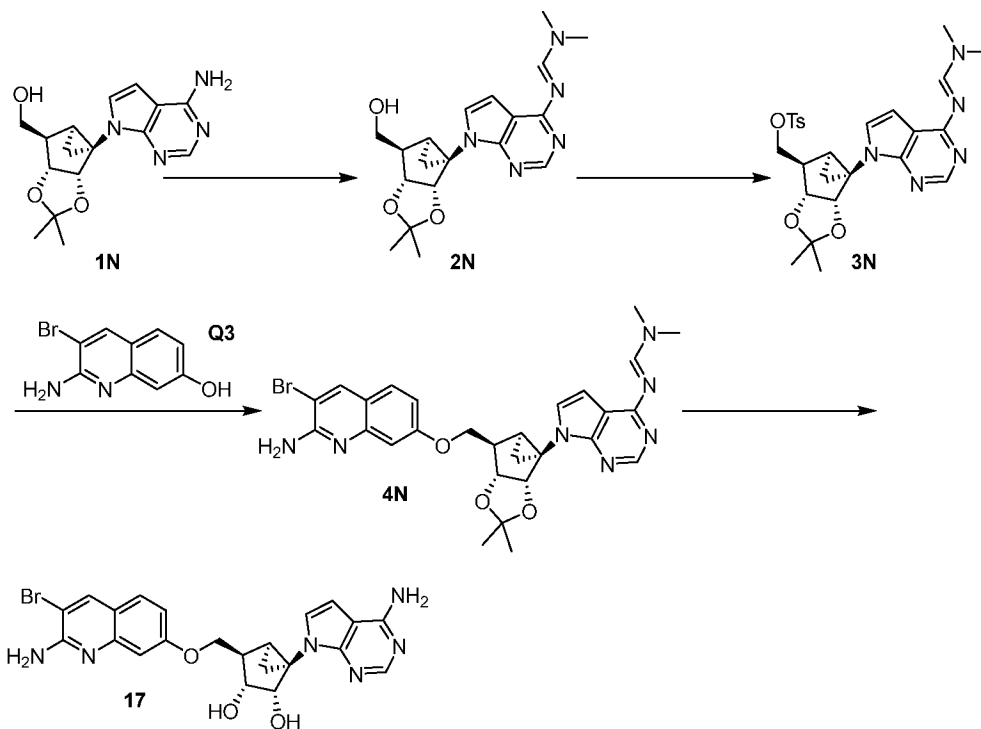
[0244] К смеси **2L** (500 мг, 1,02 ммоль, 1 экв.) и **Q4** (181,4 мг, 1,22 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (5 мл) добавляли Cs_2CO_3 (997,5 мг, 3,06 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 ч. Ход реакции контролировали посредством ЖХМС. После завершения смесь разбавляли H_2O (30 мл) и экстрагировали с использованием EA (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 × 20 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 12 г SepaFlash®, элюент с градиентом 0~5% MeOH/DCM при 30 мл/мин) с получением **7M** (350 мг, 721,14 мкмоль, выход 70,67%, чистота 96%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{24}H_{25}ClN_5O_3$: 466,16 $[M + H]^+$, полученное: 466,3.

[0245] К раствору $NH_3 \cdot H_2O$ (10 мл, 25 мас.%) и диоксана (10 мл) добавляли **7M** (350 мг, 751,2 мкмоль, 1 экв.). Смесь нагревали в герметизированной пробирке при 100 °C и перемешивали в течение 40 ч. Смесь экстрагировали с использованием EA (2 × 10 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (в щелочных условиях: колонка: Phenomenex Gemini-NX 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $NH_3 \cdot H_2O$ + 10 ммоль NH_4HCO_3)–ACN]; В%: 28%–58%, 8 мин) с получением **8M** (226 мг, 491 мкмоль, выход 65,4%) в виде твердого

вещества светло-желтого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{24}H_{27}N_6O_3$: 447,21 $[M + H]^+$, полученное 447,3.

[0246] К раствору **8M** (226 мг, 506,16 мкмоль, 1 экв.) в THF (6 мл) добавляли HCl (4 моль/л, 3 мл, 23,71 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Ход реакции контролировали посредством ЖХМС. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток разбавляли H_2O (10 мл) и лиофилизировали с получением **16** (2 HCl, 245 мг, 505,5 мкмоль, выход 99,9%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{21}H_{23}N_6O_3$: 407,18 $[M + H]^+$, полученное: 407,2. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,55 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,76 (д, $J = 3,8$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J = 1,0$ Гц, 1H), 7,37–7,25 (м, 2H), 7,02 (д, $J = 3,8$ Гц, 1H), 5,24 (с, 1H), 4,85–4,80 (м, 2H), 4,16 (д, $J = 10,3$ Гц, 1H), 3,93 (д, $J = 6,5$ Гц, 1H), 2,59 (д, $J = 1,0$ Гц, 3H), 1,84–1,72 (м, 2H), 1,06–0,96 (м, 1H).

ПРИМЕР 13 СОЕДИНЕНИЕ 17



[0247] К смеси *rac*-[(10S,11R,12R,13S)-15-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-14,14-диметил-21,22-диоксатрициклононан-11-ил]метанола (25 мг, 79,03 мкмоль, 1 экв.) в THF (2 мл) добавляли 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамин (188,4 мг, 1,58 ммоль, 210,0 мкл, 20 экв.) и затем смесь перемешивали при 60 °С в течение 24 ч. Ход реакции контролировали посредством ЖХМС. После завершения смесь концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (DCM : MeOH = 10 : 1) с получением соединения *rac*-N'-[7-[(13S,14R,15R,16S)-14-(гидроксиметил)-17,17-диметил-25,26-диоксатрициклононан-18-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-11-ил]-N,N-

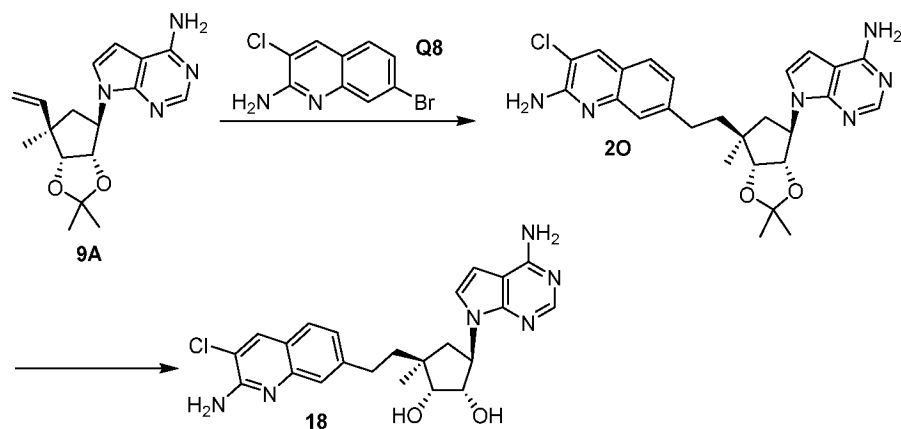
диметилформамидина (**2N**) (26 мг, 70,0 мкмоль, выход 88,6%) в виде коричневой камеди. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{19}H_{26}N_5O_3$: 372,20 $[M + H]^+$, полученное: 372,1.

[0248] Хлорид 4-метилбензолсульфоната (40,1 мг, 210,0 мкмоль, 3 экв.) добавляли к смеси **2N** (26 мг, 70,0 мкмоль, 1 экв.), TEA (35,4 мг, 350,0 мкмоль, 49 мкл, 5 экв.) и DMAP (1,7 мг, 14,0 мкмоль, 0,2 экв.) в DCM (1 мл). После перемешивания при 25 °C в течение 2 ч смесь концентрировали и очищали посредством препаративной ТСХ (ЕА) с получением рац-[(20S,21R,22R,23S)-25-[4-[(Е)-диметиламинометиленамино]пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил]-24,24-диметил-33,34-диоксатрициклононан-21-ил]метил 15-метилбензолсульфоната (**3N**) (15 мг, 28,5 мкмоль, выход 40,8%) в виде коричневой камеди. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{26}H_{32}N_5O_5$: 526,21 $[M + H]^+$, полученное 526,1.

[0249] К раствору **3N** (15 мг, 28,54 мкмоль, 1 экв.) и 2-амино-3-бромхинолин-7-ола (6,8 мг, 28,5 мкмоль, 1 экв.) в DMF (1 мл) добавляли CS_2CO_3 (27,9 мг, 85,6 мкмоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 ч. Ход реакции контролировали посредством ЖХМС. После завершения смесь концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (ЕА, 100%) с получением рац- N^1 -[7-[(22S,23R,24R,25S)-23-[(2-амино-3-бром-7-хинолил)оксиметил]-26,26-диметил-35,36-диоксатрициклононан-27-ил]пирроло[2,3-*d*]пиримидин-20-ил]-*N,N*-диметилформамидина (**4N**) (7 мг, 8,1 мкмоль, выход 28,5%, чистота 68,8%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{28}H_{31}BrN_7O_3$: 594,16 $[M + H]^+$, полученное: 594,2.

[0250] К раствору **4N** (7 мг, 8,1 мкмоль, чистота 68,8%, 1 экв.) в THF (0,6 мл) добавляли HCl (4 моль/л, 0,3 мл). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 ч. Ход реакции контролировали посредством ЖХМС. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток нейтрализовали NH_4OH (0,1 мл), а затем очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонок: Boston Prime C18 150*30 мм*5 мкм, условия: вода (0,04% NH_3H_2O + 10 ммоль NH_4HCO_3)–ACN, начало В: 30%, конец В: 60%, время градиента (мин): 8, время удержания (мин) 100% В: 2, скорость потока (мл/мин): 25) с получением рац-(2S,3R,4R,5S)-4-[(2-амино-3-бром-7-хинолил)оксиметил]-1-(4-аминопирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диола (**17**) (2,6 мг, 5,1 мкмоль, выход 43,4%, чистота 98,08%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{22}H_{22}BrN_6O_3$: 499,09 $[M + H]^+$, полученное: 499,1. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : м. д. 8,21 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,56 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J = 3,7$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 6,98 (дд, $J = 8,8, 2,4$ Гц, 1H), 6,51 (д, $J = 3,7$ Гц, 1H), 4,78 (уш. д., $J = 6,4$ Гц, 1H), 4,43–4,52 (м, 2H), 4,11 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 2,60 (т, $J = 6,1$ Гц, 1H), 1,94–1,98 (м, 2H), 1,22–1,29 (м, 1H).

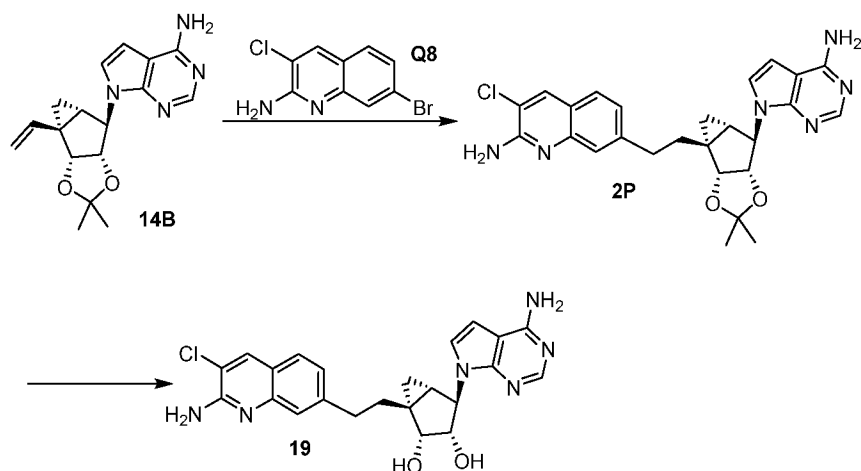
ПРИМЕР 14
СОЕДИНЕНИЕ 18



[0251] К раствору 7-[(3aR,4R,6R,6aS)-2,2,4-триметил-4-винил-3a,5,6,6a-тетрагидроциклопента[d][1,3]диоксол-6-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**9A**) (200 мг, 636,17 мкмоль, 1 экв.) в THF (10 мл) добавляли димер 9-BBN (338,7 мг, 1,40 ммоль, 2,2 экв.) при 20 °С. Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 1 ч. Смесь охлаждали до 20 °С и добавляли раствор K_3PO_4 (675,2 мг, 3,18 ммоль, 5 экв.) в H_2O (2 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем добавляли 7-бром-3-хлорхинолин-2-амин (**Q8**) (213 мг, 827,0 мкмоль, 1,3 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (46,6 мг, 63,6 мкмоль, 0,1 экв.) при 20 °С. Смесь перемешивали при 70 °С в течение 15 ч. Ход реакции контролировали посредством ЖХМС. После завершения смесь фильтровали, разбавляли солевым раствором (10 мл) и экстрагировали с использованием DCM (2×10 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , DCM : MeOH = от 50 : 1 до 20 : 1) с получением **20** (280 мг, 482,8 мкмоль, выход 75,9%, чистота 85%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{26}H_{30}ClN_6O_2$: 493,20 $[M + H]^+$, полученное: 493,3.

[0252] К раствору **20** (280 мг, 567,95 мкмоль, 1 экв.) в THF (5 мл) добавляли HCl (4 моль/л, 2,5 мл, 17,61 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт растирали со смесью $CH_3CN : H_2O = 10 : 1$ (2×11 мл) при 25 °С в течение 30 мин с получением **18** (2 HCl, 218 мг, 406,3 мкмоль, выход 71,5%, чистота 98%, 2 HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{23}H_{26}ClN_6O_2$: 453,17 $[M + H]^+$, полученное: 453,3. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,59 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,83 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,63–7,55 (м, 2H), 7,49 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J = 3,7$ Гц, 1H), 5,19–5,05 (м, 1H), 4,61–4,50 (м, 1H), 3,96 (д, $J = 6,1$ Гц, 1H), 3,02–2,82 (м, 2H), 2,15–2,07 (м, 1H), 2,06–1,98 (м, 1H), 1,97–1,83 (м, 2H), 1,25 (с, 3H).

ПРИМЕР 15
СОЕДИНЕНИЕ 19



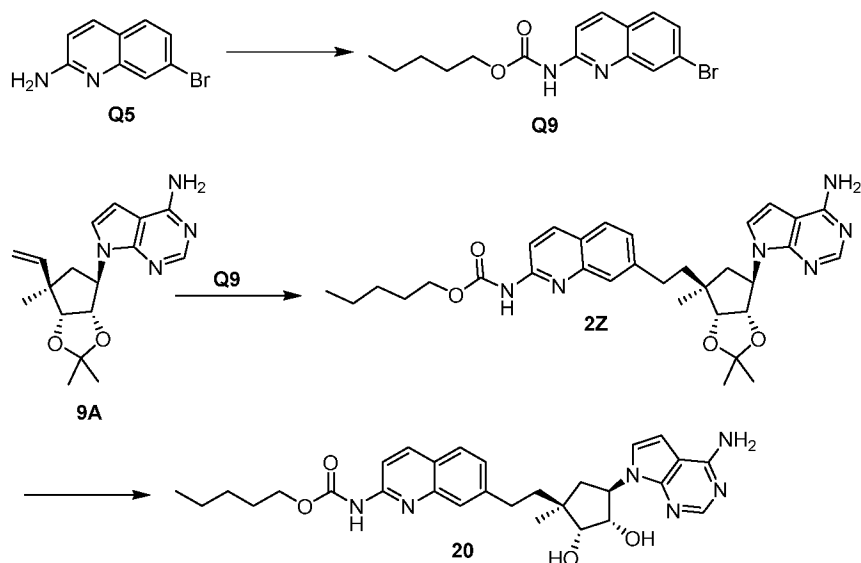
[0253] Димер 9-BBN (193,7 мг, 800,3 мкмоль, 2,5 экв.) добавляли к раствору 7-[(11S,12R,13S,14R,16S)-15,15-диметил-16-винил-21,22-диоксатрициклонан-12-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (**14B**) (100 мг, 320,1 мкмоль, 1 экв.) в THF (4 мл). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂ и затем охлаждали до 25 °С. Добавляли раствор K₃PO₄ (339,8 мг, 1,60 ммоль, 5 экв.) в H₂O (0,4 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 0,5 ч. Добавляли 7-бром-3-хлорхинолин-2-амин (123,7 мг, 480,2 мкмоль, 1,5 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (23,4 мг, 32,0 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 70 °С в течение 12 ч в атмосфере N₂. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (DCM : MeOH = 10 : 1). После завершения смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с использованием EA (2 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 × 10 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта (600 мг). Проводили дополнительную реакцию (100 мг **14B**) с использованием описанной выше процедуры с получением 700 мг неочищенного продукта.

[0254] Неочищенные продукты из двух партий объединяли и очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, DCM : MeOH = от 50 : 1 до 30 : 1) с получением 7-[2-[(20S,21R,22S,23R,25R)-21-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-24,24-диметил-32,33-диоксатрициклононан-25-ил]этил]-3-хлорхинолин-2-амин (**2P**) (240 мг, чистота 87%, 427,2 мкмоль, выход 66%, в среднем 2 партии) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₂₆H₂₈ClN₆O₂: 491,19 [M + H]⁺, полученное: 491,2

[0255] К раствору **2P** (240 мг, чистота 87%, 427,2 мкмоль, 1 экв.) в THF (5 мл) добавляли HCl (4 моль/л, 2,5 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (DCM : MeOH = 5 : 1). После завершения смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini-NX 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O + 10 ммоль NH₄HCO₃)–ACN]; В%: 26%–56%, 8 мин) с получением (1R,2R,3S,4R,5S)-1-[2-(2-амино-3-хлор-7-хинолил)этил]-4-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диола (**19**) (110 мг,

241,8 мкмоль, выход 57%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{23}H_{24}ClN_6O_2$: 451,16 $[M + H]^+$, полученное: 451,2. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,08 (д, $J = 11,5$ Гц, 2H), 7,56 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,21 (дд, $J = 1,3, 8,3$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J = 3,5$ Гц, 1H), 6,57 (д, $J = 3,8$ Гц, 1H), 4,94 (с, 1H), 4,59 (с, 1H), 3,86 (д, $J = 6,5$ Гц, 1H), 3,10–2,90 (м, 2H), 2,29–2,19 (м, 1H), 2,02–1,93 (м, 1H), 1,48–1,35 (м, 2H), 0,68 (уш. дд, $J = 5,4, 7,2$ Гц, 1H).

ПРИМЕР 16
СОЕДИНЕНИЯ 20 И 20-A

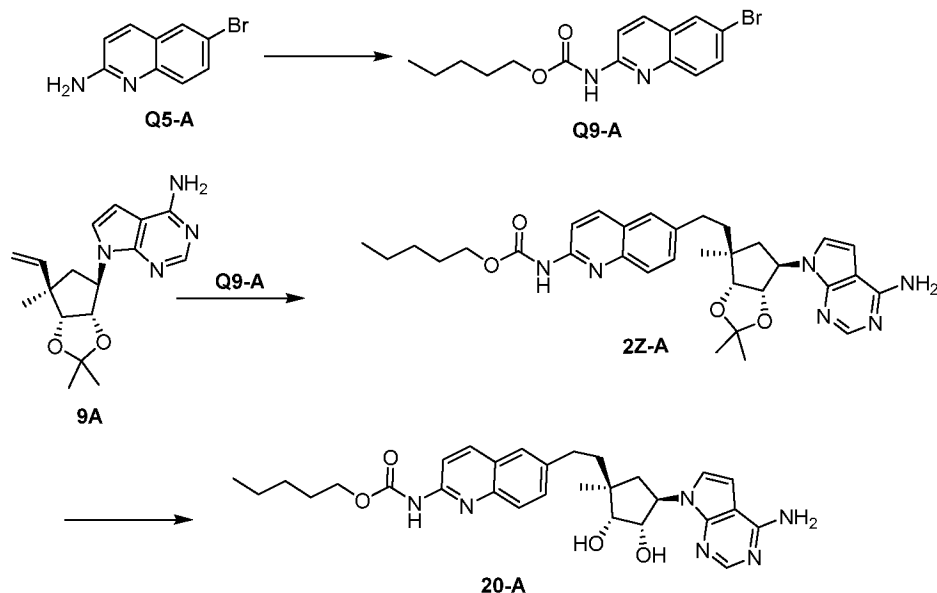


[0256] К раствору 7-бромхинолин-2-амин (**Q5**) (4,2 г, 16,03 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли *N*-метилимидазол (7,90 г, 96,20 ммоль, 7,67 мл) и пентил хлорформат (7,24 г, 48,10 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч. Смесь разделяли между DCM (30 мл) и солевым раствором (30 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали с использованием DCM (3 x 30 мл). Органические слои объединяли и высушивали над Na_2SO_4 . Твердые вещества удаляли фильтрованием, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , PE : EA = от 0 : 1 до 20 : 1) с получением пентил-*N*-(7-бром-2-хинолил) карбамата (**Q9**) (3,2 г, 9,49 ммоль, выход 59%, чистота 100%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{15}H_{18}BrN_2O_2$: 337,05 $[M + H]^+$, полученное: 337,1.

[0257] Смесь 7-[(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-2,2,4-триметил-4-винил-3a,5,6,6a-тетрагидроциклопента[*d*][1,3]диоксол-6-ил]пирроло[2,3-*d'*]пиримидин-4-амин (**9A**) (1 г, 3,18 ммоль) и димера 9-BBN (1,92 г, 7,95 ммоль) в THF (30 мл) перемешивали при 50 °С в течение 1,5 ч в атмосфере Ar и затем охлаждали до 20 °С. Добавляли раствор K_3PO_4 (3,38 г, 15,90 ммоль) в H_2O (8 мл). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 0,5 ч. Добавляли пентил-*N*-(7-бром-2-хинолил)карбамат (1,29 г, 3,82 ммоль) (**Q9**) и $Pd(dppf)Cl_2$ (232,75 мг, 318,09 мкмоль). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 12 ч в атмосфере Ar. Смесь разделяли между EA (30 мл) и водой (30 мл). Органическую фазу отделяли и

водную фазу промывали EA (3 x 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (30 мл) и высушивали над Na₂SO₄. Твердые вещества удаляли фильтрованием, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, PE : EA = 1 : 1, затем DCM : MeOH = 20 : 1) с получением пентил(7-(2-((3aR,4S,6R,6aS)-6-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,4-триметилтетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)этил)хинолин-2-ил)карбамата (**2Z**) (2,01 г, 3,14 ммоль, выход 98%, чистота 89%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₃₂H₄₁N₆O₄: 573,31 [M + H]⁺, полученное: 573,5.

[0258] К раствору пентил-N-[7-[2-[(3aR,4S,6R,6aS)-6-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,4-триметил-3a,5,6,6a-тетрагидроциклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)этил]-2-хинолил]карбамата (**2Z**) (2,01 г, 3,14 ммоль, чистота 89%) в THF (10 мл) добавляли HCl (4 моль/л, 8,96 мл). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (условия HCl, колонка: YMC-Triart Prep C18 150 x 40 мм x 7 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% HCl)–ACN]; В%: 22%–52%, 7,7 мин) с получением пентил-N-[7-[2-[(1S,2R,3S,4R)-4-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,3-дигидрокси-1-метил-циклопентил]этил]-2-хинолил]карбамата (**20**) (1,2 г, 1,98 ммоль, выход 63%, чистота 99%, 2 HCl) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₂₉H₃₇N₆O₄: 533,28 [M + H]⁺, полученное: 533,5. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,78 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,06 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,71 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,59 (д, *J* = 3,5 Гц, 1H), 7,42 (д, *J* = 9,3 Гц, 1H), 6,93 (д, *J* = 3,5 Гц, 1H), 5,08–5,20 (м, 1H), 4,52–4,59 (м, 1H), 4,41 (т, *J* = 6,6 Гц, 2H), 3,98 (д, *J* = 6,2 Гц, 1H), 2,89–3,10 (м, 2H), 1,87–2,17 (м, 4H), 1,76–1,86 (м, 2H), 1,37–1,52 (м, 4H), 1,27 (с, 3H), 0,92–1,03 (м, 3H).



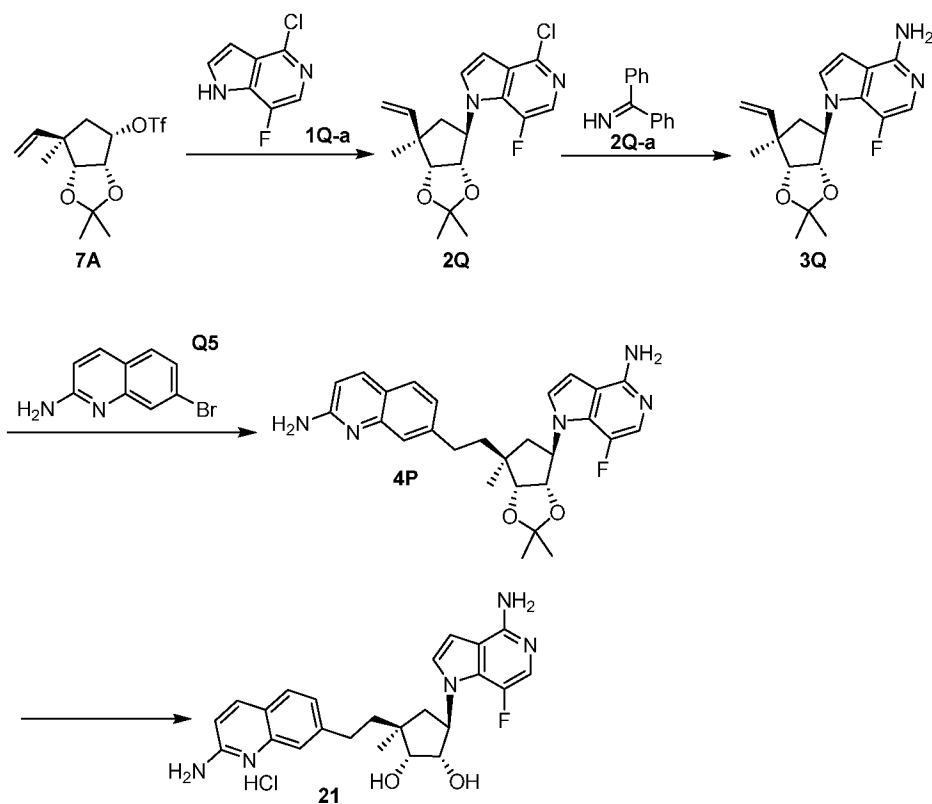
[0259] Пентил хлорформиат (202,54 мг, 1,34 ммоль, 3 экв.) добавляли по каплям к раствору 6-бромхинолин-2-амин (**Q5-A**) (100 мг, 448,3 мкмоль, 1 экв.) и 1-метилимидазола (220,8 мг, 2,69 ммоль, 214 мкл) в DCM (2,5 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч. Ход реакции

контролировали посредством ТСХ (РЕ : ЕА = 1 : 1). После завершения смесь экстрагировали с использованием ЕА (2 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 5 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; силикагелевая флэш-колонка 4 г SepaFlash® с градиентом 0~10% ЕА : РЕ при 18 мл/мин) с получением пентил-N-(6-бром-2-хинолил) карбамата (**Q9-A**) (130 мг, 380,9 мкмоль, выход 84%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₁₅H₁₈BrN₂O₂: 339,05 [M + H]⁺, полученное: 338,8.

[0260] Димер 9-BBN (192,45 мг, 795,21 мкмоль, 2,5 экв.) добавляли к раствору **9A** (100 мг, 318,09 мкмоль, 1 экв.) в THF (4 мл) и смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 ч в атмосфере Ar. Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем добавляли раствор K₃PO₄ (337,59 мг, 1,59 ммоль, 5 экв.) в H₂O (0,4 мл). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч и затем добавляли **Q9-A** (128,71 мг, 381,70 мкмоль, 1,2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (23,27 мг, 31,81 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 70 °С в течение 12 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (DCM : MeOH = 10 : 1). После завершения реакцию смесь экстрагировали с использованием ЕА (2 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 5 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; силикагелевая флэш-колонка 12 г SepaFlash®, элюент 0–5% DCM/MeOH при 30 мл/мин) с получением пентил-N-[7-[2-[(3aR,4S,6R,6aS)-6-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,4-триметил-3a,5,6,6a-тетрагидроциклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]этил]-2-хинолил]карбамата (**2Z-A**) (110 мг, чистота 79%, 151,7 мкмоль, выход 47%) в виде желтого масла. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₃₂H₄₁N₆O₂: 573,31 [M + H]⁺, полученное: 573,3.

[0261] К раствору **2Z-A** (110 мг, чистота 79%, 151,7 мкмоль, 1 экв.) в THF (4 мл) добавляли HCl (4 моль/л, 2 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (DCM : MeOH = 5 : 1). После завершения смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)–ACN]; В%: 20%–42%, 5 мин) с получением пентил-N-[7-[2-[(1S,2R,3S,4R)-4-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,3-дигидрокси-1-метилциклопентил]этил]-2-хинолил]карбамата (**20-A**) (68 мг, 111,6 мкмоль, выход 73%, чистота 99,4%, соль 2 HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₂₉H₃₇N₆O₄: 533,28 [M + H]⁺, полученное 533,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,81 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,12 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 8,03–7,94 (м, 2H), 7,59 (д, *J* = 3,7 Гц, 1H), 7,43 (д, *J* = 9,3 Гц, 1H), 6,93 (д, *J* = 3,7 Гц, 1H), 5,14 (тд, *J* = 8,3, 10,7 Гц, 1H), 4,58–4,52 (м, 1H), 4,42 (т, *J* = 6,6 Гц, 2H), 3,98 (д, *J* = 6,4 Гц, 1H), 3,05–2,87 (м, 2H), 2,15–1,98 (м, 2H), 1,92 (дт, *J* = 5,4, 11,5 Гц, 2H), 1,86–1,77 (м, 2H), 1,52–1,38 (м, 4H), 1,26 (с, 3H), 1,00–0,94 (м, 3H).

ПРИМЕР 17
СОЕДИНЕНИЯ 21 И 21-А



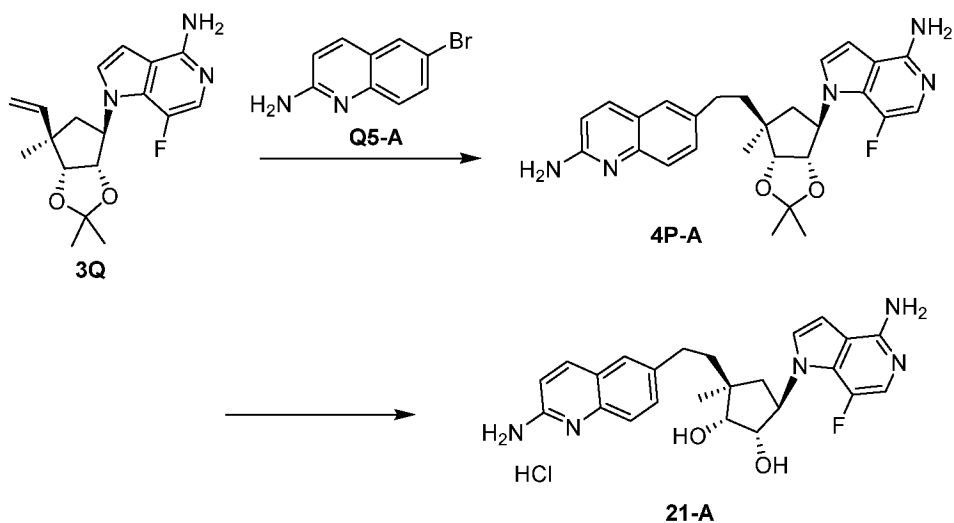
[0262] *t*-BuOK (951 мг, 8,48 ммоль) добавляли к смеси 4-хлор-7-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридина (**1Q-a**) (1,55 г, 9,08 ммоль) и DMF (15 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин. Затем добавляли [(3*aS*,4*R*,6*S*,6*aR*)-2,2,4-триметил-4-винил-3*a*,5,6,6*a*-тетрагидроциклопента[*d*][1,3]диоксол-6-ил] трифторметансульфонат (**7A**) (2,0 г, 6,05 ммоль). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 19 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл) и затем экстрагировали с использованием EA (2 x 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (10 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. Твердые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (А: 0,04% NH₃·H₂O, В: CH₃OH) с получением 4-хлор-7-фтор-1-((3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-2,2,6-триметил-6-винилтетрагидро-4*H*-циклопента[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридина (**2Q**) (710 мг, выход 33%) в виде желтой камеди. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₁₈H₂₁ClFN₂O₂: 351,13 [M + H]⁺, полученное: 351,1.

[0263] Смесь **2Q** (70,2 мг, 0,2 ммоль), дифенилметанимина (54,4 мг, 0,300 ммоль, 0,050 мл), BINAP (24,9 мг, 40,0 мкмоль), Pd₂(dba)₃ (18,3 мг, 0,020 ммоль) и *t*-BuONa (38,4 мг, 0,400 ммоль) в толуоле (2 мл) дегазировали в вакууме и продували Ar. Смесь перемешивали при 110 °C в течение 18 ч. реакционную смесь гасили NH₄Cl (насыщ. водн., 1 мл). Смесь разбавляли EA (20 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с

получением неочищенного иминного промежуточного соединения. Неочищенное промежуточное соединение растворяли в CH_3OH (3 мл). Добавляли гидроксилламин (64 мг, 50%-й раствор в воде) при комн. темп. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (РА : ЕА = 2 : 1, 200 мл; затем $\text{DCM} : \text{MeOH} = 20 : 1$) с получением 1-[(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-2,2,4-триметил-4-винил-3a,5,6,6a-тетрагидроциклопента[*d*][1,3]диоксол-6-ил]-7-фторпирроло[3,2-*c*]пиридин-4-амина (**3Q**) (40 мг, выход 60% за 2 стадии) в виде желтой камеди. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{FN}_3\text{O}_2$: 332,18 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное 332,1.

[0264] Димер 9-BBN (255,61 мг, 1,06 ммоль) добавляли к раствору **3Q** (140 мг, 422,47 мкмоль) в THF (4 мл). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 ч в атмосфере Ar . Смесь охлаждали до 25 °С и затем добавляли раствор K_3PO_4 (448,38 мг, 2,11 ммоль) в H_2O (0,4 мл). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Добавляли 7-бромхинолин-2-амин (**Q5**) (122,51 мг, 549,21 мкмоль) и Pd(dppf) Cl_2 (30,91 мг, 42,25 мкмоль). Смесь перемешивали при 70 °С в течение 12 ч в атмосфере Ar . Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой колонкой (C18: 0%-70% вода (0,5 мл $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в 1 л H_2O)/ CH_3CN при 40 мл/мин) с получением 7-[2-[(3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-6-(4-амино-7-фторпирроло[3,2-*c*]пиридин-1-ил)-2,2,4-триметил-3a,5,6,6a-тетрагидроциклопента[*d*][1,3]диоксол-4-ил]этил]хинолин-2-амина (**4P**) (110 мг, 0,212 ммоль, выход 50%, чистота 92%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{FN}_5\text{O}_2$: 476,24 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное 476,2.

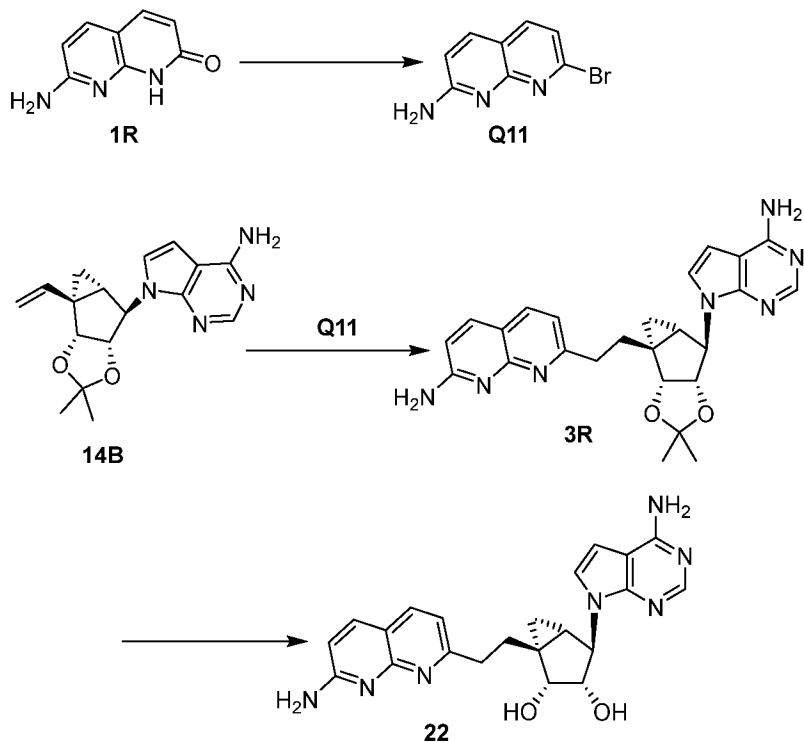
[0265] HCl (4 моль/л, 2 мл) добавляли к раствору **4P** (110 мг, 212,80 мкмоль) в THF (4 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Смесь фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX 150 x 30 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)– ACN]; В%: 5%–35%, 7 мин) с получением (1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-5-(4-амино-7-фторпирроло[3,2-*c*]пиридин-1-ил)-3-[2-(2-амино-7-хинолил)этил]-3-метилциклопентан-1,2-диола (**21**) в виде хлористоводородной соли (твердое вещество белого цвета, 62 мг, 120,46 мкмоль, выход 56%, чистота 98,78%). ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{FN}_5\text{O}_2$: 436,21 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное: 436,2. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,31 (д, $J = 9,3$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J = 3,5$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,45 (дд, $J = 1,3, 8,1$ Гц, 1H), 7,13 (дд, $J = 2,0, 3,2$ Гц, 1H), 7,01 (д, $J = 9,3$ Гц, 1H), 5,19–5,11 (м, 1H), 4,45–4,40 (м, 1H), 3,93 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 2,98–2,82 (м, 2H), 2,17 (дд, $J = 8,2, 12,9$ Гц, 1H), 1,95–1,80 (м, 3H), 1,24 (с, 3H).



[0266] Димер 9-BBN (182,6 мг, 754,4 мкмоль, 2,5 экв.) добавляли к раствору **3Q** (100 мг, 301,8 мкмоль, 1 экв.) в THF (4 мл) и смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 ч в атмосфере Ar. Смесь охлаждали до 25 °С и затем добавляли раствор K₃PO₄ (320,3 мг, 1,51 ммоль, 5 экв.) в H₂O (0,4 мл). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Добавляли 7-бромхинолин-2-амин (**Q5-A**) (87,5 мг, 392,3 мкмоль, 1,3 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (22,1 мг, 30,2 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 70 °С в течение 12 ч в атмосфере Ar. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (DCM : MeOH = 10 : 1). После завершения смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка 40 г C-18: хроматография (10%-70% вода (0,5 мл NH₃·H₂O в 1 л H₂O)/CH₃CN при 40 мл/мин) с получением 7-[2-[(3aR,4S,6R,6aS)-6-(4-амино-7-фторпирроло[3,2-с]пиридин-1-ил)-2,2,4-триметил-3a,5,6,6a-тетрагидроциклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]этил]хинолин-2-амин (**4P-A**) (100 мг, 92,8% чистота, 193,5 мкмоль, выход 64%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₂₇H₃₁FN₅O₂: 476,24 [M + H]⁺, полученное 476,3.

[0267] HCl (4 моль/л, 2 мл) добавляли к раствору **4P-A** (100 мг, чистота 92,8%, 193,5 мкмоль, 1 экв.) в THF (4 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (DCM : MeOH = 10 : 1). После завершения смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 0%-30%, 7 мин) с получением (1S,2R,3S,5R)-5-(4-амино-7-фторпирроло[3,2-с]пиридин-1-ил)-3-[2-(2-амино-7-хинолил)этил]-3-метилциклопентан-1,2-диола (**21-A**) в виде хлористоводородной соли (твердое вещество белого цвета, 62 мг, 0,122 ммоль, выход 63%, чистота 100%). ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₂₄H₂₇FN₅O₂: 436,21 [M + H]⁺, полученное 436,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,31 (д, *J* = 9,3 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,75–7,69 (м, 2H), 7,62–7,58 (м, 2H), 7,14–7,12 (м, 1H), 7,06 (д, *J* = 9,3 Гц, 1H), 5,19–5,11 (м, 1H), 4,45–4,40 (м, 1H), 3,93 (д, *J* = 6,3 Гц, 1H), 2,94–2,78 (м, 2H), 2,16 (дд, *J* = 8,3, 13,1 Гц, 1H), 1,93–1,78 (м, 3H), 1,23 (с, 3H).

ПРИМЕР 18
СОЕДИНЕНИЕ 22



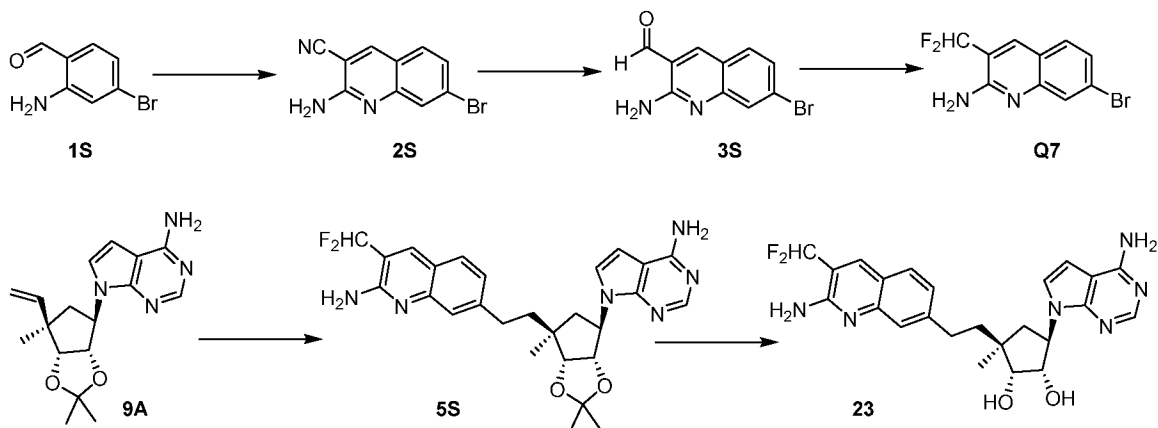
[0268] Смесь 7-амино-1H-1,8-нафтиридин-2-она (**1R**) (1 г, 6,20 ммоль, 1 экв.) и POBr_3 (5,34 г, 18,61 ммоль, 1,89 мл, 3 экв.) в MeCN (10 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч в атмосфере Ar. Ход реакции контролировали посредством ЖХМС. После завершения смесь охлаждали до комн. темп. и реакцию гасили ледяной водой (20 мл). Смесь нейтрализовали NH_4OH до $\text{pH} > 8$. Осажденное твердое вещество фильтровали и промывали водой. Осадок на фильтре растирали с MeOH (50 мл) при комн. темп. в течение 30 мин. Нерастворимое твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , DCM : MeOH = от 50 : 1 до 20 : 1). Получали 7-бром-1,8-нафтиридин-2-амин (**Q11**) (90 мг, выход 5,6%, чистота 89%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrN}_3$: 225,97 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное: 226,1.

[0269] К 7-[(12R,13S,14R,16S)-15,15-диметил-16-винил-21,22-диоксатрициклононан-12-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амину (**14B**) (100 мг, 320,1 мкмоль, 1 экв.) в THF (5 мл) добавляли димер 9-BBN (170,5 мг, 704,3 мкмоль, 2,2 экв.) при 20 °C. Смесь перемешивали при 50 °C в течение 60 мин и затем охлаждали до 20 °C. Добавляли K_3PO_4 (339,8 мг, 1,60 ммоль, 5 экв.) в H_2O (1 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли **Q11** (86,1 мг, 384,17 мкмоль, 1,2 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (23,4 мг, 32,01 мкмоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь дегазировали 3 раза, а затем перемешивали при 70 °C в течение 15 ч. Ход реакции контролировали посредством ЖХМС. После завершения смесь разбавляли соевым раствором (10 мл) и экстрагировали с использованием EA (3×20 мл). Объединенные

органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (в условиях 0,05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) с получением 7-[2-[(20R,21S,22R,24R)-20-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-23,23-диметил-32,33-диоксатрициклононан-24-ил]этил]-1,8-нафтиридин-2-амин (**3R**) (81 мг, 173,4 мкмоль, выход 54,2%, чистота 97,9%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_2$: 458,22 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное: 458,2.

[0270] К раствору **3R** (81 мг, 173,4 мкмоль, чистота 97,9%, 1 экв.) в THF (6 мл) добавляли HCl (4 моль/л, 3 мл). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 4 ч. Ход реакции контролировали посредством ЖХМС. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток нейтрализовали NH_4OH до $\text{pH} > 8$, а затем очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 ммоль NH_4HCO_3)–ACN]; В%: 21%–51%) с получением (1R,2R,3S,4R)-1-[2-(7-амино-1,8-нафтиридин-2-ил)этил]-4-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диола (**22**) (37 мг, 88,5 мкмоль, выход 51%, чистота 99,87%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_7\text{O}_2$: 418,19 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное: 418,2. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,08 (с, 1H), 8,00 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,92 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,06 (д, $J = 3,4$ Гц, 1H), 6,85 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,58 (д, $J = 3,7$ Гц, 1H), 4,94 (с, 1H), 4,63 (уш. д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,87 (д, $J = 6,6$ Гц, 1H), 3,06–3,23 (м, 2H), 2,40 (ддд, $J = 14,2, 9,2, 5,4$ Гц, 1H), 2,04 (ддд, $J = 13,9, 9,7, 7,0$ Гц, 1H), 1,34–1,45 (м, 2H), 0,58 (уш. дд, $J = 7,0, 5,3$ Гц, 1H).

ПРИМЕР 19 СОЕДИНЕНИЕ 23



[0271] Пиперидин (42,6 мг, 0,5 ммоль, 50 мкл, 0,1 экв.) добавляли к смеси 2-амино-4-бромбензальдегида (1,0 г, 5,00 ммоль, 1 экв.) и малононитрила (396,3 мг, 6,0 ммоль, 1,2 экв.) в EtOH (20 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч, и продукт осаждался в виде твердого вещества желтого цвета. Ход реакции контролировали посредством ЖХМС. После завершения твердое вещество отфильтровывали. Собранное твердое вещество последовательно промывали EtOH (5 мл), MeOH (10 мл) и МТВЕ (10 мл). Смесь высушивали под высоким вакуумом с получением 2-амино-7-

бромхиолин-3-карбонитрила (**2S**) (1,2 г, 4,84 ммоль, выход 96,8%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{10}H_7BrN_3$: 249,98 $[M + H]^+$, полученное: 250,1.

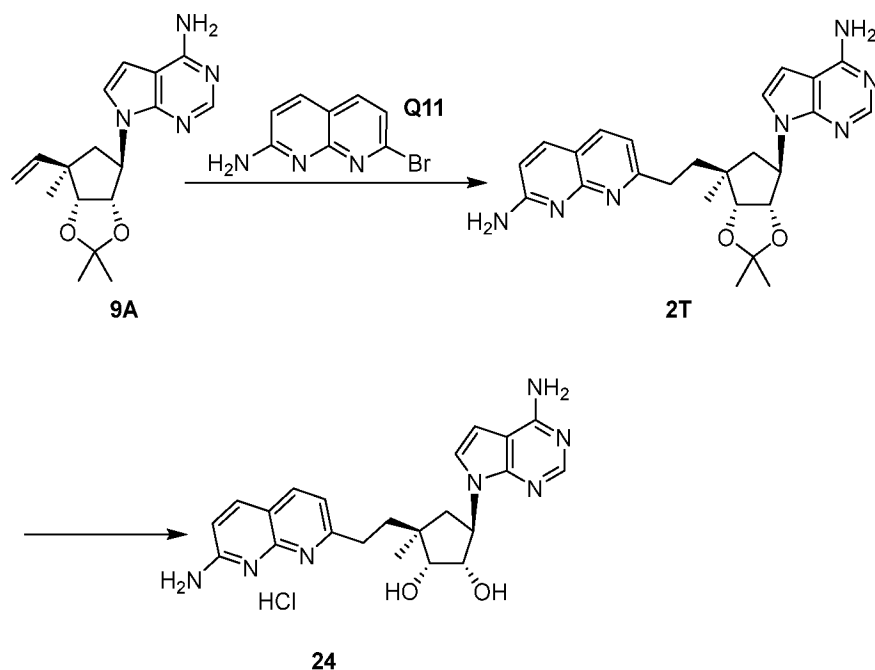
[0272] Раствор DIBAL-H (1 моль/л в толуоле, 3,30 мл, 3,3 экв.) по каплям добавляли к смеси **2S** (248,1 мг, 1,0 ммоль, 1 экв.) в DCM (10 мл) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере N_2 . После завершения добавления смесь перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 4 ч. Затем колбу переносили на баню с ледяной водой и смесь перемешивали при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили с помощью 2 моль/л HCl до pH = 3. Смесь экстрагировали с использованием смеси DCM : MeOH (10 : 1, 6 x 30 мл). Отделенные органические слои объединяли, промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного 2-амино-7-бромхиолин-3-карбальдегида (**3S**) (146 мг, чистота 44%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0273] К раствору **3S** (146 мг) в DCM (6 мл) добавляли DAST (562,4 мг, 3,49 ммоль, 461 мкл, 6 экв.) при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Ход реакции контролировали посредством ЖХМС. После завершения реакцию смесь гасили насыщ. водн. раствором $NaHCO_3$ (10 мл). Смесь разбавляли водой (10 мл) и затем экстрагировали с использованием EA (2 x 20 мл). Отделенные органические слои объединяли, промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением коричневого остатка. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (в условиях 0,05% $NH_3 \cdot H_2O$) с получением 7-бром-3-(дифторметил)хиолин-2-амин (**Q7**) (34 мг, выход 12% за две стадии) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{10}H_8BrF_2N_2$: 274,98 $[M + H]^+$, полученное: 274,9.

[0274] Смесь 7-[(3aR,4R,6R,6aS)-2,2,4-триметил-4-винил-3a,5,6,6a-тетрагидроциклопента[d][1,3]диоксол-6-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (**9A**) (150 мг, 477,1 мкмоль, 1 экв.) и димера 9-BBN (254,0 мг, 1,05 ммоль, 2,2 экв.) в безводном THF (5 мл) перемешивали при $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 2 ч в атмосфере Ar. Смесь охлаждали до комн. темп. Добавляли раствор K_3PO_4 (506,40 мг, 2,39 ммоль, 5 экв.) в H_2O (0,5 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 0,5 ч. Добавляли 7-бром-3-(дифторметил)хиолин-2-амин (**Q7**) (169,4 мг, 620 мкмоль, 1,3 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (34,9 мг, 47,7 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 12 ч в атмосфере Ar. Ход реакции контролировали посредством ЖХМС. После завершения смесь разбавляли солевым раствором (15 мл) и экстрагировали с использованием EA (4 x 20 мл). Отделенные органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (PE : EA = от 1 : 0 до 1 : 1, а затем DCM : MeOH = от 10 : 0 до 10 : 1) с получением **5S** (190 мг, 367,6 мкмоль, выход 77%, чистота 98,4%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{27}H_{31}F_2N_6O_2$: 509,25 $[M + H]^+$, полученное: 509,4.

[0275] Смесь **5S** (185 мг, 363,8 мкмоль, 1 экв.), HCl (4 моль/л, 2 мл) и THF (4 мл) перемешивали при 20 °С в течение 16 ч. Смесь концентрировали под высоким вакуумом с получением остатка. Остаток растворяли в MeCN : H₂O (1 : 1, 1 мл). К смеси по каплям добавляли MeCN (4 мл). Выпавшее в осадок твердое вещество светло-желтого цвета собрали фильтрованием и промывали MeCN : H₂O (10 : 1, 3 мл) с получением соединения **23** в виде хлористоводородной соли (твердое вещество светло-желтого цвета, 126 мг, выход 63,6%, чистота 99,3%). ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₂₄H₂₇F₂N₆O₂: 469,22 [M + H]⁺, полученное: 469,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,66 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,94 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,57 (д, *J* = 3,5 Гц, 1H), 7,51 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,21–6,89 (м, 2H), 5,17–5,06 (м, 1H), 4,59–4,52 (м, 1H), 3,96 (д, *J* = 6,3 Гц, 1H), 3,05–2,82 (м, 2H), 2,14–1,98 (м, 2H), 1,98–1,83 (м, 2H), 1,25 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD) δ: 120,5.

ПРИМЕР 20
СОЕДИНЕНИЕ 24

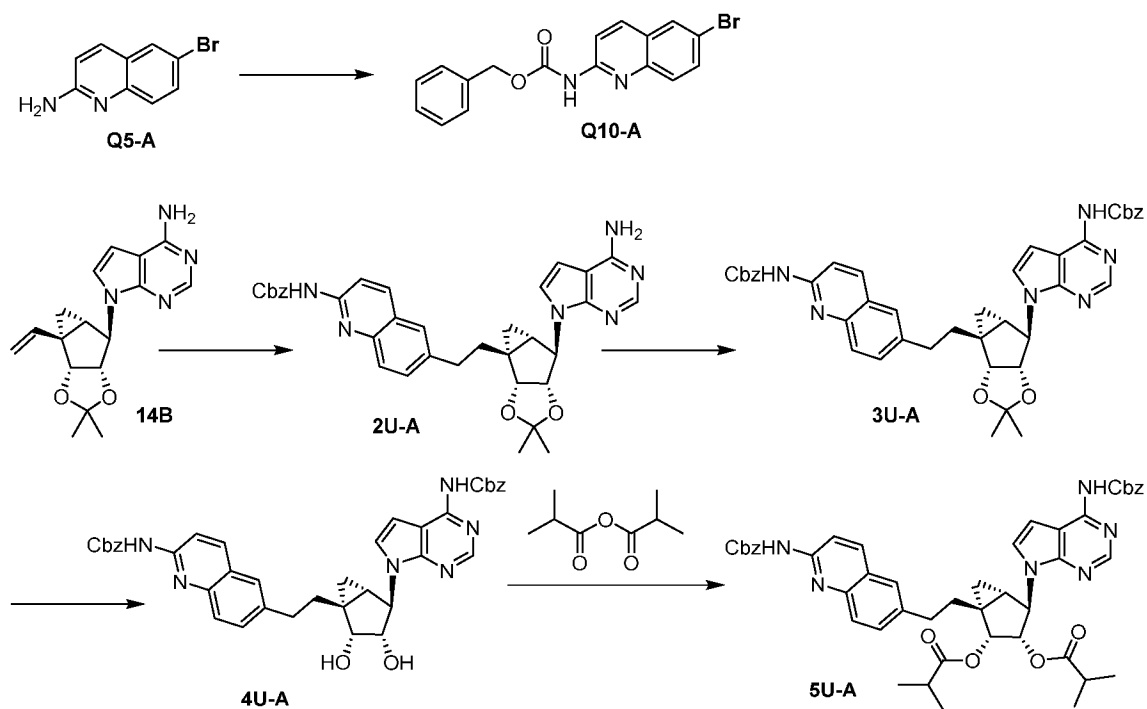


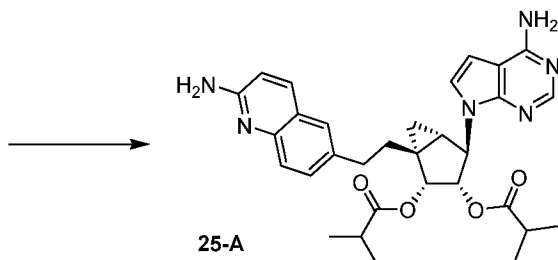
[0276] Смесь 7-[(3aR,4R,6R,6aS)-2,2,4-триметил-4-винил-3a,5,6,6a-тетрагидроциклопента[d][1,3]диоксол-6-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**9A**) (150 мг, 477,1 мкмоль, 1 экв.) и димера 9-BBN (288,7 мг, 1,19 ммоль, 2,5 экв.) в THF (5 мл) перемешивали при 50 °С в течение 2 ч в атмосфере Ar. Затем смесь охлаждали до комн. темп. Добавляли раствор K₃PO₄ (506,4 мг, 2,39 ммоль, 5 экв.) в H₂O (1 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин. Добавляли 7-бром-1,8-нафтиридин-2-амин (**Q11**) (139,0 мг, 620,3 мкмоль, 1,3 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (34,9 мг, 47,7 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 70 °С в течение 16 ч в атмосфере Ar. Ход реакции контролировали посредством ЖХМС. После завершения смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали с использованием EA (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором

(10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (в условиях 0,05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) с получением **2Т** (122 мг, 259,3 мкмоль, выход 54,4%, чистота 97,7%) в виде желтой камеди. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_2$: 460,24 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное: 460,3.

[0277] К смеси **2Т** (122 мг, 259,3 мкмоль, выход 54,4%, чистота 97,7%) в THF (6 мл) добавляли HCl (4 моль/л, 3 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 12 ч. Ход реакции контролировали посредством ЖХМС. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растирали со смесью MeCN : вода (10 : 1, 10 мл) при 20 °C в течение 30 мин. Твердое вещество собирали фильтрованием и затем суспендировали в смеси MeCN : вода (1 : 1, 1 мл). По каплям добавляли смесь MeCN : вода (10 : 1, 5 мл). Твердое вещество фильтровали и промывали смесью MeCN : вода (10 : 1, 5 мл) с получением соединения **24** в виде хлористоводородной соли (твердое вещество белого цвета, 83 мг, 167 мкмоль, выход 64,4% и чистота 99,1%). ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{O}_2$: 420,21 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное: 420,3. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,37 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 8,21–8,27 (м, 2H), 7,56 (д, $J = 3,7$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J = 3,7$ Гц, 1H), 5,06–5,19 (м, 1H), 4,54 (т, $J = 7,0$ Гц, 1H), 3,97 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 2,97–3,20 (м, 2H), 1,93–2,15 (м, 4H), 1,24 (с, 3H).

ПРИМЕР 21 СОЕДИНЕНИЕ 25-A





[0278] CbzCl (1,84 г, 10,76 ммоль, 1,53 мл) добавляли по каплям к раствору **1** (600 мг, 2,69 ммоль) и 1-метилимидазола (1,77 г, 21,52 ммоль, 1,72 мл) в DCM (15 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. реакцию гасили NaHCO₃ (насыщ. водн. 10 мл) и экстрагировали с использованием EA (2 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (10 мл x 2), высушивали над Na₂SO₄. Твердые вещества удаляли фильтрованием, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE : EA = от 20 : 1 до 10 : 1) с получением бензил-*N*-(6-бром-2-хинолил)карбамата (**Q10-A**) (780 мг, 2,14 ммоль, выход 76%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): *m/z*, рассчитанное для C₁₇H₁₄BrN₂O₂: 357,02 [M + H]⁺, полученное 357,0.

[0279] Смесь 7-[(11*S*,12*R*,13*S*,14*R*,16*S*)-15,15-диметил-16-винил-21,22-диоксатрициклононан-12-ил]пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амин (**14B**) (200 мг, 0,640 ммоль) и димера 9-BBN (387,4 мг, 1,60 ммоль) в THF (8 мл) перемешивали при 50 °С в течение 2 ч в атмосфере Ar и затем охлаждали до комн. темп. Добавляли раствор K₃PO₄ (679,54 мг, 3,20 ммоль) в H₂O (0,8 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 0,5 часа. Затем добавляли соединение **Q10-A** (297,3 мг, 0,832 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (46,9 мг, 0,064 ммоль). Смесь перемешивали при 70 °С в течение 12 ч в атмосфере Ar. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE : EA = от 3 : 1 до 1 : 1 и DCM : MeOH = 100 : 1 до 20 : 1) с получением бензил(6-(2-(((3*aR*,3*bR*,4*aS*,5*R*,5*aS*)-5-(4-амино-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-*d*][1,3]диоксол-3*b*(3*aH*)-ил)этил)хинолин-2-ил)карбамата (**2U-A**) (273 мг, 0,374 ммоль, 58%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₃₄H₃₅N₆O₄: 591,26 [M + H]⁺, полученное 591,2.

[0280] CbzCl (369,68 мг, 2,17 ммоль, 0,308 мл) добавляли по каплям к раствору **2U-A** (320 мг, 0,542 ммоль) и 1-метилимидазола (355,84 мг, 4,33 ммоль, 0,345 мл) в DCM (8 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 12 ч и затем гасили добавлением NaHCO₃ (насыщ. водн., 5 мл). Смесь экстрагировали с использованием DCM (3 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄. Твердые вещества удаляли фильтрованием, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE : EA = от 1 : 1 до DCM : MeOH = от 50 : 1 до 20 : 1) с получением бензил(7-(((3*aR*,3*bR*,4*aS*,5*R*,5*aS*)-3*b*-(2-(2-(((бензилокси)карбонил)амино)хинолин-6-ил)этил)-2,2-диметилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-*d*][1,3]диоксол-5-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-

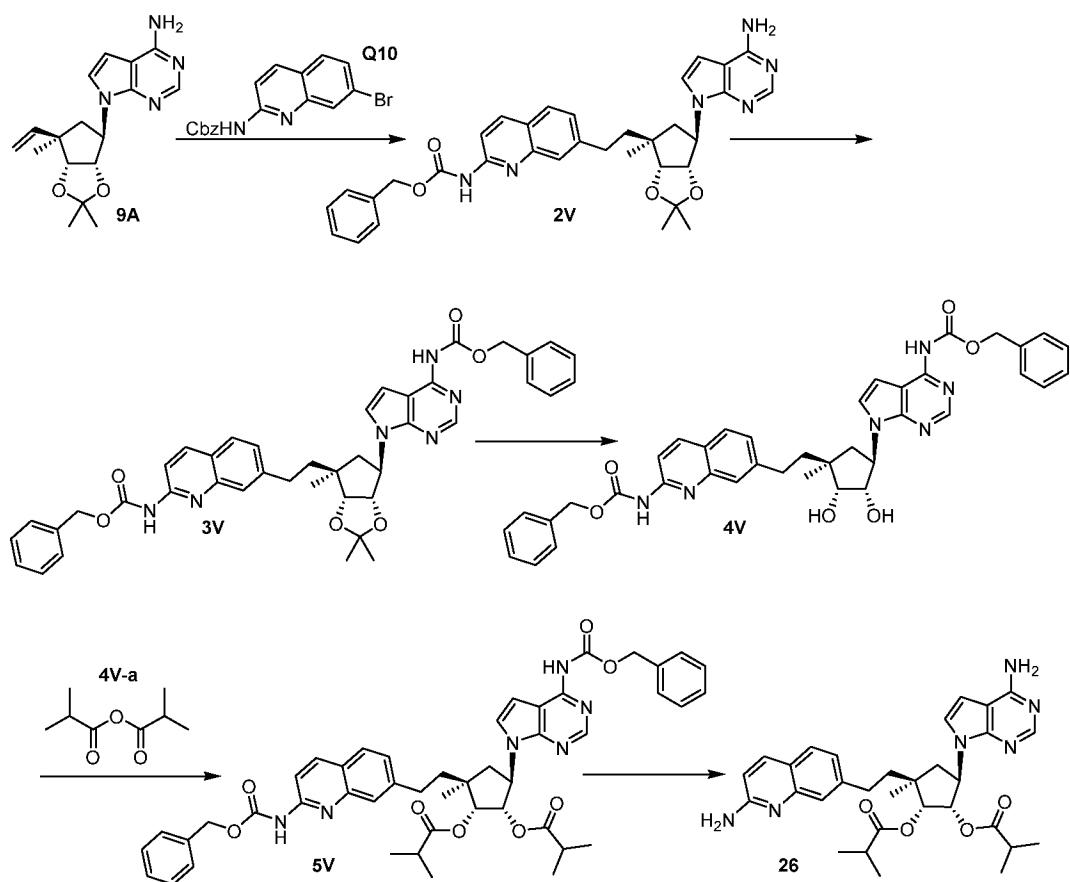
4-ил)карбамата (**3U-A**) (158 мг, 0,202 ммоль, выход 37%) в виде белого масла. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{42}H_{41}N_6O_6$: 725,3 $[M + H]^+$, полученное: 725,4.

[0281] К раствору **3U-A** (158 мг, 0,202 ммоль) в THF (2 мл) добавляли HCl (4 моль/л, 0,929 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 3 ч. реакционную смесь гасили $NH_3 \cdot H_2O$ (1 мл) и экстрагировали с использованием EA (2 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2 x 5 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил(7-((1*S*,2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(2-(2-(((бензилокси)карбонил)амино)хинолин-6-ил)этил)-3,4-дигидроксибицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)карбамата (**4U-A**) (143 мг, неочищенный) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{39}H_{37}N_6O_6$: 685,27 $[M + H]^+$, полученное: 685,3.

[0282] Изомасляный ангидрид (160,8 мг, 1,02 ммоль, 169 мкл) добавляли к раствору **4U-A** (232 мг, 0,339 ммоль), TEA (205,7 мг, 2,03 ммоль, 0,283 мл) и DMAP (4,1 мг, 0,034 ммоль) в DMF (5 мл). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 3 ч и затем гасили $NaHCO_3$ (насыщ. водн. 5 мл) и экстрагировали с использованием EA (3 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2 x 5 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4 . Твердые вещества удаляли фильтрованием, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент 0~50% EA : PE) с получением (1*R*,2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-(4-(((бензилокси)карбонил)амино)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-1-(2-(2-(((бензилокси)карбонил)амино)хинолин-6-ил)этил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диилбис(2-метилпропаноата) (**5U-A**) (157 мг, 0,169 ммоль, 49%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{47}H_{49}N_6O_8$: 825,35 $[M + H]^+$, полученное: 825,4.

[0283] К раствору **5U-A** (187 мг, 0,226 ммоль) в EtOH (5 мл) и THF (2 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 10 мас. %). Смесь дегазировали при пониженном давлении, продували H_2 и затем перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунтов/кв. дюйм) при 25 °С в течение 20 ч. Смесь фильтровали через целитовую подложку для удаления Pd/C. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колодка: YMC Triart C18 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 ммоль NH_4HCO_3)–ACN]; В%: 42%–72%, 9,5 мин) с получением (1*R*,2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-(4-амино-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-1-(2-(2-аминохинолин-6-ил)этил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диилбис(2-метилпропаноата) (**25-A**) (82 мг, 0,147 ммоль, 65%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{31}H_{37}N_6O_4$: 557,28 $[M + H]^+$, полученное: 557,3. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,08 (с, 1H), 7,86 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,48–7,41 (м, 3H), 7,01 (д, $J = 3,8$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,60 (д, $J = 3,8$ Гц, 1H), 5,88 (д, $J = 6,3$ Гц, 1H), 5,23 (уш. д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 4,98 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 2,95–2,83 (м, 2H), 2,58 (квин, $J = 7,0$, 11,3 Гц, 2H), 2,23–2,15 (м, 1H), 2,01–1,93 (м, 1H), 1,50 (дд, $J = 3,9$, 8,4 Гц, 1H), 1,37–1,33 (м, 1H), 1,22 (д, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,19–1,13 (м, 9H), 0,94–0,89 (м, 1H).

ПРИМЕР 22
СОЕДИНЕНИЯ 26 И 26-А



[0284] Смесь

7-[(3aR,4R,6R,6aS)-2,2,4-триметил-4-винил-3a,5,6,6a-

тетрагидроциклопента[d][1,3]диоксол-6-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**9A**) (400 мг, 1,27 ммоль) и димера 9-BBN (769,82 мг, 3,18 ммоль) в THF (8 мл) перемешивали при 50 °C в течение 2 ч в атмосфере Ar и затем охлаждали до комн. темп. Добавляли раствор K₃PO₄ (1,35 г, 6,36 ммоль) в H₂O (0,8 мл). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Добавляли бензил-N-(7-бром-2-хинолил)карбамат (**Q10**) (545,38 мг, 1,53 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (93,10 мг, 0,127 ммоль). Смесь перемешивали при 70 °C в течение 12 ч в атмосфере Ar. Смесь экстрагировали с использованием EA (2 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2 x 10 мл) и высушивали над Na₂SO₄. Твердые вещества удаляли фильтрованием, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент 20%~50% EA/PE до 0%~12% DCM/CH₃OH) с получением бензил (7-(2-((3aR,4S,6R,6aS)-6-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,4-триметилтетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)этил)хинолин-2-ил)карбамата (**2V**) (584 мг, 0,871 ммоль, выход 68%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₃₄H₃₇N₆O₄: 593,28 [M + H]⁺, полученное 593,4.

[0285]

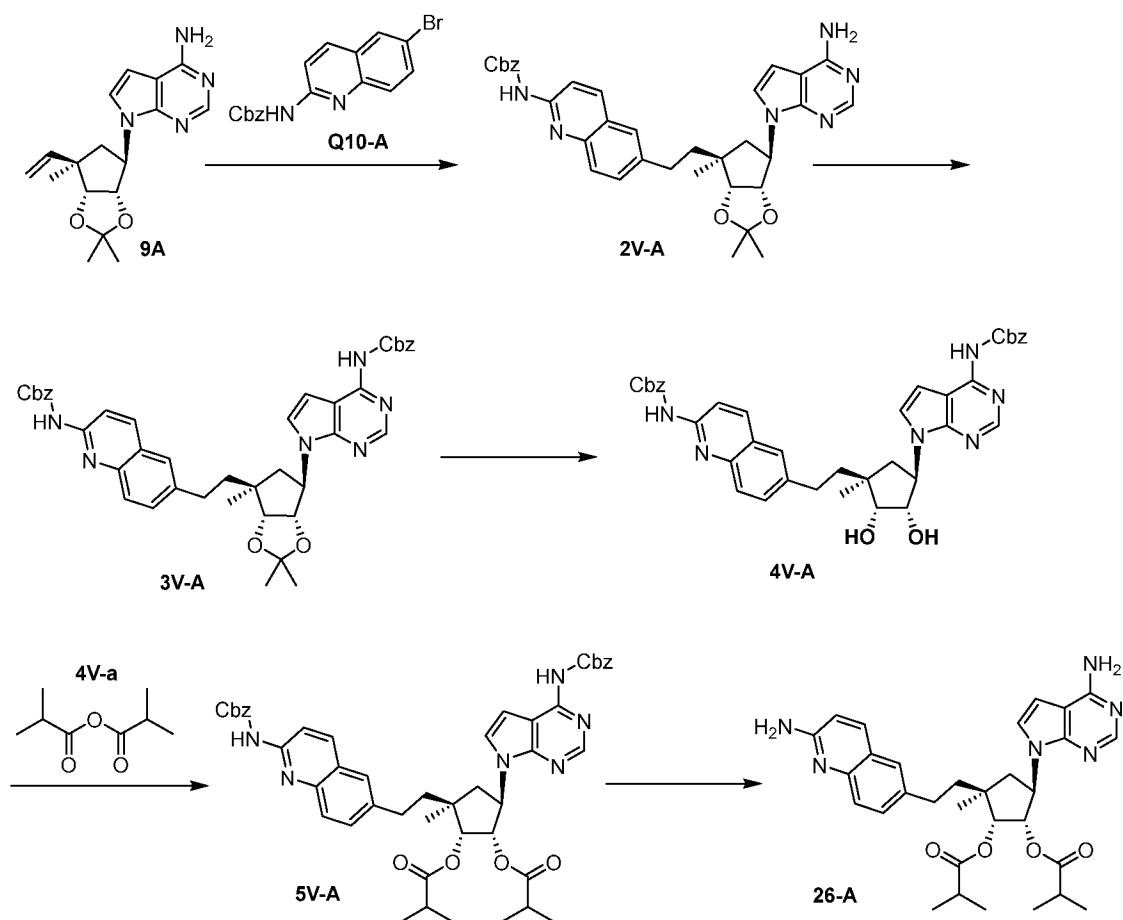
Промежуточное соединение **3V** получали аналогично описанию для **3U-A**, начиная с **2V**, с изменением в том, что реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч с получением бензил (7-

((3*aS*,4*R*,6*S*,6*aR*)-6-(2-(2-(((бензилокси)карбонил)амино)хинолин-7-ил)этил)-2,2,6-триметилтетрагидро-4*H*-циклопента[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)карбамата (**3V**) (360 мг, 0,492 ммоль, 56%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₄₂H₄₃N₆O₆: 727,32 [M + H]⁺, полученное 727,4.

[0286] К раствору **3V** (360 мг, 492,34 мкмоль) в THF (4 мл) добавляли HCl (4 моль/л, 2 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. реакцию смесь гасили NH₃•H₂O (1 мл) и экстрагировали с использованием EA (2 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (5 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил(7-((1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-4-(2-(2-(((бензилокси)карбонил)амино)хинолин-7-ил)этил)-2,3-дигидрокси-4-метилциклопентил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)карбамата (**4V**) (328 мг, неочищенный) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₃₉H₃₉N₆O₆: 687,29 [M + H]⁺, полученное: 687,3.

[0287] К смеси **4V** (328 мг, 0,478 ммоль), TEA (289,98 мг, 2,87 ммоль, 0,399 мл) и DMAP (5,83 мг, 0,048 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли 2-метилпропаноил 2-метилпропаноат (**4V-a**) (226,67 мг, 1,43 ммоль, 0,238 мл). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 3 ч. реакцию смесь гасили NaHCO₃ (насыщ. водн. 5 мл) и экстрагировали с использованием EA (2 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (5 мл) и высушивали над Na₂SO₄. Твердые вещества удаляли фильтрованием, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент 0~50% EA/PE) с получением (1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-5-(4-(((бензилокси)карбонил)амино)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-3-(2-(2-(((бензилокси)карбонил)амино)хинолин-7-ил)этил)-3-метилциклопентан-1,2-диилбис(2-метилпропаноата) (**5V**) (295 мг, 0,320 ммоль, выход 67%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₄₇H₅₁N₆O₈: 827,37 [M + H]⁺, полученное: 827,4. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,50 (с, 1H), 8,20–8,10 (м, 2H), 7,81 (уш. с, 2H), 7,70 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,44–7,34 (м, 10H), 7,30 (уш. дд, *J* = 1,5, 8,3 Гц, 1H), 7,14 (д, *J* = 3,7 Гц, 1H), 7,05 (д, *J* = 3,7 Гц, 1H), 5,77 (дд, *J* = 6,0, 7,8 Гц, 1H), 5,40–5,31 (м, 2H), 5,26 (с, 4H), 2,93–2,78 (м, 2H), 2,65 (квин, *J* = 7,0 Гц, 1H), 2,41 (тд, *J* = 7,0, 14,0 Гц, 1H), 2,29–2,20 (м, 1H), 2,18–2,11 (м, 1H), 1,99 (уш. т, *J* = 8,6 Гц, 2H), 1,29–1,25 (м, 9H), 1,04 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H), 0,99 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H).

[0288] Снятие защитных групп Cbz выполняли аналогично описанию для **5U-A**, начиная с **5V**, с получением (1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-5-(4-амино-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-3-(2-(2-аминохинолин-7-ил)этил)-3-метилциклопентан-1,2-диилбис(2-метилпропаноата) (**26**) (105 мг, 187,46 мкмоль, 58%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₃₁H₃₉N₆O₄: 559,30 [M + H]⁺, полученное: 559,5. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,08 (с, 1H), 7,88 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,56 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,26 (д, *J* = 3,5 Гц, 1H), 7,15 (дд, *J* = 1,4, 8,2 Гц, 1H), 6,76 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,60 (д, *J* = 3,8 Гц, 1H), 5,69 (дд, *J* = 6,4, 7,7 Гц, 1H), 5,36 (д, *J* = 6,5 Гц, 1H), 5,34–5,28 (м, 1H), 2,89–2,76 (м, 2H), 2,71–2,61 (м, 1H), 2,46–2,37 (м, 1H), 2,19 (д, *J* = 9,3 Гц, 2H), 1,97 (т, *J* = 8,5 Гц, 2H), 1,29 (с, 3H), 1,23 (дд, *J* = 7,0, 8,8 Гц, 6H), 1,02 (д, *J* = 6,8 Гц, 3H), 0,97 (д, *J* = 6,8 Гц, 3H).



[0289] Смесь 7-[(3aR,4R,6R,6aS)-2,2,4-триметил-4-винил-3a,5,6,6a-тетрагидроциклопента[d][1,3]диоксол-6-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (9A) (300 мг, 954,3 мкмоль, 1 экв.) и димера 9-BBN (577,4 мг, 2,39 ммоль, 2,5 экв.) в THF (8 мл) перемешивали при 50 °C в течение 2 ч в атмосфере Ar и затем охлаждали до комн. темп. Добавляли раствор K_3PO_4 (1,01 г, 4,77 ммоль, 5 экв.) в H_2O (0,8 мл). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Добавляли бензил-N-(6-бром-2-хинолил)карбамат (Q10-a) (409,0 мг, 1,15 ммоль, 1,2 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (69,8 мг, 95,4 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 70 °C в течение 12 ч в атмосфере Ar. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (DCM : MeOH = 20 : 1). После завершения смесь экстрагировали с использованием EA (2 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 5 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 20 г SepaFlash®, элюент с градиентом от 10%-50% EA : PE до 0%-10% DCM/MeOH при 35 мл/мин) с получением 2V-A (312 мг, 431,7 мкмоль, выход 45%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{34}H_{37}N_6O_4$: 593,28 $[M + H]^+$, полученное 593,3.

[0290] К раствору 2V-A (312 мг, 431,7 мкмоль, 1 экв.) в DCM (8 мл) при 0 °C добавляли 1-метилимидазол (283,5 мг, 3,45 ммоль, 275, 8 экв.) и CbzCl (294,6 мг, 1,73 ммоль, 245 мкл, 4 экв.). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщ. раствора

NaHCO₃ (5 мл) и затем экстрагировали с использованием DCM (3 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 20 г SepaFlash®, элюент с градиентом 10%~50% EA : PE до 0%~15% DCM/MeOH при 35 мл/мин) с получением **3V-A** (178 мг, 233,9 мкмоль, выход 54%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₄₂H₄₃N₆O₆: 727,32 [M + H]⁺, полученное 727,3.

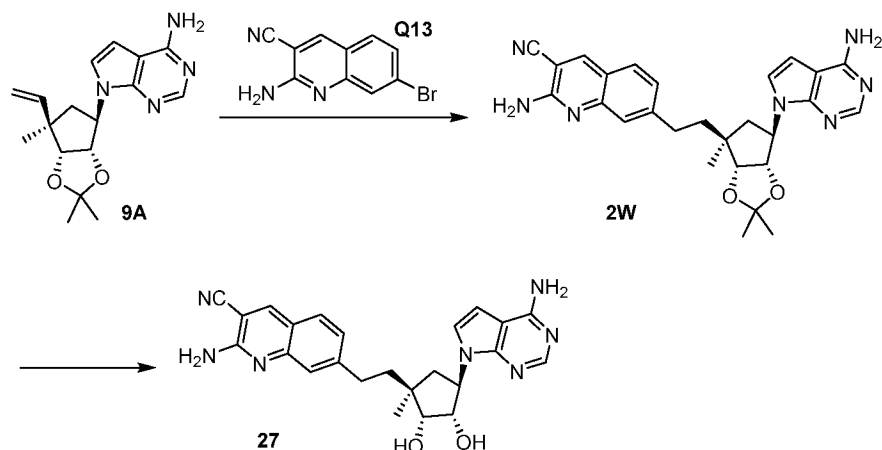
[0291] К раствору **3V-A** (178 мг, 233,88 мкмоль, 1 экв.) в THF (2 мл) добавляли HCl (4 моль/л, 1 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (DCM : MeOH = 20 : 1). После завершения реакцию смесь гасили раствором NH₃•H₂O (1 мл) и экстрагировали с использованием EA (2 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2 x 5 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением **4V-A** (161 мг, неочищенный) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₃₉H₃₉N₆O₆: 687,29 [M + H]⁺, полученное: 687,3.

[0292] К смеси **4V-A** (200 мг, 291,2 мкмоль, 1 экв.), TEA (176,8 мг, 1,75 ммоль, 243 мкл, 6 экв.) и DMAP (3,6 мг, 29,1 мкмоль, 0,1 экв.) в DMF (5 мл) добавляли 2-метилпропаноил 2-метилпропаноат (**4V-a**) (138,2 мг, 873,7 мкмоль, 145 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 3 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (PE : EA = 1 : 1). После завершения реакцию смесь гасили насыщ. раствором NaHCO₃ (5 мл) и экстрагировали с использованием EA (2 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2 x 5 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 12 г SepaFlash®, элюент с градиентом 0~50% EA : PE при 30 мл/мин) с получением **5V-A** (196 мг, 208,6 мкмоль, выход 71%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₄₇H₅₁N₆O₈: 827,37 [M + H]⁺, полученное: 827,6.

[0293] К раствору **5V-A** (213 мг, 257,6 мкмоль, 1 экв.) в EtOH (5 мл) и THF (2 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 10 мас.%). Смесь дегазировали при пониженном давлении и продували H₂ (3х). Затем смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунтов/кв. дюйм) при 25 °C в течение 20 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (DCM : MeOH = 10 : 1). После завершения смесь фильтровали через целитовую подложку для удаления Pd/C. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм *5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 ммоль NH₄HCO₃)–ACN]; В%: 45%–75%, 8,5 мин) с получением **26-A** (73 мг, 130,5 мкмоль, выход 50,7%, чистота 99,9%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₃₁H₃₉N₆O₄: 558,30 [M + H]⁺, полученное: 558,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,07 (с, 1H), 7,89 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,51–7,43 (м, 3H), 7,25 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,60 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 5,70 (дд, J=6,4, 7,9 Гц, 1H), 5,38–5,28 (м, 2H), 2,88–2,74 (м, 2H), 2,67

(спт, $J = 7,0$ Гц, 1H), 2,48–2,36 (м, 1H), 2,25–2,13 (м, 2H), 1,96 (дд, $J = 7,8, 9,3$ Гц, 2H), 1,29 (с, 3H), 1,23 (дд, $J = 7,0, 8,3$ Гц, 6H), 1,02 (д, $J = 6,8$ Гц, 3H), 0,97 (д, $J = 7,0$ Гц, 3H).

ПРИМЕР 23
СОЕДИНЕНИЕ 27

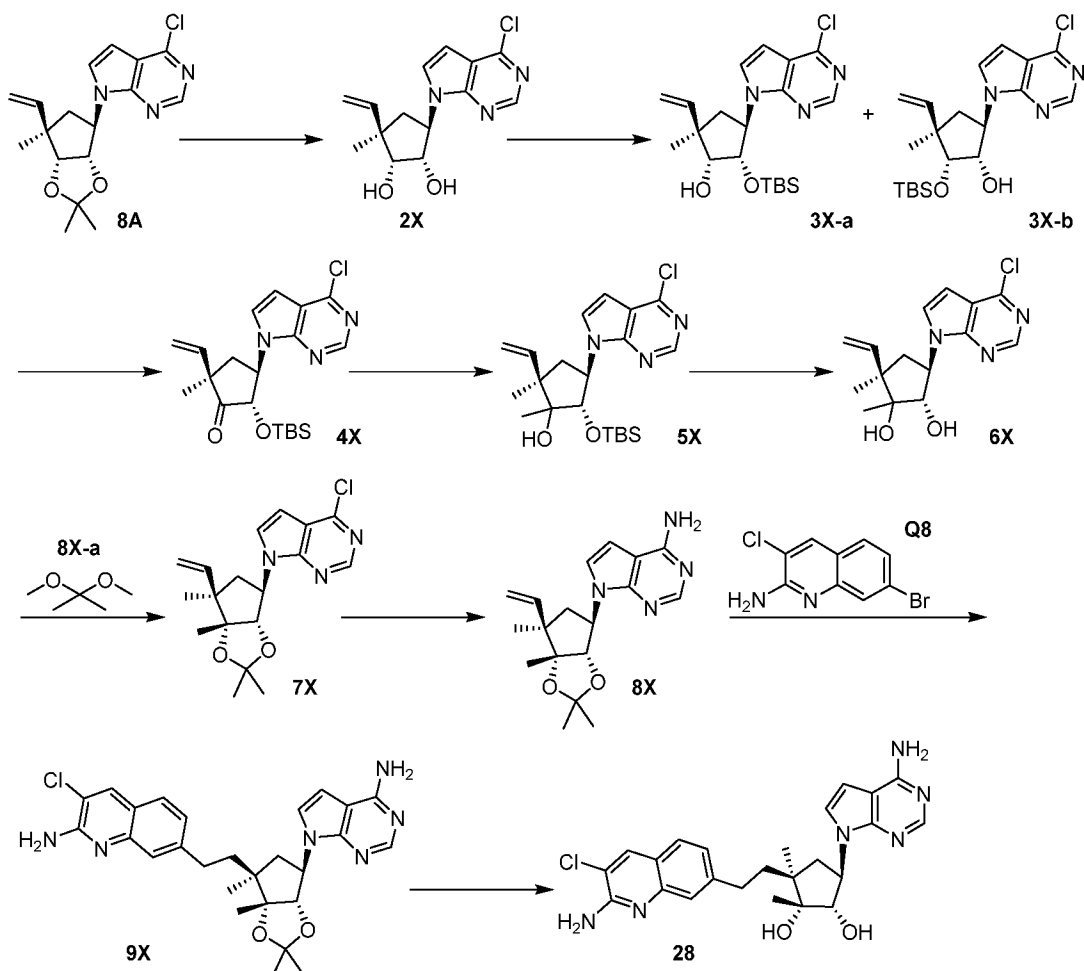


[0294] К смеси 7-[(3aR,4R,6R,6aS)-2,2,4-триметил-4-винил-3a,5,6,6a-тетрагидроциклопента[d][1,3]диоксол-6-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**9A**) (150 мг, 477,1 мкмоль, 1 экв.) в THF (5 мл) добавляли димер 9-BBN (254,0 мг, 1,05 ммоль, 2,2 экв.) при 20 °С. Смесь перемешивали при 50 °С в течение 1,5 ч в атмосфере Ar и затем охлаждали до 20 °С. Добавляли раствор K_3PO_4 (506,4 мг, 2,39 ммоль, 5 экв.) в H_2O (1 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин. К смеси добавляли 2-амино-7-бромхинолин-3-карбонитрил (142,0 мг, 572,6 мкмоль, 1,2 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (34,9 мг, 47,7 мкмоль, 0,1 экв.) при 20 °С и дегазировали смесь несколько раз. Затем смесь перемешивали при 70 °С в течение 16 ч в атмосфере Ar. Ход реакции контролировали посредством ЖХМС. После завершения смесь разделяли между EA (20 мл) и солевым раствором (10 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали с использованием EA (3 x 20 мл). Органические слои объединяли и высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , РЕ : EA : EtOH = от 20 : 20 : 1 до 30 : 70 : 3) с получением **2W** (105 мг, 209,1 мкмоль, выход 43,8%, чистота 96,3%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{27}H_{30}N_7O_2$: 484,25 $[M + H]^+$, полученное: 484,2.

[0295] К раствору **2W** (105 мг, 209,1 мкмоль, выход 43,8%, чистота 96,3%, 1 экв.) в THF (6 мл) добавляли HCl (4 моль/л, 3 мл) и смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (условия HCl, колонка: Phenomenex Gemini-NX 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)–ACN]; В%: 3%–30%) с последующей препаративной ВЭЖХ (в щелочных условиях, колонка: YMC Triart C18 150*25 мм *5 мкм, условия: вода (10 ммоль NH_4HCO_3)–ACN, В%: 24%–54%) с получением соединения **27** (54 мг, 120,8 мкмоль, выход 57,7%, чистота 99,2%) в виде твердого вещества

белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{24}H_{26}N_7O_2$: 444,21 $[M + H]^+$, полученное: 444,3. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,46 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,65 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,18–7,28 (м, 2H), 6,60 (д, $J = 3,4$ Гц, 1H), 4,95–5,06 (м, 1H), 4,53 (т, $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,93 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 2,72–2,95 (м, 2H), 2,03–2,13 (м, 1H), 1,81–2,00 (м, 3H), 1,24 (с, 3H).

ПРИМЕР 24
СОЕДИНЕНИЕ 28



[0296] К раствору **8A** (1 г, 3,00 ммоль, 1 экв.) в THF (10 мл) добавляли HCl (4 моль/л, 5 мл, 6,68 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 ч. Ход реакции контролировали посредством ЖХМС. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, а затем доводили до pH = 7 раствором $NaHCO_3$ перед экстрагированием DCM (2 x 10 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,2R,3R,5R)-5-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-метил-3-винилциклопентан-1,2-диола (**2X**) (790 мг, 2,66 ммоль, выход 88,9%, чистота 99%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{14}H_{17}ClN_3O_2$: 294,09 $[M + H]^+$, полученное: 293,9.

[0297] К раствору **2X** (790 мг, 2,69 ммоль, 1 экв.) в DCM (8 мл) добавляли 2,4,6-триметилпиридин (651,8 мг, 5,38 ммоль, 711 мкл, 2 экв.), AgNO₃ (685,3 мг, 4,03 ммоль, 1,5 экв.) и TBSCl (445,9 мг, 2,96 ммоль, 362 мкл, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 5 ч, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 20 г SepaFlash®, элюент с градиентом 0~17% EA : PE при 35 мл/мин) с получением смеси **3X-a** и **3X-b** (690 мг, 3a : 3b = 2,5 : 1).

[0298] К раствору **3X-a** и **3X-b** (850 мг, 2,08 ммоль, 1 экв.) в DCM (10 мл) добавляли PCC (898,1 мг, 4,17 ммоль, 2 экв.) и молекулярные сита 4A (800 мг). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч. Ход реакции контролировали посредством ЖХМС. После завершения смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 12 г SepaFlash®, элюент с градиентом 0~25% EA : PE при 30 мл/мин), а затем посредством препаративной ВЭЖХ (щелочные условия: колонка: YMC Triart C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 ммоль NH₄HCO₃)–ACN]; В%: 77%–100%, 9,5 мин) с получением (2R,4R,5S)-5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-метил-2-винилциклопентанона (**4X**) (540 мг, 1,32 ммоль, выход 63,2%, чистота 99%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₂₀H₂₉ClN₃O₂Si: 406,16 [M + H]⁺, полученное: 406,3.

[0299] К раствору **4X** (540 мг, 1,33 ммоль, 1 экв.) в THF (6 мл) добавляли бром(метил)магний (3 моль/л, 1,33 мл, 3 экв.) при -78 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 6 ч. Ход реакции контролировали посредством ЖХМС. После завершения реакцию смесь гасили раствором NH₄Cl (5 мл), разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали с использованием DCM (2 x 5 мл). Объединенные органические слои промыли солевым раствором (2 x 5 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (1R,2R,4R,5S)-5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-4-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1,2-диметил-2-винилциклопентанола (**5X**) (480 мг, неочищенный) в виде бесцветного масла.

[0300] К раствору **5X** (480 мг, неочищенное, 1 экв.) в THF (10 мл) добавляли HCl (4 моль/л, 5 мл). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 36 ч. Ход реакции контролировали посредством ЖХМС. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток доводили до pH = 7 с помощью раствора NaHCO₃ и затем экстрагировали с использованием DCM (2 x 10 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (1R,2S,3R,5R)-3-(4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1,5-диметил-5-винилциклопентан-1,2-диола (**6X**) (380 мг, неочищенный) в виде твердого вещества пурпурного цвета.

[0301] К раствору **6X** (380 мг, неочищенный, 1 экв.) и 2,2-диметоксипропана (385,76 мг, 3,70 ммоль, 454 мкл, 3 экв.) в ацетоне (10 мл) добавляли TsOH·H₂O (7,0 мг, 37,0 мкмоль, 0,03 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. Ход реакции контролировали посредством ЖХМС.

После завершения реакцию смесь гасили добавлением раствора NaHCO_3 (10 мл) и экстрагировали с использованием DCM (2 x 10 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 12 г SepaFlash®, элюент с градиентом 0~8% EA : PE при 30 мл/мин) с получением **7X** (280 мг, 780,8 мкмоль, выход 63%, чистота 97%) в виде бесцветного масла. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{O}_2$: 348,14 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное: 348,1.

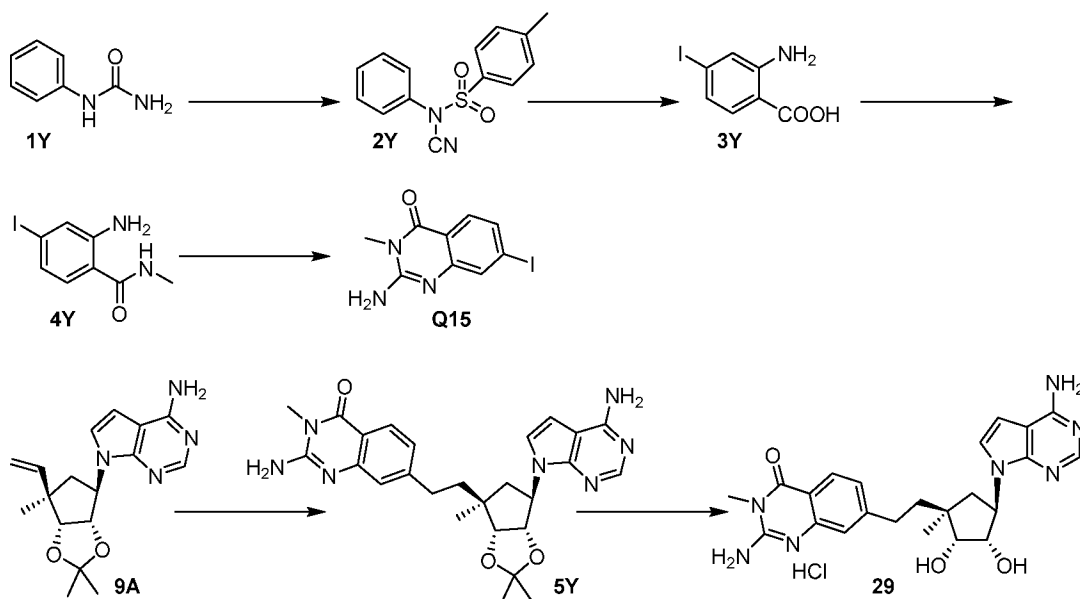
[0302] К смеси $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4,55 г, 32,46 ммоль, 5 мл, 25%, 45,16 экв.) и диоксана (5 мл) добавляли **7X** (250 мг, 718,7 мкмоль, 1 экв.). Смесь нагревали в герметизированной пробирке при 100 °C и перемешивали в течение 48 ч. Ход реакции контролировали посредством ЖХМС. После завершения смесь экстрагировали с использованием DCM (2 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2 x 5 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 12 г SepaFlash®, элюент 0~75% EA/PE при 30 мл/мин) с получением 7-[(3aR,4R,6R,6aS)-2,2,3a,4-тетраметил-4-винил-6,6a-дигидро-5H-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (**8X**) (158 мг, 476,3 мкмоль, выход 66,3%, чистота 99%) в виде бесцветного масла. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2$: 329,19 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное 329,3.

[0303] К раствору **8X** (158 мг, 481,1 мкмоль, 1 экв.) в THF (10 мл) добавляли димер 9-BBN (465,8 мг, 1,92 ммоль, 4 экв.) при 25 °C. Смесь перемешивали при 50 °C в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали до 25 °C и добавляли раствор K_3PO_4 (1,02 г, 4,81 ммоль, 10 экв.) в H_2O (4 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин и затем при 25 °C добавляли 7-бром-3-хлорхинолин-2-амин (161,1 мг, 625,4 мкмоль, 1,3 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (35,2 мг, 48,1 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 70 °C в течение 15 ч. Ход реакции контролировали посредством ЖХМС. После завершения реакцию смесь фильтровали. Фильтрат разбавляли соевым раствором (10 мл) и экстрагировали с использованием DCM (2 x 10 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , PE : EA = от 100 : 1 до 0 : 1, DCM : MeOH = от 50 : 1 до 10 : 1) с получением 7-[2-[(3aR,4S,6R,6aS)-6-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a,4-тетраметил-6,6a-дигидро-5H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]этил]-3-хлорхинолин-2-амин (**9X**) (180 мг, 284,0 мкмоль, выход 59,0%, чистота 80%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{ClN}_6\text{O}_2$: 507,22 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное: 507,2.

[0304] К раствору **9X** (180 мг, 284,01 мкмоль, чистота 80%, 1 экв.) в THF (5 мл) добавляли HCl (4 моль/л, 2,00 мл). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 ч. Ход реакции контролировали посредством ЖХМС. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (в щелочных условиях: колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + 10 ммоль

NH_4HCO_3)– ACN]; В%: 30%–60%, 7 мин) с получением соединения **28** (63 мг, 132,2 мкмоль, выход 46,6%, чистота 98%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClN}_6\text{O}_2$: 467,19 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное: 467,2. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,07 (д, $J = 2,4$ Гц, 2H), 7,58 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,20 (дд, $J = 1,2, 8,3$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J = 3,7$ Гц, 1H), 6,59 (д, $J = 3,4$ Гц, 1H), 4,96 (к, $J = 8,9$ Гц, 1H), 4,48 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 2,87–2,71 (м, 2H), 2,23–2,13 (м, 2H), 2,00 (дт, $J = 4,9, 12,2$ Гц, 1H), 1,79 (дт, $J = 5,6, 12,3$ Гц, 1H), 1,23 (с, 3H), 1,20 (с, 3H).

ПРИМЕР 25 СОЕДИНЕНИЕ 29



[0305] К раствору фенилмочевины **1Y** (1 г, 7,3 ммоль, 1 экв.) в пиридине (5 мл) по каплям добавляли толуолсульфонилхлорид (4,90 г, 25,7 ммоль, 3,71 мл, 3,5 экв.) при 20 °С. После добавления смесь перемешивали при 20 °С в течение 15 мин. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (РЕ : ЕА = 1 : 1). После завершения реакцию смесь гасили добавлением ледяной воды (30 мл) при 20 °С. Образовавшийся при перемешивании осадок фильтровали и промывали водой. Твердое вещество собирали фильтрованием с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали с EtOH (5 мл) при 20 °С в течение 30 мин и затем фильтровали с получением **2Y** (800 мг, 2,9 ммоль, выход 40%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,64 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,33–7,45 (м, 5H), 7,20 (д, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,48 (с, 3H).

[0306] К раствору 2-амино-4-йодбензойной кислоты (**3Y**) (1 г, 3,8 ммоль, 1 экв.), гидрохлорида метанамина (308 мг, 4,6 ммоль, 1,20 экв.) и DIEA (1,47 г, 11,4 ммоль, 1,99 мл, 3 экв.) в DCM (12 мл) добавляли EDCI (729 мг, 3,8 ммоль, 1 экв.) и HOBT (616 мг, 4,7 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 3,5 ч. Ход реакции контролировали посредством ЖХМС. После завершения реакцию смесь гасили добавлением воды (15 мл). Затем смесь разделяли между ЕА (20 мл) и насыщ. раствором Na_2CO_3 (30 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу промывали ЕА

(3 x 20 мл). Органические слои объединяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 20 г SepaFlash®, элюент с градиентом 0~50% EA : PE при 30 мл/мин) с получением 2-амино-4-йод-N-метилбензамида (**4Y**) (1 г, 3,6 ммоль, выход 95%, чистота 100%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{IN}_2\text{O}$: 276,98 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное: 276,9.

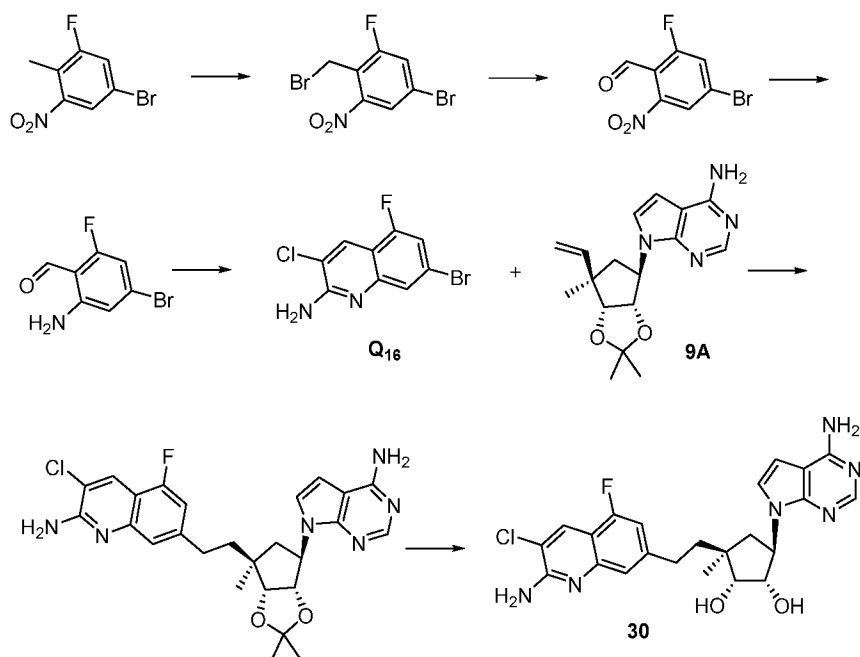
[0307] К раствору **4Y** (300 мг, 1,1 ммоль, 1 экв.) в диоксане (8 мл) добавляли N-циано-4-метил-N-фенилбензолсульфонамид (296 мг, 1,1 ммоль, 1 экв.) и LiHMDS (1 моль/л, 3,3 мл, 3 экв.) при 20 °C. Смесь перемешивали при 100 °C в течение 1 ч. Ход реакции контролировали посредством ЖХМС. После завершения реакцию смесь гасили водой (10 мл). Водную фазу промывали EA (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 20 г SepaFlash®, элюент с градиентом 0~100% EA : PE при 35 мл/мин). Получали **Q15** (225 мг, 729 мкмоль, выход 67%, чистота 98%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_9\text{H}_9\text{IN}_3\text{O}$: 301,97 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное: 301,9.

[0308] Смесь 7-[(3aR,4R,6R,6aS)-2,2,4-триметил-4-винил-3a,5,6,6a-тетрагидроциклопента[d][1,3]диоксол-6-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**9A**) (150 мг, 477 мкмоль, 1 экв.) и димера 9-BBN (289 мг, 1,2 ммоль, 2,5 экв.) в THF (5 мл) перемешивали при 50 °C в течение 2 ч в атмосфере Ar. Смесь охлаждали до 20 °C и затем добавляли раствор K_3PO_4 (506 мг, 2,4 ммоль, 5 экв.) в H_2O (1 мл). Затем смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли соединение **Q15** (172 мг, 573 мкмоль, чистота 98%, 1,2 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (35 мг, 48 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 70 °C в течение 16 ч в атмосфере Ar. Ход реакции контролировали посредством ЖХМС. После завершения смесь разделяли между EA (20 мл) и солевым раствором (10 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали с использованием EA (3 x 20 мл). Отделенные органические слои объединяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , DCM : MeOH = от 20 : 1 до 100 : 7). Получали соединение **5Y** (145 мг, 277 мкмоль, выход 58%, чистота 93%) в виде желтой камеди. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_3$: 490,25 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное: 490,2.

[0309] К раствору **5Y** (145 мг, 277 мкмоль, чистота 93%, 1 экв.) в THF (6 мл) добавляли HCl (4 моль/л, 3 мл). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 ч. Ход реакции контролировали посредством ЖХМС. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (в условиях HCl: колонка: Venusil ASB Phenyl 150*30мм *5 мкм, условия: вода (0,05% HCl)–ACN, В%: 10%–40%) с получением соединения **29** в виде хлористоводородной соли (твердое вещество белого цвета, 110 мг, 207 мкмоль, выход 75%, чистота 98%). ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_3$: 450,22 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное: 450,2. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,25 (с, 1H), 8,09 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 3,7 Гц, 1H), 7,37 (д, J

= 8,1 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 6,92 (д, $J = 3,4$ Гц, 1H), 5,06–5,16 (м, 1H), 4,55 (дд, $J = 7,5, 6,5$ Гц, 1H), 3,95 (д, $J = 6,1$ Гц, 1H), 3,55 (с, 3H), 2,75–2,97 (м, 2H), 1,96–2,13 (м, 2H), 1,79–1,95 (м, 2H), 1,23 (с, 3H).

ПРИМЕР 26
СОЕДИНЕНИЕ 30



[0310] NBS (8,03 г, 45,12 ммоль) и ВРО (1,30 г, 3,76 ммоль, чистота 70%) добавляли к раствору 5-бром-1-фтор-2-метил-3-нитробензола (8,8 г, 37,60 ммоль) в CCl_4 (130 мл) при 80 °С. Смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 ч. Смесь экстрагировали с использованием ЕА (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 100 мл) и высушивали над Na_2SO_4 . Твердые вещества удаляли фильтрованием, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент 0~2% РЕ/ЕА) с получением 5-бром-2-(бромметил)-1-фтор-3-нитробензола (12,4 г, 31,70 ммоль, выход 84%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,02 (с, 1H), 7,58 (дд, $J = 1,7, 8,6$ Гц, 1H), 4,76 (д, $J = 1,5$ Гц, 2H).

[0311] 4-метил-4-оксидоморфолин-4-ий (8,91 г, 76,08 ммоль, 8,0 мл) добавляли к смеси 5-бром-2-(бромметил)-1-фтор-3-нитробензола (12,4 г, 31,7 ммоль) и молекулярных сит 4Å (20 г) в MeCN (130 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 3 ч. Смесь экстрагировали с использованием ЕА (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой, 1моль/л HCl и солевым раствором (2 x 50 мл) и высушивали над Na_2SO_4 . Твердые вещества удаляли фильтрованием, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент 0~7% РЕ/ЕА) с получением 4-бром-2-фтор-6-нитро-бензальдегида (6,49 г, 26,17 ммоль, выход 82%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,24 (с, 1H), 8,02–7,98 (м, 1H), 7,68 (дд, $J = 1,8, 8,6$ Гц, 1H).

[0312] Порошок Fe (14,61 г, 261,69 ммоль) добавляли к раствору 4-бром-2-фтор-6-нитробензальдегида (6,49 г, 26,17 ммоль) в EtOH (30 мл) и AcOH (30 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 3 ч, затем разбавляли EA (100 мл). Реакционную смесь нейтрализовали NaHCO₃ (насыщ., водн., 300 мл). Смесь фильтровали через целитовую подложку. Отделенный органический слой промывали солевым раствором (3 x 100 мл) и высушивали над Na₂SO₄. Твердые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-амино-4-бром-6-фторбензальдегида (5,67 г, неочищенный) в виде твердого вещества светло-зеленого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для C₇H₆BrFNO: 217,95 [M + H]⁺, полученное: 217,8.

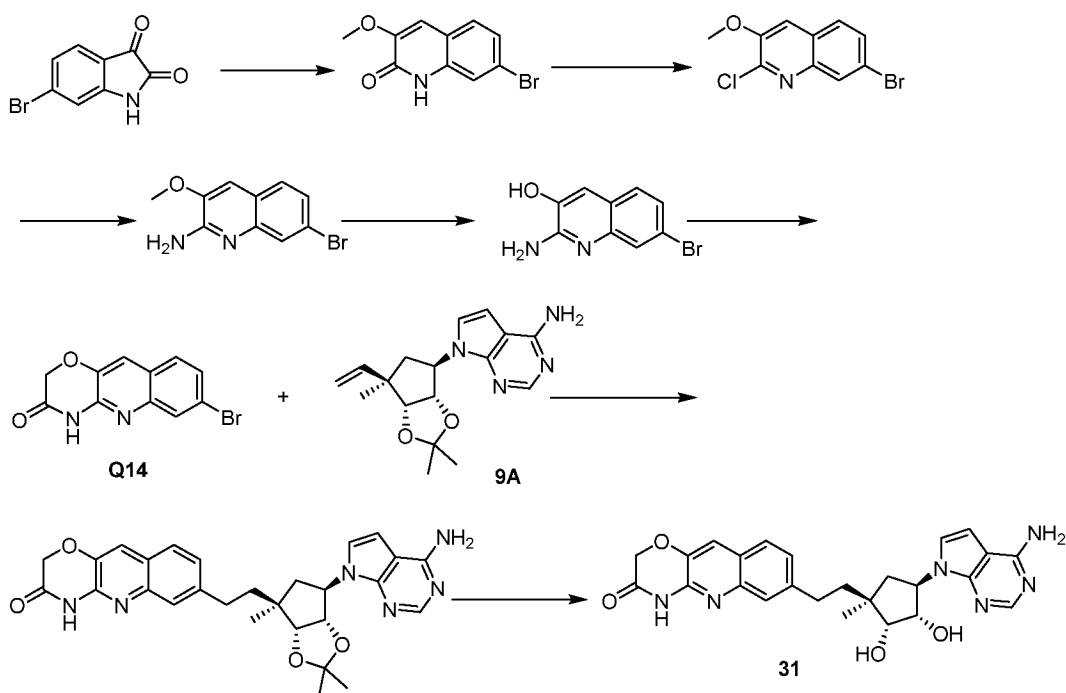
[0313] К раствору 2-амино-4-бром-6-фторбензальдегида (3 г, 13,76 ммоль) и 2,2,2-трихлорацетонитрила (2,19 г, 15,14 ммоль, 1,52 мл) в THF (40 мл) добавляли Fe (7,68 г, 137,60 ммоль). Смесь разбавляли EA (20 мл) и фильтровали с получением фильтрата. Затем смесь экстрагировали с использованием EA (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент 0~12% EA/PE) с получением твердого вещества, которое суспендировали в PE : EA (10 : 1, 20 мл) и перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Твердое вещество собирали фильтрацией и высушивали при пониженном давлении с получением 7-бром-3-хлор-5-фторхинолин-2-амин (**Q16**) (1,9 г, 6,90 ммоль, выход 45%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для C₉H₆BrClFN₂: 276,93 [M + H]⁺, полученное: 276,7.

[0314] Смесь 7-[(3aR,4R,6R,6aS)-2,2,4-триметил-4-винил-3a,5,6,6a-тетрагидроциклопента[d][1,3]диоксол-6-ил]пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (**9A**) (150 мг, 0,477 ммоль) и димера 9-BBN (288,68 мг, 1,19 ммоль) в THF (5 мл) перемешивали при 50 °С в течение 2 ч в атмосфере Ar и затем охлаждали до комн. темп. Добавляли раствор K₃PO₄ (506,39 мг, 2,39 ммоль) в H₂O (0,5 мл). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Добавляли соединение **Q16** (197,18 мг, 715,69 мкмоль) и Pd(dppf)Cl₂ (34,91 мг, 47,71 мкмоль). Смесь перемешивали при 70 °С в течение 12 ч в атмосфере Ar. Смесь разбавляли EA (2 мл) и экстрагировали с использованием EA (2 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 5 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от PE : EA = от 50 : 1 до 1 : 2 до DCM : MeOH= от 100 : 1 до 20 : 1) с получением 7-(2-((3aR,4S,6R,6aS)-6-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,4-триметилтетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)этил)-3-хлор-5-фторхинолин-2-амин (193 мг, 339,9 мкмоль, 71%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для C₂₆H₂₉ClFN₆O₂: 511,19 [M + H]⁺, полученное: 511,3.

[0315] К раствору 7-(2-((3aR,4S,6R,6aS)-6-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,4-триметилтетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)этил)-3-хлор-5-фторхинолин-2-амин (193 мг, 0,340 ммоль) в THF (4 мл) добавляли HCl (4 моль/л, 2 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Твердое вещество добавляли к MeCN : H₂O (10 : 1, 3 x 10 мл) и перемешивали при 60 °С в течение 1 ч. Смесь фильтровали и собранное твердое вещество высушивали при пониженном давлении с получением (1S,2R,3S,5R)-3-(2-

(2-амино-3-хлор-5-фторхиолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-3-метилциклопентан-1,2-диола (**30**) в виде хлористоводородной соли (твердое вещество белого цвета, 140 мг, 0,253 ммоль, 74%). ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{23}H_{25}ClFN_6O_2$: 471,16 $[M + H]^+$, полученное: 471,2. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,68 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,59 (д, $J = 3,7$ Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,28 (д, $J = 10,9$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J = 3,5$ Гц, 1H), 5,16–5,07 (м, 1H), 4,55 (дд, $J = 6,4, 7,5$ Гц, 1H), 3,95 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 3,02–2,80 (м, 2H), 2,13–1,97 (м, 2H), 1,96–1,82 (м, 2H), 1,24 (с, 3H).

ПРИМЕР 27
СОЕДИНЕНИЕ 31



[0316] К раствору 6-бromoиндолин-2,3-диона (5 г, 22,1 ммоль) в EtOH (30 мл) добавляли диазометил(триметил)силан (5,1 г, 44,2 ммоль), а затем TEA (4,5 г, 44,2 ммоль, 6,2 мл). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 18 ч. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали EtOH (30 мл) с получением 7-бром-3-метокси-1H-хинолин-2-она (3,1 г, 11,5 ммоль, выход 52%, чистота 94%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{10}H_9BrNO_2$: 253,97 $[M + H]^+$, полученное: 253,9.

[0317] К раствору 7-бром-3-метокси-1H-хинолин-2-она (1 г, 3,9 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли $SOCl_2$ (37,5 г, 314,9 ммоль, 22,8 мл) и DMF (28,8 мг, 0,394 ммоль, 0,030 мл) при 20 °С в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 7-бром-2-хлор-3-метокси-хинолина (1,05 г, 3,8 ммоль, 96%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{10}H_8BrClNO$: 273,94 $[M + H]^+$, полученное: 273,8.

[0318] Раствор 7-бром-2-хлор-3-метоксихинолина (1,05 г, 3,8 ммоль) в диоксане (20 мл) и $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (20 мл, 25 мас.%) перемешивали при 110 °C в течение 18 ч в герметизированной пробирке объемом 100 мл. Реакционную смесь разделяли между соевым раствором (30 мл) и ЕА (30 мл). Органическую фазу отделяли, промывали ЕА (3 x 30 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент ЕА/РЕ). Получали 7-бром-3-метоксихинолин-2-амин (590 мг, 2,1 ммоль, выход 54%, чистота 89%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrN}_2\text{O}$: 252,99 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное: 253,0.

[0319] К раствору 7-бром-3-метоксихинолин-2-амина (590 мг, 2,1 ммоль, чистота 89%) в DCM (5 мл) добавляли BBr_3 (1,57 г, 6,3 ммоль, 0,602 мл). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 ч. Смесь разбавляли DCM (30 мл) и затем гасили путем добавления MeOH при 0 °C. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением гидробромида 2-амино-7-бромхинолин-3-ола (785 мг, неочищенный) в виде твердого вещества коричневого цвета, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrN}_2\text{O}$: 238,97 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное: 240,9.

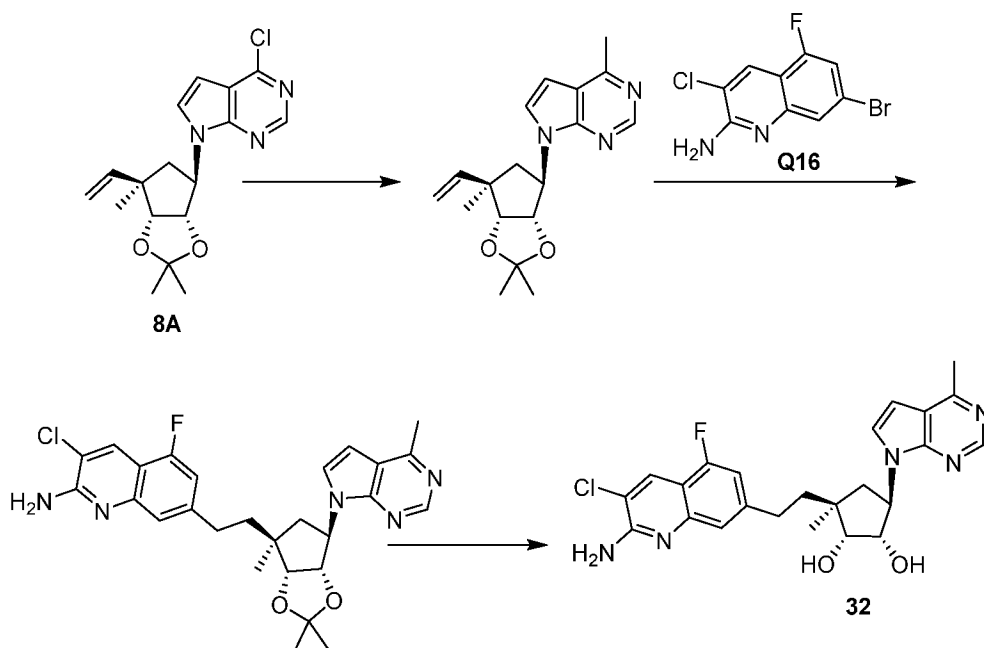
[0320] К раствору гидробромида 2-амино-7-бромхинолин-3-ола (685 мг, 2,1 ммоль) в THF (34 мл) добавляли TEA (630,2 мг, 6,2 ммоль, 0,867 мл) и 2-хлорацетилхлорид (304,8 мг, 2,7 ммоль, 0,215 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 ч, затем добавляли K_2CO_3 (573,8 мг, 4,2 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением H_2O (20 мл) при 20 °C и затем экстрагировали с использованием ЕА (3 x 40 мл). Объединенные органические слои промывали NaCl (водн., 30 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирали с ЕА (50 мл) при 20 °C в течение 30 мин. Твердое вещество отфильтровывали и осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении с получением 7-бром-2H-[1,4]оксазино[3,2-*b*]хинолин-3(4H)-она (**Q14**) (426 мг, 1,5 ммоль, 72%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BrN}_2\text{O}_2$: 278,97 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное: 280,9.

[0321] Смесь 7-[(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-2,2,4-триметил-4-винил-3a,5,6,6a-тетрагидроциклопента[d][1,3]диоксол-6-ил]пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амина (**9A**) (150 мг, 472 мкмоль) и димера 9-BBN (285,8 мг, 1,2 ммоль) в THF (5 мл) перемешивали при 50 °C в течение 1,5 ч в атмосфере Ar и затем охлаждали до 20 °C. Добавляли K_3PO_4 (501,3 мг, 2,4 ммоль) в воде (1 мл). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 0,5 ч. Добавляли соединение **Q14** (173,3 мг, 614 мкмоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (34,6 мг, 0,047 ммоль). Смесь перемешивали при 70 °C в течение 12 ч в атмосфере Ar. Смесь разделяли между ЕА (20 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали с использованием ЕА (3 x 30 мл). Органические фазы объединяли и промывали соевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH = от 100/1 до 100/3) с получением 7-(2-((3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-6-(4-амино-7H-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-2,2,4-триметилтетрагидро-4H-

циклопента[*d*][1,3]диоксол-4-ил)этил)-2*H*-[1,4]оксазино[3,2-*b*]хинолин-3(4*H*)-она (144 мг, 277 мкмоль, 58%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₂₈H₃₁N₆O₄: 515,23 [M + H]⁺, полученное: 515,2.

[0322] К раствору 7-(2-((3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-(4-амино-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-2,2,4-триметилтетрагидро-4*H*-циклопента[*d*][1,3]диоксол-4-ил)этил)-2*H*-[1,4]оксазино[3,2-*b*]хинолин-3(4*H*)-она (144 мг, 0,277 ммоль) в THF (6 мл) добавляли HCl (4 моль/л, 3 мл). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с водой/MeCN (10/1) при 20 °С в течение 1 ч и затем фильтровали с получением 7-(2-((1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-(4-амино-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-2,3-дигидрокси-1-метилциклопентил)этил)-2*H*-[1,4]оксазино[3,2-*b*]хинолин-3(4*H*)-она в виде хлористоводородной соли (**31**) (твердое вещество белого цвета, 117 мг, 0,209 ммоль, 76%). ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₂₅H₂₇N₆O₄: 475,20 [M + H]⁺, полученное: 475,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,25 (с, 1H), 7,66–7,76 (м, 3H), 7,55 (д, *J* = 3,4 Гц, 1H), 7,39 (уш. д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,91 (д, *J* = 3,7 Гц, 1H), 5,11 (к, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,58 (т, *J* = 7,0 Гц, 1H), 3,95 (д, *J* = 5,9 Гц, 1H), 2,75–2,97 (м, 2H), 1,99–2,13 (м, 2H), 1,91 (дт, *J* = 11,2, 5,5 Гц, 2H), 1,25 (с, 3H).

ПРИМЕР 28
СОЕДИНЕНИЕ 32



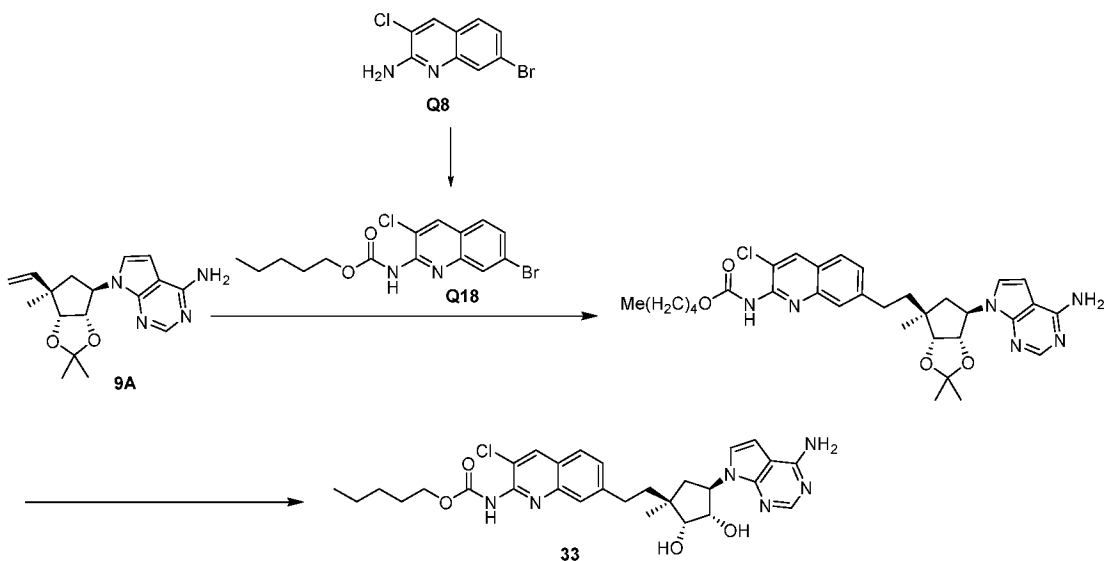
[0323] К раствору 4-хлор-7-((3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-2,2,6-триметил-6-винилтетрагидро-4*H*-циклопента[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (300 мг, 0,899 ммоль) в диоксане (5 мл) и H₂O (1 мл) добавляли 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (676,92 мг, 2,70 ммоль, 0,754 мл, 50 мас.%), Pd(dppf)Cl₂ (65,76 мг, 0,090 ммоль) и K₃PO₄ (953,83 мг, 4,49 ммоль). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 12 ч. Остаток разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали с использованием ЕА (2 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл) и высушивали над Na₂SO₄.

Твердые вещества удаляли фильтрованием, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент 0~25% ЕА/РЕ) с получением 4-метил-7-((3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-2,2,6-триметил-6-винилтетрагидро-4*H*-циклопента[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (189 мг, 597,05 мкмоль, 66%) в виде бесцветного масла. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₁₈H₂₄N₃O₂: 314,18 [M + H]⁺, полученное: 314,1.

[0324] Смесь 4-метил-7-((3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-2,2,6-триметил-6-винилтетрагидро-4*H*-циклопента[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (189 мг, 0,597 ммоль) и димера 9-BBN (361,24 мг, 1,49 ммоль) в THF (5 мл) перемешивали при 50 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂. Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем добавляли раствор K₃PO₄ (633,66 мг, 2,99 ммоль) в H₂O (0,5 мл). После перемешивания при комн. темп. в течение 0,5 ч добавляли 7-бром-3-хлор-5-фторхинолин-2-амин (246,73 мг, 0,896 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (43,69 мг, 0,060 ммоль). Смесь перемешивали при 70 °С в атмосфере N₂ в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с использованием ЕА (2 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ : ЕА = от 3 : 1 до 1 : 1, затем DCM : MeOH = от 100 : 1 до 20 : 1) с последующей очисткой посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX 150 x 30 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O + 10 ммоль NH₄HCO₃)–ACN]; В%: 53%–83%, 8 мин) с получением 3-хлор-5-фтор-7-(2-((3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-2,2,4-триметил-6-(4-метил-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4*H*-циклопента[*d*][1,3]диоксол-4-ил)этил)хинолин-2-амин (152 мг, 291,78 мкмоль, 49%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₂₇H₃₀ClFN₅O₂: 510,20 [M + H]⁺, полученное: 510,3.

[0325] К раствору 3-хлор-5-фтор-7-(2-((3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-2,2,4-триметил-6-(4-метил-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)тетрагидро-4*H*-циклопента[*d*][1,3]диоксол-4-ил)этил)хинолин-2-амин (152 мг, 291,78 мкмоль) в THF (4 мл) добавляли HCl (4 моль/л, 2 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 7 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали MeCN : H₂O (10 : 1, 10 мл) с получением (1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-3-метил-5-(4-метил-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)циклопентан-1,2-диола (**32**) в виде хлористоводородной соли (твердое вещество белого цвета, 113 мг, 206,93 мкмоль, 71%). ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₂₄H₂₆ClFN₅O₂: 470,17 [M + H]⁺, полученное: 470,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,97 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,06 (д, *J* = 4,0 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,24 (д, *J* = 10,3 Гц, 1H), 7,17 (д, *J* = 3,8 Гц, 1H), 5,32–5,24 (м, 1H), 4,62 (дд, *J* = 6,3, 7,8 Гц, 1H), 3,98 (д, *J* = 6,3 Гц, 1H), 2,98 (с, 3H), 2,97–2,82 (м, 2H), 2,16–2,04 (м, 2H), 1,98–1,86 (м, 2H), 1,26 (с, 3H).

ПРИМЕР 29
СОЕДИНЕНИЕ 33

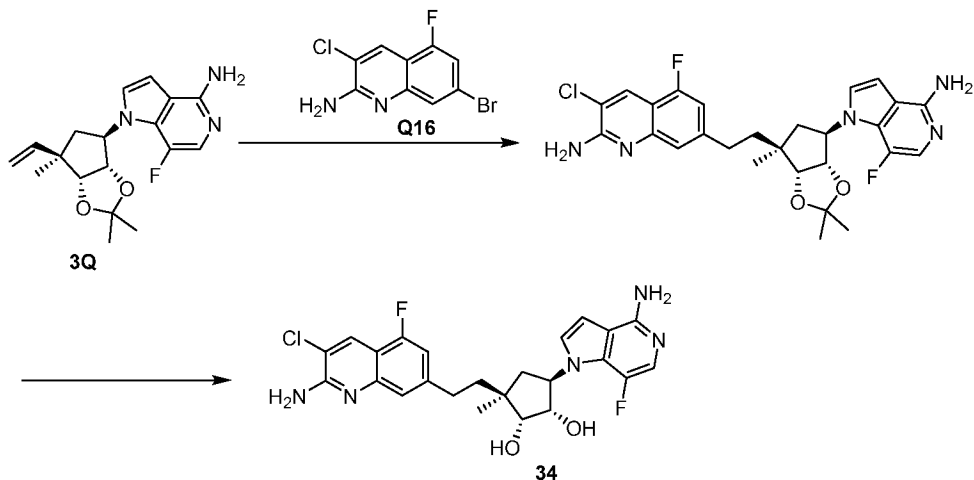


[0326] К раствору 7-бром-3-хлорхинолин-2-амин (**Q8**) (150 мг, 0,583 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли *N*-метилимидазол (286,95 мг, 3,49 ммоль, 0,279 мл) и пентил хлорформиат (263,2 мг, 1,75 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 12 ч. Смесь разделяли между EA (5 мл) и водой (5 мл). Органическую фазу отделяли, и водную фазу экстрагировали с использованием EA (5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (5 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент 5%–9% PE/EA) с получением пентил(7-бром-3-хлорхинолин-2-ил)карбамата (**Q18**) (75 мг, 0,200 ммоль, выход 34%, чистота 99,1%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₁₅H₁₇BrClN₂O₂: 373,01 [M + H]⁺, полученное 372,9.

[0327] Смесь 7-((3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-2,2,6-триметил-6-винилтетрагидро-4*H*-циклопента[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амин (**9A**) (170 мг, 540,74 мкмоль) и димера 9-BBN (327,18 мг, 1,35 ммоль) в THF (5 мл) перемешивали при 50 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂ и затем охлаждали до 20 °С. Добавляли раствор K₃PO₄ (573,9 мг, 2,70 ммоль) в воде (0,5 мл). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 0,5 ч. Добавляли соединение **Q18** (241,2 мг, 0,649 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (39,57 мг, 54,07 мкмоль). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 ч в атмосфере Ar. Смесь разделяли между EA (5 мл) и водой (5 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу промывали EA (5 мл). Органические слои объединяли и промывали солевым раствором (5 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, PE : EA = 2 : 1, затем DCM : MeOH = от 100 : 1 до 30 : 1) с получением пентил(7-(2-((3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-6-(4-амино-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-2,2,4-триметилтетрагидро-4*H*-циклопента[*d*][1,3]диоксол-4-ил)этил)-3-хлорхинолин-2-ил)карбамата (235 мг, 0,327 ммоль, 60%, чистота 84%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₃₂H₄₀ClN₆O₄: 607,27 [M + H]⁺, полученное: 607,5.

[0328] К раствору пентил(7-(2-((3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-6-(4-амино-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-2,2,4-триметилтетрагидро-4*H*-циклопента[*d*][1,3]диоксол-4-ил)этил)-3-хлорхинолин-2-ил)карбамата (185 мг, 257,17 мкмоль) в THF (4 мл) добавляли HCl (4 моль/л, 2 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini-NX 80 x 40 мм x 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃ в H₂O + 10 ммоль NH₄HCO₃)–ACN]; В%: 39%–69%, 8 мин) с получением пентил (7-(2-((1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-(4-амино 7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-2,3-дигидрокси-1-метилциклопентил)этил)-3-хлорхинолин-2-ил)карбамата (**33**) (76 мг, 0,133 ммоль, 52%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₂₉H₃₆ClN₆O₄: 567,24 [M + H]⁺, полученное: 567,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,38 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,78 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,49 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 7,24 (д, *J* = 3,8 Гц, 1H), 6,60 (д, *J* = 3,5 Гц, 1H), 5,07–4,97 (м, 1H), 4,53 (т, *J* = 6,9 Гц, 1H), 4,23 (т, *J* = 6,7 Гц, 2H), 3,95 (д, *J* = 6,3 Гц, 1H), 3,00–2,80 (м, 2H), 2,13–2,05 (м, 1H), 2,00–1,84 (м, 3H), 1,74 (квин, *J* = 6,9 Гц, 2H), 1,48–1,34 (м, 4H), 1,26 (с, 3H), 0,98–0,91 (м, 3H).

ПРИМЕР 30
СОЕДИНЕНИЕ 34

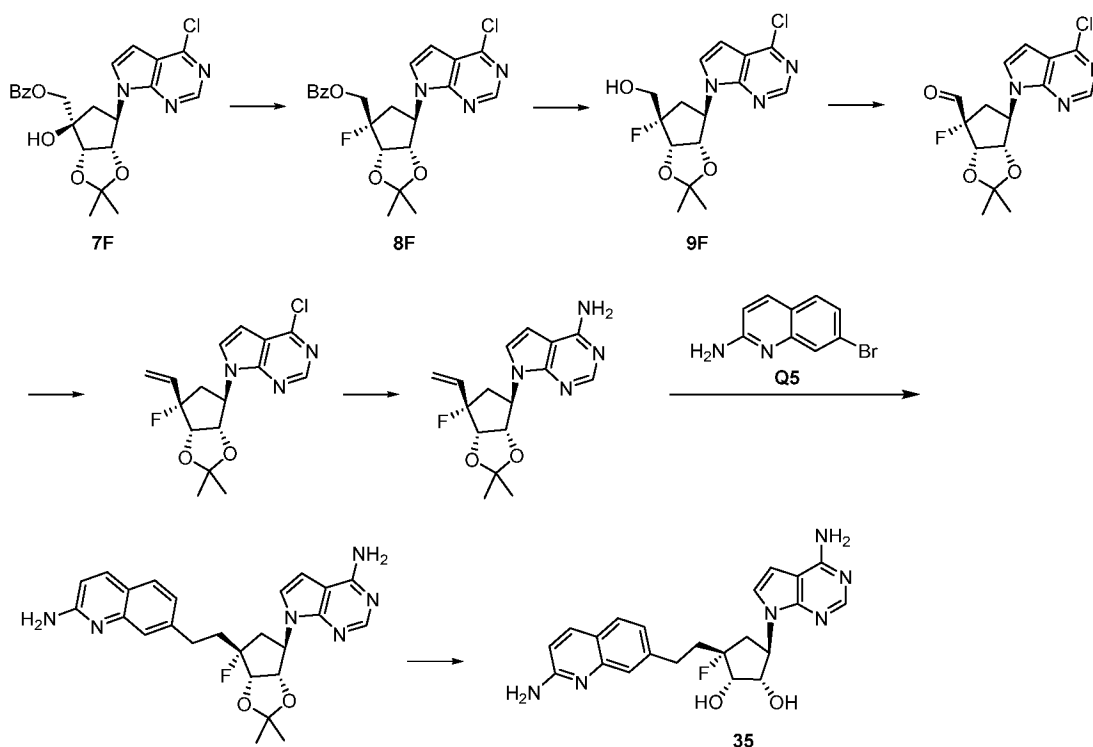


[0329] Смесь 1-[(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-2,2,4-триметил-4-винил-3a,5,6,6a-тетрагидроциклопента[*d*][1,3]диоксол-6-ил]-7-фторпирроло[3,2-*c*]пиридин-4-амина (**3Q**) (140 мг, 0,422 ммоль) и димера 9-BBN (255,6 мг, 1,06 ммоль) в THF (5 мл) перемешивали при 50 °C в течение 1,5 ч в атмосфере Ar и затем охлаждали до 20 °C. Добавляли раствор K₃PO₄ (448,4 мг, 2,11 ммоль) в H₂O (1 мл). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 0,5 ч. Добавляли 7-бром-3-хлор-5-фторхинолин-2-амин (168,1 мг, 0,549 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (30,9 мг, 0,042 ммоль). Смесь перемешивали при 70 °C в течение 12 ч в атмосфере Ar. Смесь разделяли между EA (10 мл) и водой (10 мл). Органическую фазу отделяли, водную фазу промывали EA (3 x 10 мл). Органические слои объединяли и промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE : EA = 1 : 1, затем DCM : MeOH = 20 : 1) с получением 7-[2-[(3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-6-(4-амино-7-фторпирроло[3,2-*c*]пиридин-1-ил)-2,2,4-триметил-

3а,5,6,6а-тетрагидроциклопента[*d*][1,3]диоксол-4-ил]этил]-3-хлор-5-фторхинолин-2-амин (174 мг, 264,68 мкмоль, выход 63%, чистота 80%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₂₇H₂₉ClF₂N₅O₂: 528,19 [M + H]⁺, полученное: 528,2.

[0330] К раствору 7-[2-[(3а*R*,4*S*,6*R*,6а*S*)-6-(4-амино-7-фторпирроло[3,2-*c*]пиридин-1-ил)-2,2,4-триметил-3а,5,6,6а-тетрагидроциклопента[*d*][1,3]диоксол-4-ил]этил]-3-хлор-5-фторхинолин-2-амин (174 мг, 0,265 ммоль, чистота 80%) в THF (4 мл) добавляли HCl (4 моль/л, 2 мл). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (условия HCl, колонка: Venusil ASB Phenyl 150 x 30 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)–ACN]; В%: 17%–47%, 9 мин) с получением (1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-[2-(2-амино-3-хлор-5-фтор-7-хинолил)этил]-5-(4-амино-7-фторпирроло[3,2-*c*]пиридин-1-ил)-3-метилциклопентан-1,2-диола (**34**) в виде хлористоводородной соли (твердое вещество грязно-белого цвета, 88 мг, 0,157 ммоль, 59%). ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₂₄H₂₅ClF₂N₅O₂: 488,16 [M + H]⁺, полученное: 488,4. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,68 (с, 1H), 7,74 (д, *J* = 3,5 Гц, 1H), 7,60 (д, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,29 (д, *J* = 9,7 Гц, 1H), 7,13 (дд, *J* = 3,1, 2,0 Гц, 1H), 5,09–5,20 (м, 1H), 4,40–4,46 (м, 1H), 3,92 (д, *J* = 6,4 Гц, 1H), 2,82–2,99 (м, 2H), 2,16 (дд, *J* = 12,9, 8,3 Гц, 1H), 1,79–1,95 (м, 3H), 1,23 (с, 3H).

ПРИМЕР 31 СОЕДИНЕНИЕ 35



[0331] DAST (6,54 г, 40,55 ммоль, 5,4 мл) по каплям добавляли к раствору [(3а*S*,4*R*,6*R*,6а*S*)-6-(4-хлорпирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-4-гидрокси-2,2-диметил-3а,5,6,6а-

тетрагидроциклопента[*d*][1,3]диоксол-4-ил]метилбензоата (4,5 г, 10,14 ммоль) в DCM (50 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, а затем реакционную смесь гасили NaHCO₃ (насыщ. водн., 100 мл). Смесь экстрагировали с использованием DCM (2 x 50 мл). Отделенные органические слои объединяли и промывали соевым раствором (20 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. Твердые вещества удаляли фильтрованием, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на силикагелевой колонке (PE/EA = 8/1) с получением ((3*aS*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-(4-хлор-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-4-фтор-2,2-диметилтетрагидро-4*H*-циклопента[*d*][1,3]диоксол-4-ил)метилбензоата (880 мг, чистота 60%) в виде белой пены. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₂₂H₂₂ClFN₃O₄: 446,12 [M + H]⁺, полученное: 446,2.

[0332] K₂CO₃ (53,5 мг, 386,8 мкмоль) добавляли к раствору ((3*aS*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-(4-хлор-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-4-фтор-2,2-диметилтетрагидро-4*H*-циклопента[*d*][1,3]диоксол-4-ил)метилбензоата (880 мг, чистота 60%) в MeOH (15 мл) при 25 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч, а затем реакционную смесь гасили AcOH (60 мг) и разбавляли соевым раствором (10 мл). Смесь экстрагировали с использованием EA (2 x 50 мл). Отделенные органические слои объединяли и высушивали над безводным Na₂SO₄. Твердые вещества удаляли фильтрованием, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (PE : EA : EtOH = 30 : 10 : 1) с получением ((3*aS*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-(4-хлор-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-4-фтор-2,2-диметилтетрагидро-4*H*-циклопента[*d*][1,3]диоксол-4-ил)метанола (570 мг, чистота 60%) в виде белой пены. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₁₅H₁₈ClFN₃O₃: 342,09 [M + H]⁺, полученное: 342,1.

[0333] К раствору ((3*aS*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-(4-хлор-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-4-фтор-2,2-диметилтетрагидро-4*H*-циклопента[*d*][1,3]диоксол-4-ил)метанола (200 мг, чистота 60%) в MeCN (5 мл) добавляли IBX (186,8 мг, 667,1 мкмоль). Смесь перемешивали при 70 °С в течение 6 ч. Смесь охлаждали до комн. темп. и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением (3*aS*,4*R*,6*R*,6*aS*)-6-(4-хлор-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-4-фтор-2,2-диметилтетрагидро-4*H*-циклопента[*d*][1,3]диоксол-4-карбальдегида (210 мг, чистота 46%) в виде белой пены, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₁₅H₁₈ClFN₃O₄: 358,09 [M + H]⁺, полученное: 358,2.

[0334] Раствор *t*-BuOK (123,1 мг, 1,10 ммоль) в THF (2 мл) по каплям добавляли к смеси бромид метил(трифенил)фосфония (420,0 мг, 1,18 ммоль) в толуоле (6 мл) при 25 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. По каплям добавляли (3*aS*,4*R*,6*R*,6*aS*)-6-(4-хлор-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-4-фтор-2,2-диметилтетрагидро-4*H*-циклопента[*d*][1,3]диоксол-4-карбальдегид (170 мг, чистота 46%) в толуоле (2 мл) при 0 °С. После добавления смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. Добавляли NH₄Cl (водн., 5 мл) для гашения реакции. Смесь экстрагировали с использованием EA (2 x 20 мл). Отделенные органические слои объединяли, промывали соевым раствором (30 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. Твердые вещества удаляли фильтрованием, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на

силикагеле (PE : EA = от 100 : 0 до 85 : 15) с получением 4-хлор-7-((3*aS*,4*R*,6*S*,6*aS*)-6-фтор-2,2-диметил-6-винилтетрагидро-4*H*-циклопента[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (51 мг, 0,147 ммоль) в виде бесцветной камеди. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₁₆H₁₈ClFN₃O₂: 338,10 [M + H]⁺, полученное: 338,1.

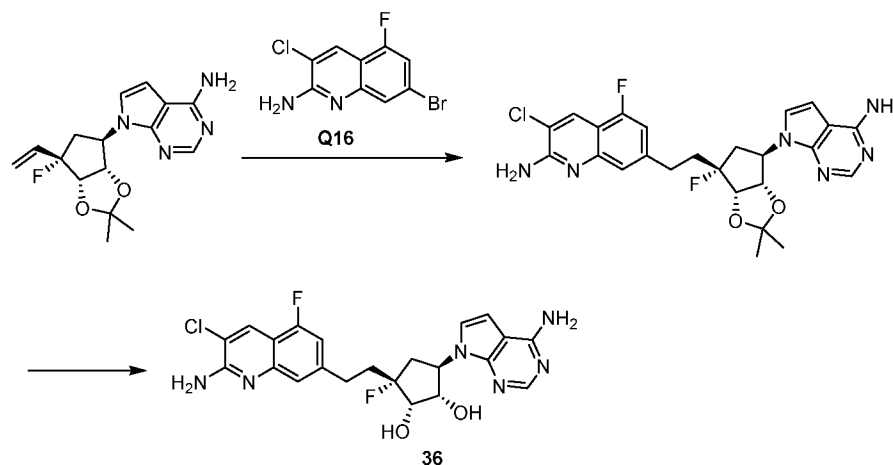
[0335] Смесь 4-хлор-7-((3*aS*,4*R*,6*S*,6*aS*)-6-фтор-2,2-диметил-6-винилтетрагидро-4*H*-циклопента[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (100 мг, 0,296 ммоль) и NH₄OH (6,7 мл, водн., 25 мас.%) в диоксане (10 мл) герметизировали в пробирке и перемешивали при 100 °C в течение 36 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли солевым раствором (10 мл) и затем экстрагировали с использованием EA (2 x 20 мл). Отделенные органические слои объединяли и высушивали над безводным Na₂SO₄. Твердые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (PE : EA = 3 : 1, 160 мл, затем DCM : MeOH = 20 : 1, 300 мл) с получением 7-((3*aS*,4*R*,6*S*,6*aS*)-6-фтор-2,2-диметил-6-винилтетрагидро-4*H*-циклопента[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амина (68 мг, 0,207 ммоль, 70%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₁₆H₂₀FN₄O₂: 319,15 [M + H]⁺, полученное 319,3.

[0336] К смеси 7-((3*aS*,4*R*,6*S*,6*aS*)-6-фтор-2,2-диметил-6-винилтетрагидро-4*H*-циклопента[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амина (62 мг, 195 мкмоль) в THF (3 мл) добавляли димер 9-BBN (122,7 мг, 0,507 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °C в течение 1 ч и охлаждали до 20 °C. Добавляли раствор K₃PO₄ (206,7 мг, 0,974 ммоль) в H₂O (0,3 мл). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 0,5 ч и затем добавляли 7-бромхинолин-2-амин (**Q5**) (60,8 мг, 273 мкмоль) и Pd(dppf)Cl₂ (14,2 мг, 0,019 ммоль). Смесь перемешивали при 65 °C в течение 19 ч. Смесь разбавляли солевым раствором (20 мл) и экстрагировали с использованием EA (6 x 30 мл). Отделенные органические слои объединяли и высушивали над безводным Na₂SO₄. Твердые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонок: C18; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O)–ACN]; B%: 5%–60%, 15 мин) с получением 7-(2-((3*aS*,4*R*,6*R*,6*aS*)-6-(4-амино-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-4-фтор-2,2-диметилтетрагидро-4*H*-циклопента[*d*][1,3]диоксол-4-ил)этил)хинолин-2-амина (35 мг, 0,053 ммоль, выход 27%, чистота 70%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₂₅H₂₈FN₆O₂: 463,22 [M + H]⁺, полученное 463,4.

[0337] К раствору 7-(2-((3*aS*,4*R*,6*R*,6*aS*)-6-(4-амино-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-4-фтор-2,2-диметилтетрагидро-4*H*-циклопента[*d*][1,3]диоксол-4-ил)этил)хинолин-2-амина (32,2 мг, чистота 69,5%, 48,39 мкмоль) в THF (4,6 мл) добавляли HCl (4 моль/л, 2,30 мл) при 25 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini-NX 150 x 30 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)–ACN]; B%: 3%–30%, 7 мин) с получением (1*S*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-(4-амино-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-3-(2-(2-аминохинолин-7-ил)этил)-3-фторциклопентан-1,2-диола (**35**) в виде хлористоводородной соли (твердое вещество светло-желтого цвета, 14 мг, 0,028 ммоль, 58%).

ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{22}H_{24}FN_6O_2$: 423,19 $[M + H]^+$, полученное 423,2. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,31 (д, $J = 9,3$ Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,83 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J = 3,7$ Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,47 (дд, $J = 1,4, 8,2$ Гц, 1H), 7,01 (д, $J = 9,3$ Гц, 1H), 6,93 (д, $J = 3,7$ Гц, 1H), 5,20 (ддд, $J = 6,1, 8,6, 11,0$ Гц, 1H), 4,47 (т, $J = 6,6$ Гц, 1H), 4,29–4,17 (м, 1H), 3,17–2,95 (м, 2H), 2,67–2,52 (м, 1H), 2,46–2,10 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ : 169,91.

ПРИМЕР 32
СОЕДИНЕНИЕ 36

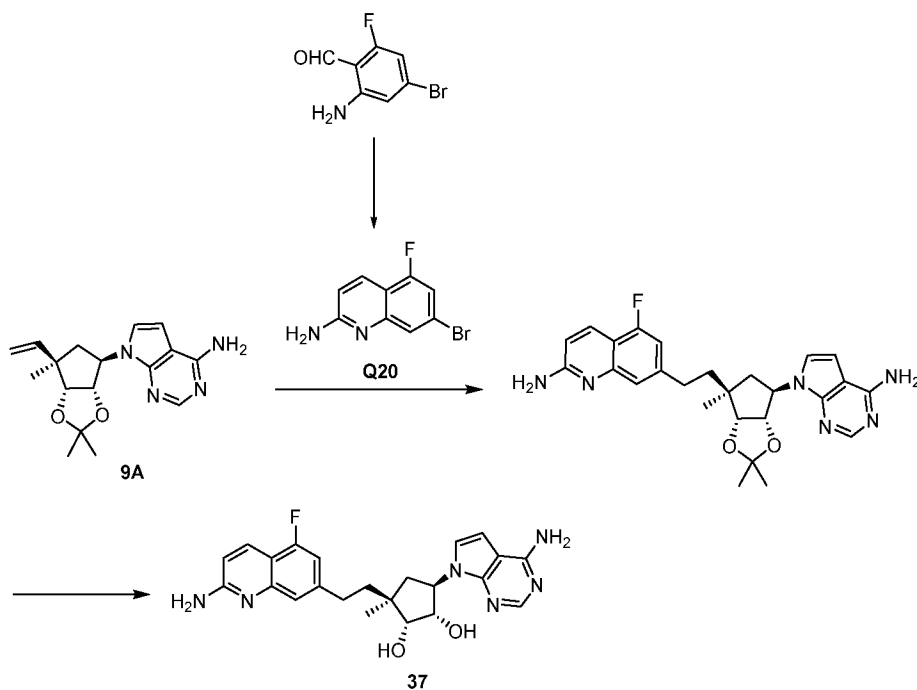


[0338] Смесь 7-((3a*S*,4*R*,6*S*,6a*S*)-6-фтор-2,2-диметил-6-винилтетрагидро-4*H*-циклопента[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амина (100 мг, 0,307 ммоль) и димера 9-BBN (185,8 мг, 767,88 мкмоль) в THF (5 мл) перемешивали при 50 °С в течение 1,5 ч в атмосфере Ar и затем охлаждали до 20 °С. Добавляли раствор K_3PO_4 (326,0 мг, 1,54 ммоль) в H_2O (1 мл). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 0,5 ч. Добавляли 7-бром-3-хлор-5-фторхинолин-2-амин (**Q16**) (101,6 мг, 0,369 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (22,5 мг, 30,72 мкмоль). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 12 ч в атмосфере Ar. Смесь разделяли между EA (10 мл) и водой (10 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу промывали EA (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE : EA = 1 : 1, затем DCM : MeOH = 20 : 1) с получением 7-(2-((3a*S*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-(4-амино-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-4-фтор-2,2-диметилтетрагидро-4*H*-циклопента[*d*][1,3]диоксол-4-ил)этил)-3-хлор-5-фторхинолин-2-амина (134 мг, 0,234 ммоль, 76%, чистота 90%) в виде желтой камеди. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{25}H_{26}ClF_2N_6O_2$: 515,17 $[M + H]^+$, полученное: 515,3.

[0339] К раствору 7-(2-((3a*S*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-(4-амино-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-4-фтор-2,2-диметилтетрагидро-4*H*-циклопента[*d*][1,3]диоксол-4-ил)этил)-3-хлор-5-фторхинолин-2-амина (134 мг, чистота 90%, 0,235 ммоль) в THF (4 мл) добавляли HCl (4 моль/л, 2 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Venusil ASB Phenyl 150 x 30 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода

(0,05% HCl)–ACN]; В%: 10%–40%, 9 мин) с получением (1*S*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-3-фторциклопентан-1,2-диола (**36**) в виде хлористоводородной соли (твердое вещество грязно-белого цвета, 75 мг, 0,135 ммоль, 62%). ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₂₂H₂₂ClF₂N₆O₂: 475,14 [M + H]⁺, полученное: 475,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,69 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,59 (д, *J* = 3,5 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,31 (д, *J* = 9,7 Гц, 1H), 6,93 (д, *J* = 3,7 Гц, 1H), 5,19 (ддд, *J* = 10,9, 8,4, 6,1 Гц, 1H), 4,47 (т, *J* = 6,5 Гц, 1H), 4,18–4,29 (м, 1H), 2,97–3,16 (м, 2H), 2,59 (тд, *J* = 14,9, 8,6 Гц, 1H), 2,09–2,46 (м, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD) δ: -121,36 (уш. д., *J* = 10,3 Гц, 1F), -172,93 – -167,03 (м, 1F).

ПРИМЕР 33 СОЕДИНЕНИЕ 37



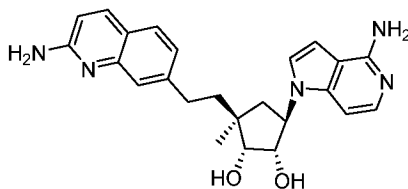
[0340] К раствору 2-амино-4-бром-6-фторбензальдегида (1 г, 4,59 ммоль) и ацетонитрила (376,58 мг, 9,17 ммоль, 0,483 мл) в DMSO (20 мл) добавляли *t*-BuOK (1,03 г, 9,17 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 15 мин. Смесь разделяли между EA (30 мл) и водой (30 мл). Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали с использованием EA (30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (50 мл) и высушивали над Na₂SO₄. Твердые вещества удаляли фильтрованием, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (градиент 0%–35% PE/EA) с получением 7-бром-5-фторхинолин-2-амин (**Q20**) (715 мг, 2,97 ммоль, 64%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₉H₇BrFN₂: 242,97 [M + H]⁺, полученное: 242,8.

[0341] Смесь 7-((3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-2,2,6-триметил-6-винилтетрагидро-4*H*-циклопента[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амин (**9A**) (100 мг, 0,318 ммоль) и

димера 9-BBN (192,45 мг, 0,795 ммоль) в THF (3 мл) перемешивали при 50 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂ и затем охлаждали до 20 °С. Добавляли раствор K₃PO₄ (337,59 мг, 1,59 ммоль) в воде (0,4 мл). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 0,5 ч. Добавляли соединение **Q20** (92,01 мг, 0,382 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (23,27 мг, 0,032 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 12 ч в атмосфере Ar. Смесь разделяли между EA (10 мл) и водой (5 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу промывали EA (10 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (5 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE : EA = от 2 : 1 до 1 : 1, затем DCM : MeOH = от 50 : 1 до 10 : 1) с получением 7-(2-((3aR,4S,6R,6aS)-6-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,4-триметилтетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)этил)-5-фторхинолин-2-амин (149 мг, 0,300 ммоль, выход 94%, чистота 96%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₂₆H₃₀FN₆O₂: 477,23 [M + H]⁺, полученное 477,2.

[0342] К раствору 7-(2-((3aR,4S,6R,6aS)-6-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,4-триметилтетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)этил)-5-фторхинолин-2-амин (149 мг, 0,300 ммоль) в THF (4 мл) добавляли HCl (4 моль/л, 2 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с CH₃CN : H₂O (10 : 1, 20 мл) при комн. темп. в течение 30 мин. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX 80 x 40 мм x 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃ в H₂O + 10 ммоль NH₄HCO₃)–ACN]; В%: 20%–50%, 8 мин) с получением (1S,2R,3S,5R)-3-(2-(2-амино-5-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-метилциклопентан-1,2-диола (**37**) (73 мг, 0,167 ммоль, 56%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₂₃H₂₆FN₆O₂: 437,20 [M + H]⁺, полученное: 437,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD-*d*₄) δ: 8,08 (с, 1H), 8,06 (д, *J* = 9,7 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 6,87 (д, *J* = 11,0 Гц, 1H), 6,81 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 6,60 (д, *J* = 3,6 Гц, 1H), 5,05–4,97 (м, 1H), 4,53 (т, *J* = 6,9 Гц, 1H), 3,93 (д, *J* = 6,4 Гц, 1H), 2,88–2,70 (м, 2H), 2,11–2,03 (м, 1H), 1,96 (д, *J* = 10,7 Гц, 1H), 1,93–1,80 (м, 2H), 1,23 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD-*d*₄) δ: -126,40 (1F).

ПРИМЕР 34 СОЕДИНЕНИЕ 38



[0343] К раствору 4-хлор-1H-пирроло[3,2-с]пиридина (554,30 мг, 3,63 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли *t*-BuOK (380,47 мг, 3,39 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 ч с последующим добавлением (3aR,4S,6R,6aR)-2,2,6-триметил-6-винилтетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ила трифторметансульфоната (0,8 г, 2,42 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (PE : EA = 10 : 1). После завершения

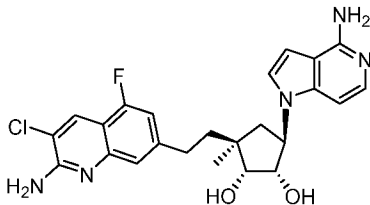
смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с использованием ЕА (2 × 30 мл). Отделенные органические слои объединяли, промывали солевым раствором (60 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент с градиентом 0~4% метанол/DCM) с получением 4-хлор-1-((3aS,4R,6R,6aR)-2,2,6-триметил-6-винилтетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридина (0,29 г, 0,871 ммоль, 36%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): RT = 3,328 мин, *m/z* рассчитанное для C₁₈H₂₂N₂O₂Cl: 333,13 [M + H]⁺, полученное: 333,1.

[0344] К раствору 4-хлор-1-((3aS,4R,6R,6aR)-2,2,6-триметил-6-винилтетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридина (0,29 г, 0,871 ммоль) и дифенилметанимина (236,87 мг, 1,31 ммоль, 0,219 мл) в толуоле (8 мл) добавляли BINAP (108,51 мг, 0,174 ммоль), Pd₂(dba)₃ (79,79 мг, 0,087 ммоль) и *t*-BuONa (167,48 мг, 1,74 ммоль). Смесь перемешивали при 110 °C в течение 18 ч в атмосфере N₂. реакционную смесь гасили NH₄Cl (насыщ. водн., 10 мл). Смесь экстрагировали с использованием ЕА (3 × 10 мл). Отделенные органические слои объединяли, промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного иминного промежуточного соединения. Неочищенное промежуточное соединение растворяли в MeOH (10 мл). Добавляли гидроксилламин (276,87 мг, 4,19 ммоль, 50 мас.% в воде) при 20 °C. Смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 ч. После завершения реакции смесь концентрировали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент с градиентом 0~5% метанол/DCM) с получением 1-((3aS,4R,6R,6aR)-2,2,6-триметил-6-винилтетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-амина (0,19 г, выход 69% за 2 стадии) в виде полутвердого вещества желтого цвета. ЖХМС: (ИЭР): RT = 2,062 мин, *m/z* рассчитанное для C₁₈H₂₄O₂N₃: 314,18 [M + H]⁺, полученное: 314,1.

[0345] К раствору 1-[(3aR,4R,6R,6aS)-2,2,4-триметил-4-винил-3a,5,6,6a-тетрагидроциклопента[d][1,3]диоксол-6-ил]пирроло[3,2-с]пиридин-4-амина (100 мг, 0,319 ммоль) в THF (5 мл) добавляли димер 9-BBN (115,84 мг, 0,479 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °C в течение 1 ч. и затем охлаждали до 30 °C. Добавляли раствор K₃PO₄ (338,66 мг, 1,60 ммоль) в H₂O (0,5 мл). Смесь перемешивали при 30 °C в течение 0,5 ч с последующим добавлением 7-бромхинолин-2-амина (**Q5**) (85,41 мг, 0,383 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (23,35 мг, 0,032 ммоль). Смесь дегазировали (3х) и перемешивали при 60 °C в течение 10,5 ч. После завершения реакцию смесь гасили солевым раствором (20 мл) и затем экстрагировали с использованием ЕА (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (60 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. Твердые вещества удаляли фильтрованием, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX 80 × 40 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O + 10 ммоль NH₄HCO₃)–ACN]; B%: 17%–47%, 8 мин) с получением 7-(2-((3aR,4S,6R,6aS)-6-(4-амино-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ил)-2,2,4-триметилтетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)этил)хинолин-2-амина (35 мг, 0,0744 ммоль, 23%) в виде полутвердого вещества коричневого цвета. ЖХМС: (ИЭР): RT = 4,145 мин, *m/z* рассчитанное для C₂₇H₃₂O₂N₅: 458,3, [M + H]⁺, полученное: 458,4.

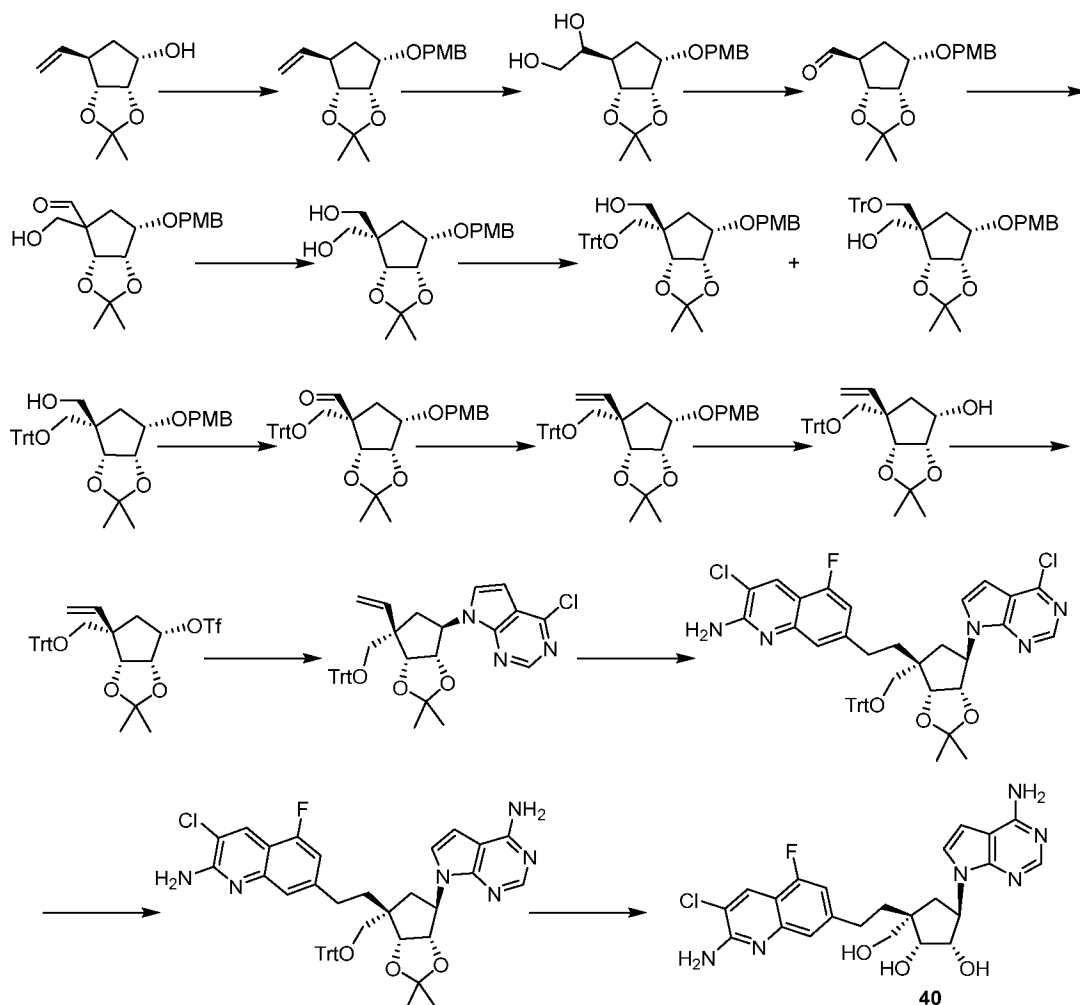
[0346] К раствору 7-[2-[(3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-(4-аминопирроло[3,2-*c*]пиридин-1-ил)-2,2,4-триметил-3*a*,5,6,6*a*-тетрагидроциклопента[*d*][1,3]диоксол-4-ил]этил]хинолин-2-амин (32 мг, 0,070 ммоль) в THF (2 мл) добавляли HCl (4 моль/л, 1 мл). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 4 ч. После завершения смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX 80 x 40 мм x 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O + 10 ммоль NH₄HCO₃)–ACN]; В%: 19%–49%, 8 мин) с получением (1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-5-(4-амино-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-1-ил)-3-(2-(2-аминохинолин-7-ил)этил)-3-метилциклопентан-1,2-диола (**38**) (14 мг, 0,0326 ммоль, 45%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): RT = 2,561 мин, *m/z* рассчитанное для C₂₄H₂₈O₂N₅: 418,22, [M + H]⁺, полученное: 418,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,88 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,59–7,50 (м, 2H), 7,38 (с, 1H), 7,35 (д, *J* = 3,5 Гц, 1H), 7,14 (дд, *J* = 1,5, 8,2 Гц, 1H), 6,95 (д, *J* = 6,6 Гц, 1H), 6,78–6,72 (м, 2H), 4,82–4,76 (м, 1H), 4,39–4,33 (м, 1H), 3,90 (д, *J* = 6,2 Гц, 1H), 2,91–2,71 (м, 2H), 2,12 (дд, *J* = 8,7, 13,1 Гц, 1H), 1,97–1,77 (м, 3H), 1,25 (с, 3H).

ПРИМЕР 35
СОЕДИНЕНИЕ 39



[0347] (1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-5-(4-амино-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-1-ил)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-3-метилциклопентан-1,2-диол получали аналогично описанию для (1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-5-(4-амино-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-1-ил)-3-(2-(2-аминохинолин-7-ил)этил)-3-метилциклопентан-1,2-диола, начиная с (3*aR*,4*S*,6*R*,6*aR*)-2,2,6-триметил-6-винилтетрагидро-4*H*-циклопента[*d*][1,3]диоксол-4-ил трифторметансульфоната в реакции с 7-бром-3-хлор-5-фторхинолин-2-амином (**Q16**). ЖХМС: (ИЭР): RT = 2,905 мин, *m/z* рассчитанное для C₂₄H₂₆O₂N₅ClF: 470,17 [M + H]⁺, полученное: 470,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,18 (с, 1H), 7,54 (д, *J* = 6,2 Гц, 1H), 7,29 (д, *J* = 3,3 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,92 (дд, *J* = 1,0, 10,9 Гц, 1H), 6,88 (д, *J* = 6,3 Гц, 1H), 6,67 (д, *J* = 3,2 Гц, 1H), 4,82–4,73 (м, 1H), 4,35 (т, *J* = 6,9 Гц, 1H), 3,90 (д, *J* = 6,3 Гц, 1H), 2,90–2,70 (м, 2H), 2,10 (дд, *J* = 8,6, 13,1 Гц, 1H), 1,95–1,75 (м, 3H), 1,23 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD) δ: -125,76 (с, 1F).

ПРИМЕР 36
СОЕДИНЕНИЕ 40



[0348] К раствору (3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-винилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ола (7,4 г, 40,17 ммоль, 1 экв.) в DMF (40 мл) добавляли NaN (3,21 г, 80,33 ммоль, чистота 60%, 2,0 экв.) при 0 °C. После перемешивания при 0 °C в течение 0,5 ч добавляли PMB-Cl (11,32 г, 72,30 ммоль, 9,85 мл, 1,8 экв.) и смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 ч. Ход реакции отслеживали посредством ТСХ (PE : EtOAc = 5 : 1). После завершения реакцию смесь гасили добавлением NH₄Cl (40 мл) и затем экстрагировали с использованием EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором 300 мл (3 x 100 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 120 г SepaFlash®, элюент с градиентом 0~10% EA/PE при 45 мл/мин) с получением (3aS,4S,6R,6aR)-4-((4-метоксибензил)окси)-2,2-диметил-6-винилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксила (7,6 г, 24,97 ммоль) в виде бесцветного масла.

[0349] К раствору (3aS,4S,6R,6aR)-4-((4-метоксибензил)окси)-2,2-диметил-6-винилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксола (22,26 г, 73,13 ммоль, 1 экв.) в смешанном растворителе из THF (150 мл) и H₂O (150 мл) добавляли K₂OsO₄ (2,09 г, 10,97 ммоль, 0,15 экв.) и NMO (17,13 г, 146,26 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 18 ч. После завершения реакцию смесь гасили добавлением насыщ. водн. Na₂S₂O₃ (100 мл) и затем экстрагировали с использованием EtOAc (3 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (300 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, DCM : MeOH = от 30 : 1 до 10 : 1) с получением 1-((3aR,4R,6S,6aS)-6-((4-метоксибензил)окси)-2,2-диметилтетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)этан-1,2-диола (24,3 г, 71,81 ммоль, выход 98%) в виде желтого масла. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₁₈H₂₆O₆Na: 361,17 [M+Na]⁺, полученное: 361,1.

[0350] К смеси 1-((3aR,4R,6S,6aS)-6-((4-метоксибензил)окси)-2,2-диметилтетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)этан-1,2-диола (24,3 г, 71,81 ммоль, 1 экв.) в THF (50 мл) и H₂O (50 мл) добавляли NaIO₄ (15,36 г, 71,81 ммоль, 3,98 экв., 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. После завершения смесь разбавляли добавлением воды (50 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток концентрировали при пониженном давлении с получением продукта (17,53 г, 57,22 ммоль, неочищенный) в виде бесцветного масла. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₁₇H₂₄O₆Na: 347,2 [M + H₂O+Na]⁺, полученное: 347,0.

[0351] К раствору (3aR,4S,6S,6aS)-6-((4-метоксибензил)окси)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-карбальдегида (17,53 г, 57,22 ммоль, 1 экв.) в диоксане (20 мл) добавляли КОН (2 моль/л, 57,22 мл, 2 экв.) и HCHO (37,15 г, 457,77 ммоль, 34,08 мл, 37% водный раствор, 8 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. реакцию смесь гасили H₂O (30 мл) и затем экстрагировали с использованием EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного (3aR,6S,6aS)-4-(гидроксиметил)-6-((4-метоксибензил)окси)-2,2-диметилтетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-карбальдегида.

[0352] К раствору неочищенного (3aR,6S,6aS)-4-(гидроксиметил)-6-((4-метоксибензил)окси)-2,2-диметилтетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-карбальдегида в MeOH (20 мл) добавляли NaBH₄ (6,49 г, 171,66 ммоль, 3 экв.) при 0 °С и смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (PE : EtOAc = 0 : 1). После завершения реакцию смесь гасили насыщ. раствором NH₄Cl (30 мл) и затем экстрагировали с использованием EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 120 г SepaFlash®, элюент с градиентом 0~79% EA/PE при 45 мл/мин) с

получением ((3aR,6S,6aS)-6-((4-метоксибензил)окси)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4,4-диил)диметанола (16 г, 47,28 ммоль, выход 83%) в виде бесцветного масла. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{18}H_{26}O_6Na$: 361,17 $[M+Na]^+$, полученное: 361,0.

[0353] К смеси ((3aR,6S,6aS)-6-((4-метоксибензил)окси)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4,4-диил)диметанола (16 г, 47,28 ммоль, 1 экв.) в DCM (100 мл) добавляли TEA (47,84 г, 472,82 ммоль, 65,81 мл, 10 экв.) и $TiCl_4$ (15,82 г, 56,74 ммоль, 1,2 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (PE : EtOAc = 0 : 1, а затем толуол : EA = 5 : 1). После завершения реакцию смесь гасили добавлением HCl (4 моль/л, 15 мл), а затем экстрагировали с использованием EtOAc (3 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (200 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 220 г SepaFlash®, элюент с градиентом 0–20% EA/PE при 65 мл/мин) с последующей повторной очисткой посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 120 г SepaFlash®, элюент с градиентом 0–7% EA/толуол при 45 мл/мин) с получением ((3aR,4R,6S,6aS)-6-((4-метоксибензил)окси)-2,2-диметил-4-((третилокси)метил)тетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанола (12,59 г, 21,68 ммоль, выход 46%) и ((3aR,4S,6S,6aS)-6-((4-метоксибензил)окси)-2,2-диметил-4-((третилокси)метил)тетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанола (2,65 г, 4,56 ммоль, выход 10%). ((3aR,4R,6S,6aS)-6-((4-метоксибензил)окси)-2,2-диметил-4-((третилокси)метил)тетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанол: ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{37}H_{40}O_6Na$: 603,28 $[M+Na]^+$, полученное: 603,3.

[0354] К смеси ((3aR,4R,6S,6aS)-6-((4-метоксибензил)окси)-2,2-диметил-4-((третилокси)метил)тетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанола (6,89 г, 11,86 ммоль, 1 экв.) в EtOAc (60 мл) добавляли IBX (4,98 г, 17,80 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 12 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (толуол : EA = 3 : 1). После завершения смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (3aR,4R,6S,6aS)-6-((4-метоксибензил)окси)-2,2-диметил-4-((третилокси)метил)тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-карбальдегида (7,18 г, неочищенный) в виде бесцветного масла. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0355] К смеси бромида метилтрифенилфосфония (24,27 г, 67,95 ммоль, 5,5 экв.) и THF (200 мл) добавляли t-BuOK (6,93 г, 61,78 ммоль, 5 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 ч и затем добавляли (3aR,4R,6S,6aS)-6-((4-метоксибензил)окси)-2,2-диметил-4-((третилокси)метил)тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-карбальдегид (7,15 г, 12,36 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (PE : EtOAc = 5 : 1). После завершения реакцию смесь гасили добавлением насыщ. раствора NH_4Cl (20 мл) и затем экстрагировали с использованием EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (3 x 100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 80 г SepaFlash®, элюент с градиентом 0–10% EA/PE при 45 мл/мин) с получением (3aR,4R,6S,6aS)-6-((4-метоксибензил)окси)-2,2-диметил-4-((третилокси)метил)-4-винилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксола (5,54 г, 9,61 ммоль, выход 78%) в виде бесцветного масла.

[0356] К смеси (3aR,4R,6S,6aS)-6-((4-метоксибензил)окси)-2,2-диметил-4-((третилокси)метил)-4-винилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксола (5,54 г, 9,61 ммоль, 1 экв.) в смешанном растворителе из фосфатно-солевого буфера (PBS) (pH = 7,4, 10 мл) и DCM (10 мл) добавляли 2,3-дихлоро-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ) (6,54 г, 28,82 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (PE : EtOAc = 5 : 1). После завершения реакцию смесь гасили добавлением воды (20 мл) и затем экстрагировали с использованием EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 100 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 80 г SepaFlash®, элюент с градиентом 0–25% EA/PE при 45 мл/мин) с получением (3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-((третилокси)метил)-6-винилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ола (3,97 г, 7,65 ммоль, выход 80%, чистота 88%) в виде бесцветного масла.

[0357] К раствору (3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-((третилокси)метил)-6-винилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ола (1,95 г, 4,34 ммоль, 1 экв.) в DCM (20 мл) и пиридине (1,37 г, 17,35 ммоль, 1,40 мл, 4 экв.) по каплям добавляли Tf₂O (1,84 г, 6,51 ммоль, 1,07 мл, 1,5 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (PE : EtOAc = 5 : 1). После завершения реакцию смесь гасили добавлением ледяной воды (20 мл) и затем экстрагировали с использованием DCM (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (150 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток концентрировали при пониженном давлении с получением (3aR,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-((третилокси)метил)-6-винилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил трифторметансульфоната (2,43 г, неочищенный) в виде бесцветного масла.

[0358] К раствору (3aR,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-((третилокси)метил)-6-винилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил трифторметансульфоната (4,2 г, 7,14 ммоль, 1 экв.) в DMF (50 мл) добавляли калиевую соль 4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (7-а) (2,05 г, 10,70 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч. После завершения смесь разбавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (150 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 40 г SepaFlash®, элюент с

градиентом 0~10% ЕА/РЕ при 35 мл/мин) с получением 4-хлор-7-((3aS,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-((третилокси)метил)-6-винилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (1,98 г, 3,01 ммоль, выход 44%, чистота 90%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{36}H_{35}ClN_3O_3$: 592,23 $[M + H]^+$, полученное: 592,2.

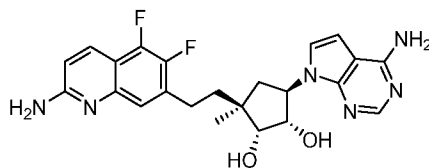
[0359] К раствору 4-хлор-7-((3aS,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-((третилокси)метил)-6-винилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (500 мг, 0,844 ммоль, 1 экв.) в THF (10 мл) добавляли димер 9-BBN (226,67 мг, 1,86 ммоль, 2,2 экв.). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 ч в атмосфере Ar и затем охлаждали до 25 °С. Добавляли раствор K_3PO_4 (896,20 мг, 4,22 ммоль, 5 экв.) в H_2O (1 мл) и смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Добавляли 7-бром-3-хлор-5-фторхинолин-2-амин (**Q16**) (302,43 мг, 1,10 ммоль, 1,3 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (61,79 мг, 84,44 мкмоль, 0,1 экв.) и смесь перемешивали при 60 °С в течение 12 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (DCM : MeOH = 10 : 1). После завершения реакцию смесь гасили добавлением воды (20 мл) и затем экстрагировали с использованием EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (60 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 24 г SepaFlash®, элюент с градиентом 0~48% ЕА/РЕ при 35 мл/мин) с получением 3-хлор-7-(2-((3aR,4S,6R,6aS)-6-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-4-((третилокси)метил)тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)этил)-5-фторхинолин-2-амин (349 мг, 0,450 ммоль, выход 50%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{45}H_{41}Cl_2FN_5O_3$: 788,3 $[M + H]^+$, полученное 788,3.

[0360] К раствору 3-хлор-7-(2-((3aR,4S,6R,6aS)-6-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-4-((третилокси)метил)тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)этил)-5-фторхинолин-2-амин (340 мг, 0,431 ммоль, 1 экв.) в диоксане (4 мл) добавляли $NH_3 \cdot H_2O$ (3,64 г, 29,08 ммоль, 4 мл, чистота 28%, 67,46 экв.). Смесь перемешивали при 110 °С в течение 12 ч в герметизированной пробирке объемом 30 мл. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (DCM : MeOH = 10 : 1). После завершения остаток разбавляли NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 24 г SepaFlash®, элюент 0~4% MeOH/DCM при 35 мл/мин) с получением 7-(2-((3aR,4S,6R,6aS)-6-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-4-((третилокси)метил)тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)этил)-3-хлор-5-фторхинолин-2-амин (200 мг, 0,247 мкмоль, выход 57%, чистота 95%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{45}H_{43}ClFN_6O_3$: 769,3 $[M + H]^+$, полученное: 769,3.

[0361] Раствор 7-(2-((3aR,4S,6R,6aS)-6-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-4-((третилокси)метил)тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)этил)-3-хлор-5-

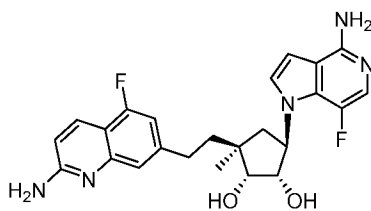
фторхиолин-2-амин (200 мг, 259,98 мкмоль, 1 экв.) в HCl (4 моль/л, водн., 1 мл) и THF (2 мл) перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (DCM : MeOH = 10 : 1). После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX 80*40 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O + 10 ммоль NH₄HCO₃)–ACN]; В%: 21%–45%, 8 мин) с получением (1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхиолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-3-(гидроксиметил)циклопентан-1,2-диола (**40**) (75 мг, 154,03 мкмоль, выход 59%, чистота 100%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₂₃H₂₅ClF₂N₆O₃: 487,16 [M + H]⁺, полученное: 487,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,19 (с, 1H), 8,13–8,00 (м, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,24 (д, *J* = 3,5 Гц, 1H), 6,97 (уш. д, *J* = 10,6 Гц, 1H), 6,59 (д, *J* = 3,5 Гц, 1H), 5,06–4,99 (м, 1H), 4,67–4,62 (м, 1H), 4,03 (д, *J* = 5,5 Гц, 1H), 3,86 (уш. д, *J* = 11,2 Гц, 1H), 3,74 (уш. д, *J* = 11,2 Гц, 1H), 2,87 (дт, *J* = 5,4, 12,6 Гц, 1H), 2,81–2,66 (м, 1H), 2,17 (уш. дд, *J* = 9,2, 13,3 Гц, 1H), 2,07–1,83 (м, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD) δ: -125,85 (с, 1F).

ПРИМЕР 37 СОЕДИНЕНИЕ 41



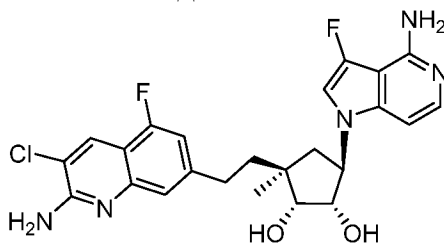
[0362] (1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-(2-амино-5,6-дифторхиолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-3-метилциклопентан-1,2-диол (**41**) получали в виде хлористоводородной соли и получали аналогично описанию для (1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-(2-амино-5-фторхиолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-3-метилциклопентан-1,2-диола, начиная с 7-((3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-2,2,6-триметил-6-винилтетрагидро-4*H*-циклопента[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амин (**9A**) в реакции с 7-бром-5,6-дифторхиолин-2-амином (**Q21**). ЖХМС: (ИЭР): *m/z* рассчитанное для C₂₃H₂₅F₂N₆O₂: 455,19 [M + H]⁺, полученное: 455,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,45 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,58 (д, *J* = 3,7 Гц, 1H), 7,43 (уш. д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 7,13 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 6,92 (д, *J* = 3,7 Гц, 1H), 5,06–5,20 (м, 1H), 4,55 (т, *J* = 6,9 Гц, 1H), 3,97 (д, *J* = 6,4 Гц, 1H), 2,85–3,09 (м, 2H), 1,97–2,16 (м, 2H), 1,81–1,96 (м, 2H), 1,26 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ: -147,26 (уш. д, *J* = 19,1 Гц, 1F), -148,94 (уш. д, *J* = 19,8 Гц, 1F).

ПРИМЕР 38
СОЕДИНЕНИЕ 42



[0363] (1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-(2-амино-5-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-1-ил)-3-метилциклопентан-1,2-диол (**42**) получали в виде хлористоводородной соли и получали аналогично описанию для хлористоводородной соли (1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-[2-(2-амино-3-хлор-5-фтор-7-хинолил)этил]-5-(4-амино-7-фторпирроло[3,2-*c*]пиридин-1-ил)-3-метилциклопентан-1,2-диола, начиная с 1-[(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aS*)-2,2,4-триметил-4-винил-3*a*,5,6,6*a*-тетрагидроциклопента[*d*][1,3]диоксол-6-ил]-7-фторпирроло[3,2-*c*]пиридин-4-амин (**3Q**) в реакции с 7-бром-3-хлор-5-фторхинолин-2-амином (**Q16**) с получением требуемого соединения (106 мг, 0,199 ммоль, 95%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): RT = 4,523 мин, *m/z* рассчитанное для C₂₄H₂₆F₂O₂N₅ 454,2, [M + H]⁺, полученное: 454,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,43 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,24 (д, J = 10,6 Гц, 1H), 7,13 (дд, J = 2,0, 3,3 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 5,19–5,10 (м, 1H), 4,47–4,39 (м, 1H), 3,93 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 2,99–2,79 (м, 2H), 2,16 (уш. дд, J = 8,4, 12,8 Гц, 1H), 1,95–1,79 (м, 3H), 1,23 (с, 3H).

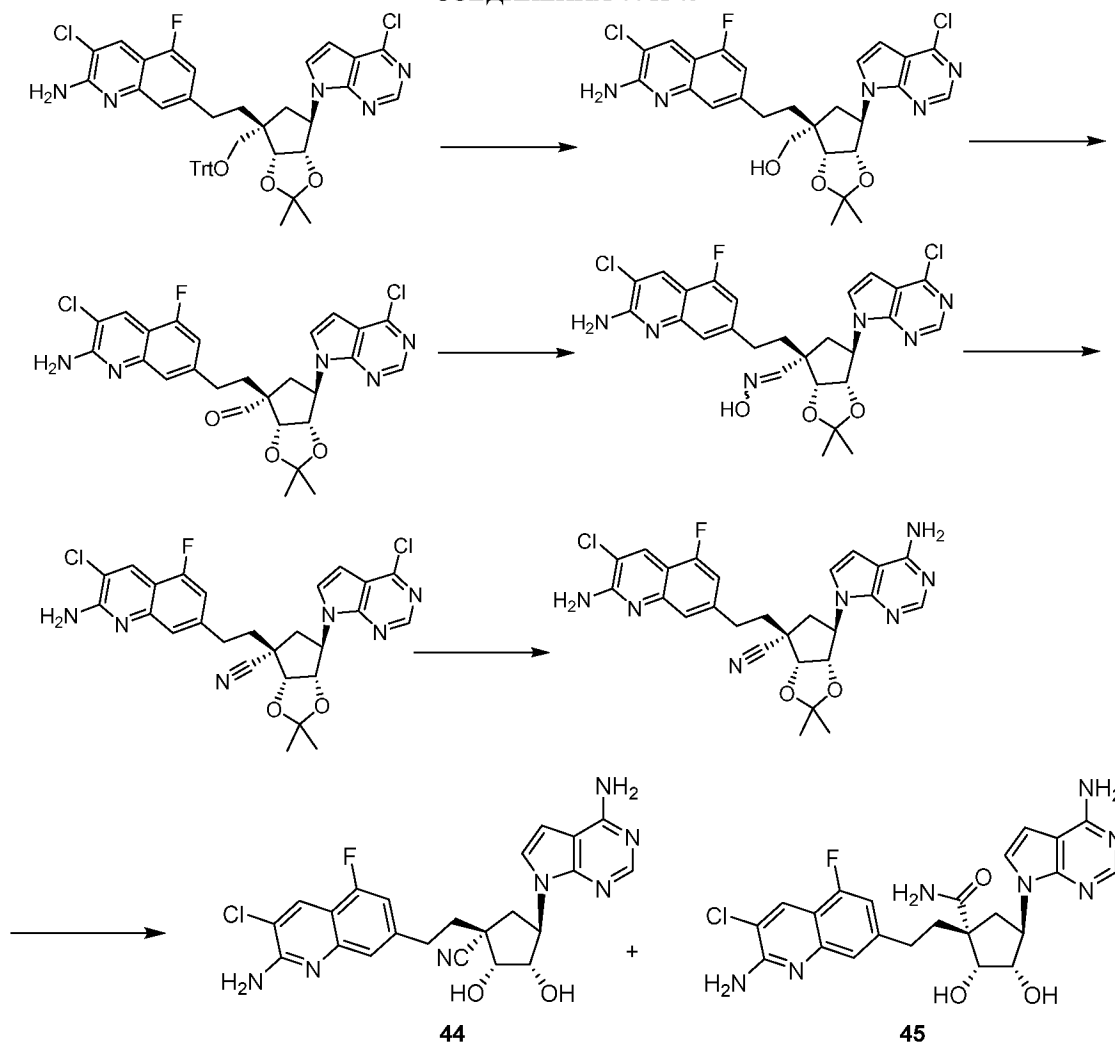
ПРИМЕР 39
СОЕДИНЕНИЕ 43



[0364] (1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-3-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-1-ил)-3-метилциклопентан-1,2-диол (**43**) получали аналогично описанию для (1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-5-(4-амино-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-1-ил)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-3-метилциклопентан-1,2-диола, используя 4-хлор-3-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин вместо 4-хлор-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридина. Полученный остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX 80*40 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O + 10 ммоль NH₄HCO₃)–ACN]; В%: 36%–62%, 8 мин) с получением (1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-3-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-1-ил)-3-метилциклопентан-1,2-диола (65 мг, 0,132 ммоль) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 8,19 (с, 1H), 7,54 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,17 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 6,82 (дд, J = 2,5, 6,5 Гц, 1H), 4,73 (к, J = 8,8 Гц, 1H), 4,30–4,23 (м, 1H), 3,86 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 2,89–2,71 (м, 2H),

2,12–2,02 (м, 1H), 1,93–1,73 (м, 3H), 1,22 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD-d₄) δ = -125,79 (с, 1F), -172,16 (с, 1F).

ПРИМЕР 40
СОЕДИНЕНИЯ 44 И 45



[0365] К раствору 3-хлор-7-(2-((3aR,4S,6R,6aS)-6-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-4-((третилокси)метил)тетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)этил)-5-фторхинолин-2-амин (200 мг, 0,254 ммоль, 1 экв.) в DCM (25 мл) добавляли триэтилсилан (3,64 г, 31,30 ммоль, 5,00 мл, 123,4 экв.) и TFA (770,00 мг, 6,75 ммоль, 0,5 мл, 26,63 экв.) в DCM (5 мл) при -20 °С. Смесь перемешивали при -20 °С в течение 5 мин. После завершения смесь разбавляли NH₄Cl (10 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (150 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 24 г SepaFlash®, элюент 0~4%

MeOH/DCM при 35 мл/мин) с получением ((3aR,4S,6R,6aS)-4-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанола (113 мг, 0,207 ммоль, выход 82%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для C₂₆H₂₇Cl₂FN₅O₃: 546,1 [M + H]⁺, полученное 546,1.

[0366] К раствору ((3aR,4S,6R,6aS)-4-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанола (146 мг, 0,267 ммоль, 1 экв.) в DMSO (1 мл) добавляли IBX (149,6 мг, 0,534 ммоль, 2 экв.) и смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (DCM : MeOH = 10 : 1). После завершения смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (3 x 20 мл, и концентрировали при пониженном давлении с получением (3aR,4R,6R,6aS)-4-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-карбальдегида (150 мг, неочищенный) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для C₂₆H₂₅Cl₂FN₅O₃: 544,1 [M + H]⁺, полученное: 544,1.

[0367] К раствору (3aR,4R,6R,6aS)-4-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-карбальдегида (100 мг, 183,69 мкмоль, 1 экв.) в EtOH (1,6 мл) и H₂O (0,2 мл) добавляли NaOAc (30,14 мг, 367,37 мкмоль, 2 экв.) и NH₂OH·HCl (25,53 мг, 367,37 мкмоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 3 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (DCM : MeOH = 10 : 1). После завершения смесь разбавляли NH₄Cl (10 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-карбальдегидоксима (93 мг, неочищенный) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для C₂₆H₂₆Cl₂FN₅O₃: 559,1 [M + H]⁺, полученное: 559,2.

[0368] К раствору 4-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-карбальдегидоксима (80 мг, 0,143 ммоль, 1 экв.) в CH₃CN (4 мл) добавляли N,N'-карбонилдиимидазол (CDI) (115,9 мг, 0,715 ммоль, 5 экв.) и Et₃N (72,4 мг, 0,715 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 4 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (DCM : MeOH = 10 : 1). После завершения остаток разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (90 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 12 г SepaFlash®, элюент с градиентом 0–8% EA : PE при 20 мл/мин) с получением

(3aR,4S,6R,6aS)-4-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-карбонитрила (61,4 мг, 0,110 ммоль, выход 77%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{26}H_{24}N_6O_2Cl_2F$: 541,1 $[M + H]^+$, полученное: 541,0.

[0369] К раствору (3aR,4S,6R,6aS)-4-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-карбонитрила (85 мг, 0,157 ммоль, 1 экв.) в диоксане (5 мл) добавляли $NH_3 \cdot H_2O$ (5 мл, 25 мас.%) и перемешивали при 110 °С в течение 12 ч в герметичной пробирке объемом 30 мл. После завершения смесь концентрировали. Остаток разбавляли $NaHCO_3$ (насыщ. водн., 5 мл) и экстрагировали с использованием $EtOAc$ (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (150 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 25 г SepaFlash®, элюент с градиентом 0~4,7% $EA : PE$ при 35 мл/мин) с получением (3aR,4S,6R,6aS)-4-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-6-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-карбонитрила (66 мг, 0,126 ммоль, выход 81%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{26}H_{26}ClFN_7O_2$: 522,2 $[M + H]^+$, полученное: 522,1.

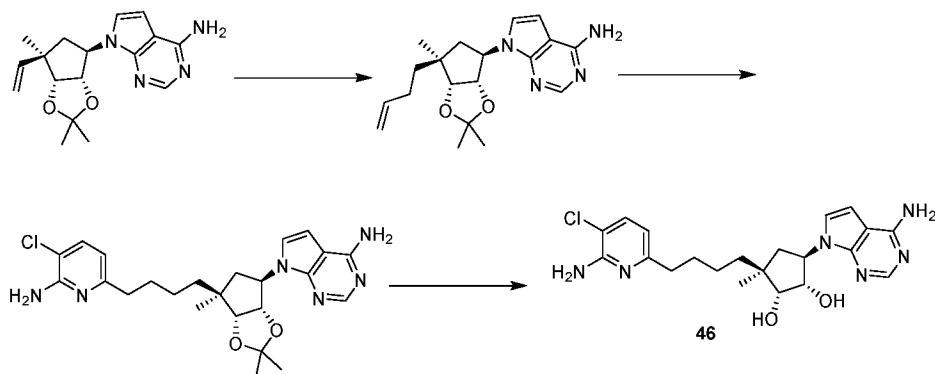
[0370] К раствору (3aR,4S,6R,6aS)-4-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-6-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-карбонитрила (66 мг, 0,126 ммоль, 1 экв.) в THF (2 мл) добавляли 4 моль/л HCl (1 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 15 ч. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX 80*40 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% $NH_3 \cdot H_2O$ + 10 ммоль NH_4HCO_3)–ACN]; В%: 21%–45%, 8 мин) с получением (1S,2R,3S,4R)-1-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,3-дигидроксициклопентан-1-карбонитрила (**44**) (32 мг, 0,066 ммоль, выход 52%, чистота 99%) и (1R,2R,3S,4R)-1-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,3-дигидроксициклопентан-1-карбоксамида (**45**) (5 мг, 0,010 ммоль, выход 8%, чистота 98%).

[0371] Соединение **44**: ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{23}H_{22}ClFN_7O_2$: 482,1 $[M + H]^+$, полученное: 482,2. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,20 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,21 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 6,58 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 5,07–4,99 (м, 1H), 4,64 (дд, J = 6,3, 13,5 Гц, 1H), 4,15 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 3,10–2,91 (м, 2H), 2,72 (дд, J = 9,0, 13,6 Гц, 1H), 2,37 (дд, J = 10,3, 13,6 Гц, 1H), 2,32–2,23 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ : -125,35 (с, 1F).

[0372] Соединение **45**: ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{23}H_{24}ClFN_7O_3$: 500,2 $[M + H]^+$, полученное: 500,2. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,19 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,21 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 6,59 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,96–4,92 (м, 1H), 4,72 (дд, J = 4,9, 7,5 Гц, 1H),

4,19 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 3,01 (дд, J = 9,9, 13,6 Гц, 1H), 2,81–2,65 (м, 2H), 2,32–2,22 (м, 2H), 2,06 (дд, J = 9,3, 13,6 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD) δ: -125,75 (с, 1F).

ПРИМЕР 41
СОЕДИНЕНИЕ 46



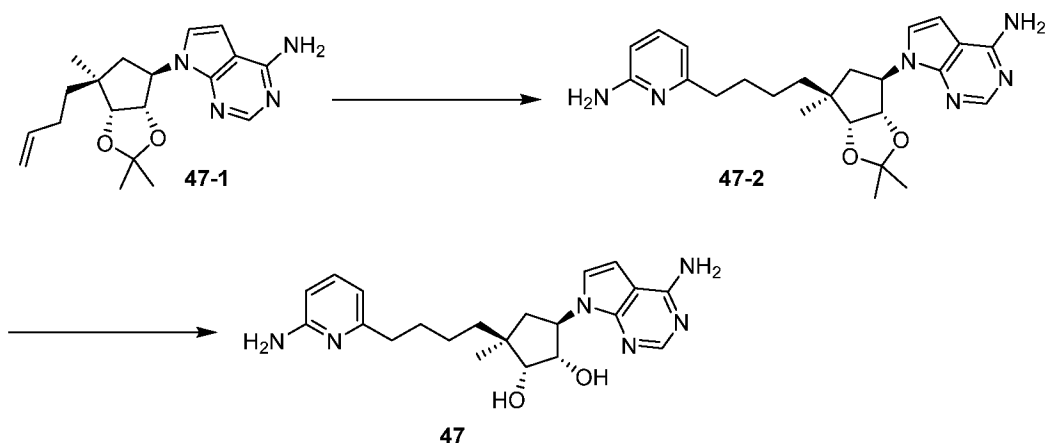
[0373] К раствору 7-((3aS,4R,6R,6aR)-2,2,6-триметил-6-винилтетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (500 мг, 1,59 ммоль, 1 экв.) в THF (4 мл) добавляли димер 9-BBN (962,3 мг, 3,98 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂ и затем охлаждали до комн. темп. Добавляли раствор K₃PO₄ (1,69 г, 7,95 ммоль, 5 экв.) в H₂O (2 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 0,5 ч и затем добавляли винилбромид (1 моль/л, 7 мл, 4,40 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (116,37 мг, 0,159 ммоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 40 °С в течение 16 ч в атмосфере N₂. Затем смесь разбавляли солевым раствором (10 мл) и экстрагировали с использованием ЕА (2 × 20 мл). Органические слои объединяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка 40 г C-18, градиент: 0%~70% CH₃CN в воде (1 мл NH₃•H₂O в 2 л H₂O) в течение 15 мин при 40 мл/мин) с получением 7-((3aS,4R,6S,6aR)-6-(бут-3-ен-1-ил)-2,2,6-триметилтетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (142,8 мг, 0,417 ммоль, выход 26%) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХМС: (ИЭР): RT = 5,117 мин, m/z рассчитанное для C₁₉H₂₇O₂N₄: 343,2 [M + H]⁺, полученное: 343,3.

[0374] К раствору 7-((3aS,4R,6S,6aR)-6-(бут-3-ен-1-ил)-2,2,6-триметилтетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (142,8 мг, 0,417 ммоль, 1 экв.) в THF (4 мл) добавляли димер 9-BBN (252,31 мг, 1,04 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂ и затем охлаждали до 25 °С. Добавляли раствор K₃PO₄ (442,59 мг, 2,09 ммоль, 5 экв.) в H₂O (0,4 мл), а затем смесь перемешивали при комн. темп. в течение 0,5 ч. Добавляли 6-бром-3-хлорпиридин-2-амин (103,8 мг, 0,500 ммоль, 1,2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (30,5 мг, 0,042 ммоль, 0,1 экв.) и смесь перемешивали при 60 °С в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали с использованием ЕА (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл) (3 × 10 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 7-((3aS,4R,6S,6aR)-6-(4-(6-амино-5-хлорпиридин-2-ил)бутил)-2,2,6-триметилтетрагидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-

ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амин (50,5 мг, чистота 70%, 0,075 ммоль, выход 18%). ЖХМС: (ИЭР): RT=1,757 мин, m/z рассчитанное для C₂₄H₃₂ClO₂N₆: 471,22, [M + H]⁺, полученное: 471,3.

[0375] К раствору 7-((3*a*S,4*R*,6*S*,6*a*R)-6-(4-(6-амино-5-хлорпиридин-2-ил)бутил)-2,2,6-триметилтетрагидро-4Н-циклопента[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амин (50,5 мг, чистота 70%, 0,075 ммоль, 1 экв.) в THF (3 мл) добавляли HCl (4 моль/л, 1,5 мл). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX 80*40 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃·H₂O + 10 ммоль NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 20%-50%, 8 мин) с получением (1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-(4-(6-амино-5-хлорпиридин-2-ил)бутил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-3-метилциклопентан-1,2-диола (**46**) (9,0 мг, 0,021 ммоль, 28%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,05 (с, 1H), 7,45 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,21 (д, *J* = 3,5 Гц, 1H), 6,60 (д, *J* = 3,5 Гц, 1H), 6,51 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 5,01–4,93 (м, 1H), 4,45 (дд, *J* = 6,3, 7,8 Гц, 1H), 3,80 (д, *J* = 6,0 Гц, 1H), 2,64–2,57 (м, 2H), 1,98 (дд, *J* = 8,8, 12,8 Гц, 1H), 1,77 (дд, *J* = 10,8, 13,1 Гц, 1H), 1,68 (квин, *J* = 7,3 Гц, 2H), 1,60–1,31 (м, 4H), 1,09 (с, 3H).

ПРИМЕР 42 СОЕДИНЕНИЕ 47

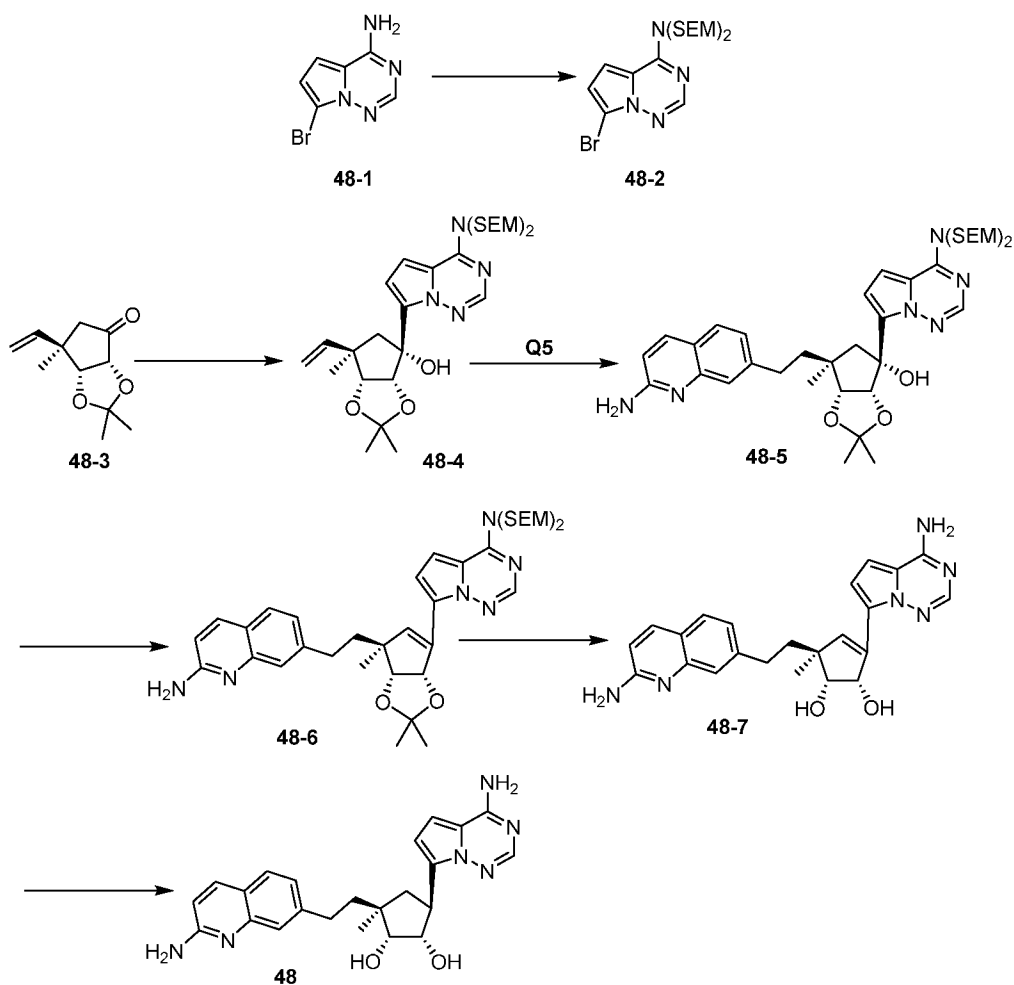


[0376] К раствору **47-1** (177,5 мг, 0,508 ммоль, 1 экв.) в THF (4 мл) добавляли димер 9-BBN (313,6 мг, 1,30 ммоль, 2,5 экв.) и смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂. Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем добавляли раствор K₃PO₄ (550,1 мг, 2,6 ммоль, 5 экв.) в H₂O (0,5 мл). После перемешивания при комн. темп. в течение 0,5 ч добавляли 6-бромпиридин-2-амин (107,6 мг, 0,622 ммоль, 1,2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (37,9 мг, 0,052 ммоль, 0,1 экв.) и смесь перемешивали при 60 °С в течение 16 ч в атмосфере N₂. После завершения смесь разбавляли солевым раствором (10 мл) и экстрагировали с использованием EA (2 x 20 мл). Органические слои объединяли, высушивали над Na₂S₂O₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка 40 г C-18, градиент: 0%~70% CH₃CN в воде (1 мл NH₃·H₂O в 2 л H₂O) в течение 15 мин при 40 мл/мин) с получением **47-2** (85,4 мг, 0,196 ммоль, выход 38%) в виде твердого

вещества коричневого цвета. ЖХМС: (ИЭР): RT = 1,553 мин, m/z рассчитанное для C₂₄H₃₃O₂N₆: 437,26 [M + H]⁺, полученное: 437,2.

[0377] К раствору **47-2** (85,4 мг, 0,196 ммоль, 1 экв.) в THF (3 мл) добавляли HCl (водн., 4 моль/л, 1,5 мл) и смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Venusil ASB Phenyl 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)–ACN]; В%: 9%–39%, 9 мин) с получением **47** в виде хлористоводородной соли (54,4 мг, 0,115 ммоль, выход 59%). ЖХМС: (ИЭР): RT = 3,688 мин, m/z рассчитанное для C₂₁H₂₉N₆O₂: 397,23, [M + H]⁺, полученное: 397,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,25 (с, 1H), 7,84 (дд, J = 7,3, 8,8 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 6,84 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 5,14–5,05 (м, 1H), 4,55–4,48 (м, 1H), 3,84 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 2,80 (уш. т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,04–1,96 (м, 1H), 1,92–1,83 (м, 1H), 1,81–1,72 (м, 2H), 1,66–1,38 (м, 4H), 1,11 (с, 3H).

ПРИМЕР 43 СОЕДИНЕНИЕ 48



[0378] К раствору 7-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (**48-1**) (5,5 г, 25,82 ммоль, 1 экв.) в DMF (50 мл) добавляли NaN (2,58 г, 64,54 ммоль, чистота 60%, 2,5 экв.) при 0 °С и смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч. Добавляли 2-(хлорметокси) этил-триметилсилан (9,04 г, 54,22 ммоль, 9,60 мл, 2,1 экв.) и смесь перемешивали при 25 °С в течение 5 ч. После завершения реакцию смесь гасили насыщ. водн. NH₄Cl (50 мл) и экстрагировали с использованием ЕА (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 40 г SepaFlash®, элюент с градиентом 0–2% ЕА/РЕ при 40 мл/мин) с получением **48-2** (7,6 г, 15,90 ммоль, выход 61%) в виде бесцветного масла. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для C₁₈H₃₄BrN₄O₂Si₂: 473,13 [M + H]⁺, полученное: 473,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,09 (с, 1H), 7,08 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 5,22 (с, 4H), 3,70–3,65 (м, 4H), 1,02–0,95 (м, 4H), 0,02–0,00 (м, 18H).

[0379] Хлор(изопропил)магния лития хлорид (1,3 моль/л, 5,88 мл в THF, 3 экв.) по каплям добавляли к раствору **48-2** (3,62 г, 7,64 ммоль, 3 экв.) в THF (5 мл) при -20 °С. Смесь перемешивали при -20 °С в течение 10 мин, затем охлаждали до 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч и по каплям добавляли раствор **48-3** (500 мг, 2,55 ммоль, 1 экв.) в THF (7 мл) при -20 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь гасили насыщ. раствором NH₄Cl (15 мл) и экстрагировали ЕА (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором (20 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 40 г SepaFlash®, элюент с градиентом 0–10% ЕА/РЕ при 30 мл/мин) с получением **48-4** (967 мг, чистота 94%, 1,54 ммоль, выход 60%) в виде желтого масла. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для C₂₉H₅₁N₄O₅Si₂: 591,33 [M + H]⁺, полученное: 591,4.

[0380] Смесь **48-4** (470 мг, 0,795 ммоль, 1 экв.) и димера 9-BBN (481,2 мг, 1,99 ммоль, 2,5 экв.) в THF (10 мл) перемешивали при 50 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂. Смесь охлаждали до комн. темп. и добавляли раствор K₃PO₄ (844,2 мг, 3,98 ммоль, 5 экв.) в H₂O (1 мл). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Добавляли **Q5** (212,9 мг, 0,954 ммоль, 1,2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (58,20 мг, 0,080 ммоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 70 °С в атмосфере N₂ в течение 12 ч. Смесь разбавляли соевым раствором (10 мл) и экстрагировали с использованием ЕА (2 x 10 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, от PE : ЕА (от 3 : 1 до 1 : 1) до (DCM : MeOH от 30 : 1 до 20 : 1)) с получением **48-5** (508 мг, 0,580 ммоль, выход 72%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для C₃₈H₅₉N₆O₅Si₂: 735,4 [M + H]⁺, полученное: 735,5.

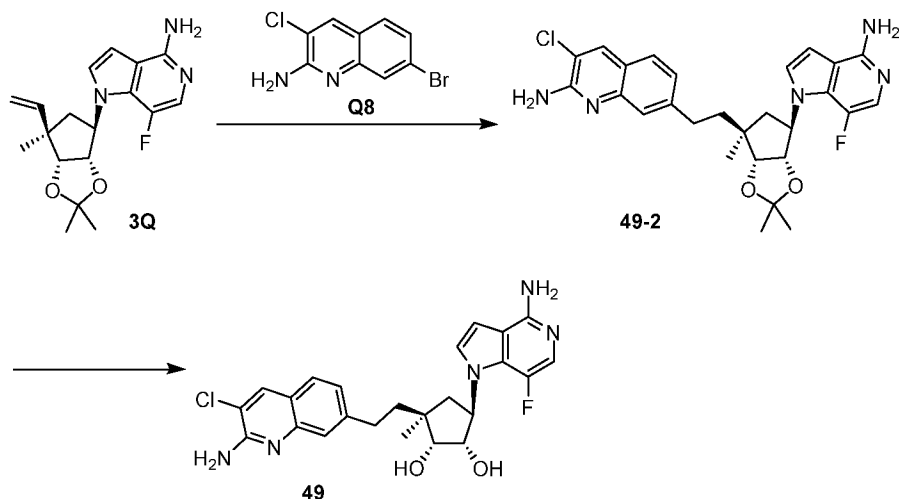
[0381] К раствору **48-5** (350 мг, 0,476 ммоль, 1 экв.) в DCM (8,5 мл) добавляли DAST (383,8 мг, 2,38 ммоль, 314 мкл, 5 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, DCM : MeOH (от 50 : 1 до 20 : 1)) с получением **48-6**

(313 мг, 0,393 ммоль, выход 82%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{38}H_{57}N_6O_4Si_2$: 717,39 $[M + H]^+$, полученное: 717,4.

[0382] К раствору **48-6** (313 мг, 0,393 ммоль, 1 экв.) в THF (8,5 мл) добавляли HCl (водн., 4 моль/л, 4 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 3,5 ч. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. К раствору остатка в смешанном растворителе из *t*-BuOH (7 мл) и H₂O (3 мл) добавляли PPTS (700,71 мг, 2,79 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 12 ч и затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini-NX 80*40 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O + 10 ммоль NH₄HCO₃)–ACN]; В%: 17%–47%, 8 мин) с получением **48-7** (57 мг, 0,133 ммоль, выход 34%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{23}H_{23}N_6O_2$: 417,2 $[M + H]^+$, полученное: 417,3.

[0383] Смесь **48-7** (48 мг, 0,115 ммоль, 1 экв.) и PtO₂ (250 мг, 1,10 ммоль, 9,55 экв.) в THF (10 мл) гидрогенизировали в атмосфере H₂ (1 атм) при комн. темп. в течение 12 ч. Смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini-NX 80*40 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O + 10 ммоль NH₄HCO₃)–ACN]; В%: 24%–38%, 8 мин) с получением **48** (10 мг, 0,0236 ммоль, выход 20,5%, чистота 98,88%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{23}H_{27}N_6O_2$: 419,21 $[M + H]^+$, полученное: 419,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ : 7,90 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,56 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,12 (дд, $J = 1,5, 8,0$ Гц, 1H), 6,84 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,55 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 4,46–4,41 (м, 1H), 3,86 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 3,78–3,70 (м, 1H), 2,88–2,69 (м, 2H), 2,08–2,01 (м, 1H), 1,89–1,66 (м, 3H), 1,23 (с, 3H).

ПРИМЕР 44 СОЕДИНЕНИЕ 49

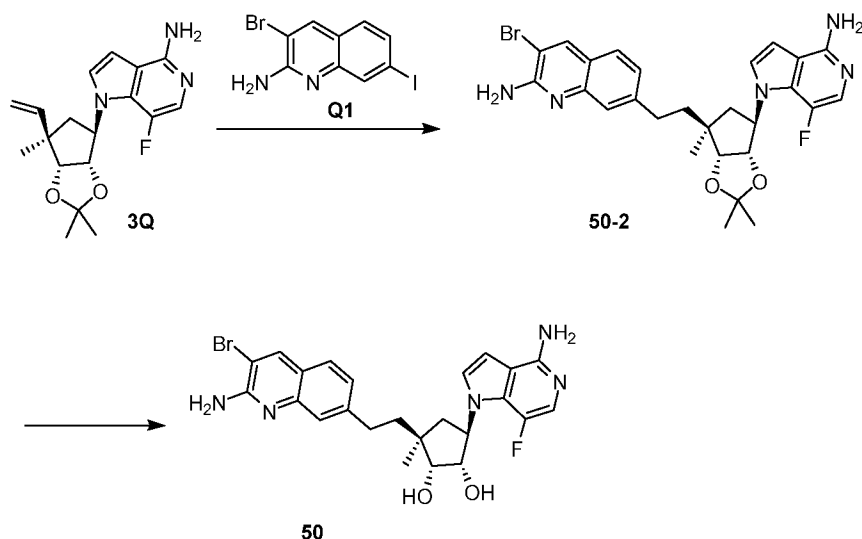


[0384] К смеси соединения **3Q** (100 мг, 0,302 ммоль, 1 экв.) в THF (5 мл) добавляли димер 9-BBN (160,7 мг, 0,664 ммоль, 2,2 экв.). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 1 ч и затем

охлаждали до комн. темп. Добавляли раствор K_3PO_4 (320,3 мг, 1,51 ммоль, 5 экв.) в H_2O (0,5 мл) и смесь перемешивали при комн. темп. в течение 0,2 ч. Затем добавляли 7-бром-3-хлорхинолин-2-амин **Q8** (93,3 мг, 0,362 ммоль, 1,2 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (22,08 мг, 0,030 ммоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 8 ч. После завершения смесь разбавляли солевым раствором (10 мл) и экстрагировали с использованием ЕА (3 x 20 мл). Отделенные органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка 40 г С-18: хроматография (0%–65% CH_3CN/H_2O (1 мл $NH_3 \cdot H_2O$ в 2 л H_2O) при 40 мл/мин) с получением **49-2** (55 мг, 0,105 ммоль, выход 35%, чистота 97,4%) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{27}H_{30}ClFN_5O_2$: 510,20 $[M + H]^+$, полученное: 510,3.

[0385] К раствору **49-2** (55 мг, 0,105 ммоль, 1 экв.) в THF (3 мл) добавляли HCl (водн., 4 моль/л, 2 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 6 ч. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который дважды очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX 80*40 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% $NH_3 \cdot H_2O$ + 10 ммоль NH_4HCO_3)–ACN]; В%: 32%–52%, 8 мин) с получением **49** (28 мг, 0,0593 ммоль, выход 56%, чистота 99,49%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{24}H_{26}ClFN_5O_2$: 470,17 $[M + H]^+$, полученное: 470,1. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,06 (с, 1H), 7,56 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,35 (д, $J = 3,3$ Гц, 1H), 7,17 (дд, $J = 1,5, 8,3$ Гц, 1H), 6,73–6,68 (м, 1H), 5,11–5,00 (м, 1H), 4,46–4,38 (м, 1H), 3,91 (д, $J = 6,5$ Гц, 1H), 2,90–2,69 (м, 2H), 2,11 (дд, $J = 8,3, 12,8$ Гц, 1H), 1,93–1,73 (м, 3H), 1,22 (с, 3H).

ПРИМЕР 45 СОЕДИНЕНИЕ 50

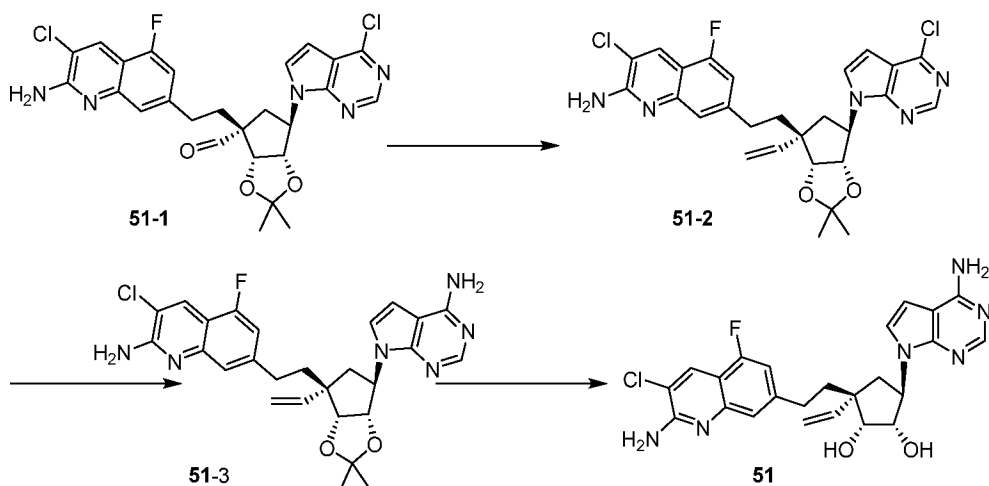


[0386] К раствору **3Q** (100 мг, 0,302 ммоль, 1 экв.) в THF (5 мл) добавляли димер 9-BBN (160,7 мг, 0,664 ммоль, 2,2 экв.). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 1 ч и охлаждали до комн.

температура. Добавляли раствор K_3PO_4 (320,3 мг, 1,51 ммоль, 5 экв.) в H_2O (0,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,2 ч. Затем добавляли 3-бром-7-йодхиолин-2-амин (**Q1**) (126,4 мг, 0,362 ммоль, 1,2 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (22,1 мг, 0,030 ммоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 50 °C в течение 3 ч. После завершения смесь разбавляли солевым раствором (10 мл) и экстрагировали с использованием EA (3 x 20 мл). Отделенные органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии (100–200 меш, SiO_2 , $CH_2Cl_2/MeOH$ (от 100 : 1 до 10 : 1), элюировали 1 л) с получением **50-2** (160 мг, 0,212 ммоль, чистота 73,4%, выход 70%) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{27}H_{30}BrFN_5O_2$: 554,15 $[M + H]^+$, полученное: 556,1.

[0387] К раствору **50-2** (160 мг, 0,212 ммоль, 1 экв.) в THF (4 мл) добавляли HCl (водн., 4 моль/л, 2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (в кислотных условиях, колонка: Agela ASB 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)– ACN]; В%: 12%–42%, 9 мин), а затем (в щелочных условиях, колонка: Phenomenex Gemini-NX 80*40 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% $NH_3 \cdot H_2O$ + 10 ммоль NH_4HCO_3)– ACN]; В%: 30%–60%, 8 мин) с получением **50** (25 мг, 0,0484 ммоль, выход 23%, чистота 99,66%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{24}H_{26}BrFN_5O_2$: 516,12 $[M + H]^+$, полученное: 516,1. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,25 (с, 1H), 7,55 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,35 (д, $J = 3,3$ Гц, 1H), 7,17 (дд, $J = 1,5, 8,3$ Гц, 1H), 6,73–6,67 (м, 1H), 5,12–5,01 (м, 1H), 4,45–4,39 (м, 1H), 3,91 (д, $J = 6,3$ Гц, 1H), 2,90–2,69 (м, 2H), 2,11 (дд, $J = 8,3, 12,5$ Гц, 1H), 1,93–1,72 (м, 3H), 1,22 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ : -161,68 (уш. с., 1F).

ПРИМЕР 46 СОЕДИНЕНИЕ 51



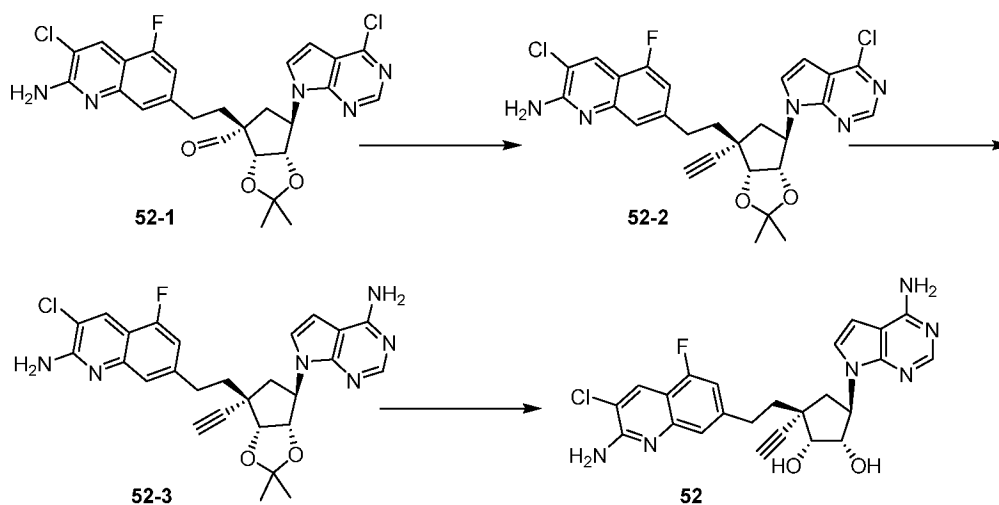
[0388] К смеси PPh_3CH_3Br (255,91 мг, 716,38 мкмоль, 5,2 экв.) в THF (3 мл) добавляли $t-BuOK$ (77,29 мг, 688,83 мкмоль, 5 экв.) при 0 °C и смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 ч. Добавляли соединение **51-1** (75 мг, 137,77 мкмоль, 1 экв.) и смесь перемешивали при 25 °C в течение 1,5

ч. После завершения реакцию смесь гасили добавлением NH_4Cl (10 мл) при 0 °С. Затем смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 20 г SepaFlash®, элюент 0~1,9% MeOH/DCM при 30 мл/мин) с получением **51-2** (38 мг, 64,45 мкмоль, выход 46,78%, чистота 88%) в виде бесцветного масла. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_2$: 542,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, получено: 542,1.

[0389] Раствор **51-2** (38 мг, 70,05 мкмоль, 1 экв.) в диоксане (1 мл) и $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4,55 г, 32,46 ммоль, 5 мл, 25% водн., 206,74 экв.) перемешивали в герметизированной пробирке объемом 30 мл при 110 °С в течение 24 ч. После завершения реакцию смесь гасили добавлением NaHCO_3 (насыщ. водн., 5 мл). Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 25 г SepaFlash®, элюент с градиентом 0~3,1% MeOH/DCM при 30 мл/мин) с получением **51-3** (26 мг, 46,73 мкмоль, выход 66,71%, чистота 94%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{ClFN}_6\text{O}_2$: 523,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное: 523,1.

[0390] К раствору **51-3** (26 мг, 49,71 мкмоль, 1 экв.) в THF (1 мл) добавляли HCl (4 моль/л, водн., 1 мл) и смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX 80*40 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ + 10 ммоль NH_4HCO_3)– ACN]; В%: 21%–45%, 8 мин) с получением **51** (15 мг, 31,06 мкмоль, выход 62,48%, чистота 100%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClFN}_6\text{O}_2$: 483,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное: 483,3. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,18 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,23 (д, $J = 3,5$ Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,89 (д, $J = 10,8$ Гц, 1H), 6,59 (д, $J = 3,5$ Гц, 1H), 6,13 (дд, $J = 11,0, 17,8$ Гц, 1H), 5,42–5,22 (м, 2H), 5,03–4,92 (м, 1H), 4,60 (д, $J = 6,5$ Гц, 1H), 4,02 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 2,81–2,61 (м, 2H), 2,57 (дд, $J = 9,0, 13,3$ Гц, 1H), 2,11–1,92 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ : -125,86 (с, 1F).

ПРИМЕР 47
СОЕДИНЕНИЕ 52



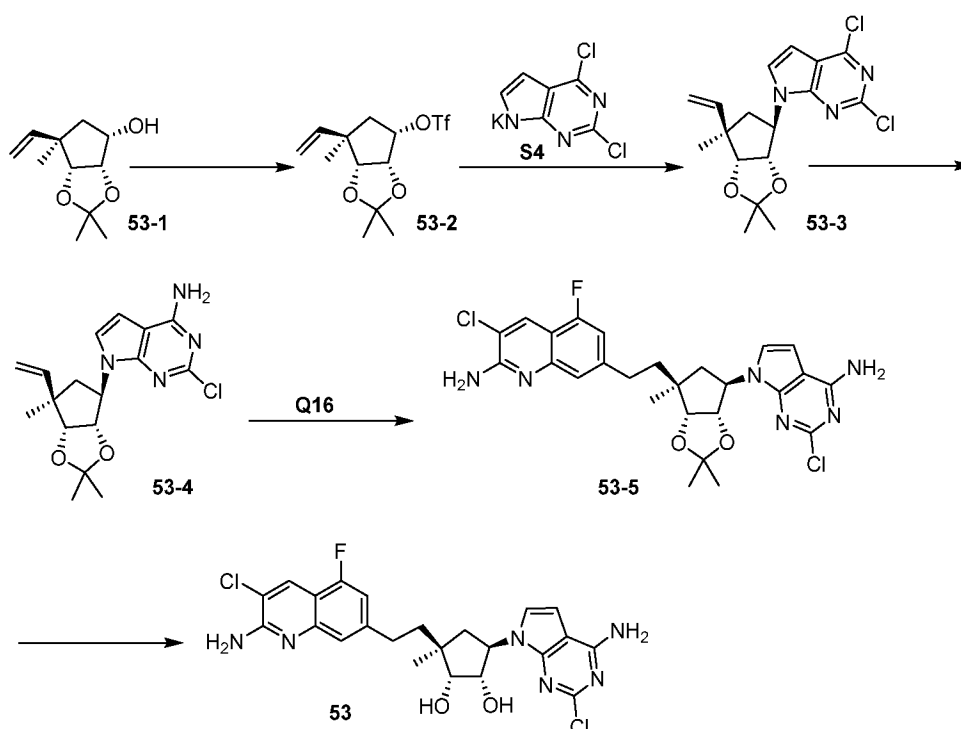
[0391] К раствору **52-1** (75 мг, 137,77 мкмоль, 1 экв.) в CH_3CN (3 мл) добавляли K_2CO_3 (38,08 мг, 275,53 мкмоль, 2 экв.) и 1-диазо-1-диметоксифосфорилпропан-2-он (52,93 мг, 275,53 мкмоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. После завершения реакцию смесь гасили добавлением NH_4Cl (насыщ. водн., 10 мл). Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 20 г SepaFlash®, элюент 0~2,1% MeOH/DCM при 30 мл/мин) с получением **52-2** (41 мг, 72,07 мкмоль, выход 52,32%, чистота 95%) в виде бесцветного масла. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_2$: 540,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное: 540,0.

[0392] Раствор **52-2** (40 мг, 74,02 мкмоль, 1 экв.) в диоксане (4 мл) и $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3,64 г, 25,97 ммоль, 4 мл, чистота 25%, 206,74 экв.) перемешивали в герметизированной пробирке объемом 30 мл при 110 °С в течение 24 ч. После завершения реакцию смесь гасили добавлением NaHCO_3 (насыщ. водн., 5 мл). Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 25 г SepaFlash®, элюент с градиентом 0~2,8% MeOH/DCM при 30 мл/мин) с получением **52-3** (10 мг, 18,43 мкмоль, выход 24,90%, чистота 96%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClFN}_6\text{O}_2$: 521,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное: 521,2.

[0393] Раствор **52-3** (10 мг, 18,50 мкмоль, 1 экв.) в HCl (4 моль/л водн., 1 мл) и THF (1 мл) перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX 80*40 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ + 10 ммоль NH_4HCO_3)–

ACN]; B%: 21%–45%, 8 мин) с получением **52** (5 мг, 10,40 мкмоль, выход 56,19%, чистота 100%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{24}H_{23}ClFN_6O_2$: 481,2 $[M + H]^+$, полученное: 481,2. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,19 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,21 (д, $J = 3,8$ Гц, 1H), 6,93 (д, $J = 10,0$ Гц, 1H), 6,59 (д, $J = 3,5$ Гц, 1H), 5,17–5,04 (м, 1H), 4,55 (т, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,00 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,17–3,01 (м, 1H), 2,93 (дт, $J = 4,8, 12,7$ Гц, 1H), 2,81 (с, 1H), 2,46 (дд, $J = 8,3, 12,8$ Гц, 1H), 2,23–2,09 (м, 2H), 2,08–1,97 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ : -125,74 (с, 1F).

ПРИМЕР 48 СОЕДИНЕНИЕ 53



[0394] К раствору **53-1** (1 г, 5,04 ммоль, 1 экв.) в DCM (10 мл) добавляли Tf_2O (2,13 г, 7,57 ммоль, 1,25 мл, 1,5 экв.) и пиридин (1,60 г, 20,18 ммоль, 1,63 мл, 4 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь гасили H_2O (10 мл) при 0 °С, затем экстрагировали с использованием DCM (10 мл). Водную фазу экстрагировали с использованием DCM (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением **53-2** (1,8 г, неочищенный) в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0395] К раствору 2,4-дихлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (**S4**) (1,5 г, 7,98 ммоль, 1,46 экв.) в DMF (5 мл) добавляли $t-BuOK$ (832,57 мг, 7,42 ммоль, 1,36 экв.). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 1 ч. Добавляли соединение **53-2** (1,8 г, 5,45 ммоль, 1 экв.) при 0 °С и смесь перемешивали при 15 °С в течение 48 ч в атмосфере N_2 . После завершения реакцию смесь разделяли между DCM

(20 мл) и соевым раствором (20 мл). Водную фазу экстрагировали с использованием DCM (3 x 30 мл). Органические слои объединяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 40 г SepaFlash®, элюент с градиентом 0~12% этилацетат/простой петролейный эфир при 35 мл/мин) с получением **53-3** (0,51 мг, 1,29 ммоль, выход 25,6%, чистота 93,173%) в виде бесцветного масла. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$: 368,09 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное 369,9.

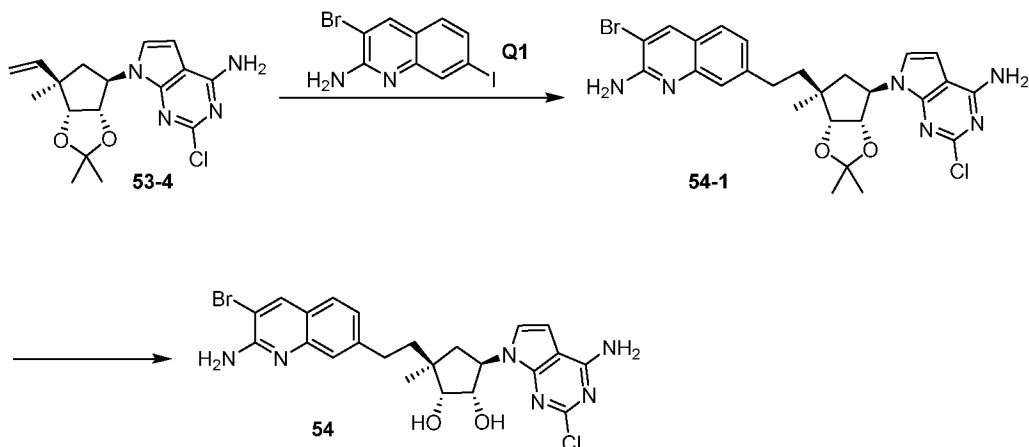
[0396] Раствор **53-3** (510 мг, 1,38 ммоль, 1 экв.) в диоксане (10 мл) с насыщ. $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (9,10 г, 64,91 ммоль, 10 мл, чистота 25%, 46,95 экв.) перемешивали при 100 °C в течение 48 ч в герметизированной пробирке объемом 100 мл. После завершения реакцию смесь разделяли между EA (30 мл) и соевым раствором (30 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали с использованием EA (3 x 30 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного **53-4** (470 мг, 1,29 ммоль, выход 93,5%, чистота 95,419%) в виде желтого масла, которое напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClN}_4\text{O}_2$: 349,14 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное: 349,1.

[0397] К смеси **53-4** (157,20 мг, 0,430 ммоль, 1 экв.) в THF (4 мл) добавляли димер 9-BBN (228,95 мг, 0,946 ммоль, 2,2 экв.). Смесь перемешивали при 50 °C в течение 1 ч и затем охлаждали до 10 °C. Добавляли раствор K_3PO_4 (456,39 мг, 2,15 ммоль, 5 экв.) в H_2O (0,5 мл) и смесь перемешивали при 10 °C в течение 0,2 ч. Добавляли **Q16** (142,16 мг, 0,516 ммоль, 1,2 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (31,46 мг, 0,043 ммоль, 0,1 экв.) и смесь перемешивали при 55 °C в течение 2 ч в атмосфере Ar. Смесь разделяли между EA (20 мл) и водой (10 мл). Водную фазу экстрагировали с использованием EA (3 x 20 мл). Органические слои объединяли и промывали соевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , простой петролейный эфир/этилацетат (1 : 1), затем DCM : MeOH (20 : 1)) с получением **53-5** (300 мг, 0,350 ммоль, выход 77%, чистота 63,729%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{FN}_6\text{O}_2$: 545,16 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное 545,1.

[0398] К раствору **53-5** (300 мг, 0,350 ммоль, чистота 63,729%, 1 экв.) в THF (4 мл) добавляли HCl (4 моль/л, водн., 2 мл, 22,82 экв.). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 4 ч и затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX 80*40 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ + 10 ммоль NH_4HCO_3)–ACN]; В%: 34%–59%, 8 мин) с получением **53** (77 мг, 0,150 ммоль, выход 42,88%, чистота 98,64%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{FN}_6\text{O}_2$: 527,12 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, полученное 527,1. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,19 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,18 (д, J = 3,7 Гц, 1H), 6,94 (дд, J = 1,1, 10,9 Гц, 1H), 6,56 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 4,97–4,91 (м, 1H), 4,58–

4,48 (м, 1H), 3,93 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 2,92–2,71 (м, 2H), 2,09–1,96 (м, 2H), 1,93–1,79 (м, 2H), 1,23 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : -125,87.

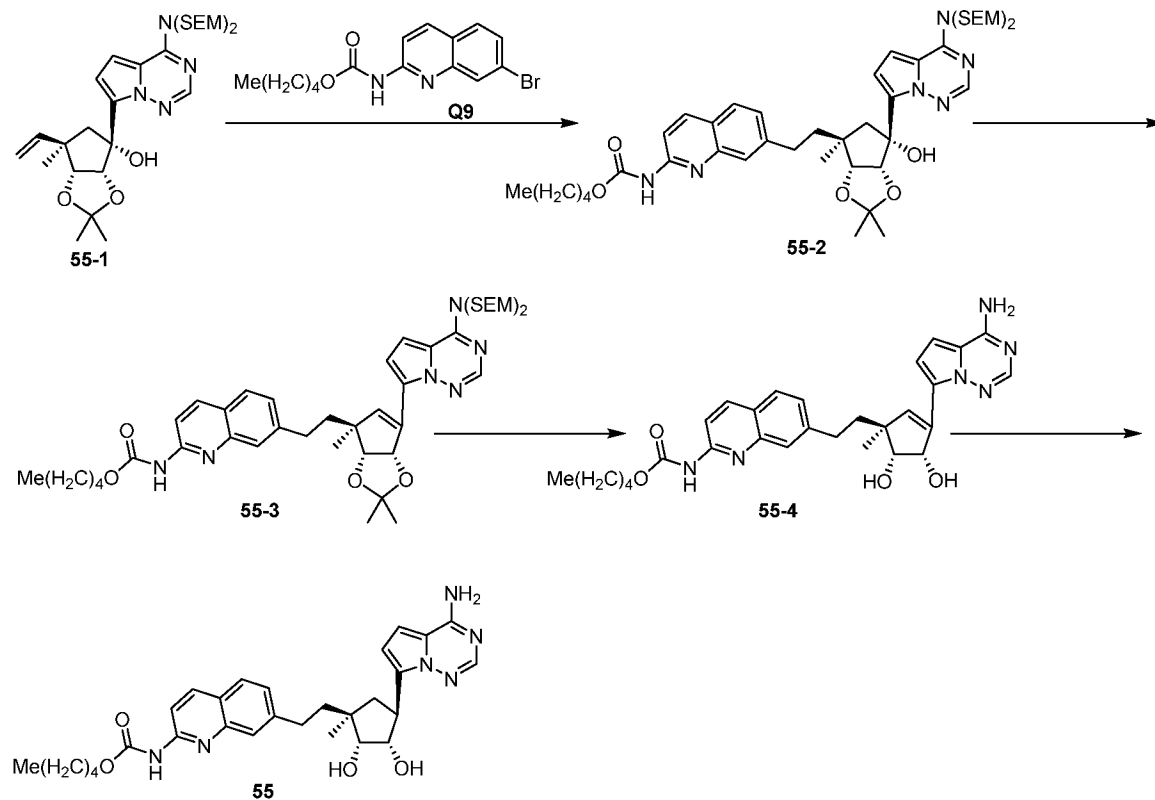
ПРИМЕР 49
СОЕДИНЕНИЕ 54



[0399] К смеси **53-4** (142 мг, 0,388 ммоль, 1 экв.) в THF (4 мл) добавляли димер 9-BBN (206,82 мг, 0,855 ммоль, 2,2 экв.). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 1 ч и затем охлаждали до 10 °С. Добавляли раствор K_3PO_4 (412,26 мг, 1,94 ммоль, 5 экв.) в H_2O (0,5 мл) и смесь перемешивали при 10 °С в течение 0,2 ч. Добавляли **Q1** (162,66 мг, 0,466 ммоль, 1,2 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (28,42 мг, 0,0388 ммоль, 0,1 экв.) и смесь перемешивали при 55 °С в течение 2 ч в атмосфере Ar . Смесь разделяли между EA (20 мл) и водой (10 мл). Водную фазу экстрагировали с использованием EA (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , простой петролейный эфир/этилацетат (2 : 1), затем DCM : MeOH (20 : 1)) с получением **54-1** (270 мг, 0,307 ммоль, выход 79%, чистота 65%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{BrClIN}_6\text{O}_2$: 571,11 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное: 573,0.

[0400] К раствору **54-1** (270 мг, 0,307 ммоль, 65% чистота, 1 экв.) в THF (4 мл) добавляли HCl (4 моль/л, водн., 2 мл, 22,82 экв.) и смесь перемешивали при 15 °С в течение 4 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini-NX 80*40 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + 10 ммоль NH_4HCO_3)–ACN]; В%: 32%–56%, 8 мин) с получением **54** (70 мг, 0,132 ммоль, выход 43%, чистота 100%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{BrClIN}_6\text{O}_2$: 531,08 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное: 533,1. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,26 (с, 1H), 7,55 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,20 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 6,56 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 4,98–4,91 (м, 1H), 4,52 (т, J = 6,9 Гц, 1H), 3,93 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 2,93–2,70 (м, 2H), 2,11–1,93 (м, 2H), 1,92–1,79 (м, 2H), 1,23 (с, 3H).

ПРИМЕР 50
СОЕДИНЕНИЕ 55



[0401] Смесь **55-1** (613 мг, 1,04 ммоль, 1 экв.) и димера 9-BBN (627 мг, 2,59 ммоль, 2,5 экв.) в THF (10 мл) перемешивали при 50 °С в течение 2 ч в атмосфере Ar и охлаждали до комн. темп. Добавляли раствор K₃PO₄ (1,10 г, 5,19 ммоль, 5 экв.) в H₂O (1 мл) и смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Добавляли **Q9** (419 мг, 1,24 ммоль, 1,2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (76 мг, 0,103 ммоль, 0,1 экв.) и смесь продували Ar (3х), а затем перемешивали при 70 °С в течение 12 ч в атмосфере Ar. Затем реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали с использованием EA (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, простой петролейный эфир : этилацетат = от 30 : 1 до 5 : 1) с получением **55-2** (550 мг, 608,80 мкмоль, выход 59%, чистота 94%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для C₄₄H₆₉N₆O₇Si₂: 849,47 [M + H]⁺, полученное: 849,4.

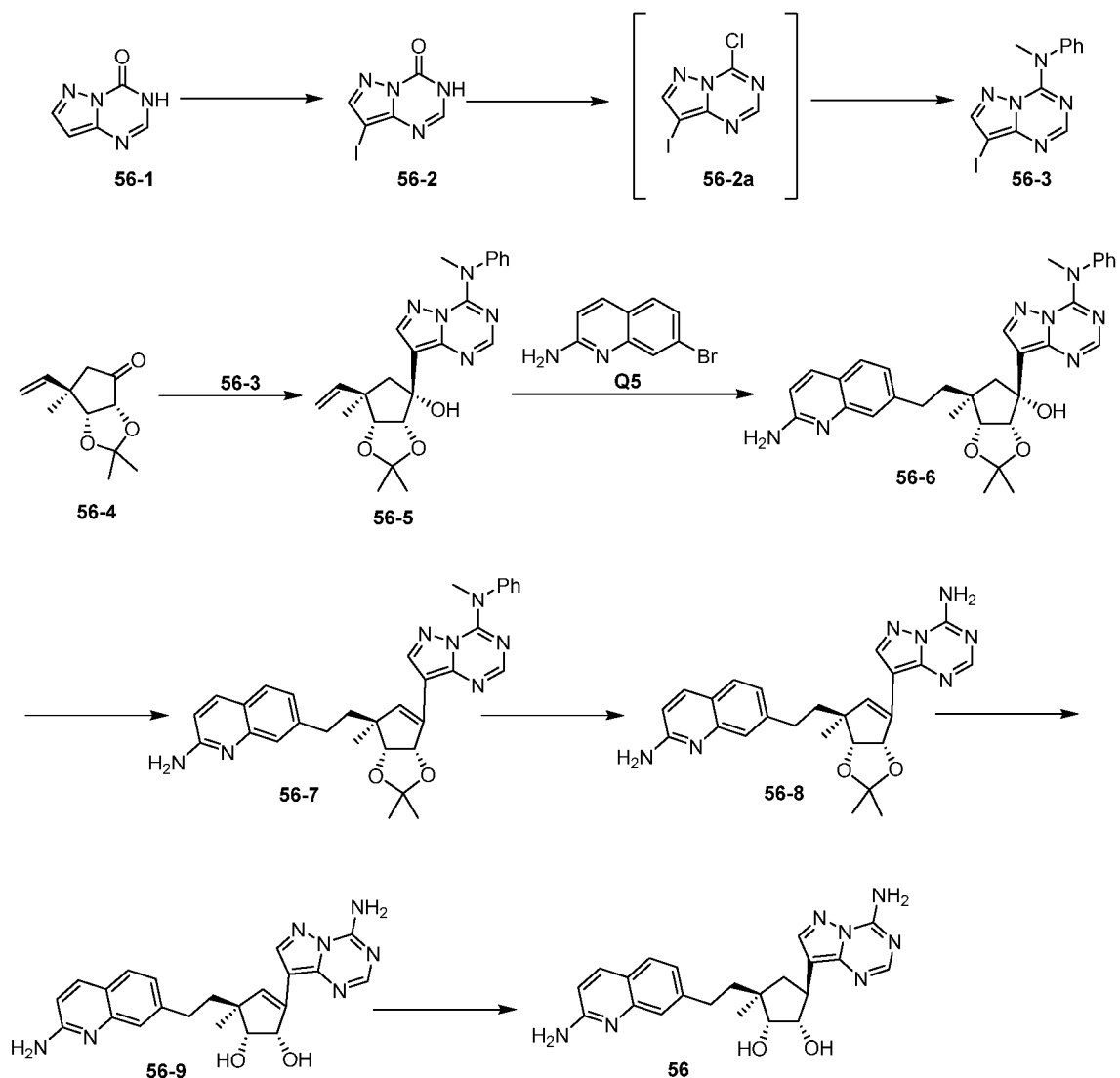
[0402] К раствору **55-2** (550 мг, 647,66 мкмоль, 1 экв.) в DCM (10 мл) добавляли DAST (1,04 г, 6,48 ммоль, 855,70 мкл, 10 экв.) при 0 °С и смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали с использованием EA (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали

посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , простой петролейный эфир : этилацетат = от 30 : 1 до 5 : 1) с получением **55-3** (450 мг, 498,08 мкмоль, выход 76,90%, чистота 92%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{44}\text{H}_{66}\text{N}_6\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$: 853,46 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, полученное: 853,4.

[0403] К раствору **55-3** (440 мг, 529,36 мкмоль, 1 экв.) в THF (8 мл) добавляли HCl (4 моль/л, 4 мл) и смесь перемешивали при 25 °C в течение 5 ч. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растворяли в смешанном растворителе из *t*-BuOH (8 мл) и H_2O (4 мл) и добавляли PPTS (664,15 мг, 2,64 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при 50 °C в течение 3 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini-NX 80*40 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + 10 ммоль NH_4HCO_3)–ACN]; В%: 17%–47%, 8 мин) с получением **55-4** (200 мг, 373,15 мкмоль, выход 71%, чистота 99%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_4$: 531,26 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное: 531,4.

[0404] К раствору **55-4** (175 мг, 329,80 мкмоль, 1 экв.) в THF (30 мл) добавляли PtO_2 (875 мг, 3,85 ммоль, 11,68 экв.) и смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунтов/кв. дюйм) при 25 °C в течение 18 ч. Смесь фильтровали через слой целита для удаления PtO_2 . Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством SFC (колонок: Chiralcel OJ-3 100 Å 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; подвижная фаза: А: CO_2 В: этанол (0,05% DEA); изократический: 40% В; скорость потока: 2,8 мл/мин; темп. колонки: 35 °C; ABPR: 1500 фунтов/кв. дюйм; с получением **55** (70 мг, 128,79 мкмоль, выход 39%, чистота 98%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_4$: 533,28 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное: 533,4. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ : 10,33 (с, 1H), 8,24 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,99 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,81–7,75 (м, 2H), 7,53 (с, 3H), 7,32 (уш. д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J = 4,4$ Гц, 1H), 6,51 (д, $J = 4,2$ Гц, 1H), 4,69 (уш. д, $J = 5,7$ Гц, 1H), 4,41 (уш. д, $J = 5,3$ Гц, 1H), 4,29 (уш. д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,11 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,72 (уш. т, $J = 5,5$ Гц, 1H), 3,61 (уш. д, $J = 9,3$ Гц, 1H), 2,80 (уш. дд, $J = 4,4, 12,3$ Гц, 1H), 2,75–2,67 (м, 1H), 1,93 (уш. дд, $J = 8,7, 12,7$ Гц, 1H), 1,80–1,71 (м, 1H), 1,68–1,56 (м, 3H), 1,50 (уш. т, $J = 11,8$ Гц, 1H), 1,38–1,31 (м, 4H), 1,12 (с, 3H), 0,92–0,87 (м, 3H).

ПРИМЕР 51
СОЕДИНЕНИЕ 56



[0405] К раствору **56-1** (5 г, 36,73 ммоль, 1 экв.) в DMF (50 мл) добавляли NIS (10,74 г, 47,76 ммоль, 1,3 экв.) и смесь перемешивали при 40 °С в течение 3,5 ч. Смесь выливали в воду (200 мл) и фильтровали с получением остатка. Остаток растирали с водой (50 мл x 2) с получением **56-2** (6,49 г, 23,78 ммоль, выход 64%, чистота 96%) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_5H_4IN_4O$: 262,94 $[M + H]^+$, полученное: 262,9.

[0406] Раствор **56-2** (6,49 г, 24,77 ммоль, 1 экв.), $POCl_3$ (83,73 г, 546,07 ммоль, 50,75 мл, 22,05 экв.) и DMAP (9,08 г, 74,31 ммоль, 3 экв.) перемешивали при 105 °С в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением **56-2a** (15 г, неочищенный) в виде твердого вещества коричневого цвета. К раствору **56-2a** (7,5 г, 26,74 ммоль, 1 экв.) в DCM (80 мл) по каплям добавляли N-метиланилин (11,46 г, 106,97 ммоль, 11,61 мл, 4 экв.) при 0 °С с последующим добавлением TEA (16,24 г, 160,45 ммоль, 22,33 мл, 6 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Смесь

разбавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали с использованием DCM (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 120 г SepaFlash®, элюент с градиентом 0~20% этилацетат/простой петролейный эфир при 50 мл/мин) с получением **56-3** (6,68 г, 18,83 ммоль, выход 76%, чистота 99%) в виде твердого вещества белого цвета (примечание: проводили две параллельные реакции, начиная с **56-2a**, затем объединяли для очистки). ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для C₁₂H₁₁IN₅: 352,0 [M + H]⁺ полученное: 351,9.

[0407] К раствору **56-3** (5,37 г, 15,29 ммоль, 3 экв.) в THF (15 мл) добавляли по каплям i-PrMgCl•LiCl (1,3 моль/л, 12,94 мл, 3,3 экв.). Смесь перемешивали при -20 °C в течение 10 мин, нагревали до 0 °C, а затем перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. К смеси по каплям добавляли раствор **56-4** (1 г, 5,10 ммоль, 1 экв.) в THF (10 мл) при -20 °C, а затем перемешивали при 0 °C в течение 1 ч 20 мин. Реакционную смесь гасили раствором NH₄Cl (30 мл) и экстрагировали с использованием EA (2 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на колонке C-18 (40 г, 0%~60% MeCN, 0,5 мл NH₃•H₂O в 1 л H₂O, 30 мл/мин) с получением **56-5** (1,01 г, 2,30 ммоль, выход 45%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для C₂₃H₂₈N₅O₃: 422,21 [M + H]⁺, полученное: 422,1.

[0408] К раствору **56-5** (1,01 г, 2,40 ммоль, 1 экв.) в THF (25 мл) добавляли димер 9-BBN (1,45 г, 5,99 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при 50 °C в течение 2 ч в атмосфере N₂ и затем охлаждали до комн. темп. Добавляли раствор K₃PO₄ (2,54 г, 11,98 ммоль, 5 экв.) в H₂O (2,5 мл) и смесь перемешивали при комн. темп. в течение 0,5 ч. Добавляли 7-бромхиолин-2-амин (**Q5**) (694,89 мг, 3,12 ммоль, 1,3 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (175,34 мг, 0,239 ммоль, 0,1 экв.) и смесь перемешивали при 60 °C в течение 12 ч. Смесь разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали с использованием EA (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, от простой петролейный эфир : этилацетат = от 2 : 1 до 1 : 1 до DCM : MeOH = от 100 : 1 до 20 : 1) с получением **56-6** (1 г, 1,71 ммоль, выход 71%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для C₃₂H₃₆N₇O₃: 566,28 [M + H]⁺, полученное: 566,2.

[0409] К раствору **56-6** (0,95 г, 1,68 ммоль, 1 экв.) в DCM (15 мл) добавляли DAST (1,35 г, 8,40 ммоль, 1,11 мл, 5 экв.) при 0 °C и смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 ч. реакционную смесь гасили добавлением раствора NaHCO₃ (10 мл), разбавляли DCM (5 мл) и экстрагировали с использованием DCM (2 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, DCM : MeOH = от 100 : 1 до 20 : 1) с получением **56-7** (708 мг, 1,27 ммоль, выход 75%, чистота 98%) в виде твердого

вещества желтого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{32}H_{34}N_7O_2$: 548,27 $[M + H]^+$, полученное: 548,1.

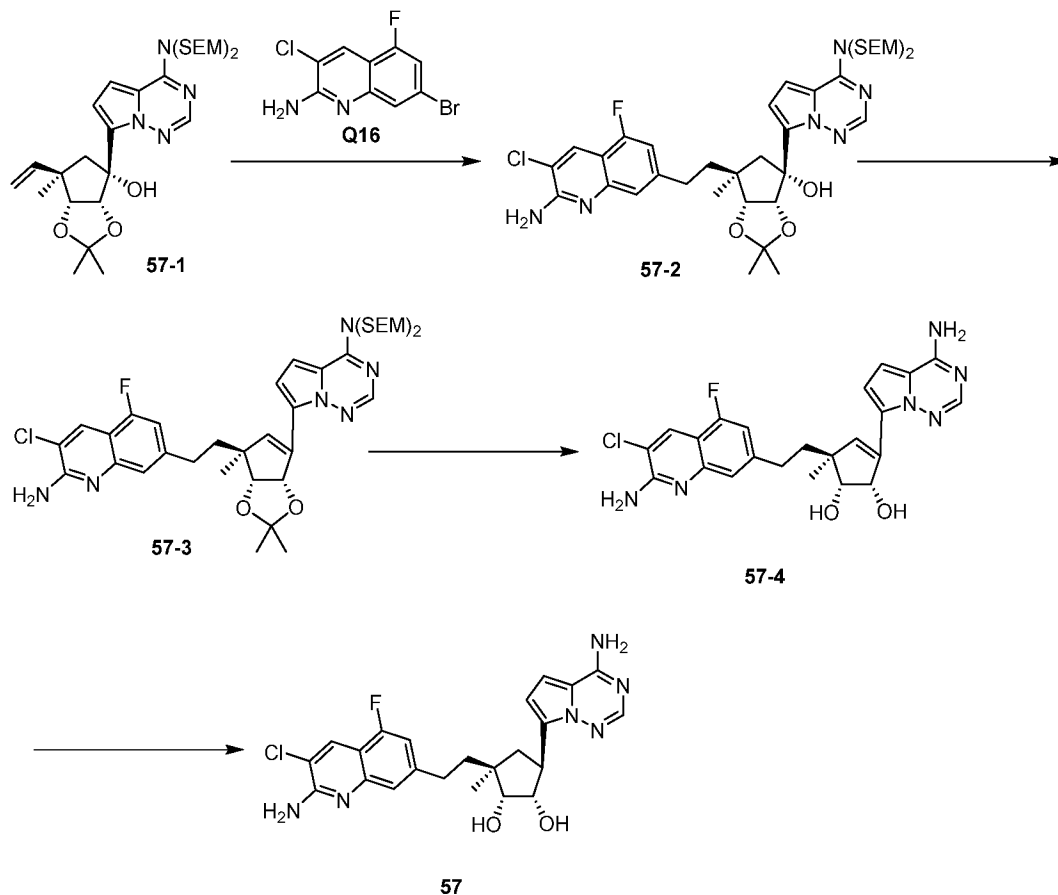
[0410] К раствору **56-7** (708 мг, 1,29 ммоль, 1 экв.) в диоксане (15 мл) добавляли $NH_3 \cdot H_2O$ (13,65 г, 97,37 ммоль, 15 мл, чистота 25%) и смесь перемешивали при 100 °С в течение 24 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , DCM: MeOH= от 50 : 1 до 12 : 1) с получением **56-8** (238 мг, 483,78 мкмоль, выход 37%, чистота 93%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{25}H_{28}N_7O_2$: 458,22 $[M + H]^+$, полученное: 458,3.

[0411] К раствору **56-8** (228 мг, 498,33 мкмоль, 1 экв.) в THF (4 мл) добавляли HCl (4 моль/л, водн., 2,00 мл) и смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini-NX 80*40 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% $NH_3 \cdot H_2O$ + 10 ммоль NH_4HCO_3)–ACN]; В%: 40%–60%, 8 мин) с получением **56-9** (160 мг, 375,60 мкмоль, выход 75%, чистота 98%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{22}H_{24}N_7O_2$: 418,19 $[M + H]^+$, полученное: 418,1.

[0412] К раствору **56-9** (30 мг, 71,86 мкмоль, 1 экв.) в смешанном растворителе из THF (7,5 мл) и MeOH (1,5 мл) добавляли PtO_2 (150 мг, 660,57 мкмоль, 9,19 экв.). Суспензию дегазировали/продували H_2 (3х) и перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунтов/кв. дюйм) при 25 °С в течение 4 ч. Смесь фильтровали через слой целита для удаления PtO_2 . Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением твердого вещества белого цвета (30 мг, неочищенный продукт). Неочищенный продукт объединяли с другой партией (в количестве 25 мг) для препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini-NX 80*40 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% $NH_3 \cdot H_2O$ + 10 ммоль NH_4HCO_3)–ACN]; В%: 12%–42%, 8 мин) с получением **56** (неочищенный, 10 мг, 23,39 мкмоль, чистота 98,1% по данным ВЭЖХ, ЯМР показывает примеси) в виде твердого вещества белого цвета, что подтверждается ЖХМС, ВЭЖХ и 1H ЯМР. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{22}H_{26}N_7O_2$: 420,2 $[M + H]^+$, полученное: 420,3. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,28 (д, $J = 9,3$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J = 9,8$ Гц, 2H), 7,79 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,42 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J = 9,3$ Гц, 1H), 4,30 (дд, $J = 6,3, 8,0$ Гц, 1H), 3,86 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 3,44–3,36 (м, 1H), 2,97–2,80 (м, 2H), 2,03–1,94 (м, 1H), 1,89–1,74 (м, 3H), 1,22 (с, 3H).

[0413] Неочищенное соединение **56** дополнительно очищали посредством SFC (колонок: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% $NH_3 \cdot H_2O$ ЕТОН]; В%: 60%–60%, мин) с получением **56** (2 мг, 4,57 мкмоль, выход 19%, чистота 95,9%) в виде твердого вещества белого цвета, что подтверждается ЖХМС, ВЭЖХ и 1H ЯМР. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{22}H_{26}N_7O_2$: 420,2 $[M + H]^+$, полученное: 420,3. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,01 (с, с, 2H), 7,93 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,16 (дд, $J = 1,5, 8,1$ Гц, 1H), 6,78 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 4,30 (дд, $J = 6,1, 8,2$ Гц, 1H), 3,85 (д, $J = 6,1$ Гц, 1H), 3,40 (тд, $J = 8,4, 11,1$ Гц, 1H), 2,90–2,71 (м, 2H), 1,99 (м, 1H), 1,87–1,72 (м, 3H), 1,21 (с, 3H).

ПРИМЕР 52
СОЕДИНЕНИЕ 57



[0414] К смеси **57-1** (500 мг, 846,17 мкмоль, 1 экв.) в THF (10 мл) добавляли димер 9-BBN (512 мг, 2,12 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂ и затем охлаждали до 25 °С. Добавляли раствор K₃PO₄ (898 мг, 4,23 ммоль, 5 экв.) в H₂O (1 мл) и смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Добавляли **Q16** (280 мг, 1,02 ммоль, 1,2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (62 мг, 0,084 ммоль, 0,1 экв.) и смесь продували N₂ (3X). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали с использованием EA (2 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 40 г SepaFlash®, элюент с градиентом 5~20% этилацетат/простой петролейный эфир при 30 мл/мин) с получением **57-2** (415 мг, 519,60 мкмоль, выход 61%, чистота 98,6%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для C₃₈H₅₇ClFN₆O₅Si₂: 787,35 [M + H]⁺, полученное: 787,1.

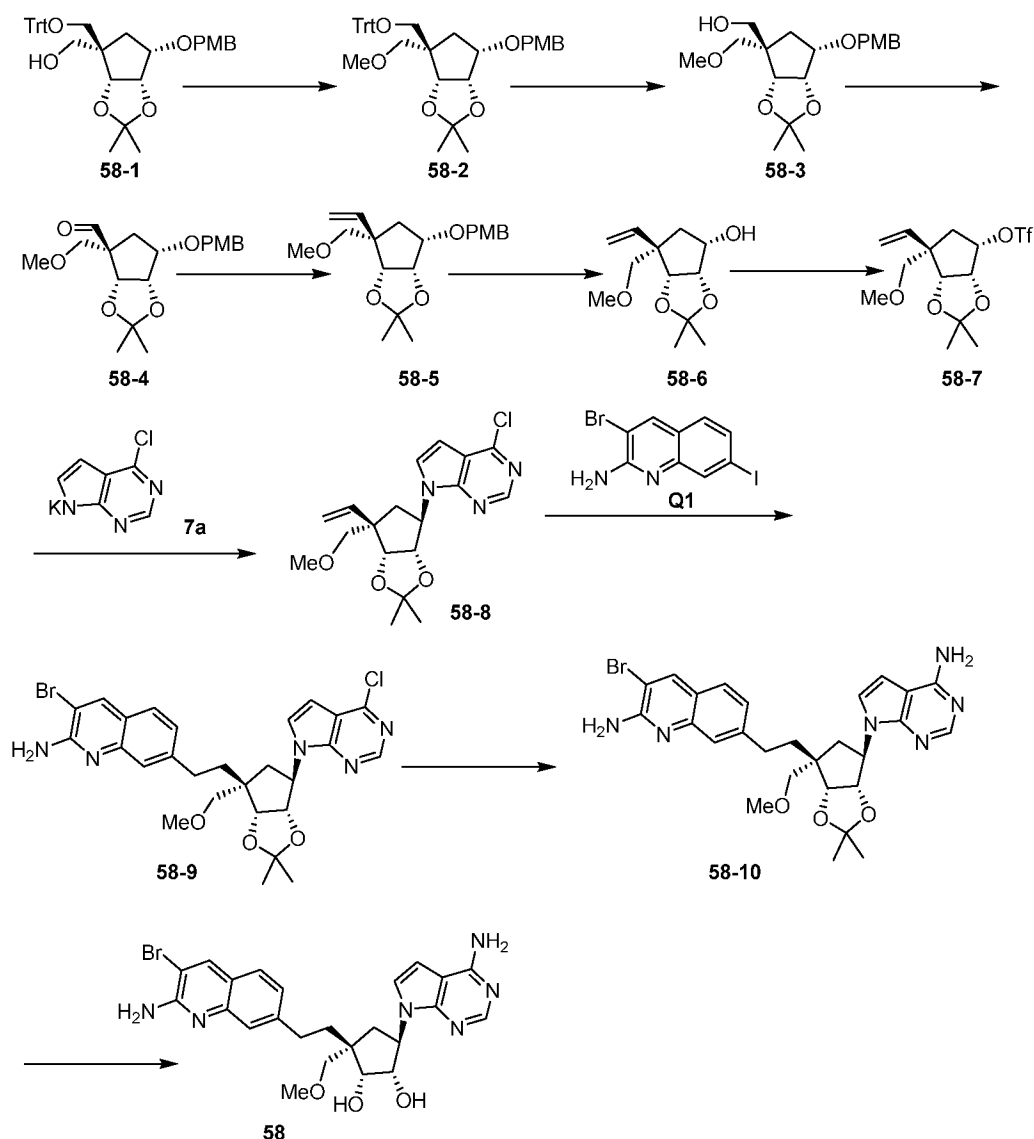
[0415] К раствору **57-2** (415 мг, 526,98 мкмоль, 1 экв.) в DCM (7 мл) добавляли DAST (424,72 мг, 2,63 ммоль, 348,13 мкл, 5 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Смесь

разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с использованием DCM (2 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 40 г SepaFlash®, элюент с градиентом 0~20% этилацетат/простой петролейный эфир при 30 мл/мин) с получением **57-3** (274 мг, 341,84 мкмоль, выход 64%, чистота 96%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для C₃₈H₅₄ClFN₆O₄Si₂Na: 791,34 [M+Na]⁺, полученное: 791,2.

[0416] К раствору **57-3** (207 мг, 0,269 ммоль, 1 экв.) в THF (4 мл) добавляли HCl (водн., 4 моль/л, 2 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 6 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растворяли в t-BuOH (10 мл) и H₂O (5 мл) и добавляли PPTS (352,57 мг, 1,40 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при 50 °C в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали на обращенно-фазовой колонке для флэш-хроматографии (колонка C-18, 40 г, 0%-60% MeCN в воде (0,5 мл NH₃•H₂O в 1 л H₂O) при 35 мл/мин) с получением **57-4** (85 мг, 0,171 ммоль, выход 63%, чистота 94,8%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для C₂₃H₂₃ClFN₆O₂: 469,15 [M + H]⁺, полученное: 469,1.

[0417] К раствору **57-4** (30 мг, 0,063 ммоль, 1 экв.) в MeOH (12 мл) добавляли катализатор Крзбтри (180,00 мг, 223,63 мкмоль, 3,5 экв.). Суспензию дегазировали и продували H₂ (3х). Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунтов/кв. дюйм) при 25 °C в течение 5 ч. Смесь обрабатывали ТМТ (1,3,5-триазин-2,4,6-третиол), а затем выдерживали в течение ночи. Полученную суспензию фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (SiO₂, DCM : MeOH = 7 : 1) с получением сиропа (10 мг), который дополнительно очищали посредством SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O IPA]; В%: 60%-60%, мин) с получением неочищенного **57** (8 мг, 16,87 мкмоль, выход 26%, чистота 99,29%, содержит некоторое количество маслянистого вещества) в виде твердого вещества желтого цвета. Смесь объединяли с другой партией (7 мг неочищенного продукта) и растирали с ЕА (2 x 0,5 мл) и простым изопропиловым эфиром (0,5 мл) с получением **57** (10 мг, 21,06 мкмоль, чистота 99,18%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для C₂₃H₂₅ClFN₆O₂: 471,16 [M + H]⁺, полученное: 471,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,17 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,87 (дд, J = 1,3, 10,9 Гц, 1H), 6,84 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 6,54 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 4,44 (дд, J = 6,3, 7,2 Гц, 1H), 3,85 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 3,78-3,67 (м, 1H), 2,87-2,67 (м, 2H), 2,03 (дд, J = 8,9, 12,9 Гц, 1H), 1,87-1,68 (м, 3H), 1,21 (с, 3H).

ПРИМЕР 53
СОЕДИНЕНИЕ 58



[0418] К раствору **58-1** (2 г, 3,44 ммоль, 1 экв.) в THF (20 мл) порциями добавляли NaN (826,50 мг, 20,66 ммоль, 60% чистота, 6 экв.) при 0 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч. По каплям добавляли MeI (8,18 г, 57,63 ммоль, 3,59 мл, 16,73 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 15 °С в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили добавлением по каплям NH₄Cl (насыщ., водн., 50 мл) при 0 °С и экстрагировали с использованием EA (3 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством силикагелевой колонки (РЕ: EA = от 100 : 0 до 5 : 1) с получением **58-2** (1,1 г, 1,63 ммоль, выход 47%, чистота 88%) в виде бесцветного масла. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для C₃₈H₄₂O₆Na: 617,30 [M+Na]⁺, полученное: 617,1.

[0419] К раствору **58-2** (0,8 г, 1,18 ммоль, чистота 88%, 1 экв.) и Et_3SiH (1,38 г, 11,84 ммоль, 1,89 мл, 10 экв.) в DCM (20 мл) добавляли TFA (539,89 мг, 4,73 ммоль, 350,58 мкл, 4 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч. реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO_3 (30 мл) и экстрагировали с использованием EA (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (90 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 12 г CombiFlash®, элюент с градиентом 0~50% этилацетат/простой петролейный эфир при 35 мл/мин) с получением **58-3** (0,31 мг, 0,859 ммоль, чистота 97%, выход 74%) в виде бесцветного сиропа. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{Na}$: 375,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, полученное: 375,2.

[0420] К раствору **58-3** (0,31 г, 0,859 ммоль, 1 экв.) в CH_3CN (60 мл) добавляли IBX (738,93 мг, 2,64 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 3 ч. Смесь охлаждали до 10 °С и разбавляли EA (100 мл). Осадок отфильтровали для удаления нерастворимых веществ и фильтрат концентрировали с получением **58-4** (0,34 г, неочищенный) в виде желтой камеди. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{N}$: 368,2 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, полученное: 368,3.

[0421] К раствору MePPh_3Br (980,18 мг, 2,74 ммоль, 5 экв.) в THF (20 мл) добавляли $t\text{-BuOK}$ (1 моль/л в THF, 2,20 мл, 4 экв.) и смесь перемешивали при 10 °С в течение 0,5 ч. Добавляли раствор **58-4** (0,34 г, 0,549 ммоль, чистота 56,557%, 1 экв.) в THF (10 мл). Смесь перемешивали при 10 °С в течение 1 ч. реакционную смесь гасили насыщ. NH_4Cl (30 мл). Смесь экстрагировали с использованием EA (3 x 30 мл) и промывали соевым раствором (60 мл). Отделенный органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 25 г CombiFlash®, элюент с градиентом 0~20% этилацетат/простой петролейный эфир при 35 мл/мин) с получением **58-5** (210 мг, 0,557 ммоль, чистота 92,4%, выход 63% за 2 стадии) в виде бесцветной камеди. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{N}$: 366,2 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, полученное: 366,3.

[0422] К раствору **58-5** (160 мг, 0,424 ммоль, чистота 92,4%, 1 экв.) в смешанном растворителе из DCM (6 мл) и H_2O (0,6 мл) добавляли DDQ (192,64 мг, 0,849 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 10 °С в течение 18 ч. реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO_3 (20 мл) и затем экстрагировали с использованием EA (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (60 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 25 г CombiFlash®, элюент с градиентом 0~25% этилацетат/простой петролейный эфир при 35 мл/мин) с получением **58-6** (90 мг, 0,394 ммоль, выход 93%) в виде светло-желтой камеди. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 5,83 (дд, $J = 11,0$, 17,8 Гц, 1H), 5,20 (д, $J = 11,0$ Гц, 1H), 5,09 (д, $J = 18,1$ Гц, 1H), 4,54 (дд, $J = 0,9$, 5,4 Гц, 1H), 4,50–4,44 (м, 1H), 4,05 (ддд, $J = 4,4$, 6,0, 10,4 Гц, 1H), 3,58 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3,34 (с, 3H), 3,29 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 2,42 (д, $J = 10,0$ Гц, 1H), 1,99 (дд, $J = 6,4$, 12,2 Гц, 1H), 1,52 (с, 3H), 1,47 (д, $J = 12,0$ Гц, 1H), 1,38 (с, 3H).

[0423] К раствору **58-6** (100 мг, 0,438 ммоль, 1 экв.) и пиридина (138,6 мг, 1,75 ммоль, 0,141 мл, 4 экв.) в DCM (5 мл) по каплям добавляли Ti_2O (185,3 мг, 0,657 ммоль, 0,108 мл, 1,5 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. реакцию смесь гасили H_2O (10 мл) и затем экстрагировали с использованием DCM (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (60 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением **58-7** (160 мг, неочищенный, 0,444 ммоль) в виде коричневого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 5,84 (дд, $J = 11,2, 17,9$ Гц, 1H), 5,27 (д, $J = 11,0$ Гц, 1H), 5,13 (д, $J = 17,8$ Гц, 1H), 4,96 (тд, $J = 6,3, 10,8$ Гц, 1H), 4,64 (т, $J = 5,4$ Гц, 1H), 4,53 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 3,59 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3,38–3,36 (м, 1H), 3,35 (с, 3H), 2,21 (дд, $J = 6,8, 12,3$ Гц, 1H), 2,13–1,99 (м, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,37 (с, 3H).

[0424] К раствору **7a** (127,7 мг, 666 мкмоль, 1,5 экв.) в DMF (2 мл) добавляли раствор **58-7** (160 мг, 0,444 ммоль, 1 экв.) в DMF (2 мл). Смесь перемешивали при 10 °С в течение 48 ч. К смеси добавляли H_2O (10 мл) и затем экстрагировали с использованием EA (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 12 г CombiFlash®, элюент с градиентом 0~10% этилацетат/простой петролейный эфир при 30 мл/мин) с получением **58-8** (90 мг, 0,242 ммоль, чистота 97,9%, выход 55% за 2 стадии) в виде бесцветной камеди. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}_3\text{Cl}$: 364,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное: 364,2.

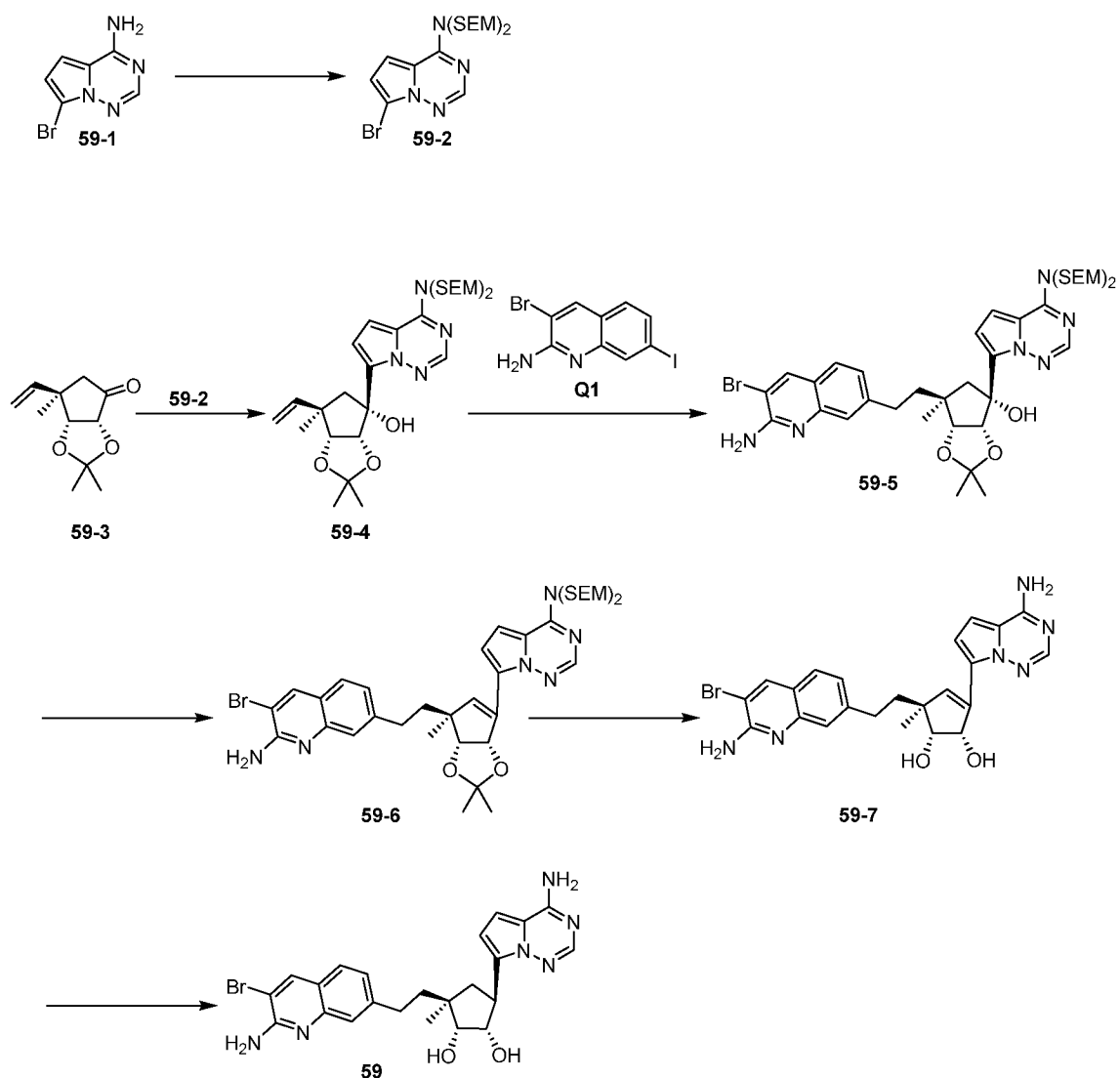
[0425] К раствору **58-8** (46 мг, 0,124 ммоль, чистота 97,953%, 1 экв.) в THF (3 мл) добавляли димер 9-BBN (65,94 мг, 0,272 ммоль, 2,2 экв.). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 1,5 ч и затем охлаждали до 10 °С. Добавляли раствор K_3PO_4 (131,44 мг, 0,619 ммоль, 5 экв.) в H_2O (0,3 мл) и смесь перемешивали при 10 °С в течение 0,5 ч. Добавляли **Q1** (51,86 мг, 0,149 ммоль, 1,2 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (9,06 мг, 0,012 ммоль, 0,1 экв.). Смесь дегазировали при помощи N_2 (3x) и перемешивали при 50 °С в течение 2 ч. Смесь разбавляли соевым раствором (10 мл) и затем экстрагировали с использованием EA (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 12 г CombiFlash®, элюент с градиентом 0~50% этилацетат/простой петролейный эфир при 30 мл/мин) с получением **58-9** (36 мг, 0,058 ммоль, выход 47%, чистота 94,2%) в виде бесцветной камеди. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{BrClN}_5\text{O}_3$: 586,1 $[\text{M} + 2 + \text{H}]^+$, полученное: 588,1.

[0426] К раствору **58-9** (36 мг, 0,058 ммоль, чистота 94%, 1 экв.) в диоксане (5 мл) добавляли $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4,55 г, 32,46 ммоль, 5 мл, чистота 25%, 561,78 экв.). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 48 ч в герметизированной пробирке объемом 30 мл. Смесь обрабатывали соевым раствором (10 мл) и экстрагировали с использованием EA (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением **58-10** (34 мг, 0,050 ммоль, выход 87%, чистота 84%) в виде

коричневого сиропа. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{27}H_{32}O_3N_6Br$: 567,2 $[M + H]^+$, полученное: 567,2.

[0427] К раствору **58-10** (34мг, 0,050 ммоль, чистота 83,799%, 1 экв.) в THF (4 мл) добавляли HCl (4 моль/л, водн., 2 мл, 159,34 экв.). Смесь перемешивали при 10 °C в течение 3 ч. Затем смесь концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (в щелочных условиях; колонка: Phenomenex Gemini-NX 80*40 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% $NH_3 \cdot H_2O$ + 10 ммоль NH_4HCO_3)–ACN]; В%: 23%–49%, 8 мин) с получением **58** (17 мг, 0,032 ммоль, выход 64%, чистота 99,1%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $C_{24}H_{28}O_3N_6Br$: 527,1 $[M + 2 + H]^+$, полученное: 529,2. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,27 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,57 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,23 (д, $J = 3,8$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,59 (д, $J = 3,5$ Гц, 1H), 5,00 (к, $J = 9,5$ Гц, 1H), 4,62 (дд, $J = 5,4, 8,9$ Гц, 1H), 3,99 (д, $J = 5,3$ Гц, 1H), 3,70 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 3,51 (д, $J = 9,3$ Гц, 1H), 3,43 (с, 3H), 2,92–2,70 (м, 2H), 2,17 (дд, $J = 9,3, 13,6$ Гц, 1H), 1,99 (уш. т, $J = 8,4$ Гц, 2H), 1,88 (дд, $J = 10,0, 13,6$ Гц, 1H).

ПРИМЕР 54
СОЕДИНЕНИЕ 59



[0428] К раствору **59-1** (2 г, 9,39 ммоль, 1 экв.) в DMF (20 мл) добавляли NaH (938,7 мг, 23,47 ммоль, чистота 60%, 2,5 экв.) при 0 °С и смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч. Добавляли SEM-Cl (3,29 г, 19,72 ммоль, 3,49 мл, 2,1 экв.) при 0 °С и смесь перемешивали при 20 °С в течение 4 ч. реакционную смесь гасили добавлением H₂O (60 мл) при 20 °С и затем экстрагировали с использованием EA (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 40 г SepaFlash®, элюент с градиентом 0~4% этилацетат/простой петролейный эфир при 45 мл/мин) с получением **59-2** (2,64 мг, 5,35 ммоль, выход 57%, чистота 96%) в виде бесцветного масла. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для C₁₈H₃₄BrN₄O₂Si₂: 475,13 [M + 2 + H]⁺, полученное: 475,0.

[0429] К раствору **59-2** (3,62 г, 7,64 ммоль, 3 экв.) в THF (15 мл) при -15 °С по каплям добавляли $i\text{PrMgBr} \cdot \text{LiCl}$ (1,3 моль/л в THF, 5,88 мл, 3 экв.). Смесь перемешивали при -15 °С в течение 10 мин, затем позволяли прогреться до 0 °С и перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. По каплям добавляли раствор **59-3** (500 мг, 2,55 ммоль, 1 экв.) в THF (5 мл) при -15 °С и смесь перемешивали при 0 °С в течение 10 мин. Реакционную смесь гасили добавлением NH_4Cl (насыщ. водн., 10 мл), разбавляли H_2O (40 мл) и экстрагировали с использованием EA (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 40 г SepaFlash®, элюент с градиентом 0~8% этилацетат/простой петролейный эфир при 45 мл/мин) с получением **59-4** (1,28 мг, 2,08 ммоль, выход 82%, чистота 96%) в виде бесцветного масла. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{29}\text{H}_{51}\text{N}_4\text{O}_5\text{Si}_2$: 591,33 $[\text{M} + \text{H}]^+$, полученное: 591,3.

[0430] Смесь **59-4** (680 мг, 1,10 ммоль, 96% чистота, 1,0 экв.) и димера 9-BBN (668,43 мг, 2,76 ммоль, 2,5 экв.) в THF (15 мл) перемешивали при 50 °С в течение 1,5 ч в атмосфере N_2 , а затем охлаждали до 20 °С. Добавляли раствор K_3PO_4 (1,17 г, 5,52 ммоль, 5 экв.) в H_2O (3 мл) и смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Добавляли **Q1** (462,6 мг, 1,33 ммоль, 1,2 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (80,8 мг, 0,11 ммоль, 0,1 экв.). Смесь продували N_2 (3x) и перемешивали при 60 °С в течение 2 ч. Смесь разбавляли H_2O (30 мл) и затем экстрагировали с использованием EA (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 40 г SepaFlash®, элюент с градиентом 0~31% этилацетат/простой петролейный эфир при 45 мл/мин) с получением **59-5** (663 мг, 773,8 мкмоль, выход 70%, чистота 95%) в виде бесцветного масла. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{38}\text{H}_{58}\text{BrN}_6\text{O}_5\text{Si}_2$: 815,31 $[\text{M} + 2 + \text{H}]^+$, полученное: 815,3.

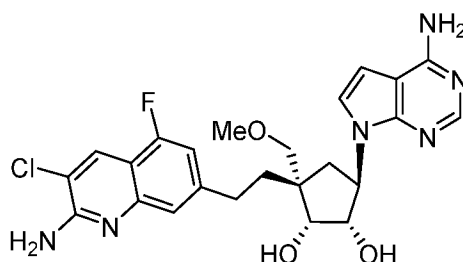
[0431] К раствору **59-5** (663,0 мг, 773,80 мкмоль, чистота 95%, 1 экв.) в DCM (10 мл) добавляли DAST (623,64 мг, 3,87 ммоль, 511,18 мкд, 5 экв.) при 0 °С и смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщ. NaHCO_3 (2 мл), разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали с использованием EA (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (силикагелевая колонка для флэш-хроматографии ISCO®; 40 г SepaFlash®, элюент с градиентом 0~27% этилацетат/простой петролейный эфир при 45 мл/мин) с получением **59-6** (249 мг, 303,45 мкмоль, выход 39%, чистота 97%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для $\text{C}_{38}\text{H}_{56}\text{BrN}_6\text{O}_4\text{Si}_2$: 797,30 $[\text{M} + 2 + \text{H}]^+$, полученное: 797,3.

[0432] К раствору **59-6** (249 мг, 303,45 мкмоль, чистота 97%, 1 экв.) в THF (6 мл) добавляли HCl (4 моль/л, 2,91 мл, 38,36 экв.) при 20 °С в атмосфере N_2 и смесь перемешивали при 20 °С в течение 5 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растворяли в

смешанном растворителе из H₂O (12 мл) и t-BuOH (12 мл). Добавляли PPTS (762,57 мг, 3,03 ммоль, 10 экв.) при 20 °С. Смесь перемешивали при 50 °С в течение 12 ч и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (колонок C18, 0,5% NH₃•H₂O–ACN) и затем растирали с ЕА (2 мл) при 20 °С в течение 2 ч. Твердое вещество собирали фильтрованием и высушивали при пониженном давлении с получением **59-7** (80 мг, 142,12 мкмоль, выход 47%, чистота 88%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЖХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для C₂₃H₂₄BrN₆O₂: 497,11 [M + 2 + H]⁺, полученное: 497,2.

[0433] К раствору **59-7** (50 мг, 88,8 мкмоль, чистота 88%, 1 экв.) в MeOH (20 мл) добавляли катализатор Крзбтри (600 мг, 745,44 мкмоль, 8,39 экв.). Смесь дегазировали в вакууме, несколько раз продували H₂ и перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунтов/кв. дюйм) при 20 °С в течение 24 ч. Добавляли ТМТ (1,3,5-триазин-2,4,6-третиол) и смесь перемешивали при 20 °С в течение 15 мин. Нерастворимые материалы удаляли фильтрованием. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (SiO₂, DCM : MeOH = 10 : 1) с получением неочищенного продукта (13 мг, 23,52 мкмоль, выход 26%, чистота 90%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое объединяли с другими партиями с получением 19 мг неочищенного продукта. Неочищенный продукт (19 мг) очищали посредством препаративной ВЭЖХ (в щелочных условиях, колонка: Phenomenex Gemini-NX 80*40 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃•H₂O + 10 ммоль NH₄HCO₃)–ACN]; В%: 30%–50%, 8 мин) с получением **59** (9 мг, 21,06 мкмоль, чистота 98%) в виде твердого вещества белого цвета. ТСХМС: (ИЭР): m/z рассчитанное для C₂₃H₂₆BrN₆O₂: 499,12 [M + 2 + H]⁺, полученное: 499,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,25 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,55 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,15 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,84 (д, J = 4,3 Гц, 1H), 6,54 (д, J = 4,3 Гц, 1H), 4,44 (т, J = 6,8 Гц, 1H), 3,86 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 3,69–3,78 (м, 1H), 2,70–2,88 (м, 2H), 2,00–2,09 (м, 2H), 1,72–1,79 (м, 2H), 1,23 (с, 3H).

ПРИМЕР 55 СОЕДИНЕНИЕ 60



[0434] Соединение **60** получали аналогично описанию для **58**, используя 58-8 и используя Q16 вместо Q1. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,21 (с, 1H); 8,19–8,05 (м, 1H); 7,28 (с, 1H); 7,25 (д, J = 3,5, 1H); 6,96 (д, J = 11,3, 1H); 6,61 (д, J = 3,5, 1H); 5,06–4,96 (м, 1H); 4,66 (дд, J = 5,3; 9,0, 1H); 3,99 (д, J = 5,3, 1H); 3,71 (д, J = 9,5, 1H); 3,51 (д, J = 9,3, 1H); 3,45 (с, 3H); 2,91–2,70 (м, 2H); 2,17 (дд, J = 9,4; 13,7, 1H); 2,00 (т, J = 8,5, 2H); 1,91 (дд, J = 9,8; 13,6, 1H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD) δ: -125,91 (с, 1F).

ПРИМЕР 56
ОПИСАНИЕ УСЛОВИЙ ЖХМС

Код метода	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Скорость потока (мл/мин)	Время выполнения (мин)
1	A	Xbridge Shield RP-18, 5 мкм, 2,1*50 мм	A: вода (4 л) + NH ₃ H ₂ O (0,8 мл); B: ацетонитрил	0%–60% (растворитель B) в течение 6 минут и выдерживание при 60% в течение 0,5 минуты	0,8	7
2	A	Xtimate C18 2,1*30 мм, 3 мкм	A: вода (4 л) + TFA (1,5 мл); B: ацетонитрил (4 л) + TFA (0,75 мл)	0%–30% (растворитель B) в течение 3 минут и выдерживание при 30% в течение 0,5 минуты	0,8	4
3	B	Xtimate C18 2,1*30 мм, 3 мкм	A: вода (4 л) + TFA (1,5 мл); B: ацетонитрил (4 л) + TFA (0,75 мл)	0%–60% (растворитель B) в течение 0,9 минуты и выдерживание при 60% в течение 0,6 минуты	1,2	2
4	A	Xtimate C18 2,1*30 мм*3 мкм	A: вода (4 л) + TFA (1,5 мл); B: ацетонитрил	0%–30% (растворитель B) в течение 0,9 минуты и выдерживание при 30% в течение 0,6 минуты	1,2	2
5	A	Xbridge Shield RP-18, 5 мкм, 2,1*50 мм	A: вода (4 л) + NH ₃ H ₂ O (0,8 мл); B: ацетонитрил	0%–30% (растворитель B) в течение 2 минут и выдерживание при 30% в течение 0,48 минуты	1	3
6	A	Xtimate C18 2,1*30 мм*3 мкм	A: вода (4 л) + TFA (1,5 мл); B: ацетонитрил (4 л) + TFA (0,75 мл)	0%–60% (растворитель B) в течение 6 минут и выдерживание при 60% в течение 0,5 минуты	0,8	7
7	A	Xbridge Shield RP-18, 5 мкм, 2,1*50 мм	A: вода (4 л) + NH ₃ H ₂ O (0,8 мл); B: ацетонитрил	10%–80% (растворитель B) в течение 6 минут и выдерживание при 80% в течение 0,5 минуты	0,8	7
8	A	Xbridge Shield RP-18, 5 мкм, 2,1*50 мм	A: вода (4 л) + NH ₃ H ₂ O (0,8 мл); B: ацетонитрил	10%–80% (растворитель B) в течение 2 минут и выдерживание при 80% в течение 0,48 минуты	1	3
9	A	Xtimate C18 2,1*30 мм, 3 мкм	A: вода (4 л) + TFA (1,5 мл); B: ацетонитрил (4 л) + TFA (0,75 мл)	0–30% (растворитель B) в течение 6 минут и выдерживание при 30% в течение 0,5 минуты	0,8	7

Код метода	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Скорость потока (мл/мин)	Время выполнения (мин)
10	A	Xbridge Shield RP-18, 5 мкм, 2,1*50 мм	A: вода (4 л) + NH ₃ H ₂ O (0,8 мл); B: ацетонитрил	0%–60% (растворитель В) в течение 2 минут и выдерживание при 60% в течение 0,48 минуты	1	3
11	A	Xtimate C18 2,1*30 мм*3 мкм	A: вода (4 л) + TFA (1,5 мл); B: ацетонитрил	0%–60% (растворитель В) в течение 6 минут и выдерживание при 60% в течение 0,5 минуты	0,8	7
12	A	Xtimate C18 2,1*30 мм*3 мкм	A: вода (4 л) + TFA (1,5 мл); B: ацетонитрил	0%–30% (растворитель В) в течение 6 минут и выдерживание при 30% в течение 0,5 минуты	0,8	7

A = SHIMADZU LC20-MS2020; B = Agilent LC1200-MS6110; Темп. колонки = 50 °С.

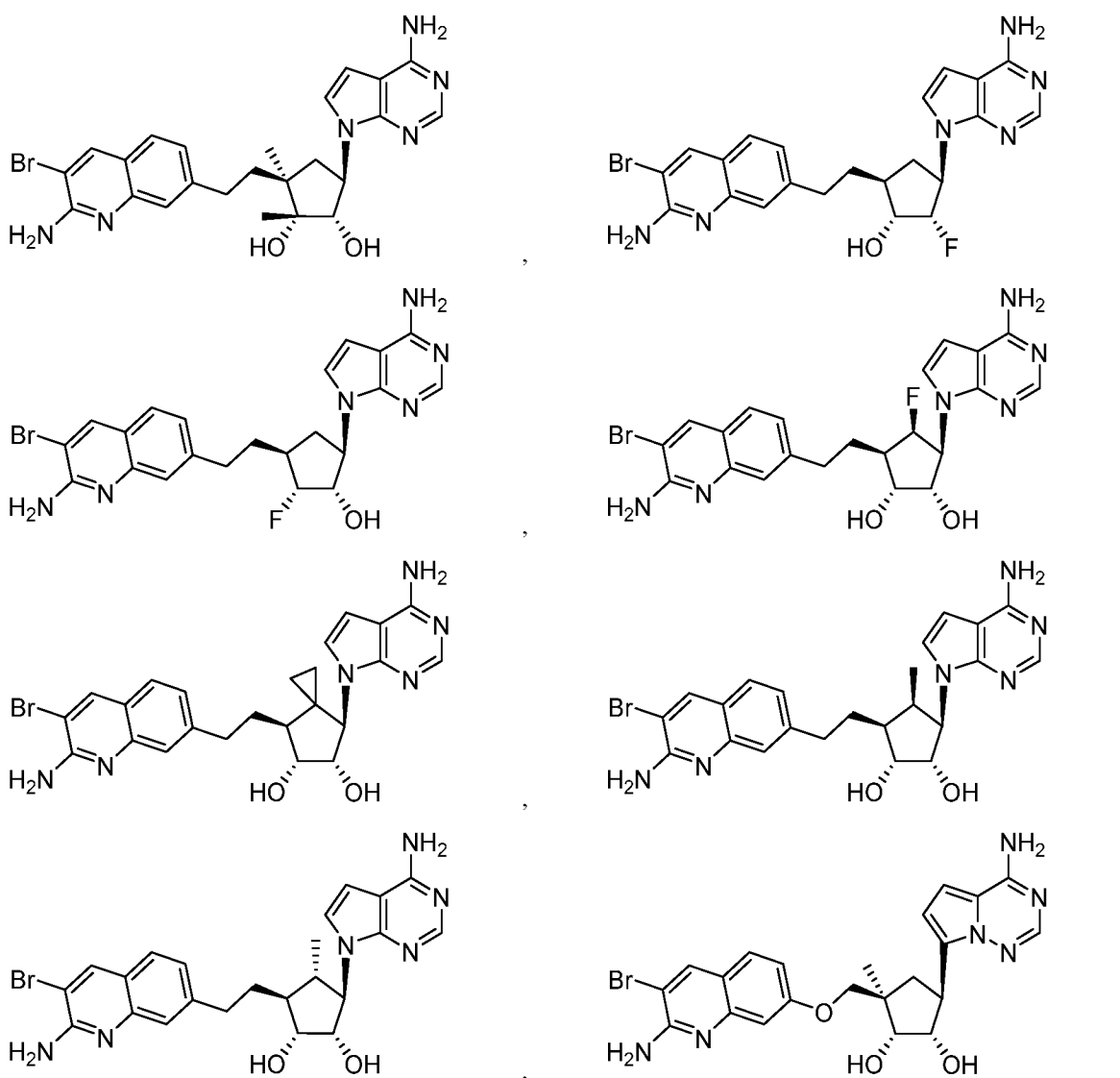
Соединение	Комн. темп. (мин)	[M + H] ⁺	Код метода
1	4,125	499,1	1
2	2,663	517,2 [M+Na] ⁺	2
3	1,177	516,1	3
4	1,299	495,2	4
5	2,546	419,2	5
6	2,498	419,2	5
7	4,160	421,0	1
8	4,209	421,1	1
9	4,051	503,1	1
10	4,114	433,3	1
11	4,364	487,1	1
12	2,604	419,3	7
13	3,681	417,2	1
14	4,448	459,2	1
15	1,548	497,1	8
16	3,260	407,2	1
17	2,022	499,1	1
18	4,048	453,3	9
19	4,187	451,2	1
20	2,040	533,5	8
20A	4,163	533,3	7
21	2,596	436,2	6
21A	2,610	436,3	6
22	1,705	418,2	10
23	2,045	469,2	10
24	3,333	420,3	1
25A	4,064	557,3	7
26	4,241	559,5	7
26-A	4,168	559,3	7
27	1,946	444,2	10
28	1,664	467,2	8

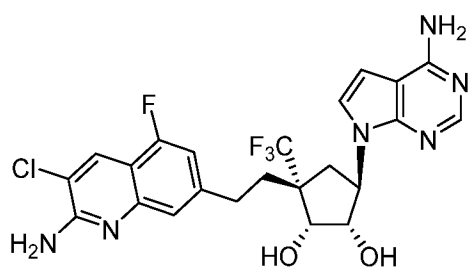
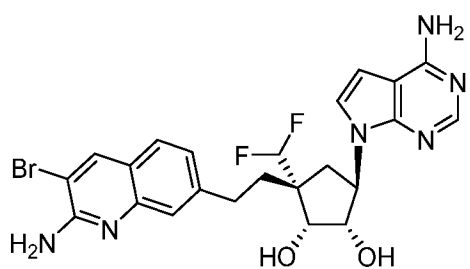
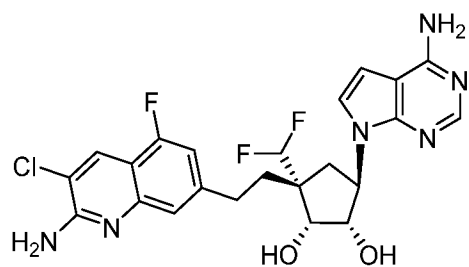
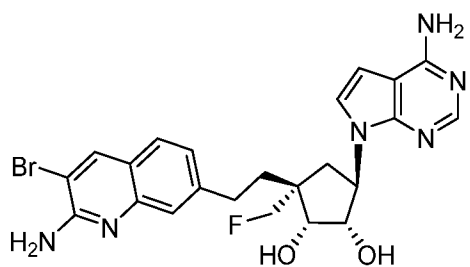
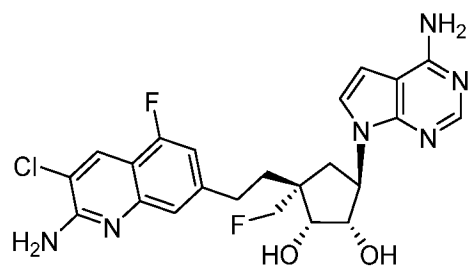
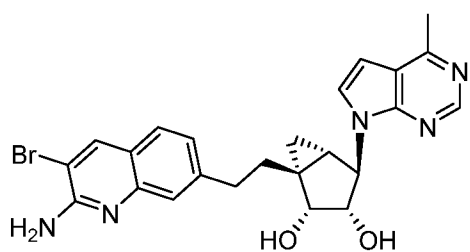
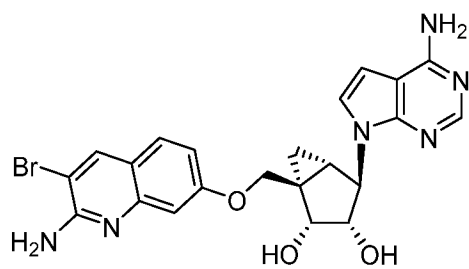
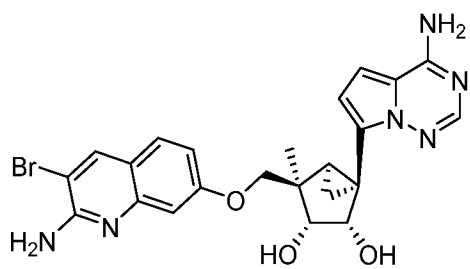
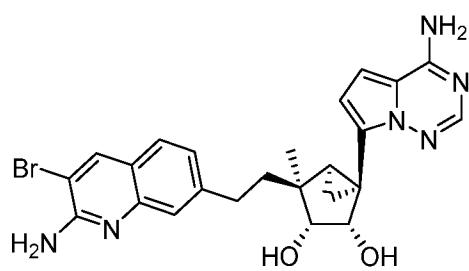
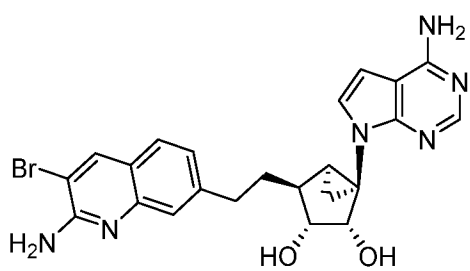
Соединение	Комн. темп. (мин)	[M + H] ⁺	Код метода
29	1,760	450,2	10
30	4,450	471,2	9
31	1,939	475,2	10
32	2,892	470,3	6
33	4,180	567,2	7
34	1,794	488,4	8
35	1,764	423,2	10
36	4,249	475,1	1
37	3,764	437,2	9
38	2,561	418,3	2
39	2,905	470,2	2
40	3,457	487,3	9
41	2,912	455,2	11
42	4,523	454,1	12
43	3,710	488,2	7
44	4,259	482,2	1
45	3,745	500,2	1
46	4,207	431,2	1
47	3,688	397,3	1
48	4,037	419,3	1
49	3,176	470,1	6
50	3,275	516,1	6
51	1,724	483,3	8
52	3,197	481,2	7
53	3,593	527,1*	6
54	3,342	533,1**	6
55	4,501	533,4	7
56	3,760	420,3	1
57	4,527	471,16	1
58	3,106	529,2	7
59	4,311	499,2	1
60	3,299	501,2	7

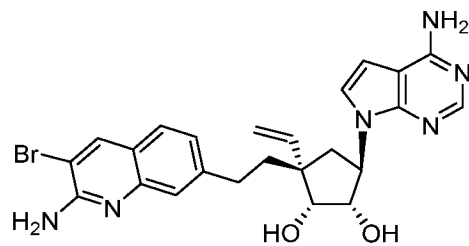
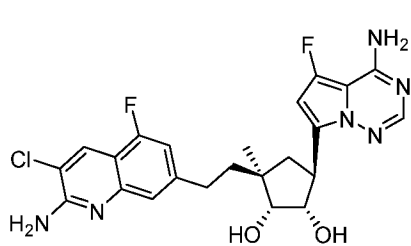
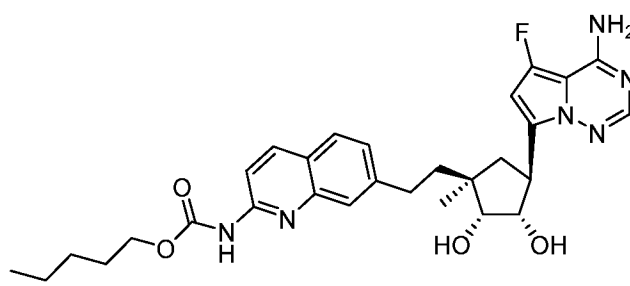
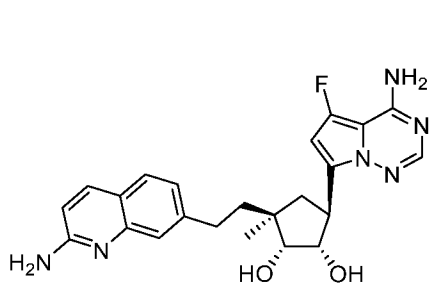
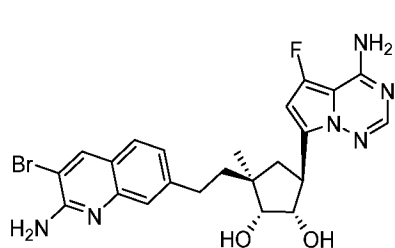
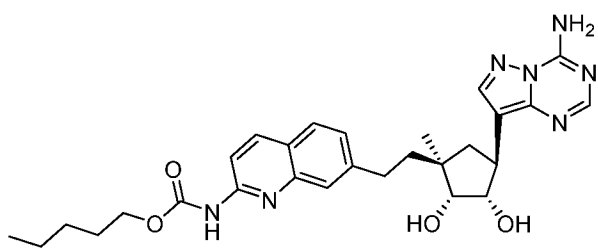
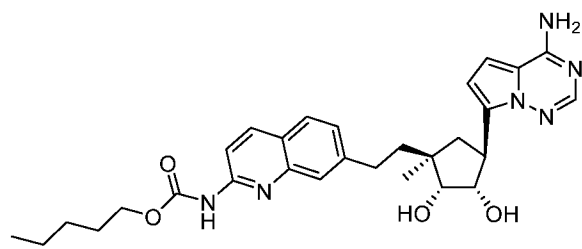
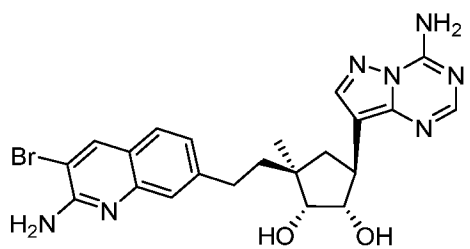
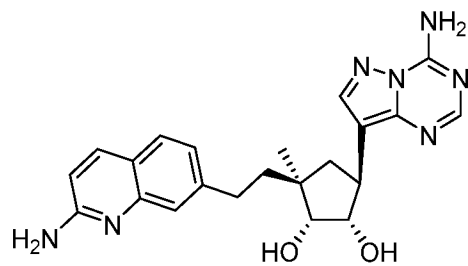
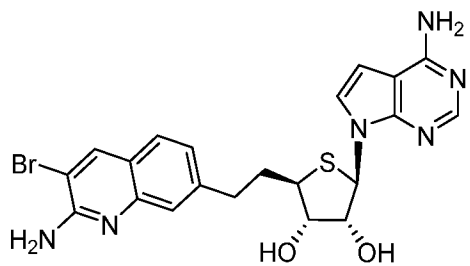
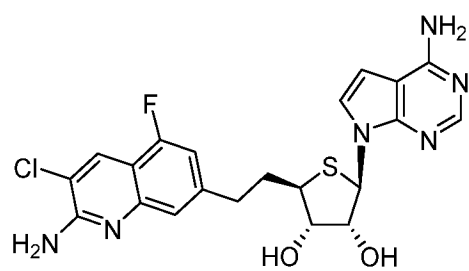
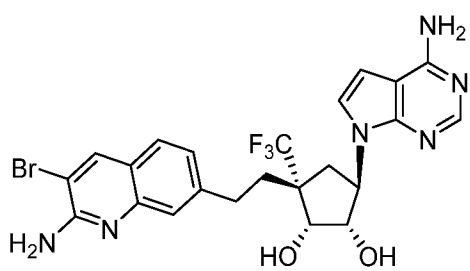
*[M + Na]⁺ **[M + 2 + H]⁺

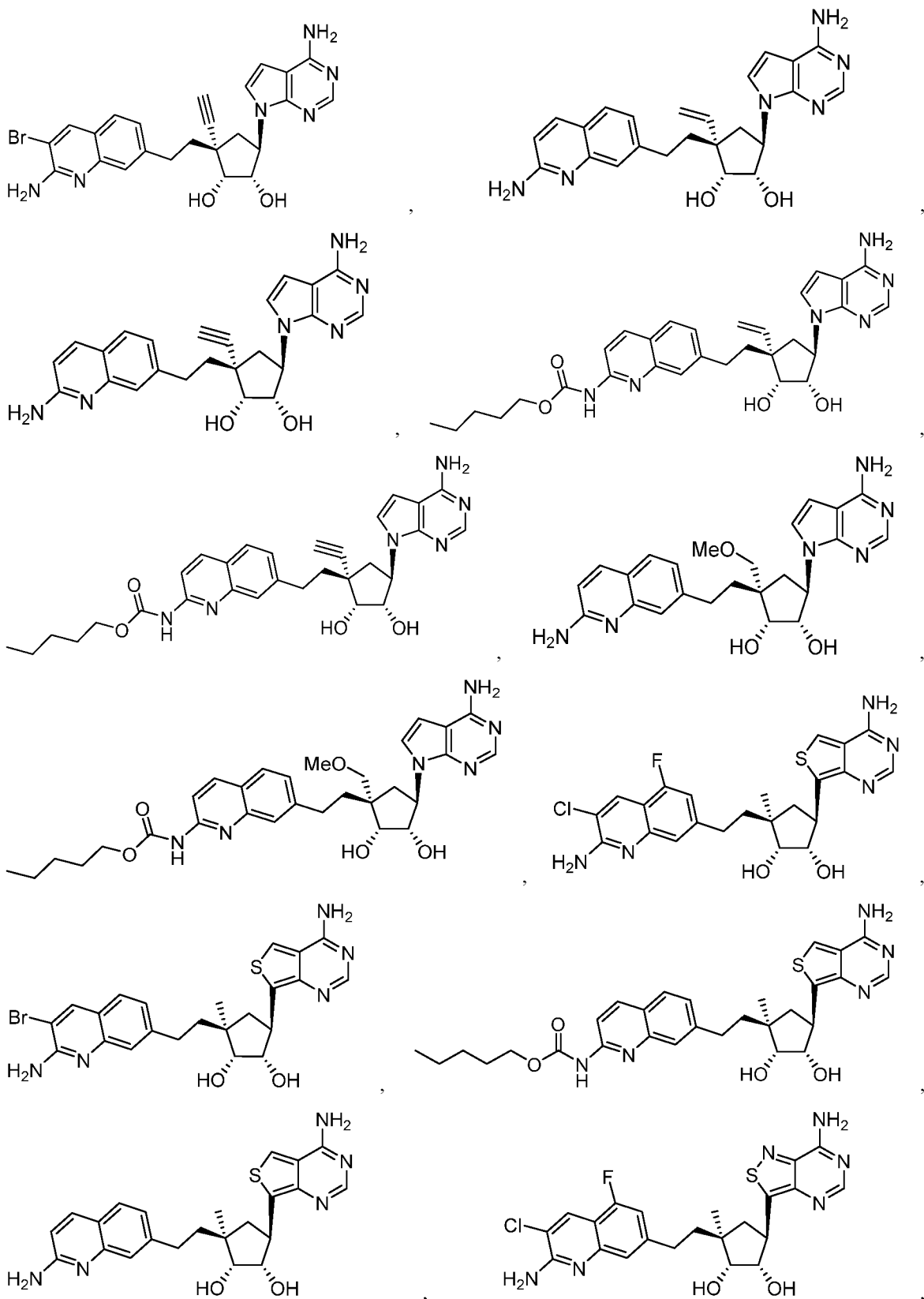
ПРИМЕР 57
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

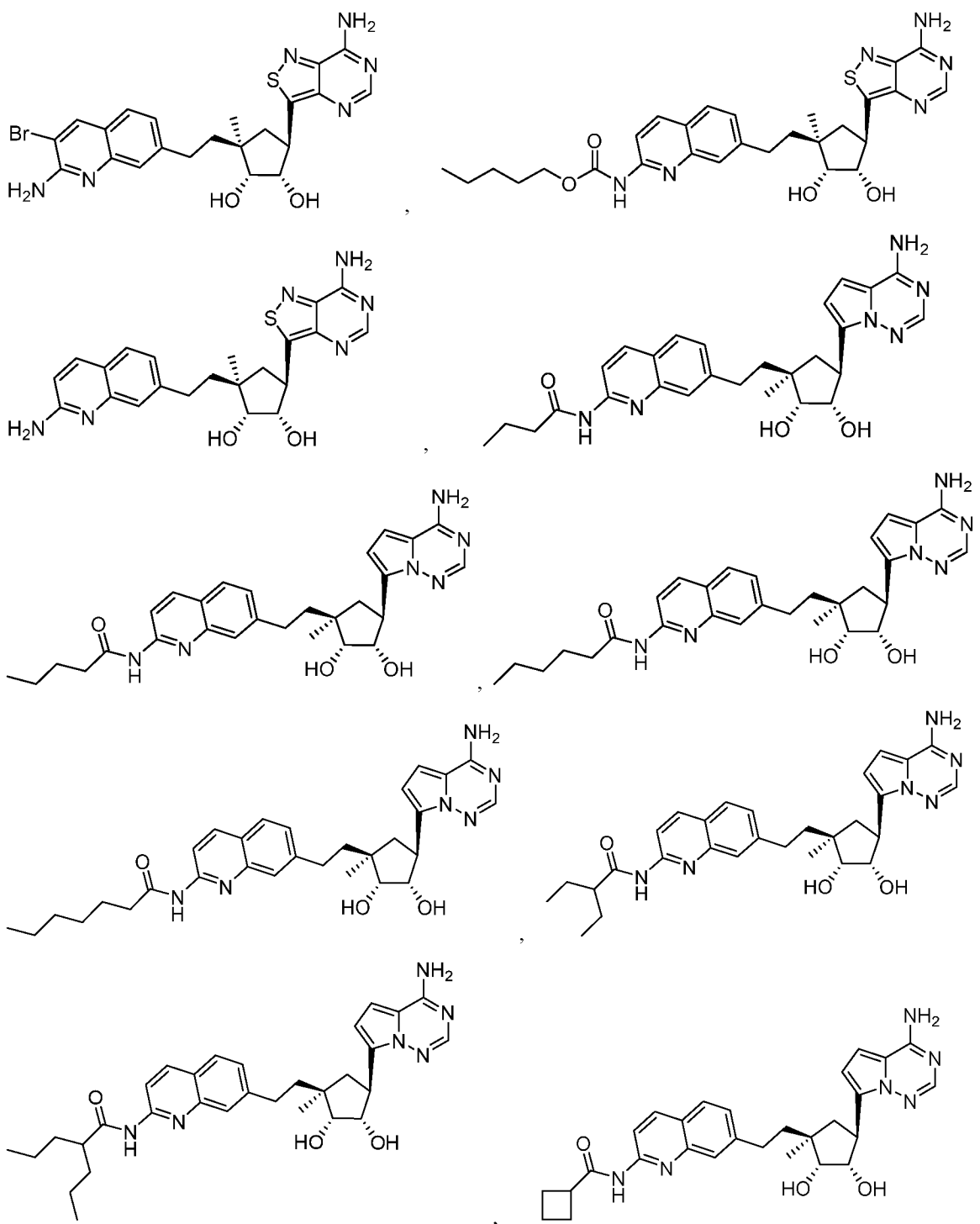
[0435] Описанные выше способы синтеза являются иллюстративными и могут быть использованы в качестве отправной точки для получения большого количества дополнительных соединений. Примеры соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей, которые могут быть получены различными способами, включая схемы синтеза, показанные и описанные в настоящем документе, представлены ниже. Специалисты в данной области могут выявить модификации описанных способов синтеза и предложить способы на основе приведенных в настоящем документе описаний; все такие модификации и альтернативные пути входят в объем формулы изобретения.

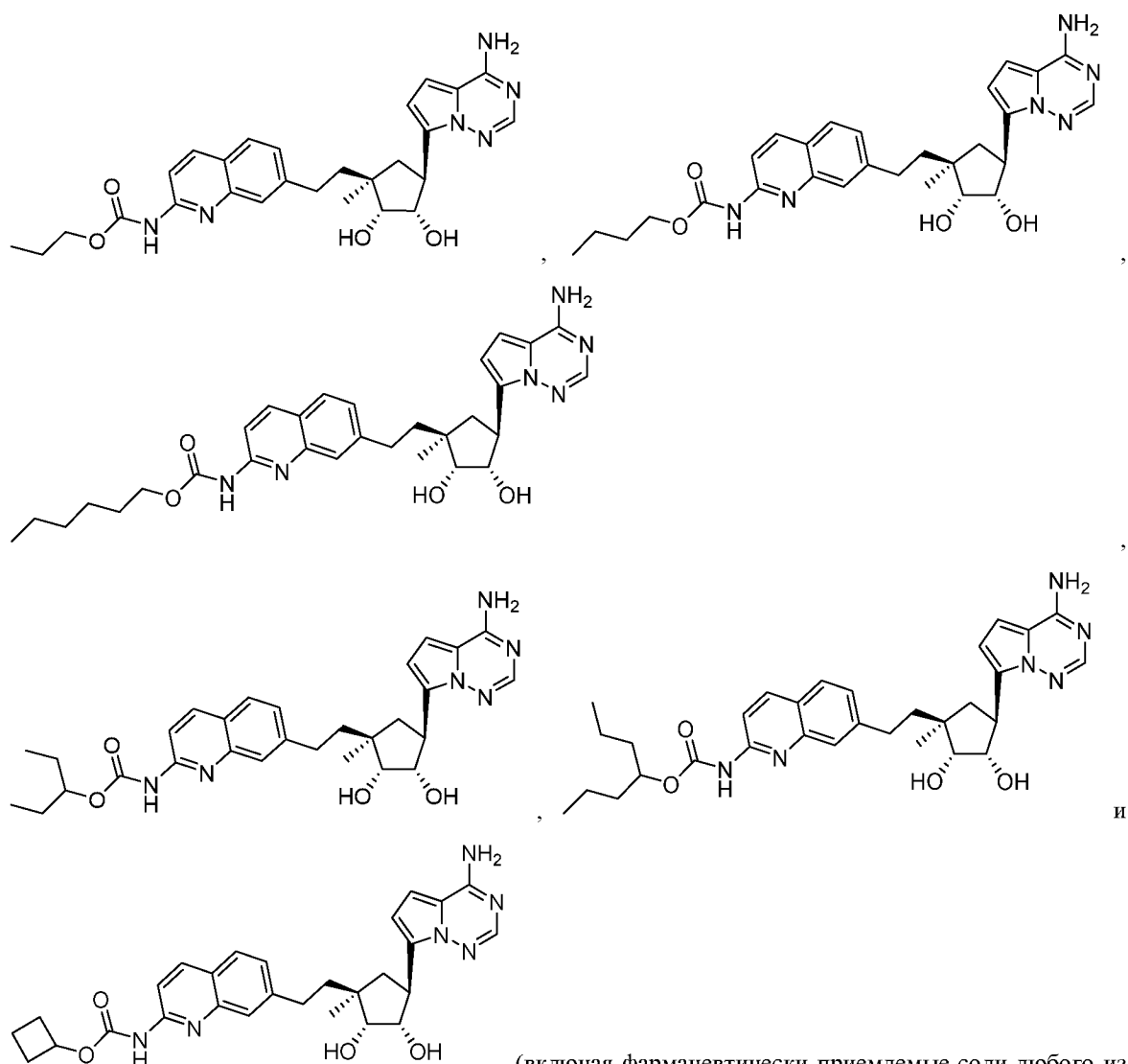












(включая фармацевтически приемлемые соли любого из вышеуказанного).

ПРИМЕР А АНАЛИЗ ИНГИБИРОВАНИЯ ФЕРМЕНТА PRMT5/MEP50

Анализ 1

[0436] Соединения тестировали на ингибирование активности метилтрансферазы в анализе связывания радиоизотопа на фильтре, аналогичном ранее описанному в публикации «A selective inhibitor of PRMT5 with in vivo and in vitro potency in MCL models», Chan-Penebre et al., Nat Chem Biol. (2015) 11(6):432-7. В стандартном анализе ингибирования фермента PRMT5/MEP50 соединения тестировали в 10-дозовом режиме IC_{50} с 3- или 5-кратным последовательным разведением без повторностей, начиная с 1, 10 или 100 мкмоль. Контрольное соединение, SAH (S-(5'-аденозил)-L-гомоцистеин), тестировали в 10-дозовом режиме IC_{50} с 3-кратным последовательным разведением, начиная со 100 мкмоль. Реакции проводили при 1 мкмоль 3H-SAM (PerkinElmer) и 5 мкмоль гистона H2A

в качестве субстратов для переноса метила. После 60 минут инкубации при 30 °C реакцию останавливали с помощью 20%-й трихлоруксусной кислоты (ТСА). Каждую реакционную смесь наносили на фильтровальный планшет (фильтровальный планшет MultiScreen FB, Millipore) и промывали 5 раз PBS, после чего добавляли сцинтилляционную жидкость и обнаруживали сигнал на сцинтилляционном счетчике. Процентную активность фермента рассчитывали на основании не содержащего ингибитора контроля DMSO, взятого за 100%-ю активность. Значения EC_{50} определяли в программе GraphPad Prism 8 с помощью функции с переменным наклоном (четыре параметра) для зависимости концентрации ингибитора от ответа.

Анализ 2

[0437] Соединения тестировали на ингибирование активности метилтрансферазы в формате анализа на 384-луночном планшете с использованием технологии масс-спектрометрии. В этом анализе ингибирования фермента соединения тестировали в 11-дозовом режиме IC_{50} с 3-кратным последовательным разведением в двух повторностях, начиная с 1, 10 или 100 мкмоль. Реакции проводили при 1 мкмоль SAM и 0,1 мкмоль пептида гистона H4 1-21 в качестве субстратов для переноса метила. После 18-часовой инкубации при комнатной температуре реакцию останавливали 0,5%-й муравьиной кислотой. Продукты реакции захватывали, а непрореагировавшие субстраты смывали, после чего проводили обнаружение и анализ с помощью масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI). Процентную активность фермента рассчитывали на основании не содержащего ингибитора контроля DMSO, взятого за 100%-ю активность. Значения EC_{50} определяли в программе GraphPad Prism 8 с помощью функции с переменным наклоном (четыре параметра) для зависимости концентрации ингибитора от ответа.

[0438] Значения IC_{50} были получены согласно процедуре, описанной в настоящем документе, и приведены в таблице 1. Соединения формулы (I) демонстрируют активность в этом анализе. Значение «А» в таблице ниже указывает на величину $IC_{50} < 1$ нмоль, значение «В» указывает на величину IC_{50} в диапазоне от ≥ 1 нмоль до ≤ 100 нмоль, а значение «С» указывает на величину $IC_{50} > 100$ нмоль.

Таблица 1

Соединение:	Анализ 1 IC_{50}	Анализ 2 IC_{50}
1	A	A
2	A	A
3	C	C
4	A	A
5	A	A
6	B	B
7	A	B
8	B	C

Соединение:	Анализ 1 IC_{50}	Анализ 2 IC_{50}
9	A	A
10	A	A
11	C	B
12	A	A
13	A	A
14	A	A
15	–	A
16	–	A

Соединение:	Анализ 1 IC ₅₀	Анализ 2 IC ₅₀
17	–	C
18	–	A
19	–	A
20	–	B
20-A	–	C
21	–	A
21-A	–	B
22	–	A
23	–	A
24	–	A
25-A	–	C
26	–	C
26-A	–	C
27	–	A
28	–	A
29	–	A
30	–	A
31	–	A
34	–	A
35	–	A
36	–	A
37	–	A

Соединение:	Анализ 1 IC ₅₀	Анализ 2 IC ₅₀
38	–	A
39	–	A
40	–	A
41	–	A
42	–	A
43	–	A
44	–	A
45	–	A
46	–	A
47	–	A
48	–	A
49	–	A
50	–	A
51	–	A
52	–	A
53	–	A
54	–	A
55		C
56		A
57		A
58		A
59		A

ПРИМЕР В АНАЛИЗЫ ПРОЛИФЕРАЦИИ КЛЕТОК

[0439] Клетки гепатомы HepG2 (ATCC, HB-8065) инкубировали в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла (DMEM) с высоким содержанием глюкозы (Lonza, 12-914F) с добавлением 10%-й эмбриональной бычьей сыворотки (FBS; Bioshort, S181B-500) и 2 ммоль L-глутамина (Biowest, X0551-100) при 37 °C и 5%-м CO₂. Клетки карциномы легкого A549 (ATCC, CCL-185) инкубировали в среде F-12K (ThermoFisher 21127030) с добавлением 10%-й FBS при 37 °C и 5%-м CO₂. Экспоненциально растущие HepG2 или A549 высевали на белые 96-луночные планшеты с прозрачным дном (Corning, 3903) с плотностью клеток 2000 (HepG2) или 350 (A549) клеток на лунку в 199 мкл среды HepG2. Затем в разные лунки добавляли по 1 мкл 5-кратных 9-точечных разведений тестируемого соединения в DMSO. Клетки инкубировали при 37 °C и 5%-м CO₂ в течение 7 дней. Жизнеспособность клеток оценивали на 7-й день с помощью набора для анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo 2.0 (Promega, G9243) с количественным определением внутриклеточного содержания АТФ: сначала из каждой лунки отбирали 100 мкл клеточной культуральной среды, затем добавляли 100 мкл реагента CellTiter-Glo® 2.0 и

встряхивали планшеты в течение 2 минут на орбитальном шейкере. После 10-минутной стабилизации при комнатной температуре выполняли считывание на планшетном спектрофотометре ThermoFisher VarioSkan Lux. Количество нормировали к контролю DMSO (0%-е ингибирование), а также цитотоксическому контролю (100%-е ингибирование) и определяли значения EC_{50} в программе GraphPad Prism 8 с помощью функции переменного наклона (четыре параметра) для зависимости концентрации агониста от ответа.

[0440] Значения EC_{50} были получены согласно процедуре, описанной в настоящем документе, и приведены в таблице 2. Как показано в данных таблицы 2, соединения формулы (I) обладают активностью в этом анализе. Значение «А» в таблице ниже указывает на величину $EC_{50} < 20$ нмоль, значение «В» указывает на величину EC_{50} в диапазоне от ≥ 20 нмоль до < 100 нмоль, значение «С» указывает на величину EC_{50} от ≥ 100 нмоль до < 1000 нмоль, и значение «D» указывает на величину $EC_{50} \geq 1000$ нмоль.

Таблица 2. HepG2 и A549

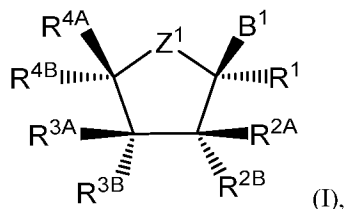
Соединение	EC_{50} HepG2	EC_{50} A549
1	A	A
2	A	A
3	C	C
4	A	A
5	C	C
6	D	D
7	C	C
8	C	D
9	B	B
10	A	A
11	C	D
12	A	A
13	A	A
14	A	A
15	C	C
16	D	D
17	D	D
18	A	A
19	A	A
20	A	B
20-A	C	C
21	A	A
21-A	D	D
22	C	C
23	A	A
24	B	B
25-A	D	D
26	B	C
26-A	D	D
27	B	B

Соединение	EC_{50} HepG2	EC_{50} A549
28	B	C
29	A	B
30	A	A
31	C	D
32	A	A
33	A	A
34	A	A
35	A	A
36	A	A
37	A	A
38	A	A
39	B	B
40	A	A
41	A	A
42	A	A
43	B	A
44	C	B
45	C	C
46	C	C
47	C	B
48	A	A
49	A	A
50	A	A
51	A	A
52	A	A
53	A	A
54	A	A
55	B	B
56	A	A

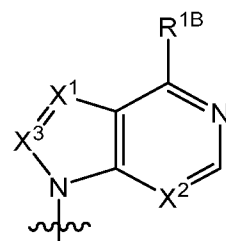
[0441] Хотя вышеизложенное описано достаточно детально с использованием иллюстраций и примеров для четкости и понятности, специалистам в данной области будет понятно, что возможно внесение многочисленных и разнообразных модификаций без отклонения от сущности настоящего описания. Таким образом, следует четко понимать, что формы, описанные в настоящем документе, лишь иллюстративны, и предполагается, что они не должны ограничивать объем настоящего описания, а, напротив, охватывают все модификации и альтернативы в рамках истинного объема и сущности изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

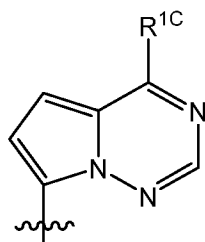
1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, имеющие структуру:



где:

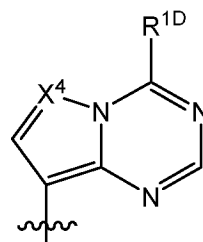


B^1 представляет собой optionally замещенный, optionally

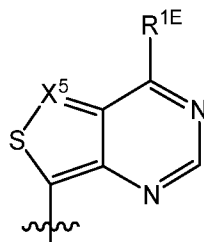


замещенный

, optionally замещенный



или optionally



замещенный

,

где X^1 представляет собой N или CR^{C1} ; X^2 представляет собой N или CR^{C2} ; X^3 представляет собой N или CR^{C3} ; X^4 представляет собой N или CR^{C4} ; X^5 представляет собой N или CR^{C5} ; и R^{C1} , R^{C2} , R^{C3} , R^{C4} и R^{C5} независимо представляют собой водород, галоген или незамещенный C_{1-4} алкил;

R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} и R^{1E} независимо представляют собой водород, галоген, гидроксильная, незамещенный C_{1-4} алкил, незамещенный C_{2-4} алкенил, незамещенный C_3-C_6 циклоалкил, незамещенный C_{1-4} алкокси или $NR^{A1}R^{A2}$; и

R^{A1} и R^{A2} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидроксильная, незамещенного C_{1-4} алкила, незамещенного C_{1-4} алкокси и $-C(=O)R^{C6}$, где R^{C6} представляет собой водород, незамещенный C_{1-4} алкил или незамещенный C_{3-4} моноциклический циклоалкил;

R^1 представляет собой водород или незамещенный C_{1-4} алкил;

R^{2A} представляет собой водород или незамещенный C_{1-4} алкил;

R^{2B} представляет собой галоген, OH, $-O-C(=O)-C_{1-4}$ алкил или $-O-C(=O)-CH(R^{1'})-NH_2$, где $R^{1'}$ представляет собой H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$ или $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$;

R^{3A} представляет собой водород, незамещенный или замещенный C_{1-4} алкил, незамещенный или замещенный C_{2-4} алкенил или незамещенный или замещенный C_{2-4} алкинил, причем если C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил являются замещенными, то каждый из них независимо замещен 1 или более атомами фтора;

R^{3B} представляет собой галоген, OH, $-O-C(=O)-C_{1-4}$ алкил или $-O-C(=O)-CH(R^{1''})-NH_2$, где $R^{1''}$ представляет собой H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$ или $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$;

R^{4A} представляет собой $-(CR^{D1}R^{E1})(CR^{D2}R^{E2})_n-R^{F1}$, $-(CR^{G1}R^{H1})-O-R^{J1}$, $-O-(CR^{K1}R^{L1})-R^{M1}$ или $-(CR^{N1}R^{O1})P-R^{P1}$,

где R^{D1} , R^{E1} , R^{D2} и R^{E2} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидрокси и незамещенного C_{1-3} алкила; n составляет 0 или 1; и R^{F1} представляет собой незамещенный или замещенный арил, незамещенный или замещенный гетероарил или незамещенный или замещенный гетероцикл; или

R^{D1} и R^{E1} , взятые вместе с углеродом, к которому присоединены R^{D1} и R^{E1} , образуют незамещенное циклопропильное кольцо; и R^{D2} и R^{E2} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидрокси и незамещенного C_{1-3} алкила; n составляет 1; и R^{F1} представляет собой незамещенный или замещенный арил, незамещенный или замещенный гетероарил или незамещенный или замещенный гетероцикл; или

R^{D1} и R^{E2} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидрокси и незамещенного C_{1-3} алкила; R^{E1} и R^{D2} , взятые вместе с углеродом, к которому присоединены R^{E1} и R^{D2} , образуют незамещенное циклопропильное кольцо; n составляет 1; и R^{F1} представляет собой незамещенный или замещенный арил, незамещенный или замещенный гетероарил или незамещенный или замещенный гетероцикл; или

R^{D1} и R^{E2} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена и гидрокси; R^{E1} и R^{D2} вместе образуют двойную связь; n составляет 1; и R^{F1} представляет собой незамещенный или замещенный арил, незамещенный или замещенный гетероарил или незамещенный или замещенный гетероцикл;

R^{G1} , R^{H1} , R^{K1} , R^{L1} , R^{N1} и R^{O1} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидрокси и незамещенного C_{1-3} алкила; R^{J1} и R^{M1} независимо представляют собой незамещенный или замещенный арил, незамещенный или замещенный гетероарил или незамещенный или замещенный гетероцикл; R^{P1} представляет собой незамещенный или замещенный гетероарил; и p составляет 3 или 4;

при этом если C₁₋₄ алкил является замещенным, то C₁₋₄ алкил замещен 1 или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, ОН, ОСН₃ и циано;

и

Z¹ представляет собой CR^{5A}R^{5B}, O, S или N(незамещенный C₁₋₄-алкил);

R^{5A} и R^{5B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^{5A} и R^{5B} , образуют двойную связь, необязательно замещенную одним или двумя галогенами, R^{5A} и R^{5B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^{5A} и R^{5B} , образуют незамещенный циклопропил, или R^{5A} и R^{5B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^{5A} и R^{5B} , образуют незамещенный или замещенный оксетан, при этом если оксетан является замещенным, то оксетан независимо замещен 1 или 2 галогенами; или

R^{3A} и R^{3B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^{3A} и R^{3B} , образуют 3-, 4- или 5-членный моноциклический циклоалкил или 3-, 4- или 5-членный моноциклический гетероцикл; или

R^{4B} и R^{5B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^{4B} и R^{5B} , образуют незамещенный циклопропил, или

R^1 и R^{5B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^1 и R^{5B} , образуют незамещенный циклопропил; или

1 или 2, , , , где R^{E3} представляет собой водород или незамещенный

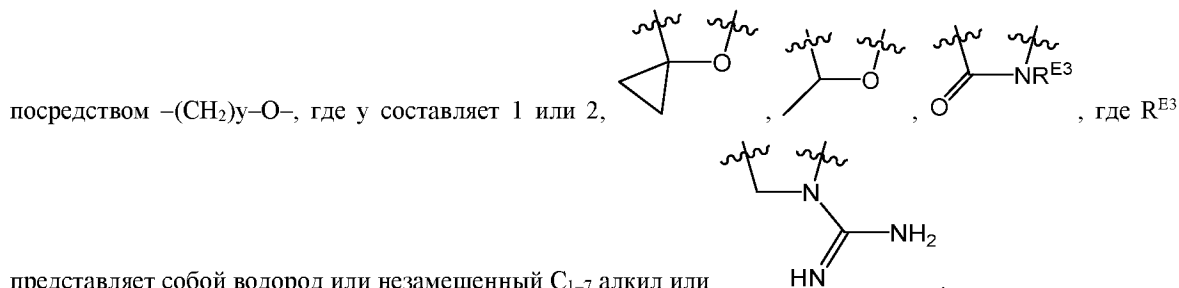
NC(=N)N(C)CC

C₁₋₇ алкил или

2. Соединение по п. 1, в котором Z^1 представляет собой $CR^{5A}R^{5B}$.
3. Соединение по п. 2, в котором каждый из R^{5A} и R^{5B} представляет собой водород.

4. Соединение по п. 2, в котором по меньшей мере один из R^{5A} и R^{5B} представляет собой галоген.
5. Соединение по п. 2, в котором каждый из R^{5A} и R^{5B} представляет собой галоген.
6. Соединение по п. 2, в котором по меньшей мере один из R^{5A} и R^{5B} представляет собой циано.
7. Соединение по п. 2, в котором по меньшей мере один из R^{5A} и R^{5B} представляет собой незамещенный C_{1-4} алкил.
8. Соединение по п. 7, в котором один из R^{5A} и R^{5B} представляет собой незамещенный C_{1-4} алкил, а другой из R^{5A} и R^{5B} представляет собой водород.
9. Соединение по п. 2, в котором по меньшей мере один из R^{5A} и R^{5B} представляет собой замещенный C_{1-4} алкил, замещенный 1 или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора и гидроксигруппы.
10. Соединение по п. 2, в котором R^{5A} и R^{5B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^{5A} и R^{5B} , образуют двойную связь, необязательно замещенную одним или двумя галогенами.
11. Соединение по п. 2, в котором R^{5A} и R^{5B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^{5A} и R^{5B} , образуют незамещенный циклопропил.
12. Соединение по п. 2, в котором R^{5A} и R^{5B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^{5A} и R^{5B} , образуют незамещенный или замещенный оксетан, причем если оксетан является замещенным, то оксетан независимо замещен 1 или 2 галогенами.
13. Соединение по п. 2, в котором R^{4B} и R^{5B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^{4B} и R^{5B} , образуют незамещенный циклопропил.
14. Соединение по п. 2, в котором R^1 и R^{5B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^1 и R^{5B} , образуют незамещенный циклопропил.
15. Соединение по п. 1, в котором Z^1 представляет собой S.
16. Соединение по п. 1, в котором Z^1 представляет собой N(незамещенный C_{1-4} алкил).
17. Соединение по любому из пп. 1–16, в котором R^{2A} представляет собой водород.
18. Соединение по любому из пп. 1–16, в котором R^{2A} представляет собой незамещенный C_{1-4} алкил.
19. Соединение по любому из пп. 1–18, в котором R^{2B} представляет собой OH.
20. Соединение по любому из пп. 1–18, в котором R^{2B} представляет собой $-O-C(=O)-C_{1-4}$ алкил.
21. Соединение по любому из пп. 1–18, в котором R^{2B} представляет собой $-O-C(=O)-CH(R^{1'})-NH_2$, где $R^{1'}$ представляет собой H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$ или $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$.
22. Соединение по любому из пп. 1–18, в котором R^{2B} представляет собой галоген.
23. Соединение по любому из пп. 1–16, в котором R^{2A} и R^{2B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^{2A} и R^{2B} , образуют 3-, 4- или 5-членный моноциклический циклоалкил или 3-, 4- или 5-членный моноциклический гетероцикл.

24. Соединение по п. 1, в котором Z^1 представляет собой O; и R^{2B} и R^{4B} соединены



25. Соединение по любому из пп. 1–24, в котором R^{3A} представляет собой водород.

26. Соединение по любому из пп. 1–24, в котором R^{3A} представляет собой незамещенный C_{1-4} алкил.

27. Соединение по любому из пп. 1–24, в котором R^{3A} представляет собой замещенный C_{1-4} алкил, замещенный 1 или более атомами фтора.

28. Соединение по любому из пп. 1–24, в котором R^{3A} представляет собой незамещенный C_{2-4} алкенил.

29. Соединение по любому из пп. 1–24, в котором R^{3A} представляет собой замещенный C_{2-4} алкенил, замещенный 1 или более атомами фтора.

30. Соединение по любому из пп. 1–24, в котором R^{3A} представляет собой незамещенный C_{2-4} алкинил.

31. Соединение по любому из пп. 1–24, в котором R^{3A} представляет собой замещенный C_{2-4} алкинил, замещенный 1 или более атомами фтора.

32. Соединение по любому из пп. 1–31, в котором R^{3B} представляет собой OH.

33. Соединение по любому из пп. 1–31, в котором R^{3B} представляет собой $-O-C(=O)-C_{1-4}$ алкил.

34. Соединение по любому из пп. 1–31, в котором R^{3B} представляет собой $-O-C(=O)-CH(R^{1''})-NH_2$, где $R^{1''}$ представляет собой H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$ или $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$.

35. Соединение по любому из пп. 1–31, в котором R^{3B} представляет собой галоген.

36. Соединение по любому из пп. 1–24, в котором R^{3A} и R^{3B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^{3A} и R^{3B} , образуют 3-, 4- или 5-членный моноциклический циклоалкил или 3-, 4- или 5-членный моноциклический гетероцикл.

37. Соединение по любому из пп. 1–24, в котором R^{4B} и R^{3B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^{4B} и R^{3B} , образуют незамещенный оксетан.

38. Соединение по любому из пп. 1–37, в котором R^{4A} представляет собой $-(CR^{D1}R^{E1})(CR^{D2}R^{E2})_n-R^{F1}$.

39. Соединение по п. 38, в котором n составляет 0.

40. Соединение по п. 39, в котором каждый из R^{D1} и R^{E1} представляет собой водород.

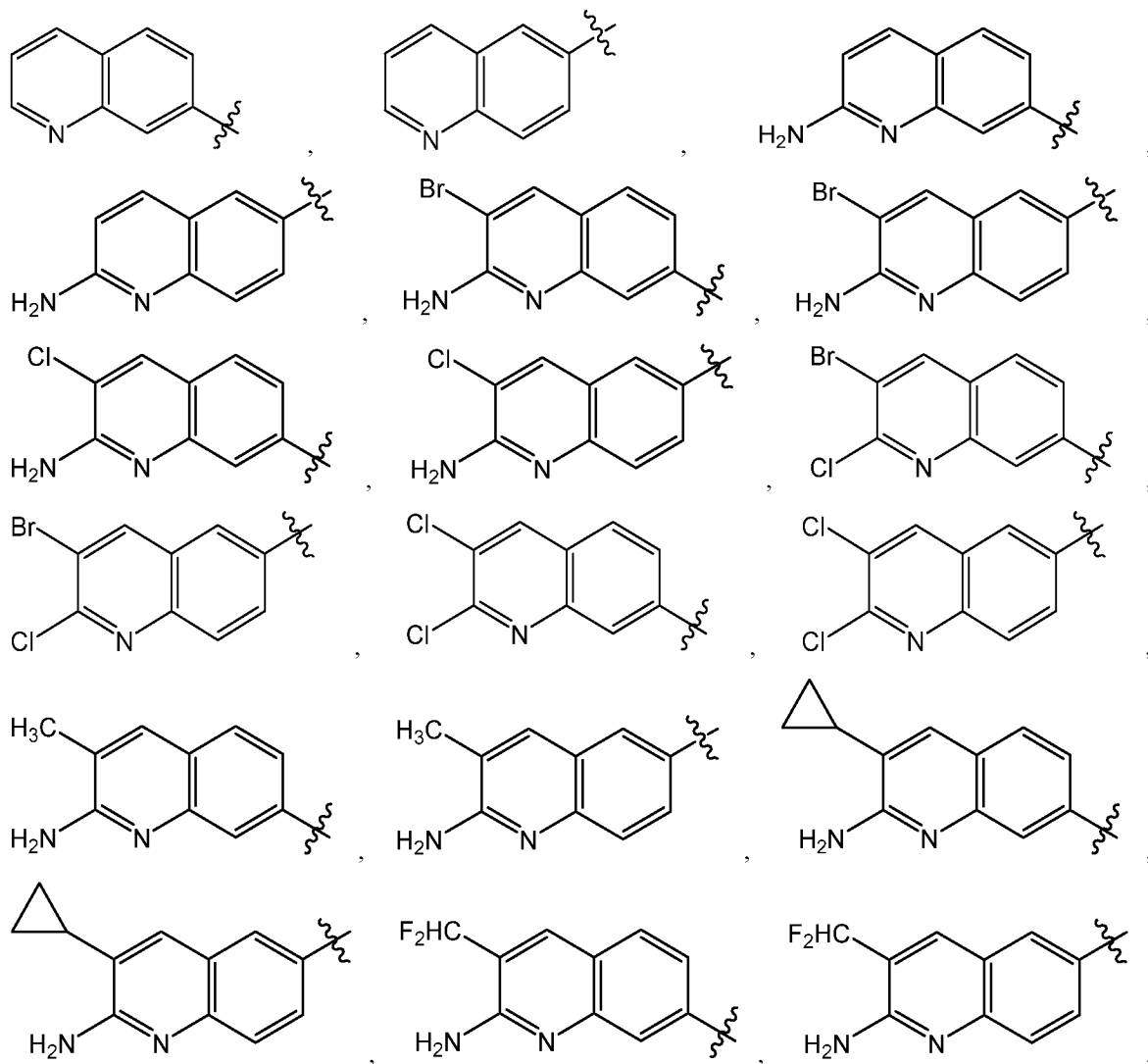
41. Соединение по п. 39, в котором по меньшей мере один из R^{D1} и R^{E1} представляет собой водород.

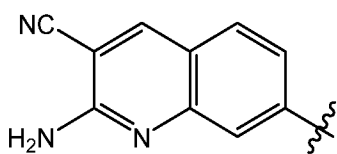
42. Соединение по п. 39 или 41, в котором по меньшей мере один из R^{D1} и R^{E1} представляет собой галоген.
43. Соединение по п. 39 или 41, в котором по меньшей мере один из R^{D1} и R^{E1} представляет собой гидроксильную группу.
44. Соединение по п. 39 или 41, в котором по меньшей мере один из R^{D1} и R^{E1} представляет собой незамещенный C_{1-3} алкил.
45. Соединение по п. 38, в котором n составляет 1.
46. Соединение по п. 45, в котором каждый из R^{D1} , R^{E1} , R^{D2} и R^{E2} представляет собой водород.
47. Соединение по п. 45, в котором по меньшей мере один из R^{D1} , R^{E1} , R^{D2} и R^{E2} представляет собой водород.
48. Соединение по п. 45, в котором по меньшей мере один из R^{D1} , R^{E1} , R^{D2} и R^{E2} представляет собой галоген.
49. Соединение по п. 45, в котором по меньшей мере один из R^{D1} , R^{E1} , R^{D2} и R^{E2} представляет собой гидроксильную группу.
50. Соединение по п. 45, в котором по меньшей мере один из R^{D1} , R^{E1} , R^{D2} и R^{E2} представляет собой незамещенный C_{1-3} алкил.
51. Соединение по п. 45, в котором R^{D1} и R^{E1} , взятые вместе с углеродом, к которому присоединены R^{D1} и R^{E1} , образуют незамещенное циклопропильное кольцо; и R^{D2} и R^{E2} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксильной группы и незамещенного C_{1-3} алкила.
52. Соединение по п. 51, в котором каждый из R^{D2} и R^{E2} представляет собой водород.
53. Соединение по п. 45, в котором R^{D1} и R^{E1} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксильной группы и незамещенного C_{1-3} алкила; и R^{D2} и R^{E2} , взятые вместе с углеродом, к которому присоединены R^{D2} и R^{E2} , образуют незамещенное циклопропильное кольцо.
54. Соединение по п. 45, в котором R^{D1} и R^{E1} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксильной группы и незамещенного C_{1-3} алкила; и R^{D2} и R^{E2} , взятые вместе с углеродом, к которому присоединены R^{D2} и R^{E2} , образуют незамещенное циклопропильное кольцо.
55. Соединение по любому из пп. 53–54, в котором каждый из R^{D1} и R^{E1} представляет собой водород.
56. Соединение по любому из пп. 38–55, в котором R^{F1} представляет собой незамещенный или замещенный арил.
57. Соединение по любому из пп. 38–55, в котором R^{F1} представляет собой незамещенный или замещенный гетероарил.
58. Соединение по любому из пп. 38–55, в котором R^{F1} представляет собой незамещенный или замещенный гетероцикл.
59. Соединение по пп. 38–55, в котором R^{F1} представляет собой фенил или пиридинил.

60. Соединение по пп. 38–55, в котором R^{F1} представляет собой хинолинил, имидазо[1,2-a]пиридинил, хиназолин, хиназолин-4-он, хиноксалин, изохинолин, циннолин, нафтиридин, бензимидазол или бензотиазол.

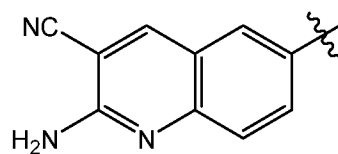
61. Соединение по любому из пп. 56–60, в котором R^{F1} замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, незамещенного C_{1-4} алкила, незамещенного C_{1-4} галогеналкила, незамещенного моноциклического C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного С-карбоксии, необязательно замещенного N-амидо, амина, монозамещенного амина, дизамещенного амина, $-NH-C(=O)-$ незамещенного C_{1-8} алкила, $-NH-C(=O)-O-$ незамещенного C_{1-8} алкила, $-NH-C(=O)-$ незамещенного C_{3-6} циклоалкила и $-NH-C(=O)-O-$ незамещенного C_{3-6} циклоалкила.

62. Соединение по любому из пп. 38–55, в котором R^{F1} выбран из группы, состоящей из:

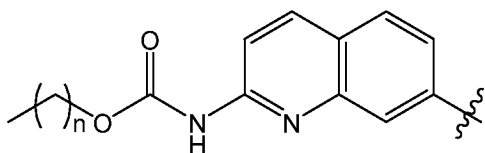




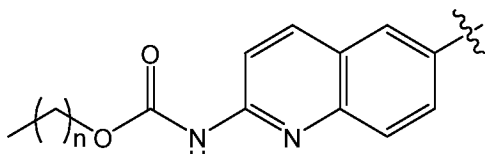
,



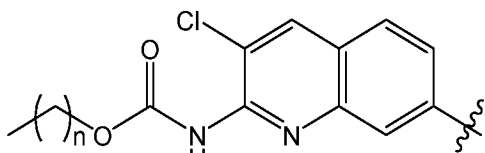
,



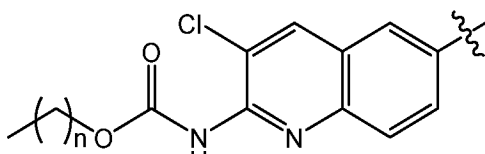
, где $n = 1, 2, 3, 4, 5$ или 6 ,



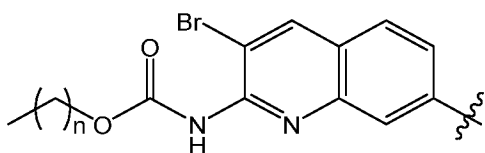
, где $n = 1, 2, 3, 4, 5$ или 6 ,



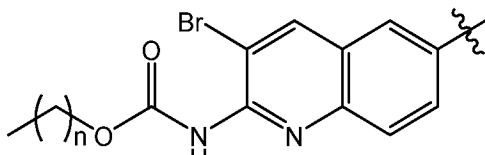
, где $n = 1, 2, 3, 4, 5$ или 6 ,



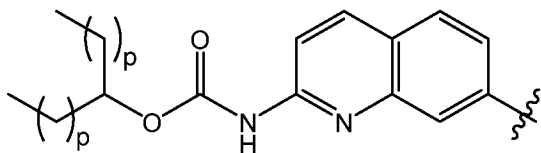
, где $n = 1, 2, 3, 4, 5$ или 6 ,



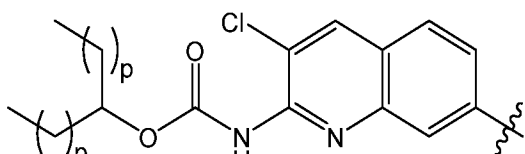
, где $n = 1, 2, 3, 4, 5$ или 6 ,



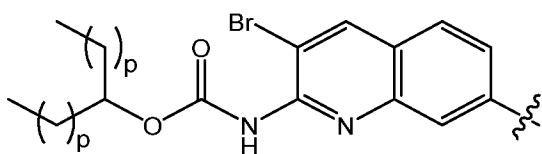
, где $n = 1, 2, 3, 4, 5$ или 6 ,



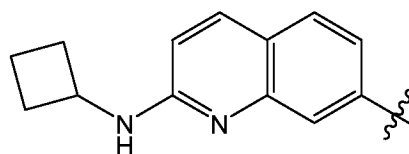
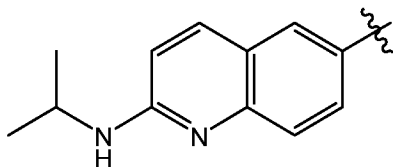
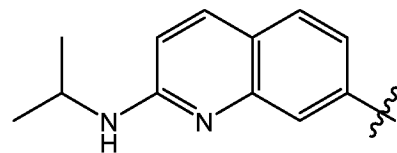
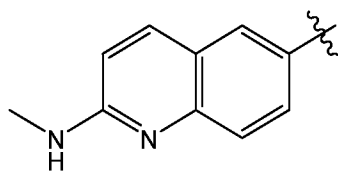
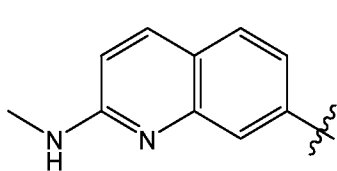
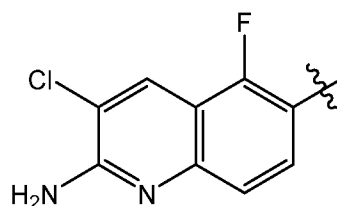
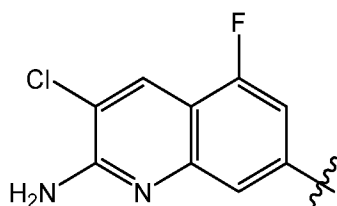
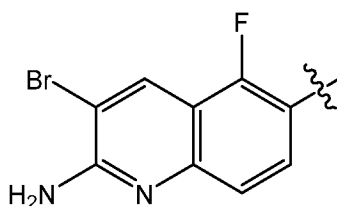
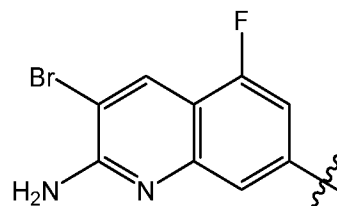
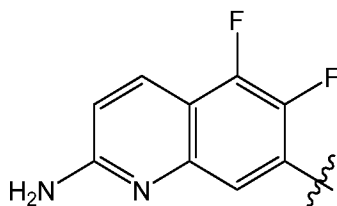
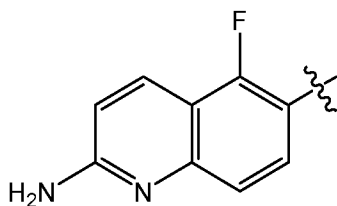
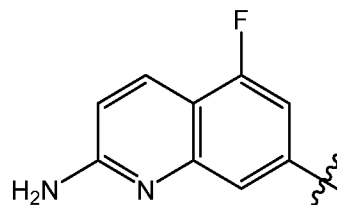
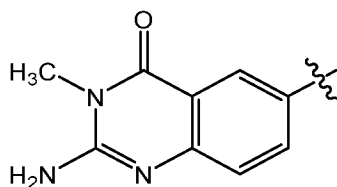
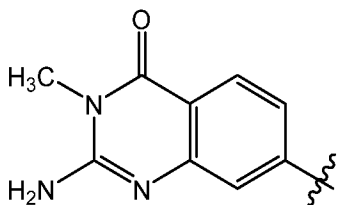
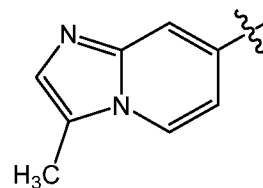
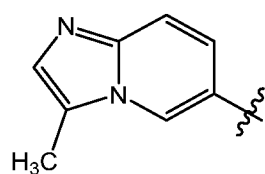
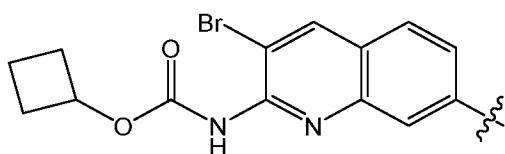
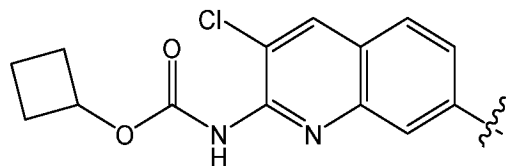
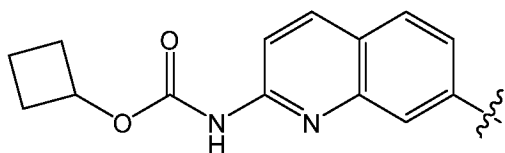
, где каждый $p = 1, 2$ или 3 ,

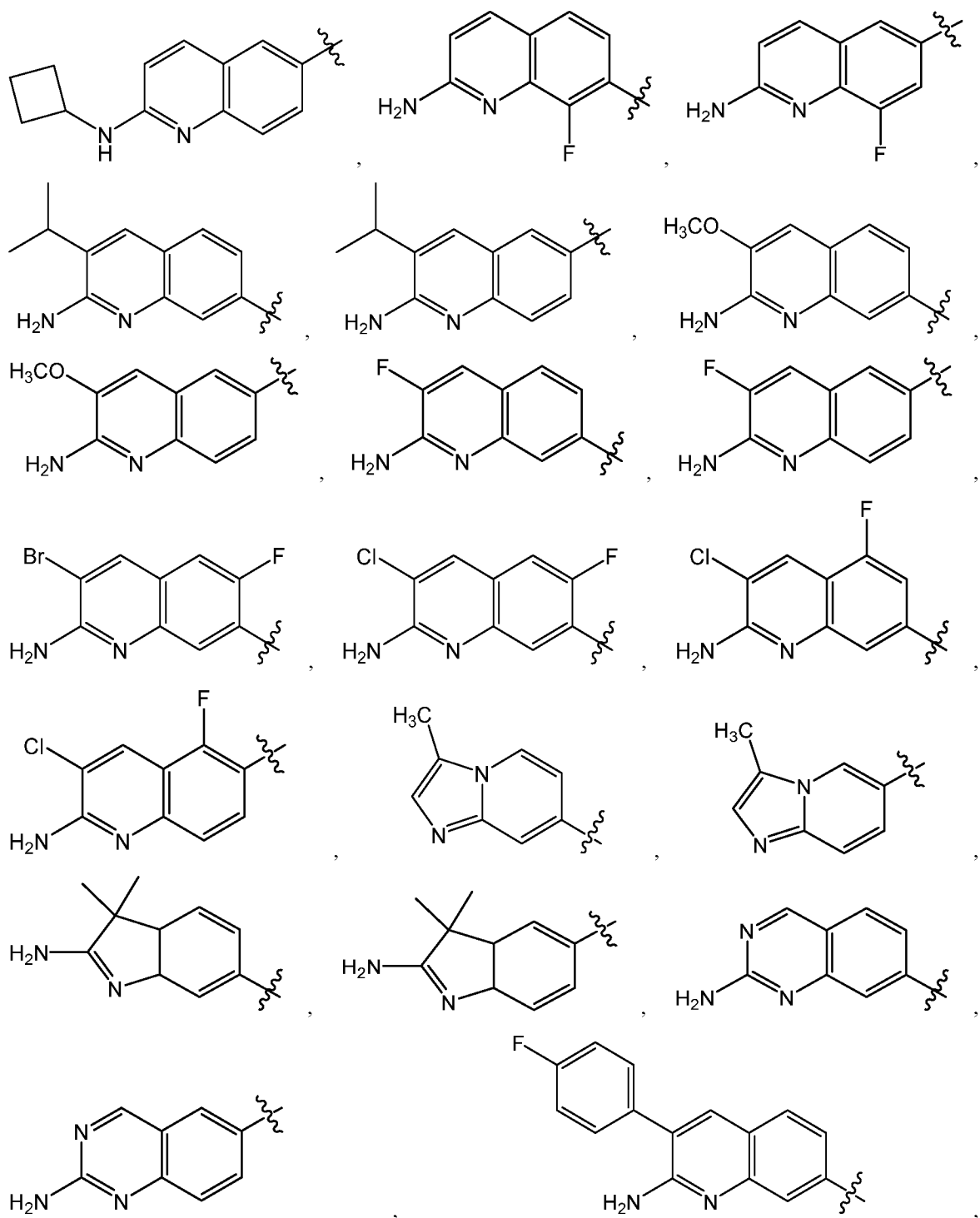


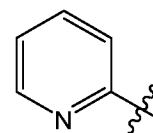
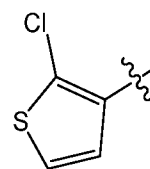
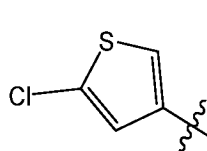
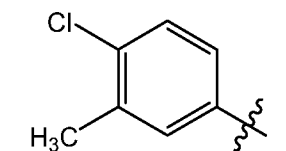
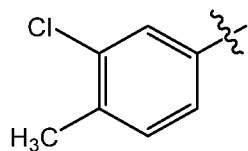
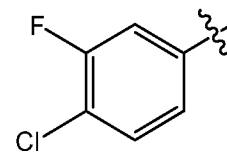
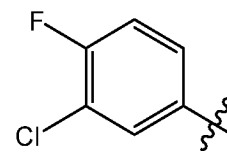
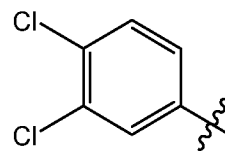
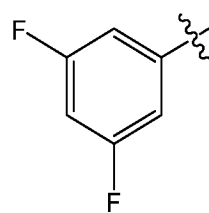
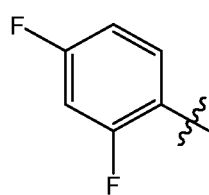
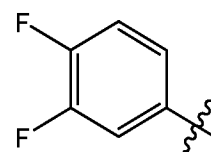
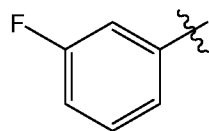
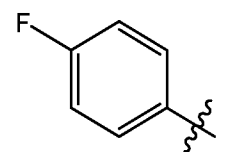
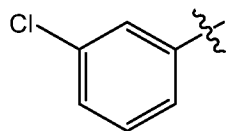
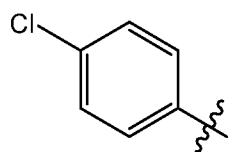
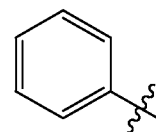
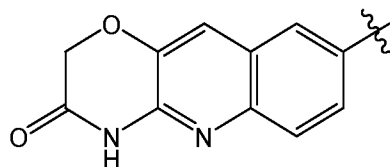
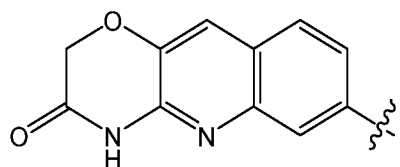
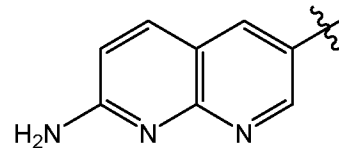
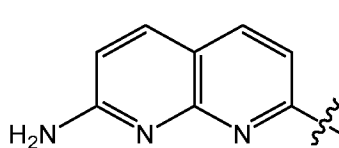
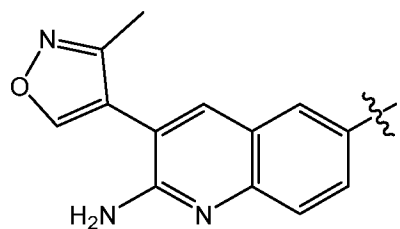
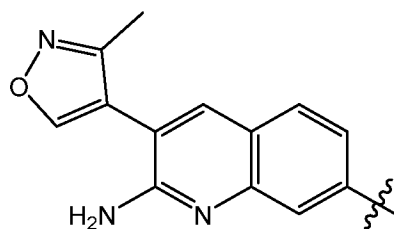
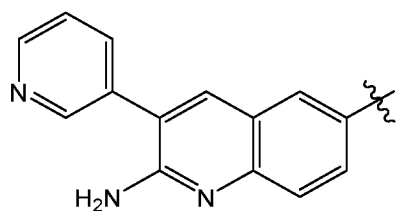
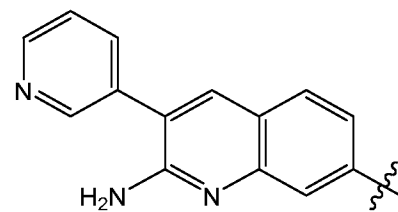
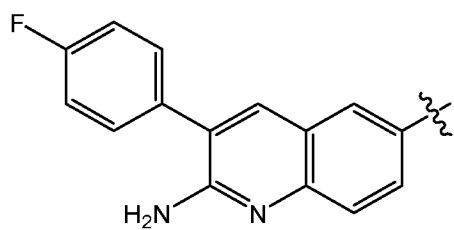
, где каждый $p = 1, 2$ или 3 ,

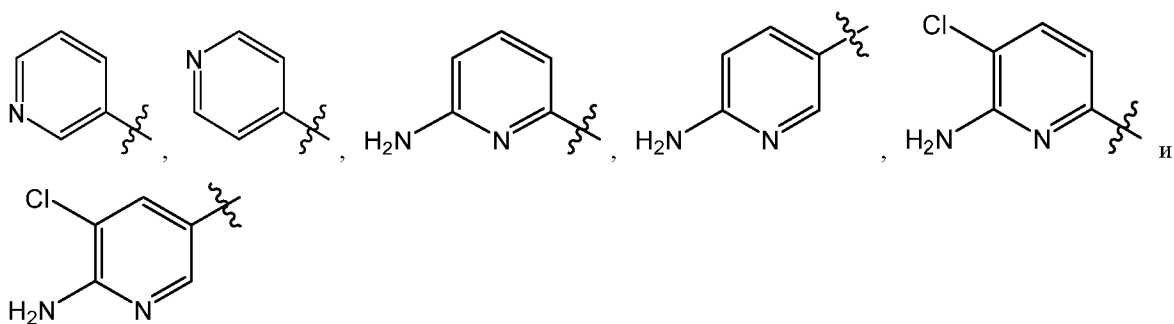


, где каждый $p = 1, 2$ или 3 ,



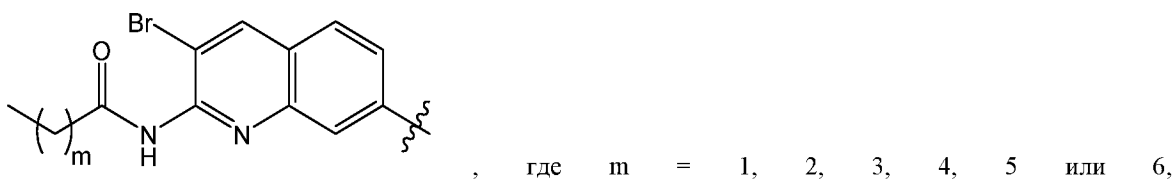
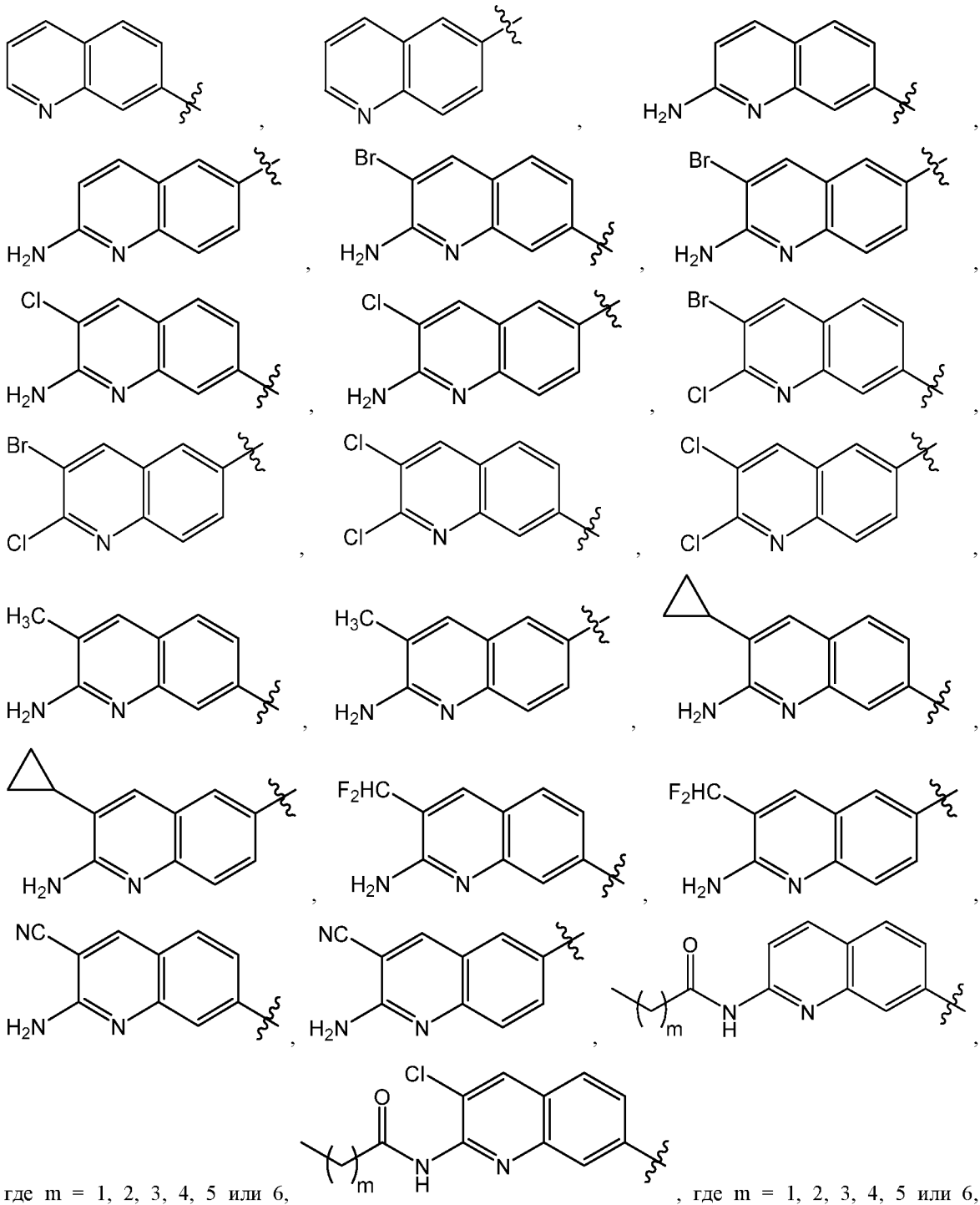


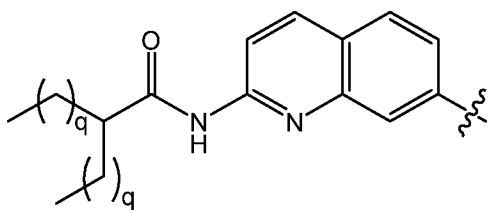




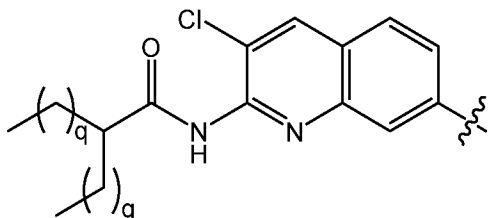
63. Соединение по любому из пп. 1–37, в котором R^{4A} представляет собой $-(CR^{G1}R^{H1})-O-R^{J1}$.
64. Соединение по п. 63, в котором каждый из R^{G1} и R^{H1} представляет собой водород.
65. Соединение по п. 63, в котором по меньшей мере один из R^{G1} и R^{H1} представляет собой водород.
66. Соединение по п. 63 или 65, в котором по меньшей мере один из R^{G1} и R^{H1} представляет собой галоген.
67. Соединение по п. 63 или 65, в котором по меньшей мере один из R^{G1} и R^{H1} представляет собой гидроксильную группу.
68. Соединение по любому из пп. 63–67, в котором R^{J1} представляет собой незамещенный или замещенный арил.
69. Соединение по любому из пп. 63–67, в котором R^{J1} представляет собой незамещенный или замещенный гетероарил.
70. Соединение по любому из пп. 63–67, в котором R^{J1} представляет собой незамещенный или замещенный гетероцикл.
71. Соединение по пп. 63–67, в котором R^{J1} представляет собой фенил или пиридинил.
72. Соединение по пп. 63–67, в котором R^{J1} представляет собой хинолинил, имидазо[1,2-а]пиридинил, хиназолин, хиназолин-4-он, хиноксалин, изохинолин, циннолин, нафтиридин, бензимидазол или бензотиазол.
73. Соединение по любому из пп. 63–72, в котором R^{J1} замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, незамещенного C_{1-4} алкила, незамещенного C_{1-4} галогеналкила, незамещенного моноциклического C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного С-карбоксии, необязательно замещенного N-амидо, амина, монозамещенного амина, дизамещенного амина, $-NH-C(=O)-$ незамещенного C_{1-8} алкила, $-NH-C(=O)-O-$ незамещенного C_{1-8} алкила, $-NH-C(=O)-$ незамещенного C_{3-6} циклоалкила и $-NH-C(=O)-O-$ незамещенного C_{3-6} циклоалкила.

74. Соединение по любому из пп. 63–67, в котором R¹¹ выбран из группы, состоящей из:

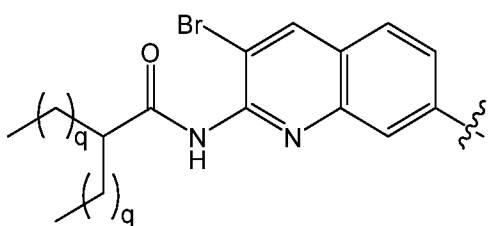




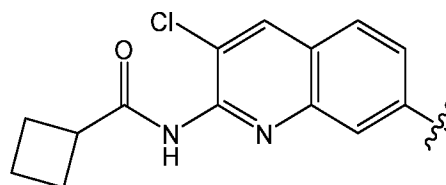
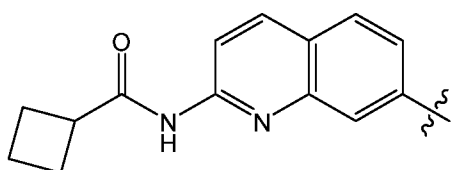
, где каждый $q = 1, 2$ или 3 ,



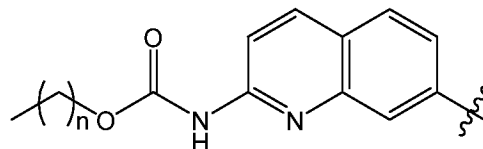
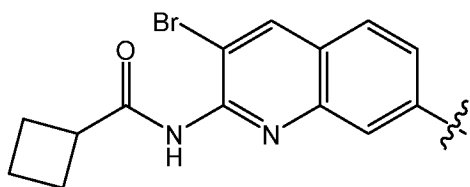
, где каждый $q = 1, 2$ или 3 ,



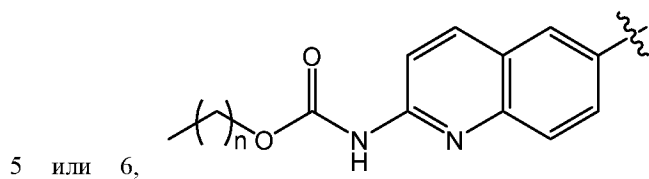
, где каждый $q = 1, 2$ или 3 ,



,

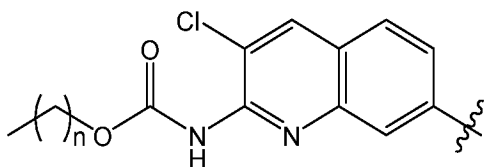


, где $n = 1, 2, 3, 4$,

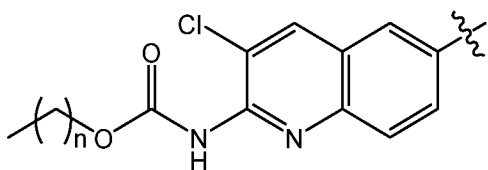


5 или 6,

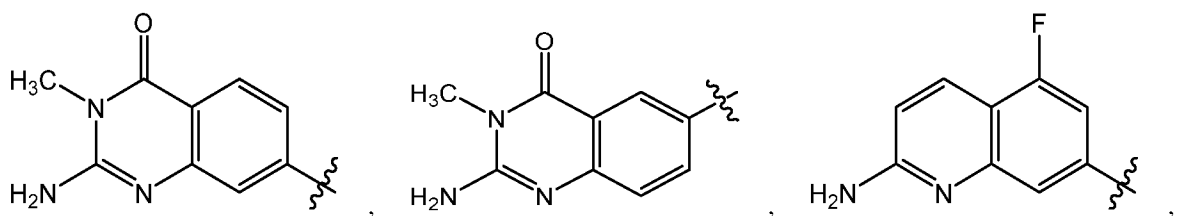
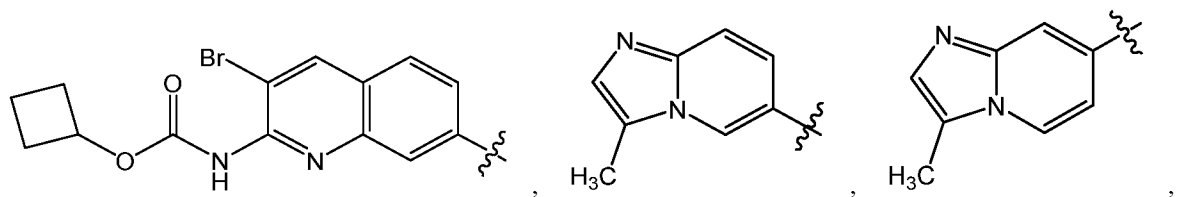
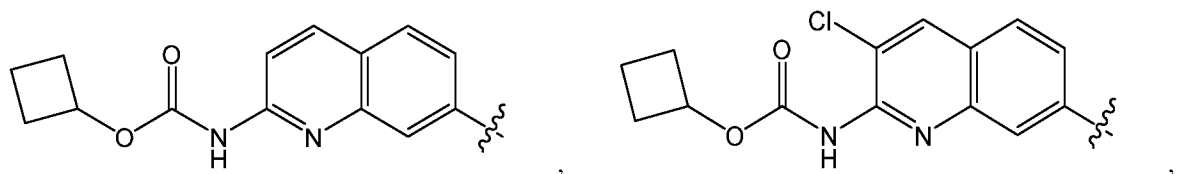
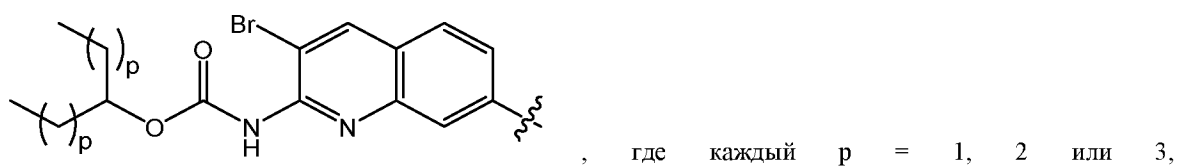
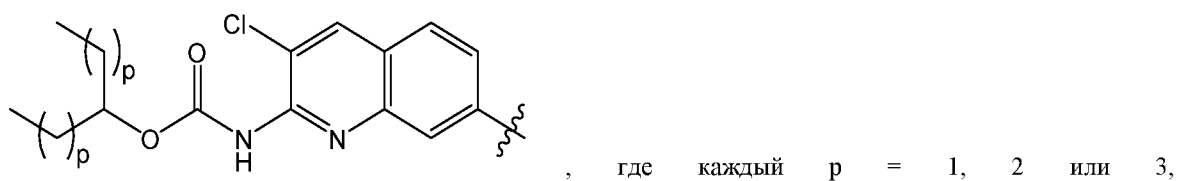
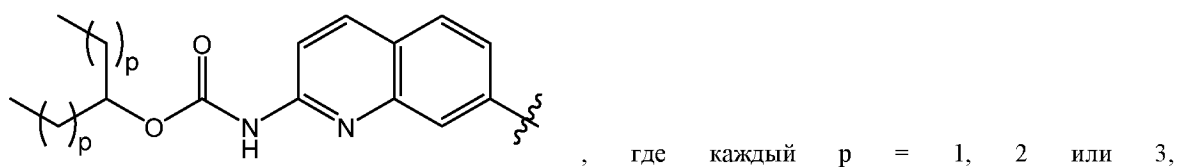
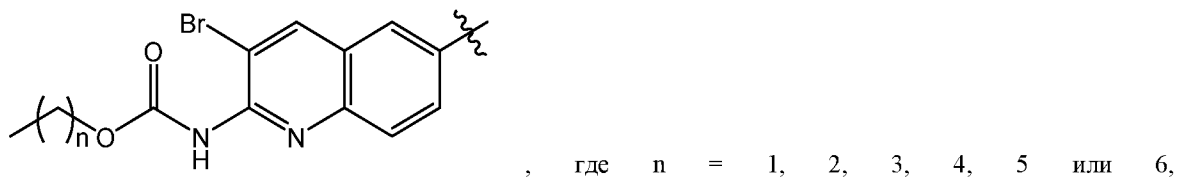
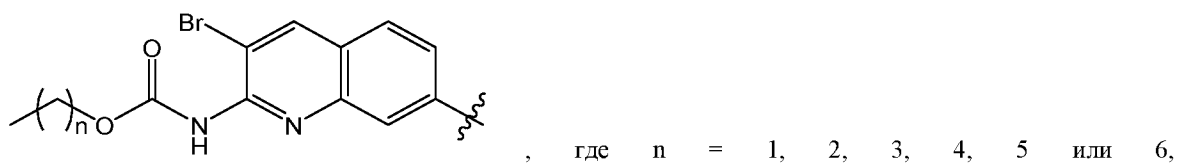
, где $n = 1, 2, 3, 4, 5$ или 6 ,

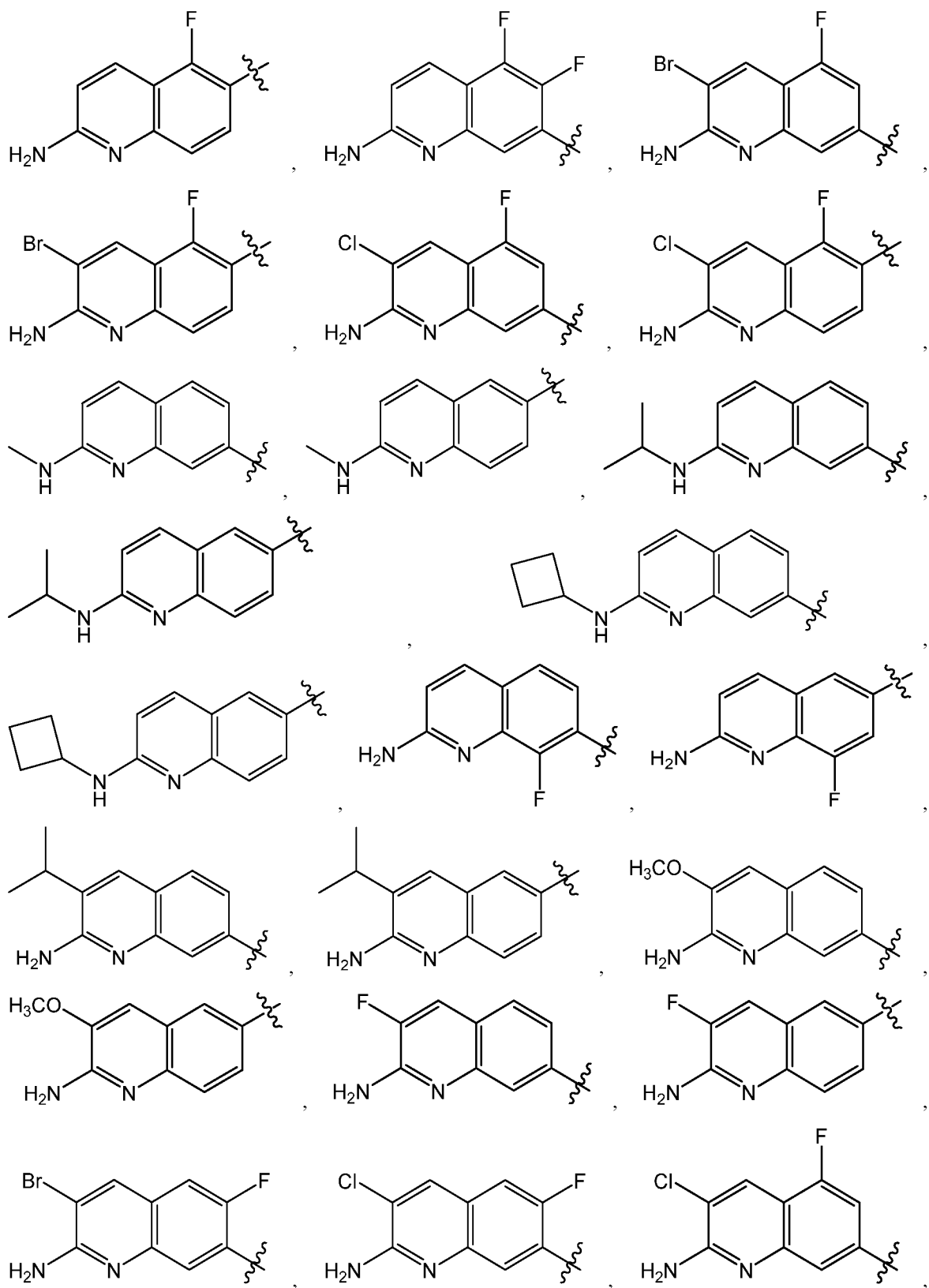


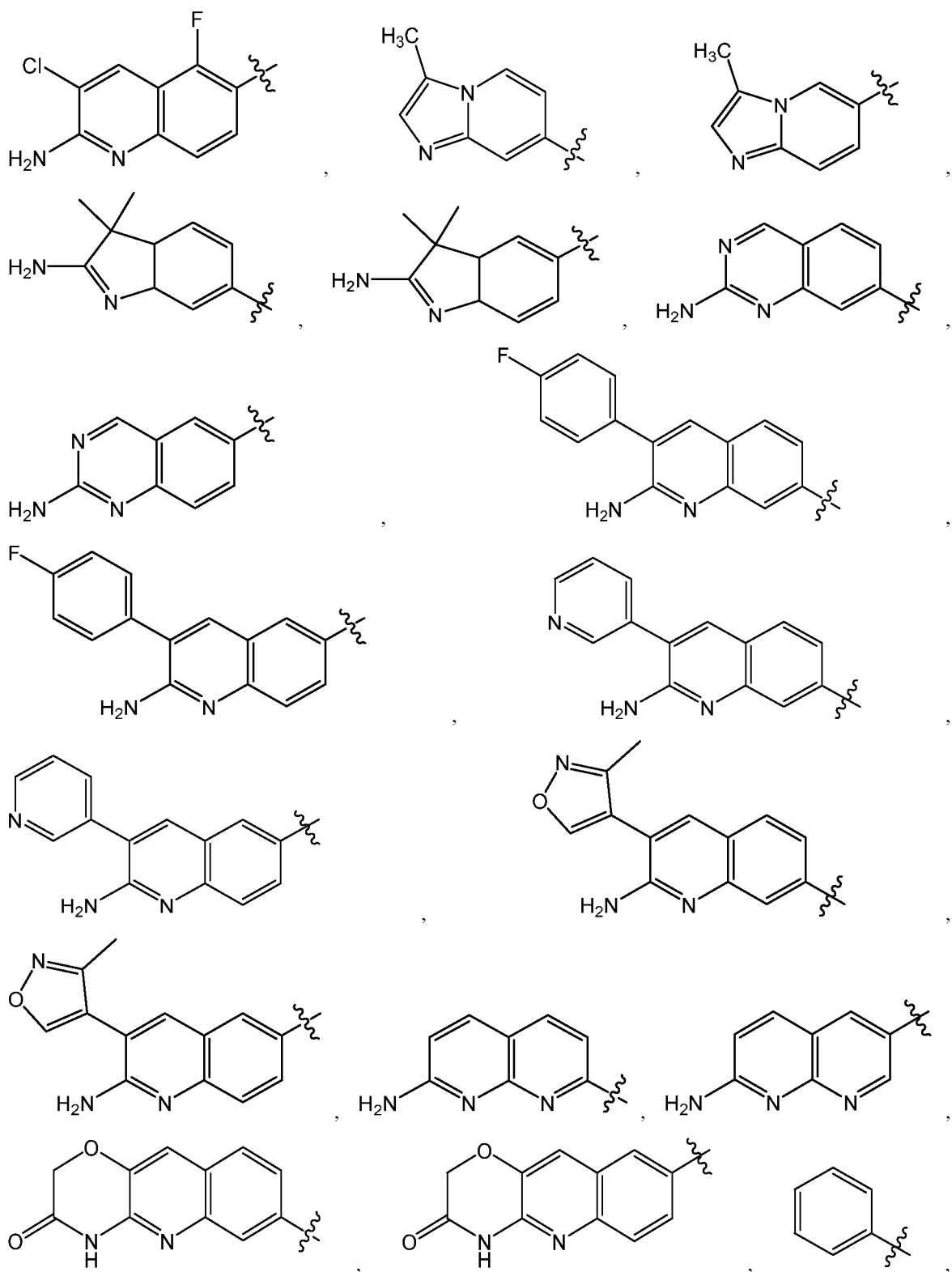
, где $n = 1, 2, 3, 4, 5$ или 6 ,

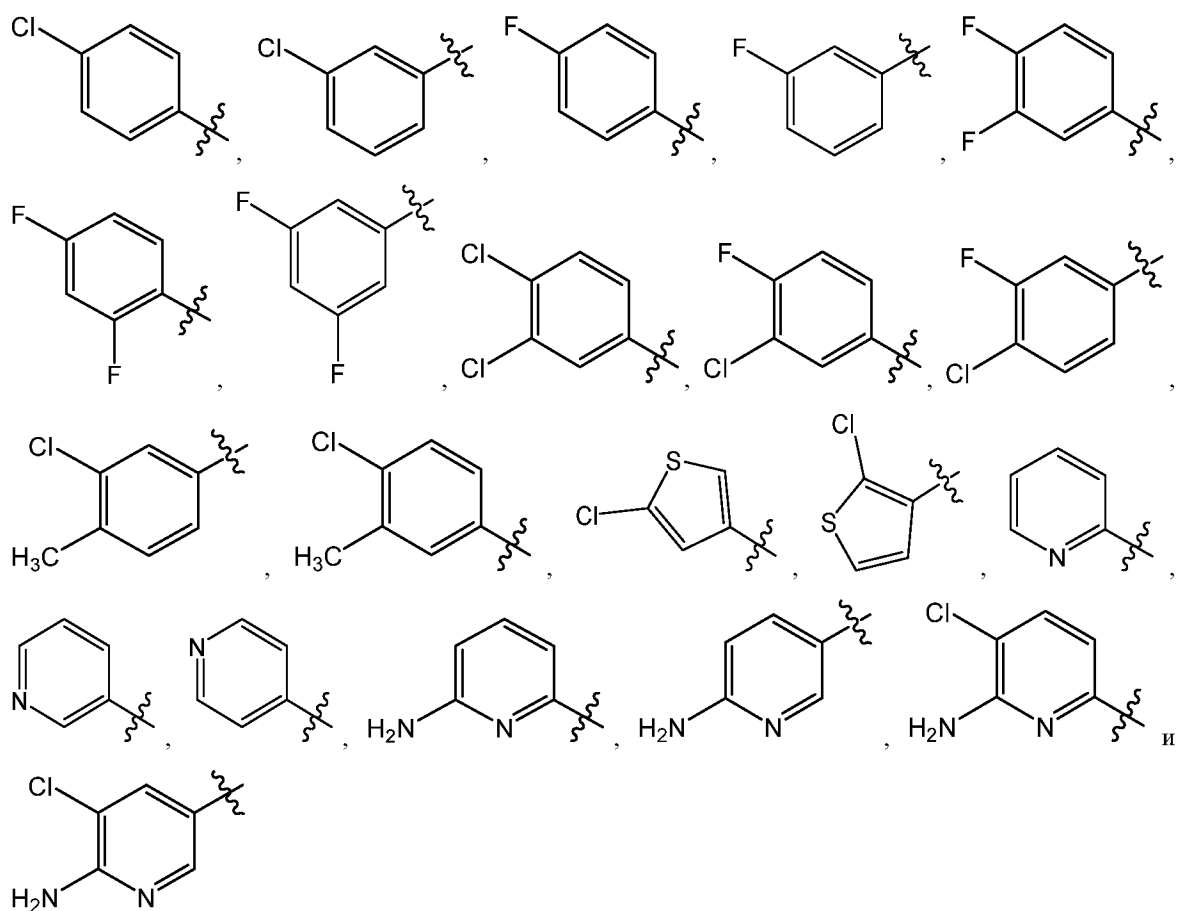


, где $n = 1, 2, 3, 4, 5$ или 6 ,







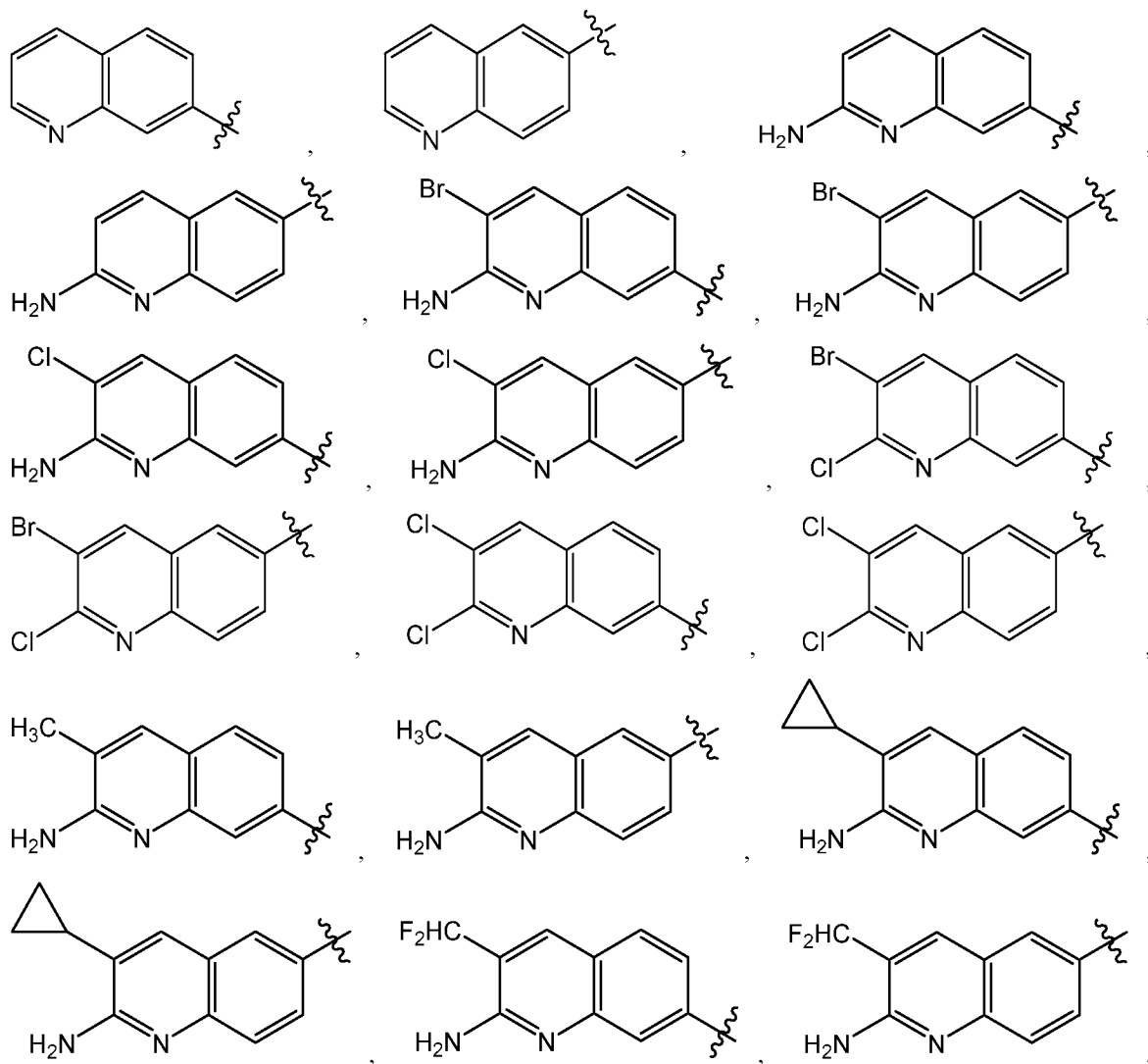


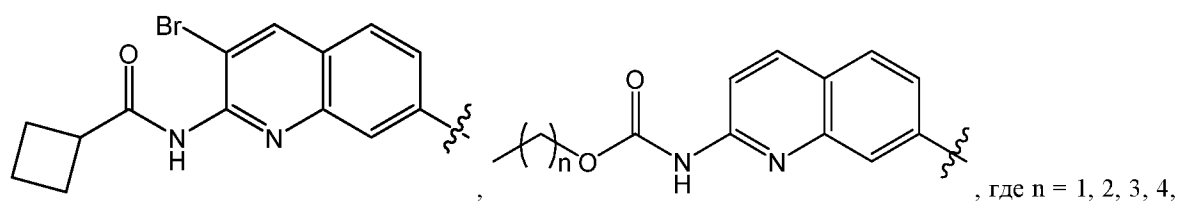
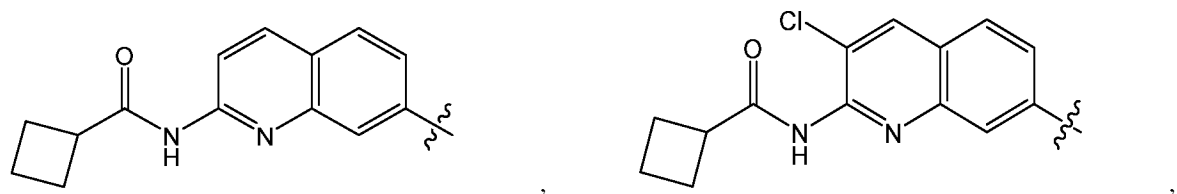
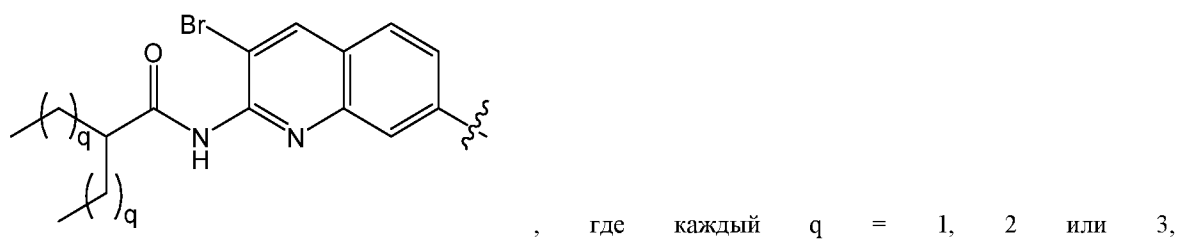
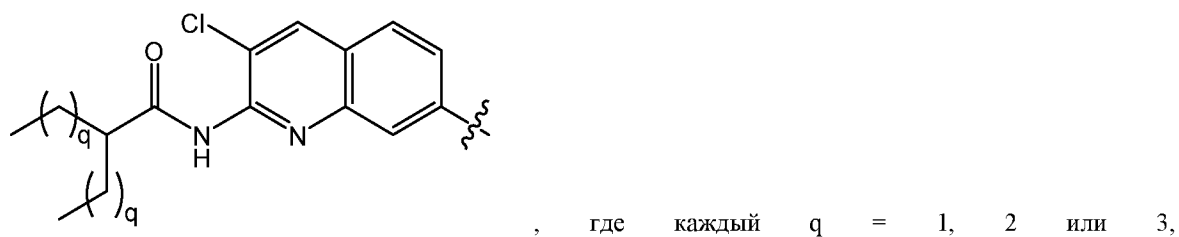
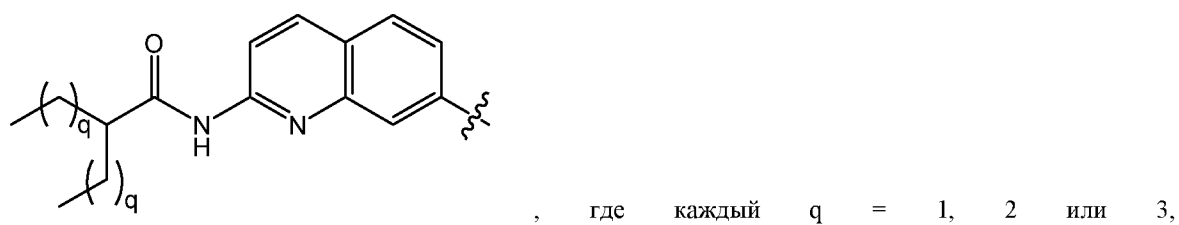
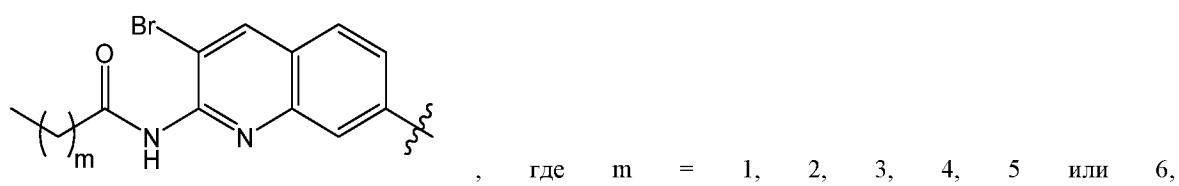
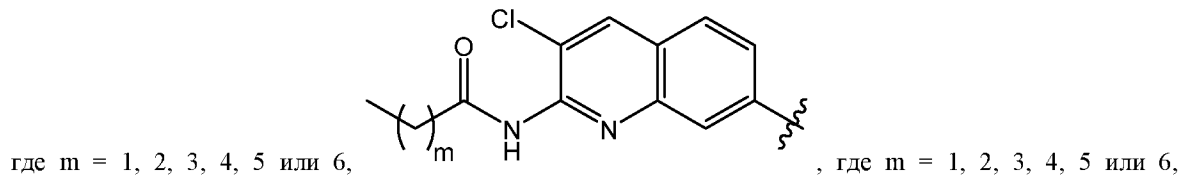
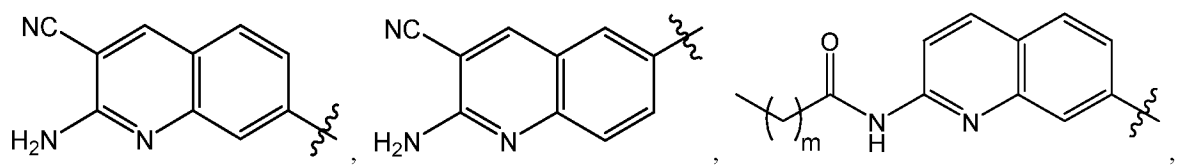
75. Соединение по любому из пп. 1–37, в котором R^{4A} представляет собой $-O-(CR^{K1}R^{L1})-R^{M1}$.
76. Соединение по п. 75, в котором каждый из R^{K1} и R^{L1} представляет собой водород.
77. Соединение по п. 75, в котором по меньшей мере один из R^{K1} и R^{L1} представляет собой водород.
78. Соединение по п. 75 или 77, в котором по меньшей мере один из R^{K1} и R^{L1} представляет собой галоген.
79. Соединение по п. 75 или 77, в котором по меньшей мере один из R^{K1} и R^{L1} представляет собой гидроксильную группу.
80. Соединение по любому из пп. 75–79, в котором R^{M1} представляет собой незамещенный или замещенный арил.
81. Соединение по любому из пп. 75–79, в котором R^{M1} представляет собой незамещенный или замещенный гетероарил.
82. Соединение по любому из пп. 75–79, в котором R^{M1} представляет собой незамещенный или замещенный гетероцикл.
83. Соединение по пп. 75–79, в котором R^{M1} представляет собой фенил или пиридирил.

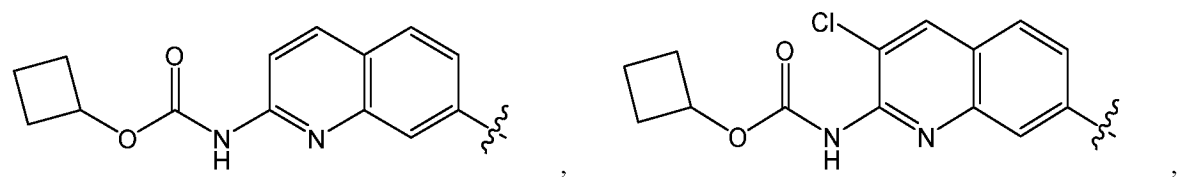
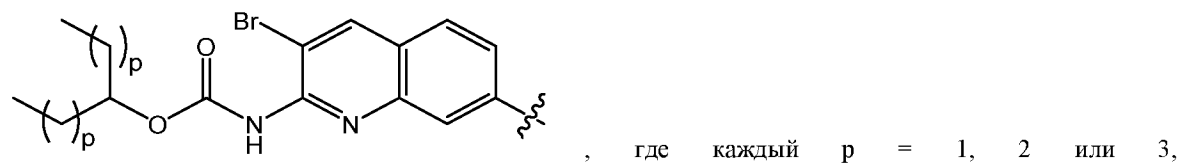
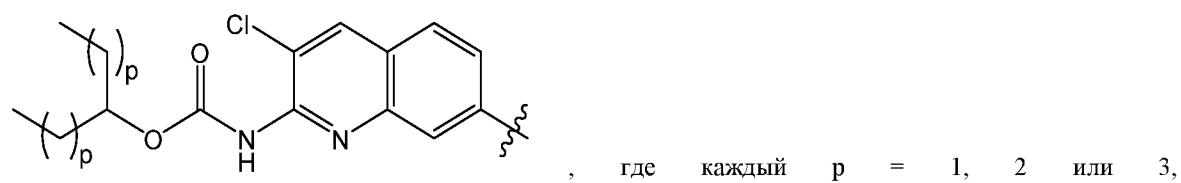
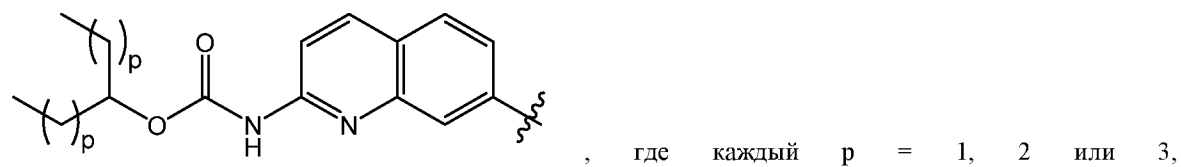
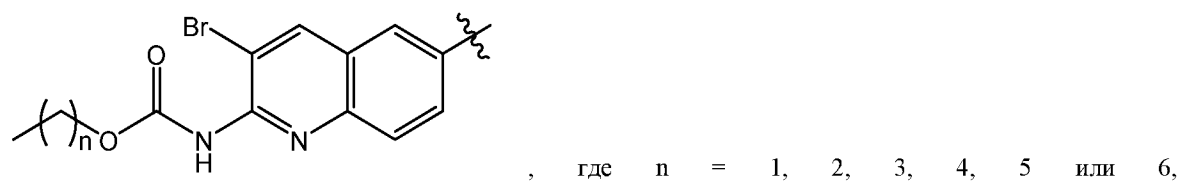
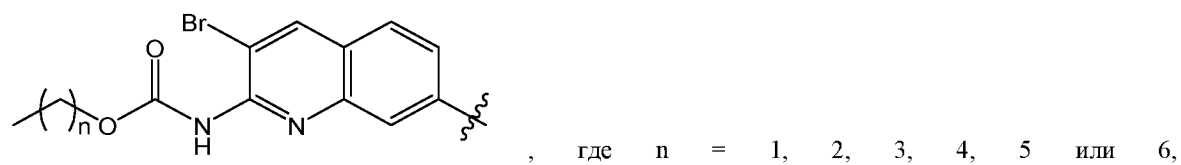
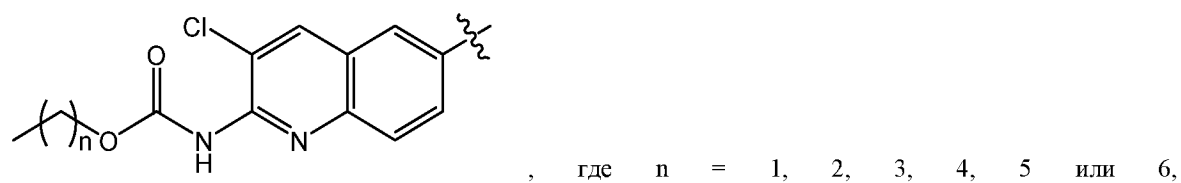
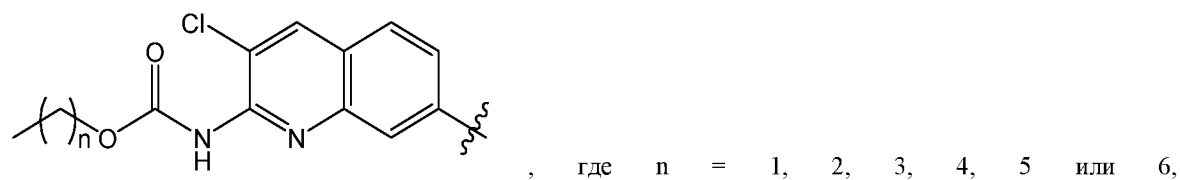
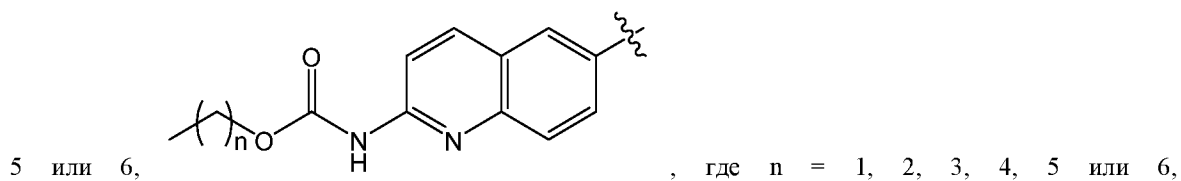
84. Соединение по пп. 75–79, в котором R^{M1} представляет собой хинолинил, имидазо[1,2-a]пиридирил, хиназолин, хиназолин-4-он, хиноксалин, изохинолин, циннолин, нафтиридин, бензимидазол или бензотиазол.

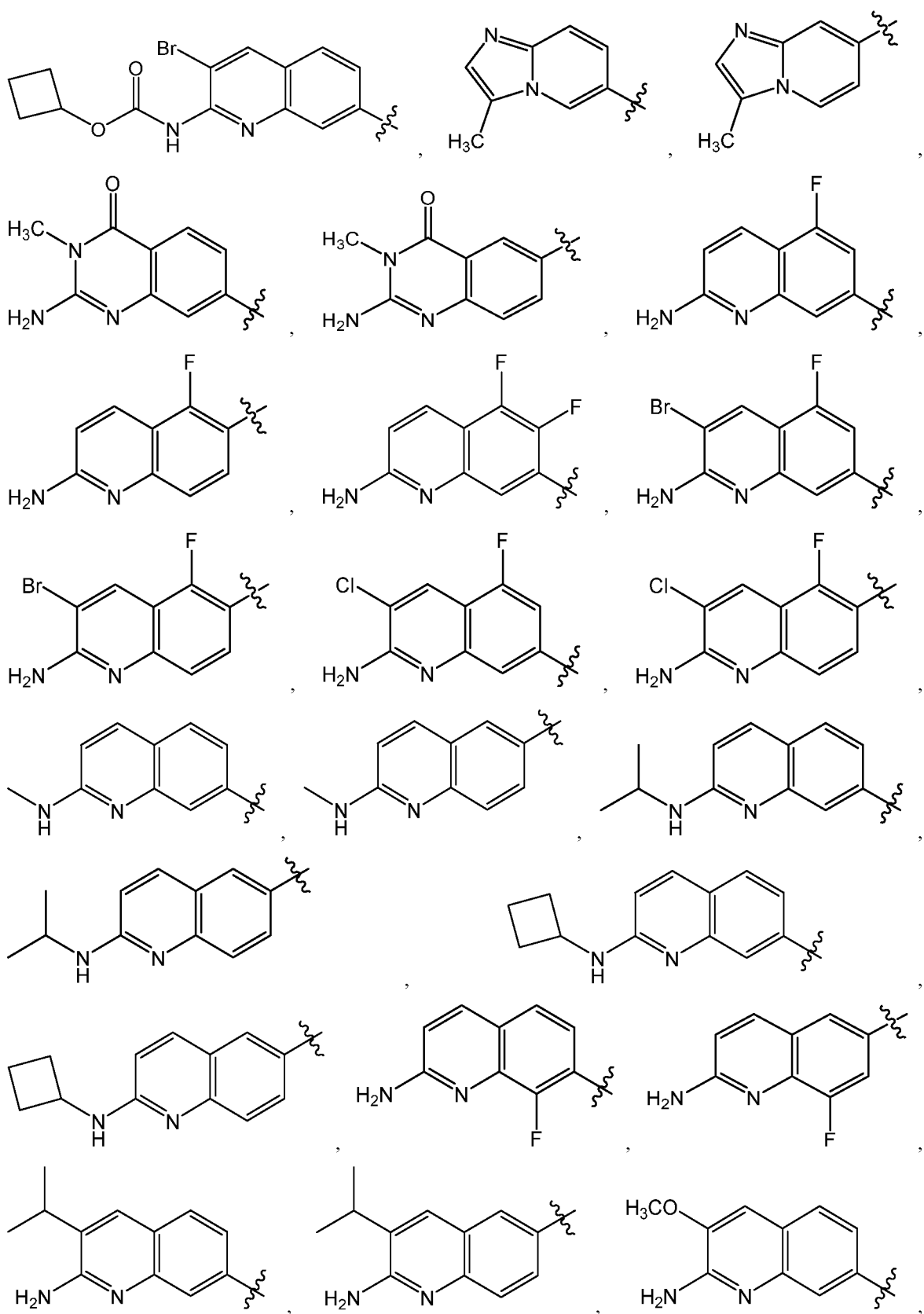
85. Соединение по любому из пп. 75–84, в котором R^{M1} замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, незамещенного C_{1-4} алкила, незамещенного C_{1-4} галогеналкила, незамещенного моноциклического C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного С-карбоксии, необязательно замещенного N-амидо, амина, монозамещенного амина, дизамещенного амина, $-NH-C(=O)-$ незамещенного C_{1-8} алкила, $-NH-C(=O)-O-$ незамещенного C_{1-8} алкила, $-NH-C(=O)-$ незамещенного C_{3-6} циклоалкила и $-NH-C(=O)-O-$ незамещенного C_{3-6} циклоалкила.

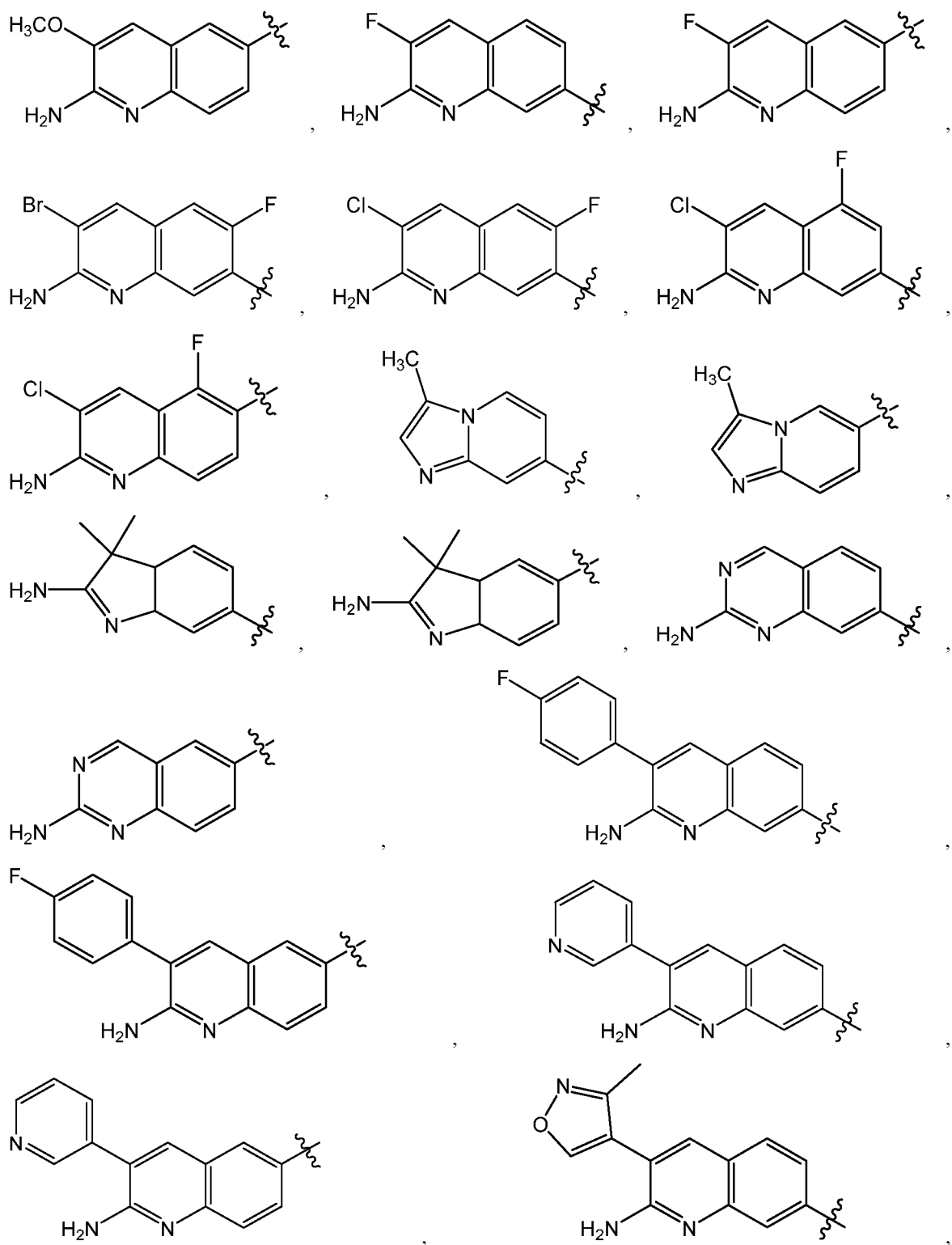
86. Соединение по любому из пп. 75–79, в котором R^{M1} выбран из группы, состоящей из:

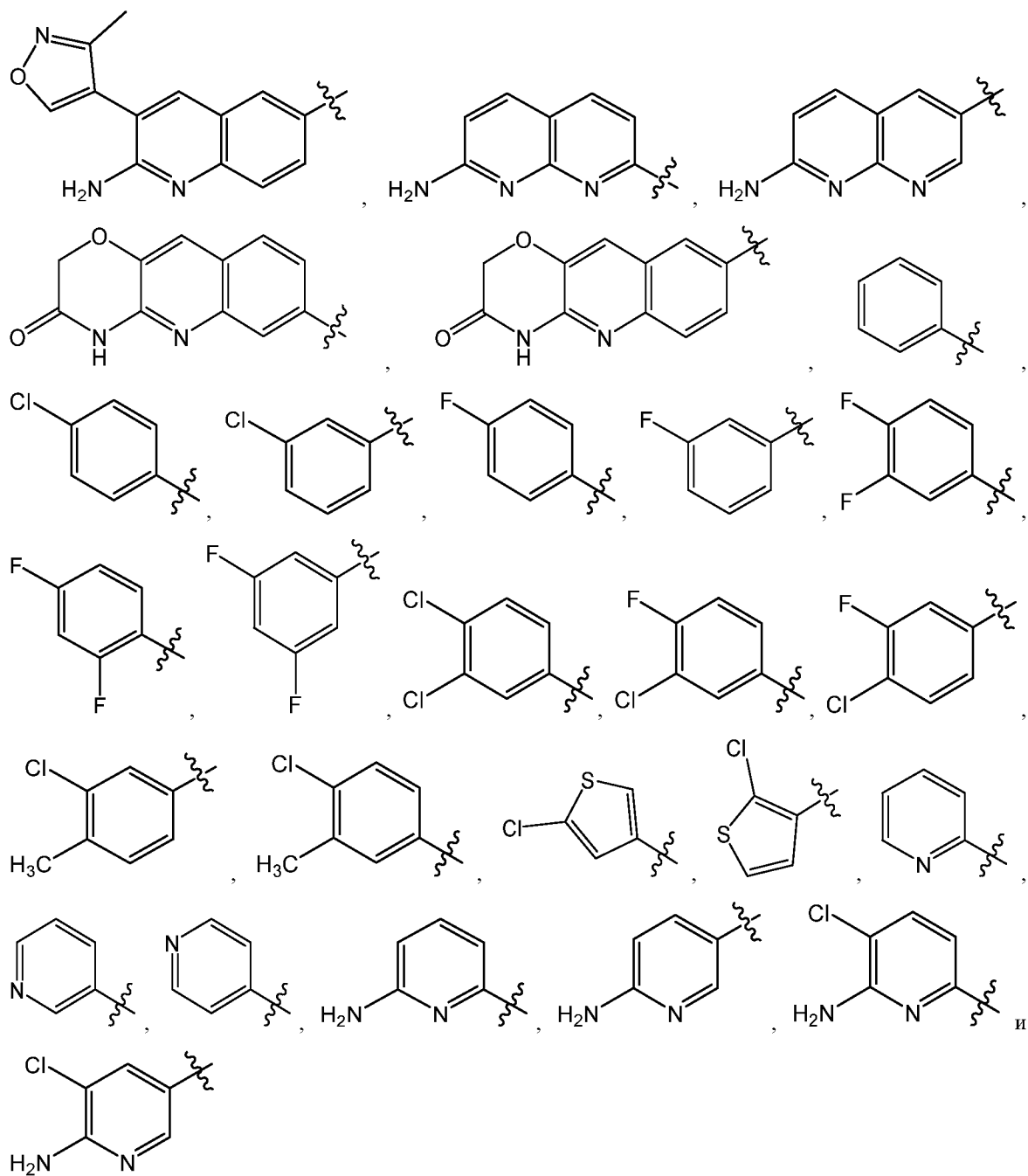






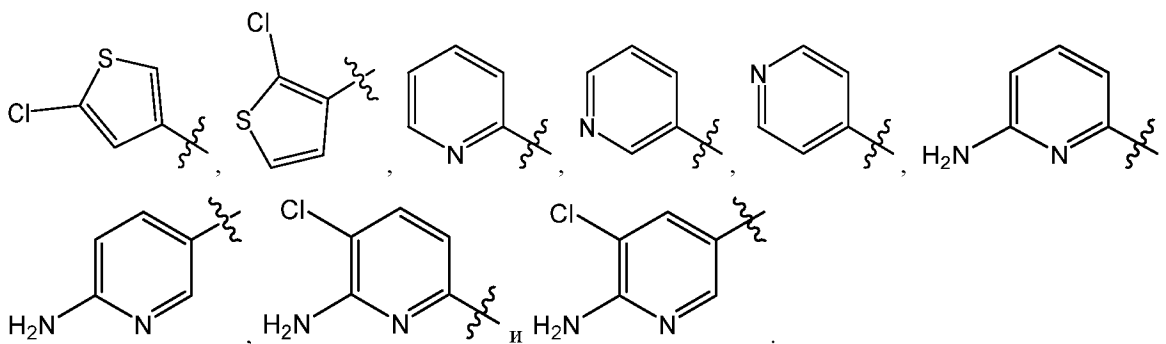






87. Соединение по любому из пп. 1–37, в котором R^{4A} представляет собой $-(CR^{N1}R^{O1})_p-R^{P1}$.
88. Соединение по п. 87, в котором каждый из R^{N1} и R^{O1} представляет собой водород.
89. Соединение по п. 87, в котором по меньшей мере один из R^{N1} и R^{O1} представляет собой водород.
90. Соединение по п. 87 или 89, в котором по меньшей мере один из R^{N1} и R^{O1} представляет собой галоген.

91. Соединение по п. 87 или 89, в котором по меньшей мере один из R^{N1} и R^{O1} представляет собой гидроксил.
92. Соединение по любому из пп. 87–91, в котором p составляет 3.
93. Соединение по любому из пп. 87–91, в котором p составляет 4.
94. Соединение по любому из пп. 87–93, в котором R^{P1} представляет собой незамещенный гетероарил.
95. Соединение по любому из пп. 87–93, в котором R^{P1} представляет собой замещенный гетероарил.
96. Соединение по п. 94 или 95, в котором R^{P1} представляет собой моноциклический гетероарил.
97. Соединение по п. 96, в котором R^{P1} представляет собой тиофен или пиридинил.
98. Соединение по любому из пп. 95–97, в котором R^{P1} замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, незамещенного C_{1-4} алкила, незамещенного C_{1-4} галогеналкила, незамещенного моноциклического C_{3-6} циклоалкила, амина, монозамещенного амина и дизамещенного амина.
99. Соединение по любому из пп. 87–93, в котором R^{P1} выбран из группы, состоящей из:



100. Соединение по любому из пп. 1–99, в котором R^{4B} представляет собой водород.
101. Соединение по любому из пп. 1–99, в котором R^{4B} представляет собой галоген.
102. Соединение по любому из пп. 1–99, в котором R^{4B} представляет собой циано.
103. Соединение по любому из пп. 1–99, в котором R^{4B} представляет собой азида.
104. Соединение по любому из пп. 1–99, в котором R^{4B} представляет собой $-C(=O)NH_2$.
105. Соединение по любому из пп. 1–99, в котором R^{4B} представляет собой незамещенный C_{1-4} алкил.
106. Соединение по п. 105, в котором R^{4B} представляет собой CH_3 .
107. Соединение по любому из пп. 1–99, в котором R^{4B} представляет собой замещенный C_{1-4} алкил, замещенный 1 или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OH , OCH_3 и циано.
108. Соединение по любому из пп. 1–99, в котором R^{4B} представляет собой замещенный C_{1-4} алкил, замещенный OH .

109. Соединение по любому из пп. 1–99, в котором R^{4B} представляет собой замещенный C_{1-4} алкил, замещенный OCH_3 .

110. Соединение по любому из пп. 1–99, в котором R^{4B} представляет собой замещенный C_{1-4} алкил, замещенный циано.

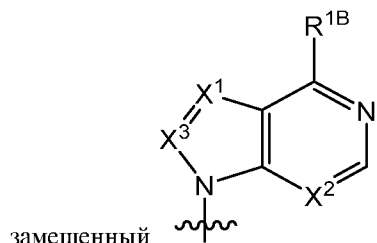
111. Соединение по любому из пп. 1–99, в котором R^{4B} представляет собой незамещенный C_{2-4} алкенил.

112. Соединение по любому из пп. 1–99, в котором R^{4B} представляет собой замещенный C_{2-4} алкенил, независимо замещенный 1 или более галогенами.

113. Соединение по любому из пп. 1–99, в котором R^{4B} представляет собой незамещенный C_{2-4} алкинил.

114. Соединение по любому из пп. 1–99, в котором R^{4B} представляет собой замещенный C_{2-4} алкинил.

115. Соединение по любому из пп. 1–114, в котором B^1 представляет собой необязательно



116. Соединение по п. 115, в котором X^1 представляет собой N.

117. Соединение по п. 115, в котором X^1 представляет собой CR^{C1} .

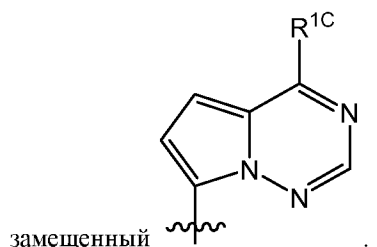
118. Соединение по любому из пп. 115–117, в котором X^2 представляет собой N.

119. Соединение по любому из пп. 115–117, в котором X^2 представляет собой CR^{C2} .

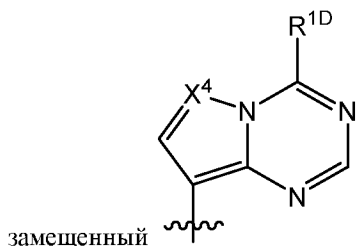
120. Соединение по любому из пп. 115–117, в котором X^3 представляет собой N.

121. Соединение по любому из пп. 115–117, в котором X^3 представляет собой CR^{C3} .

122. Соединение по любому из пп. 1–114, в котором B^1 представляет собой необязательно



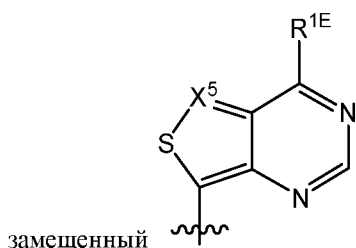
123. Соединение по любому из пп. 1–114, в котором B^1 представляет собой необязательно



124. Соединение по п. 123, в котором X^4 представляет собой N.

125. Соединение по п. 123, в котором X^4 представляет собой CR^{C4} .

126. Соединение по любому из пп. 1–114, в котором B^1 представляет собой необязательно



127. Соединение по п. 126, в котором X^5 представляет собой N.

128. Соединение по п. 126, в котором X^5 представляет собой CR^{C5} .

129. Соединение по любому из пп. 115–128, в котором R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} и R^{1E} независимо представляют собой водород.

130. Соединение по любому из пп. 115–128, в котором R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} и R^{1E} независимо представляют собой гидроксигруппы.

131. Соединение по любому из пп. 115–128, в котором R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} и R^{1E} независимо представляют собой незамещенный C_{1-4} алкил.

132. Соединение по любому из пп. 115–128, в котором R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} и R^{1E} независимо представляют собой незамещенный C_{2-4} алкенил.

133. Соединение по любому из пп. 115–128, в котором R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} и R^{1E} независимо представляют собой незамещенный C_{1-4} алкокси.

134. Соединение по любому из пп. 115–128, в котором R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} и R^{1E} независимо представляют собой незамещенный C_3-C_6 циклоалкил.

135. Соединение по любому из пп. 115–128, в котором R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} и R^{1E} независимо представляют собой $NR^{A1}R^{A2}$.

136. Соединение по п. 135, в котором каждый из R^{A1} и R^{A2} представляет собой водород.

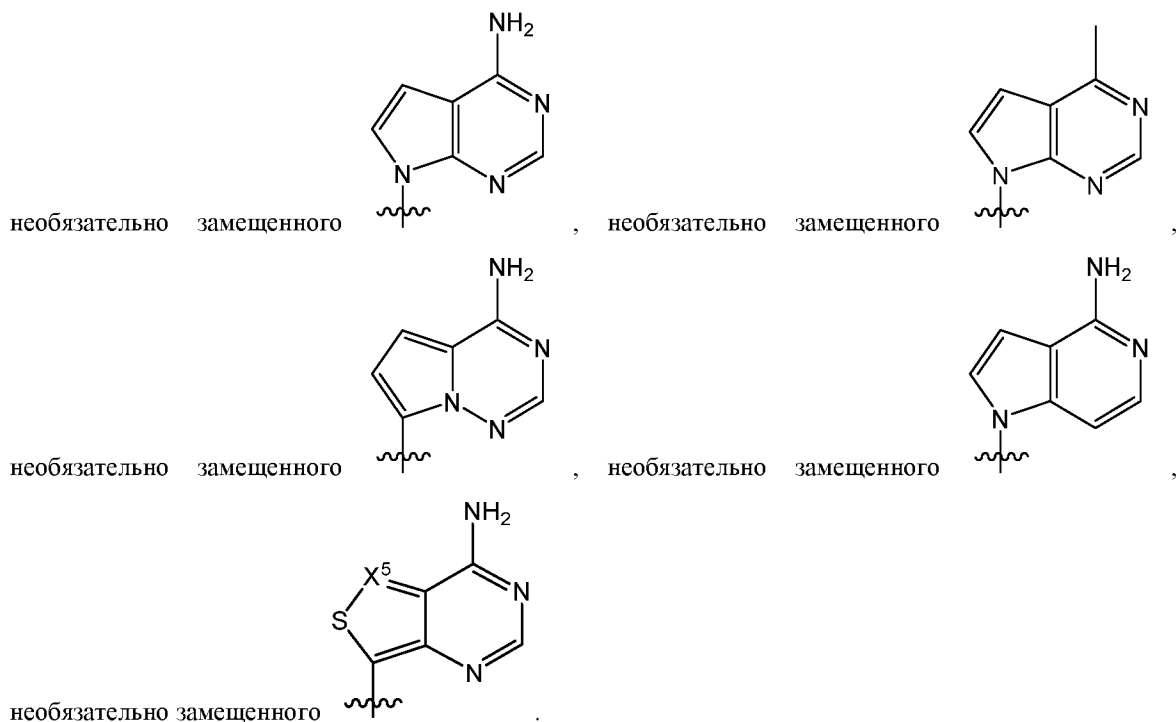
137. Соединение по п. 135, в котором один из R^{A1} и R^{A2} представляет собой водород, а другой из R^{A1} и R^{A2} представляет собой гидроксигруппу.

138. Соединение по п. 135, в котором один из R^{A1} и R^{A2} представляет собой водород, а другой из R^{A1} и R^{A2} представляет собой незамещенный C_{1-4} алкил.

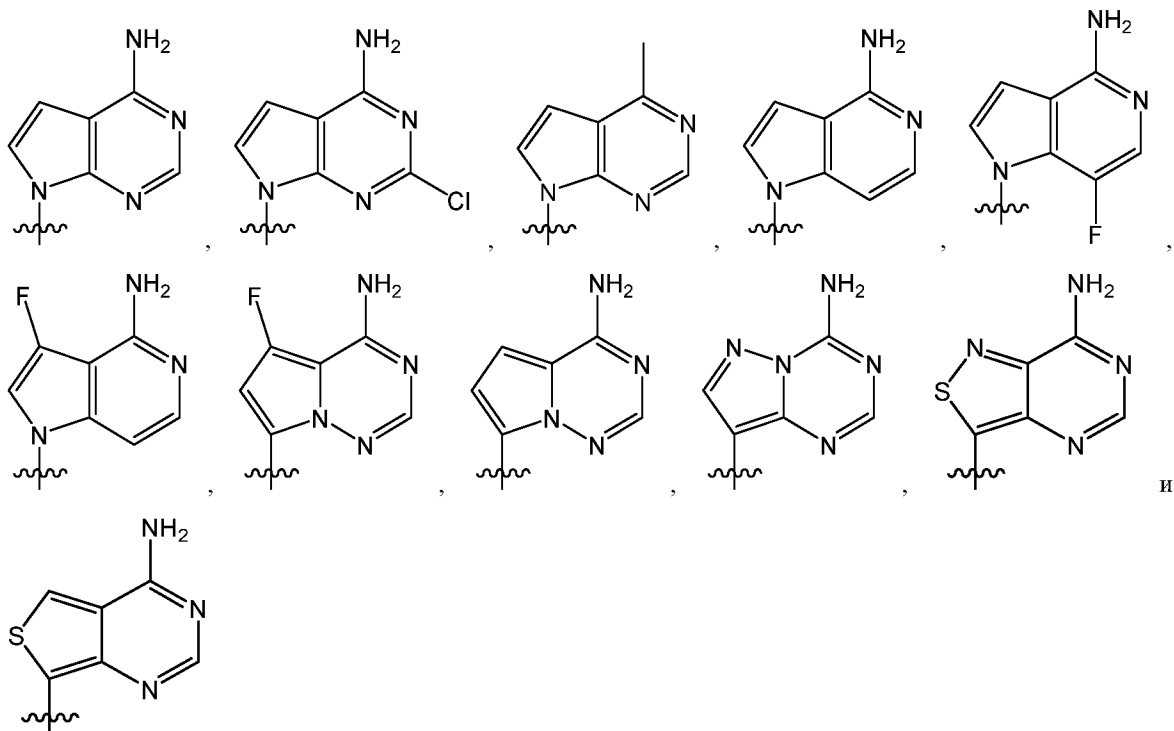
139. Соединение по п. 135, в котором один из R^{A1} и R^{A2} представляет собой водород, а другой из R^{A1} и R^{A2} представляет собой незамещенный C_{1-4} алкокси.

140. Соединение по п. 135, в котором один из R^{A1} и R^{A2} представляет собой водород, а другой из R^{A1} и R^{A2} представляет собой $-C(=O)R^{C6}$, где R^{C6} представляет собой водород, незамещенный C_{1-4} алкил или незамещенный C_{3-4} моноциклический циклоалкил.

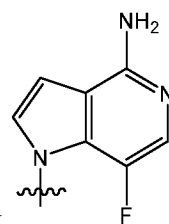
141. Соединение по любому из пп. 1–114, в котором B^1 выбран из группы, состоящей из:



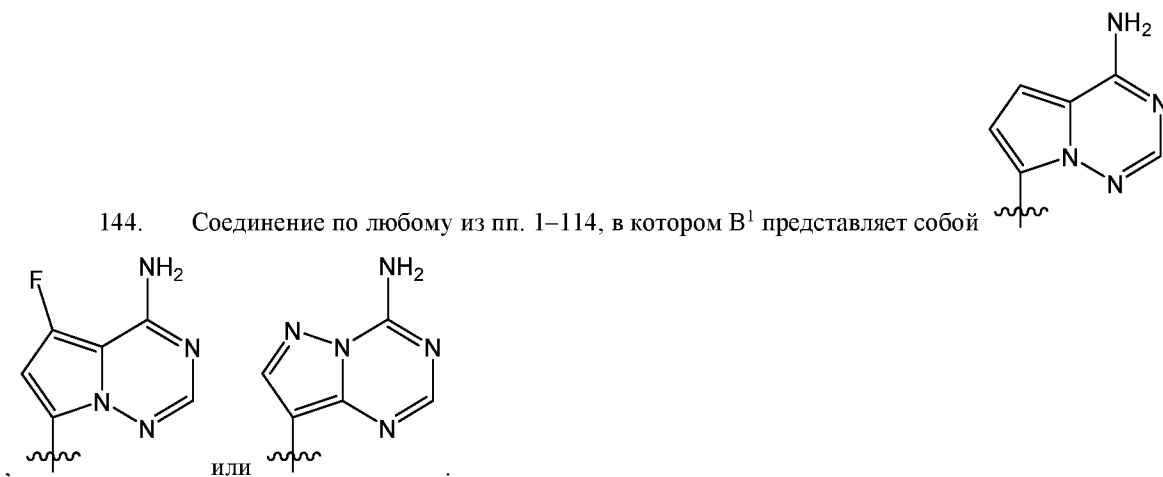
142. Соединение по любому из пп. 1–114, в котором В¹ выбран из группы, состоящей из:

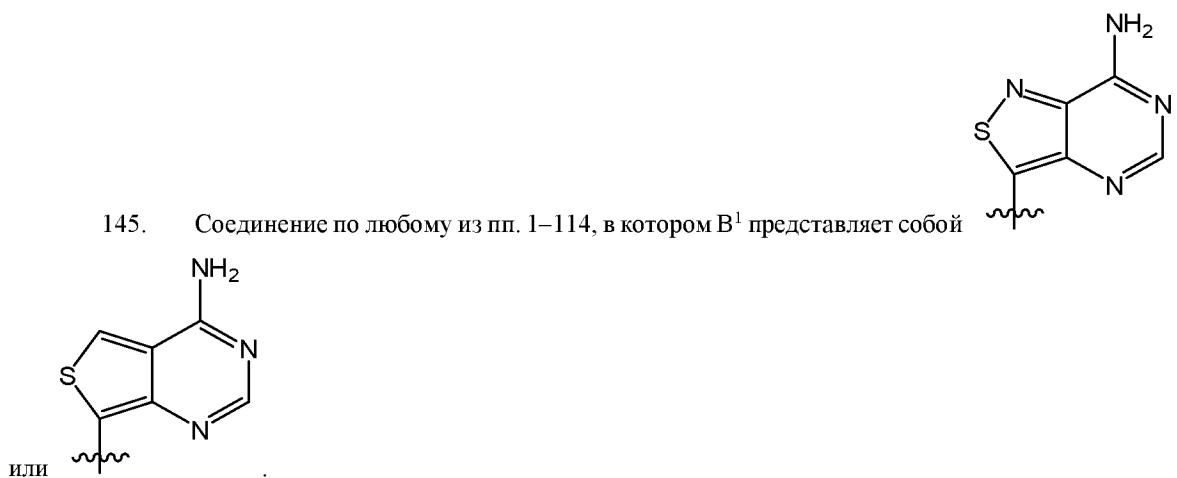


143. Соединение по любому из пп. 1–114, в котором В¹ представляет собой



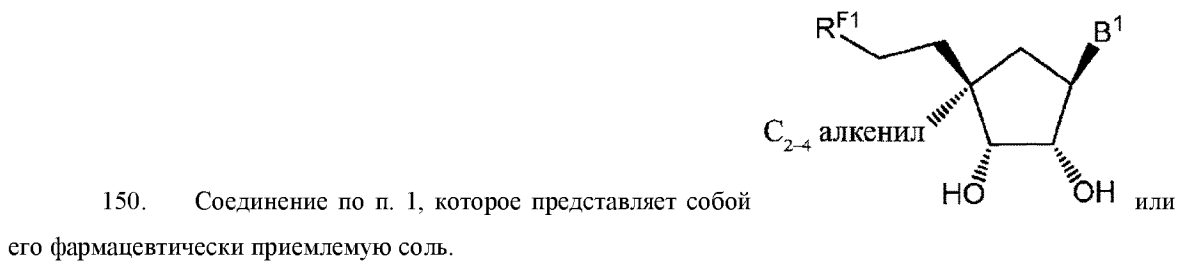
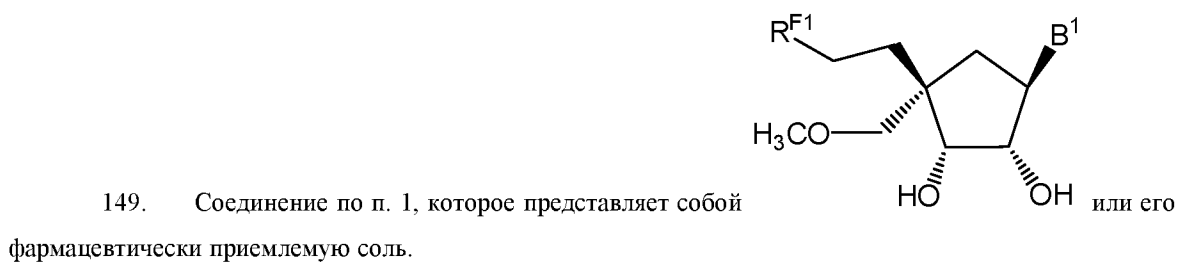
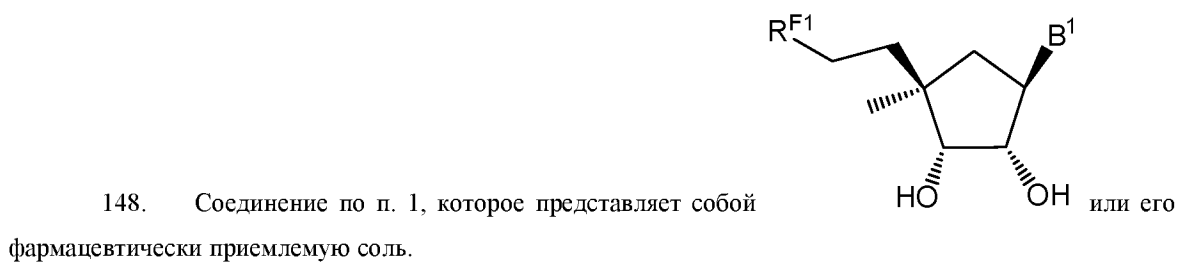
144. Соединение по любому из пп. 1–114, в котором В¹ представляет собой

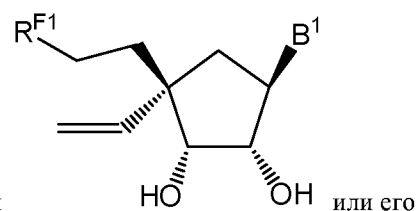




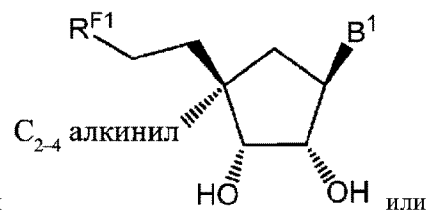
146. Соединение по любому из пп. 1–145, в котором R^1 представляет собой водород.

147. Соединение по любому из пп. 1–145, в котором R^1 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкил.

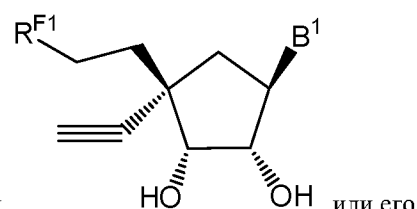




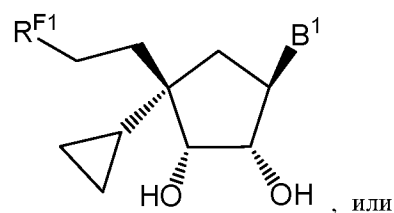
151. Соединение по п. 150, которое представляет собой фармацевтически приемлемую соль.



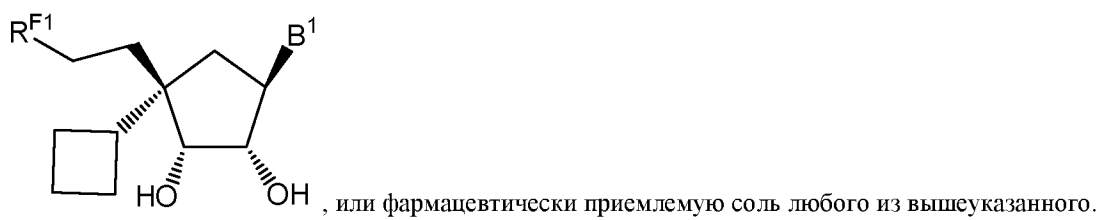
152. Соединение по п. 1, которое представляет собой его фармацевтически приемлемую соль.



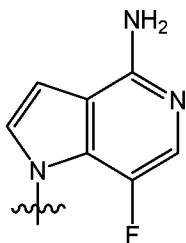
153. Соединение по п. 152, которое представляет собой фармацевтически приемлемую соль.



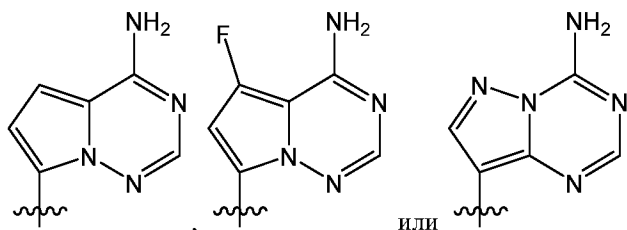
154. Соединение по п. 1, которое представляет собой



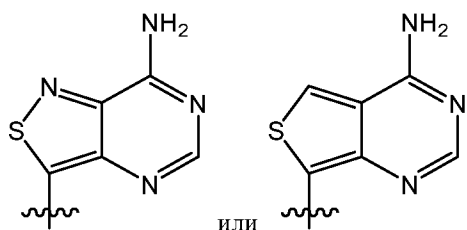
155. Соединение по любому из пп. 148–154, в котором B¹ представляет собой



156. Соединение по любому из пп. 148–154, в котором В¹ представляет собой



157. Соединение по любому из пп. 148–154, в котором В¹ представляет собой

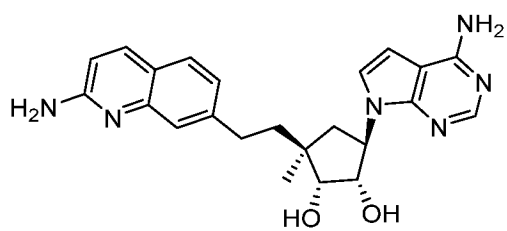
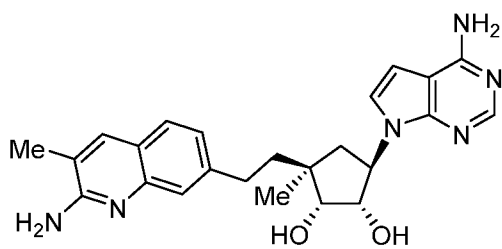
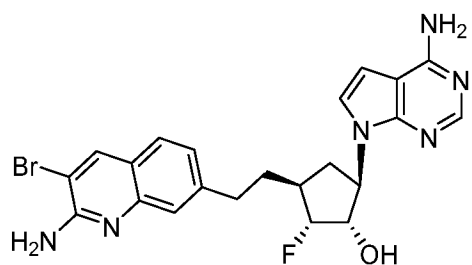
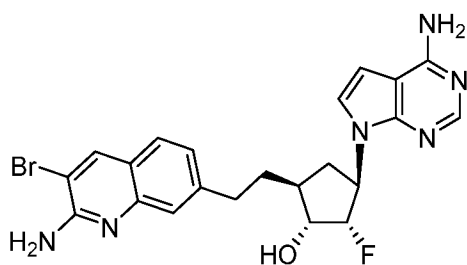
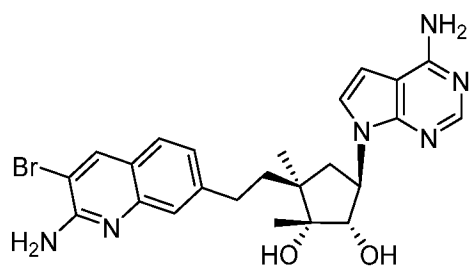
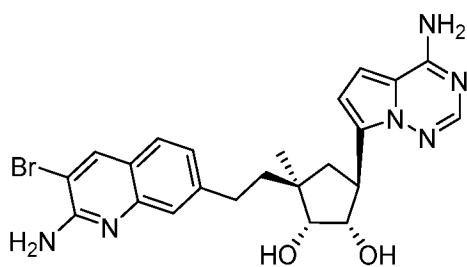
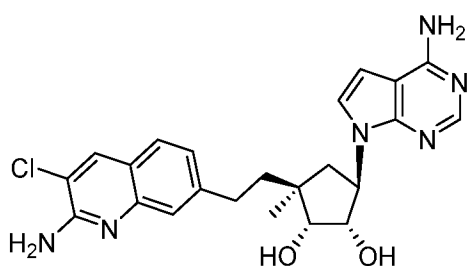
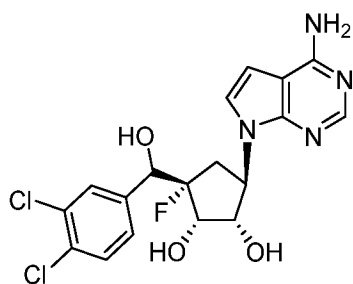
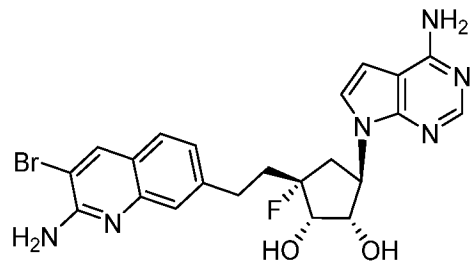
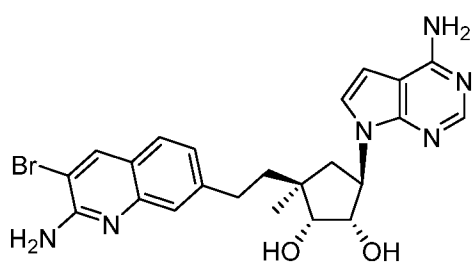


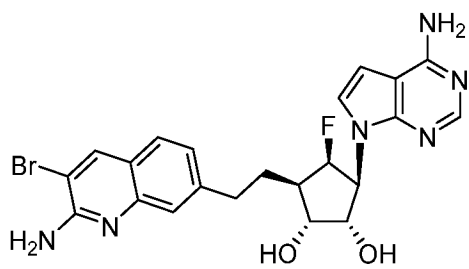
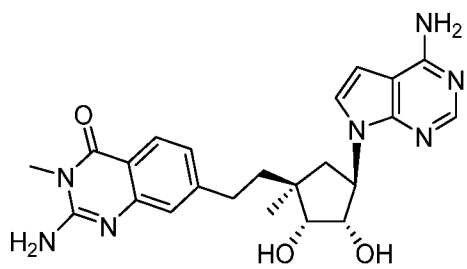
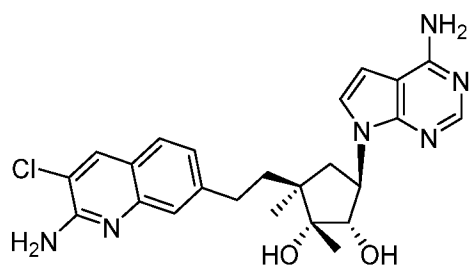
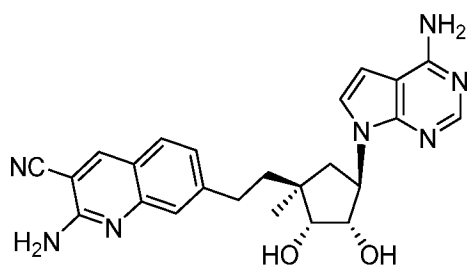
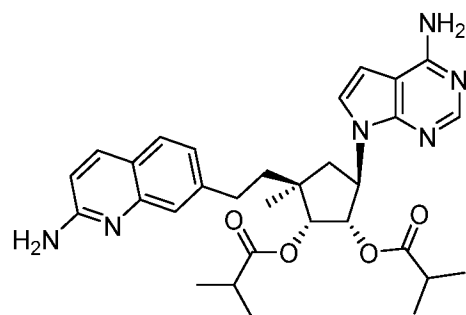
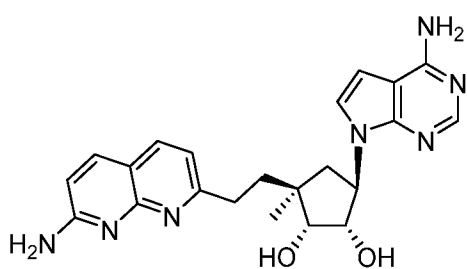
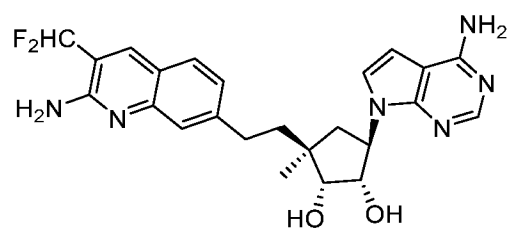
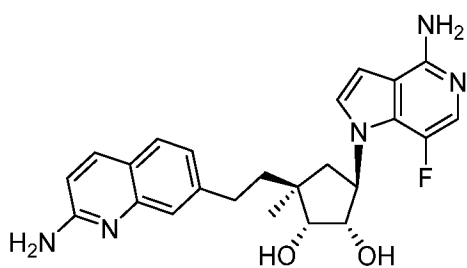
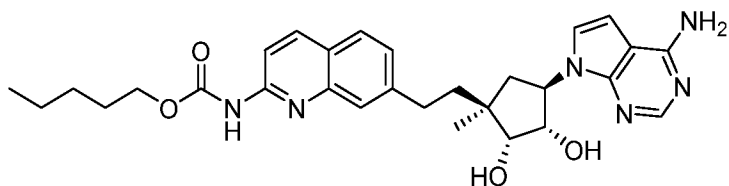
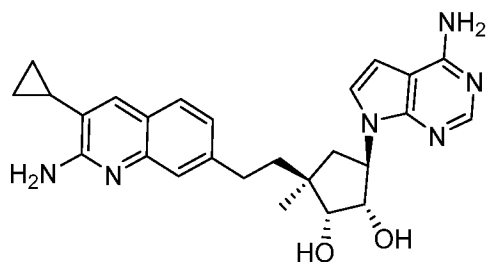
158. Соединение по пп. 148–157, в котором R^{F1} представляет собой фенил или пиридинил.

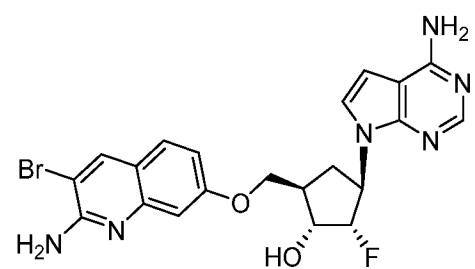
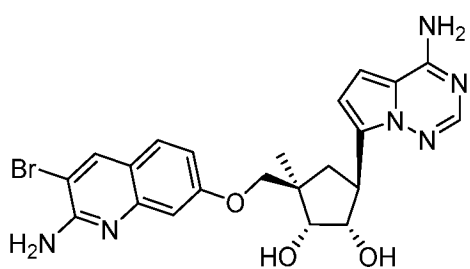
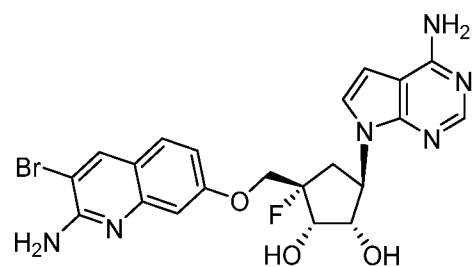
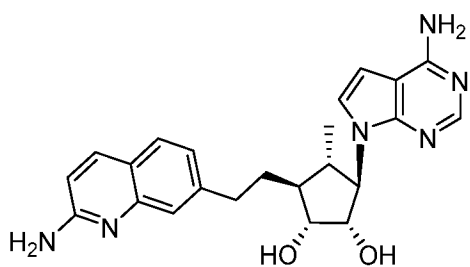
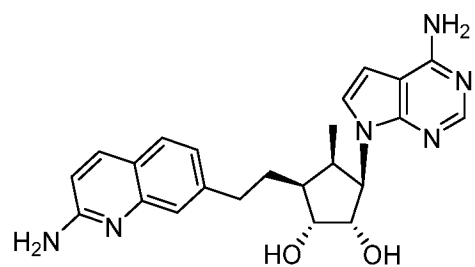
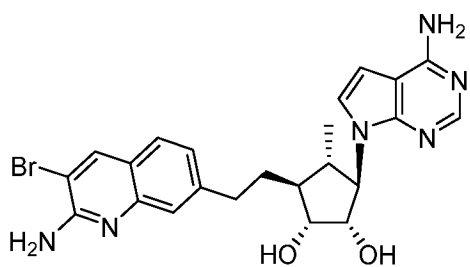
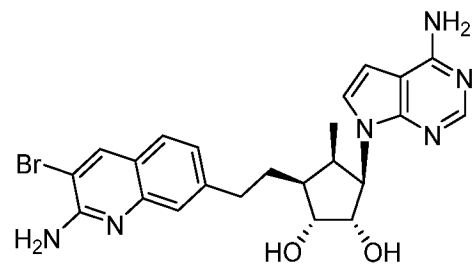
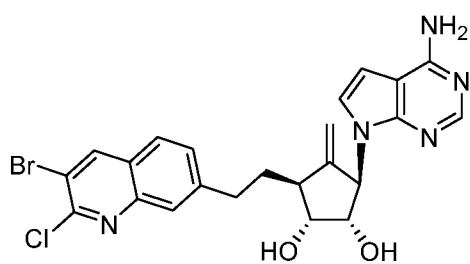
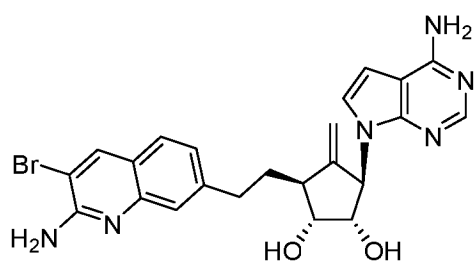
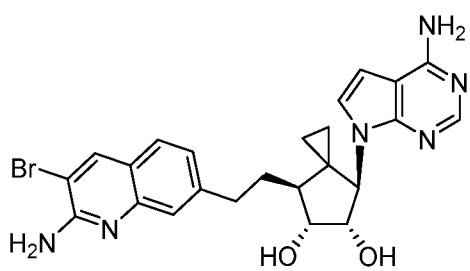
159. Соединение по пп. 148–157, в котором R^{F1} представляет собой хинолинил, имидазо[1,2-а]пиридинил, хиназолин, хиназолин-4-он, хиноксалин, изохинолин, циннолин, нафтиридин, бензимидазол или бензотиазол.

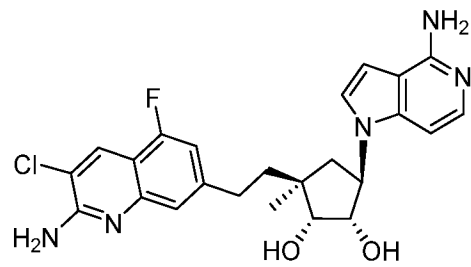
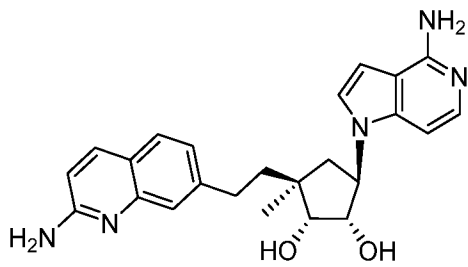
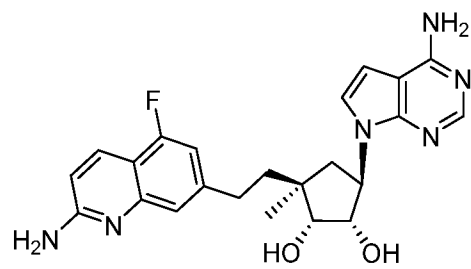
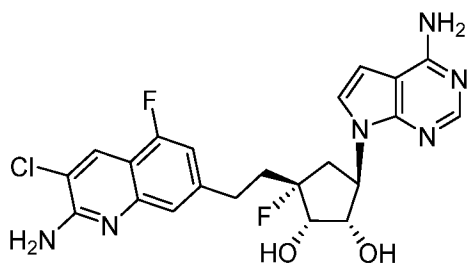
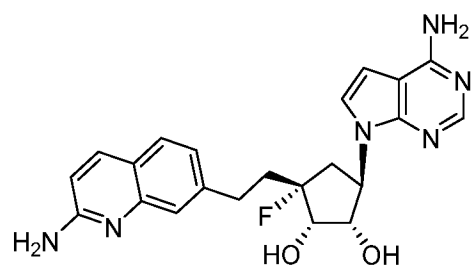
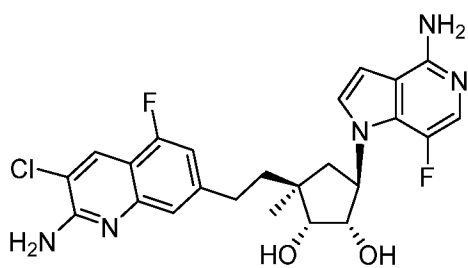
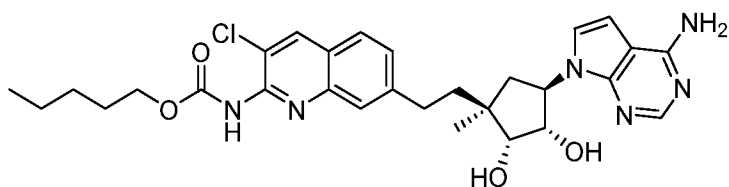
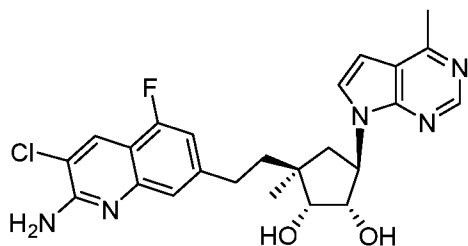
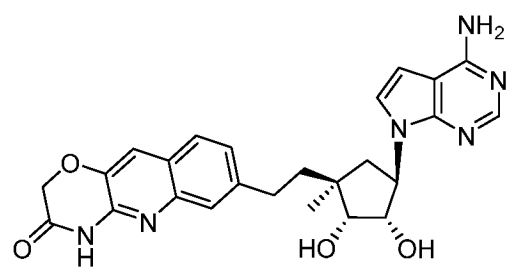
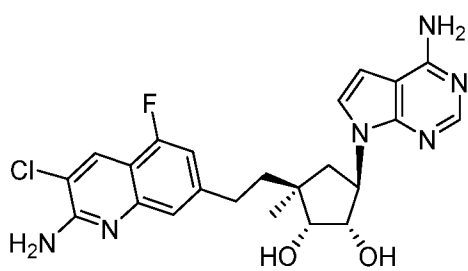
160. Соединение по пп. 148–159, в котором R^{F1} замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, незамещенного C₁₋₄ алкила, незамещенного C₁₋₄ галогеналкила, незамещенного моноциклического C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного С-карбоксии, необязательно замещенного N-амидо, амина, монозамещенного амина, дизамещенного амина, –NH–C(=O)–незамещенного C₁₋₈ алкила, –NH–C(=O)–О–незамещенного C₁₋₈ алкила, –NH–C(=O)–незамещенного C₃₋₆ циклоалкила и –NH–C(=O)–О–незамещенного C₃₋₆ циклоалкила.

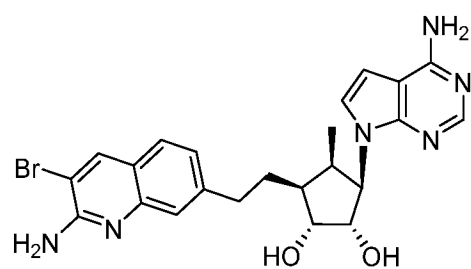
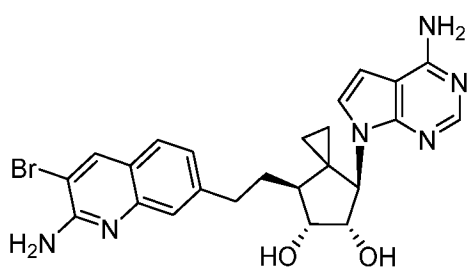
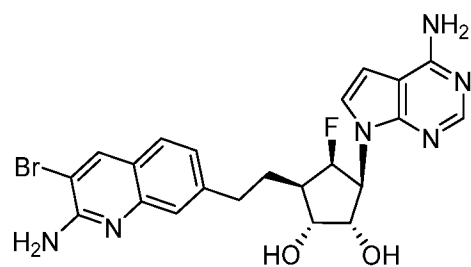
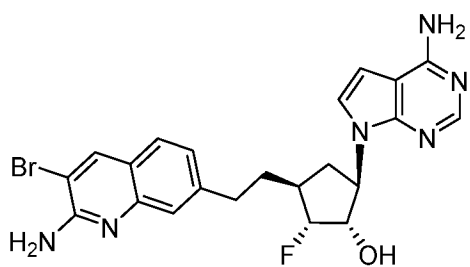
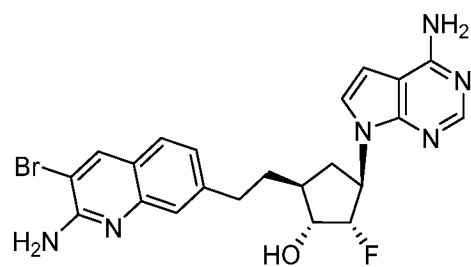
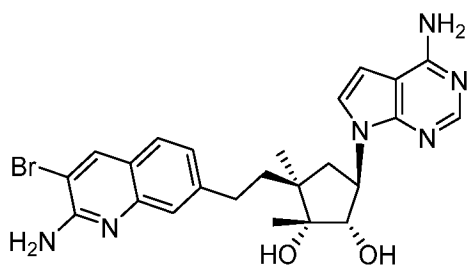
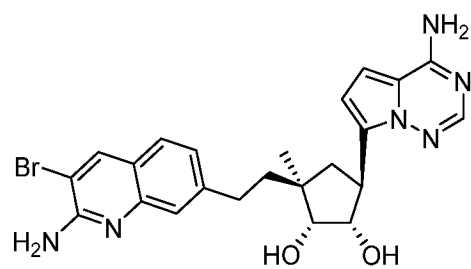
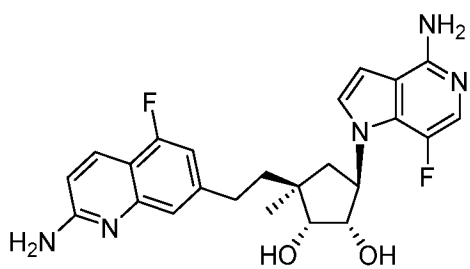
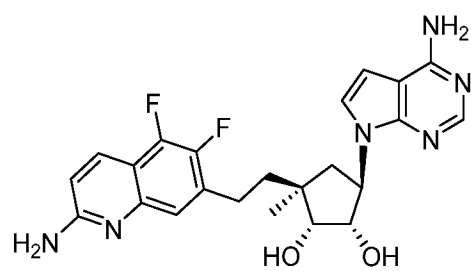
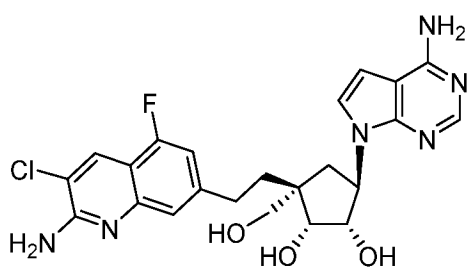
161. Соединение по п. 1, которое выбрано из группы, состоящей из:

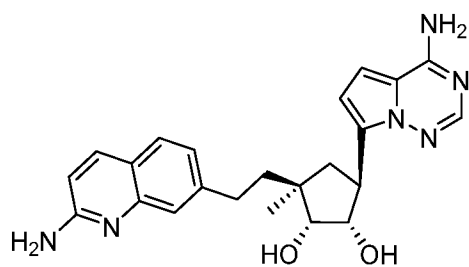
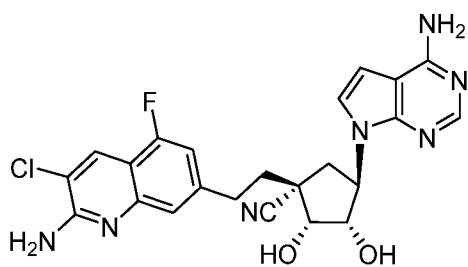
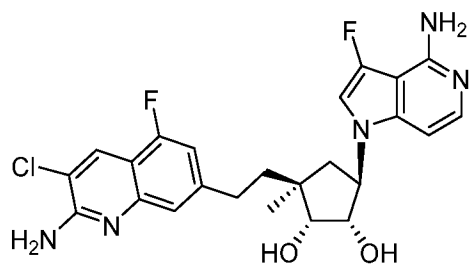
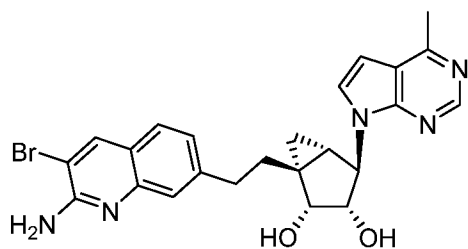
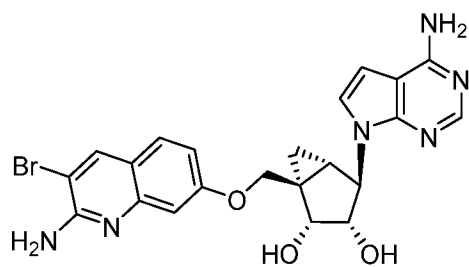
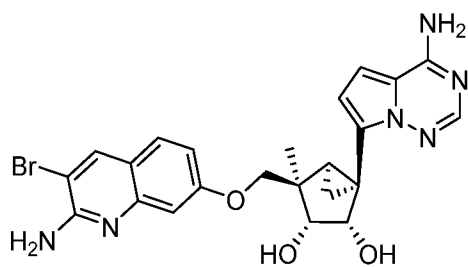
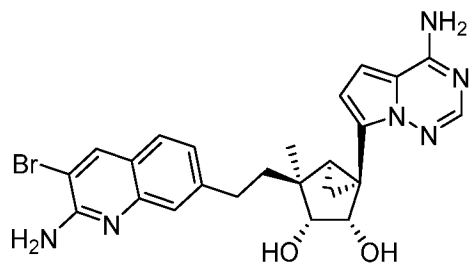
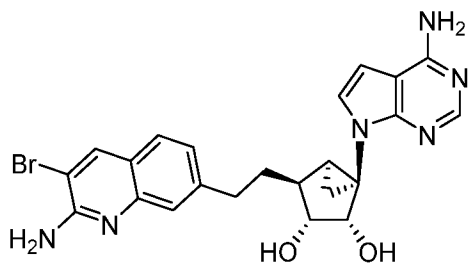
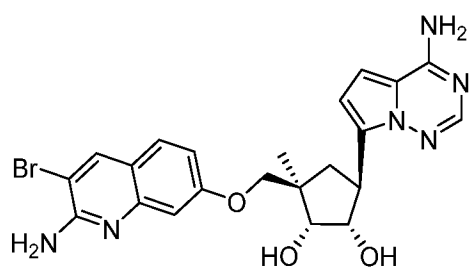
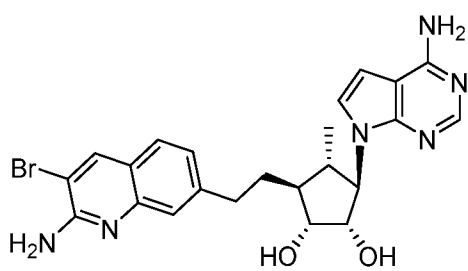


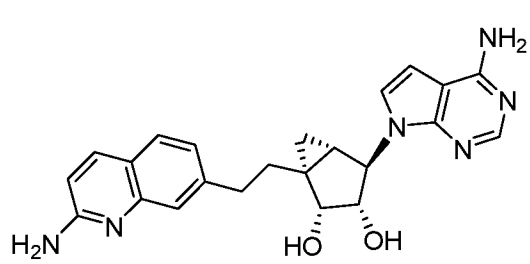
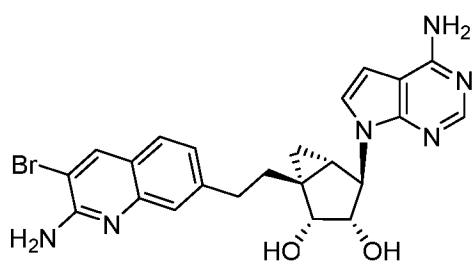
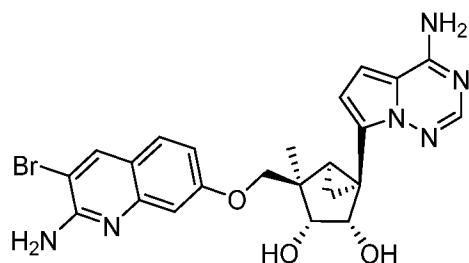
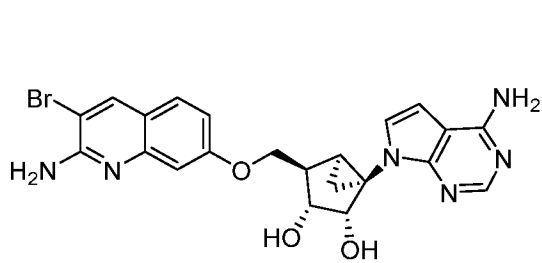
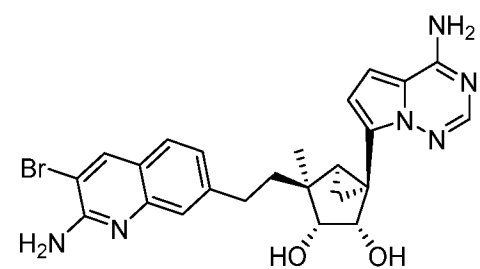
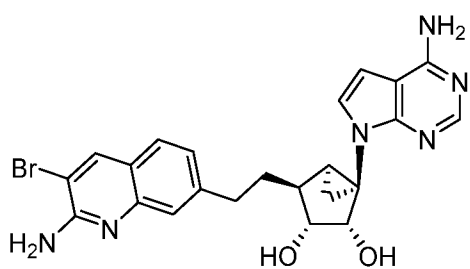
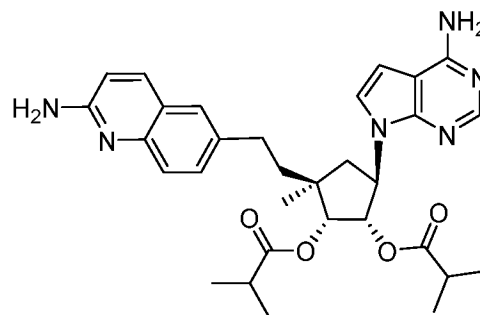
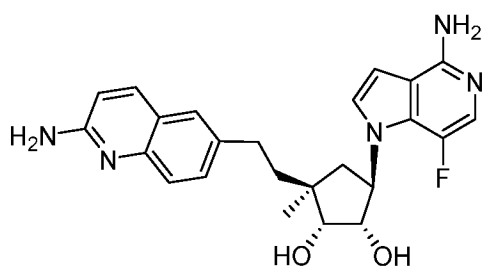
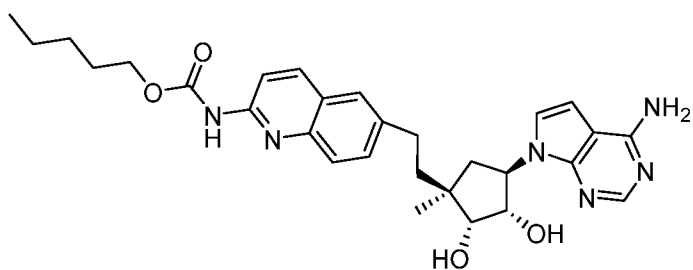


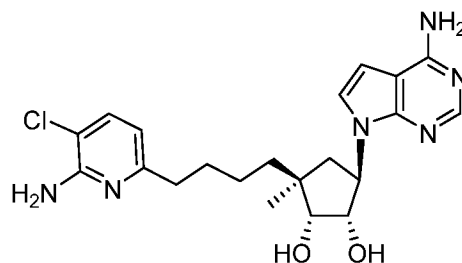
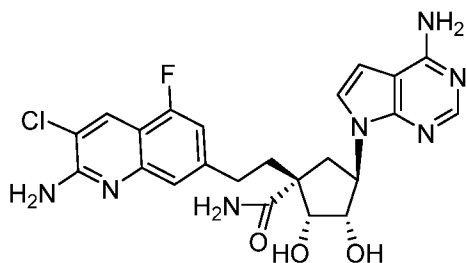
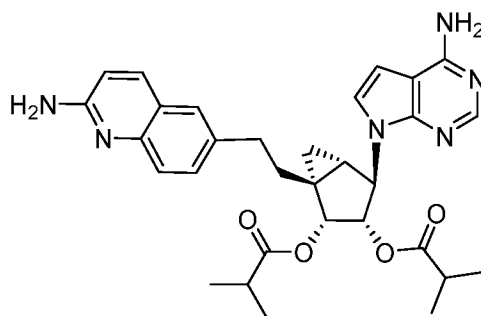
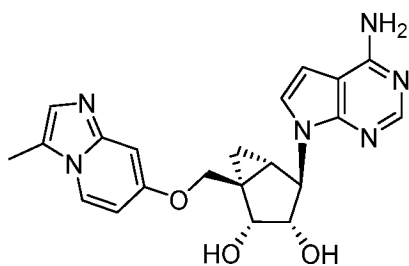
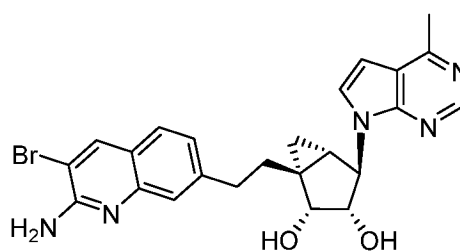
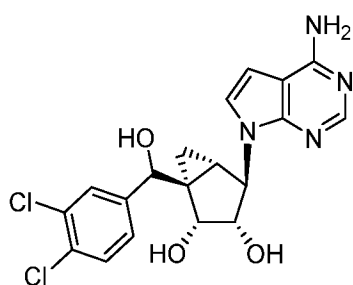
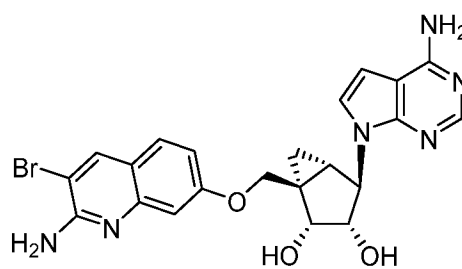
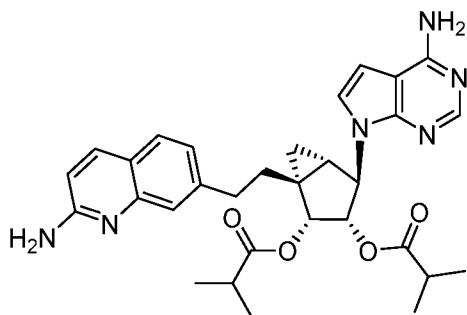
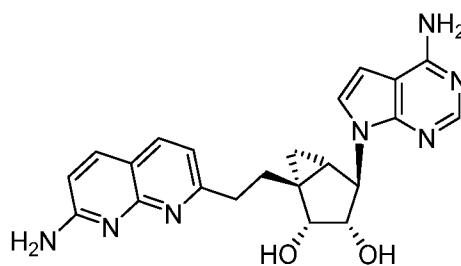
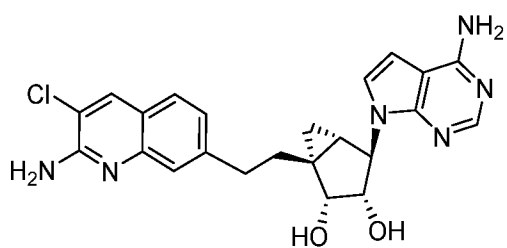


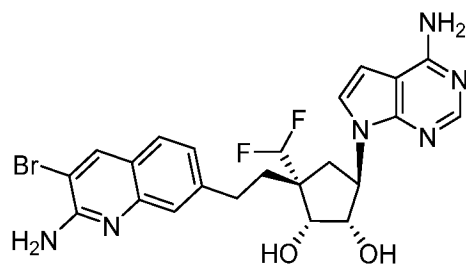
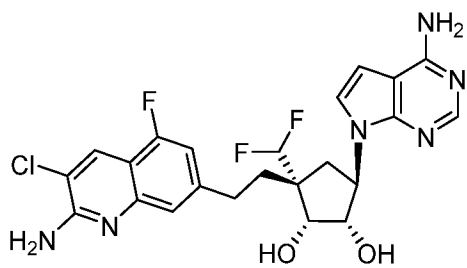
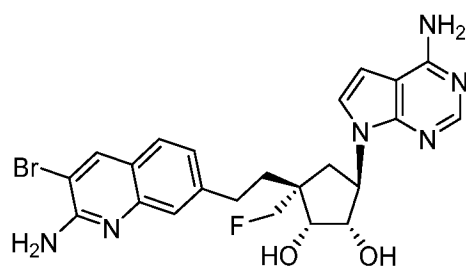
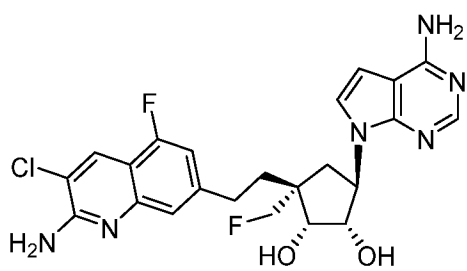
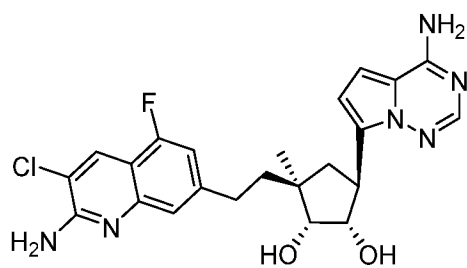
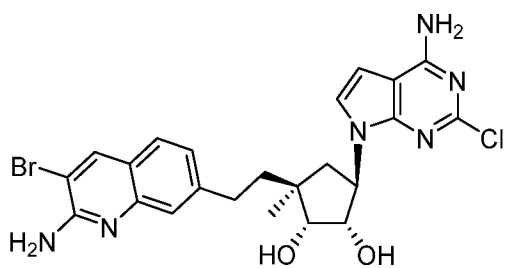
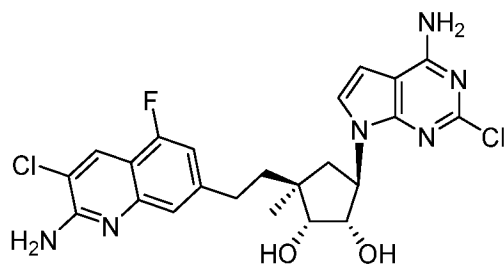
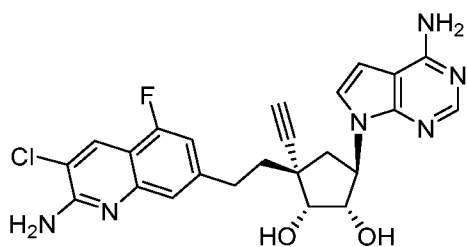
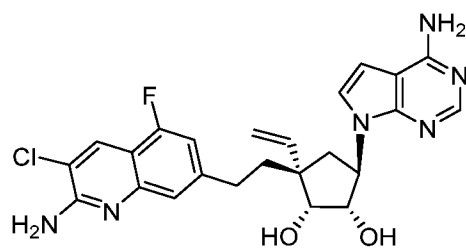
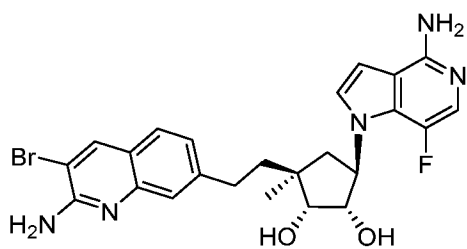
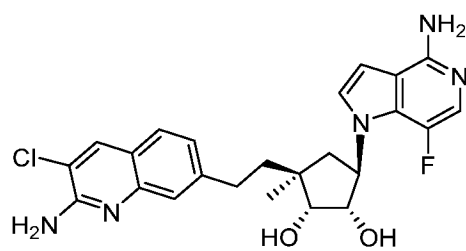
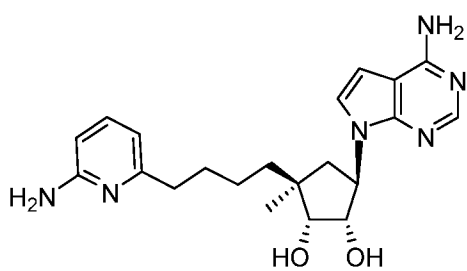


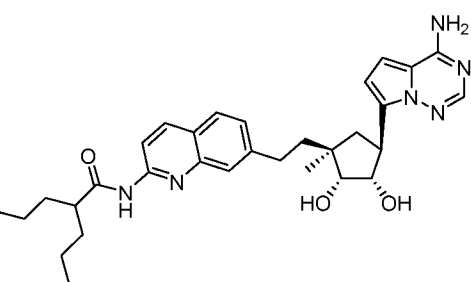
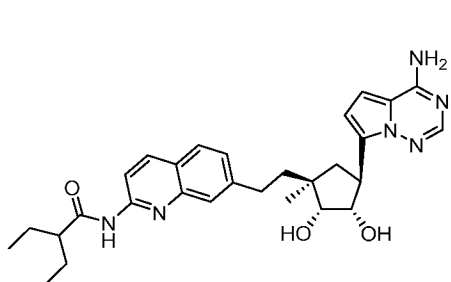
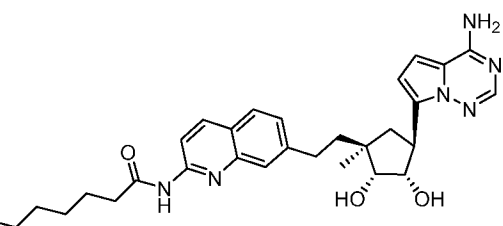
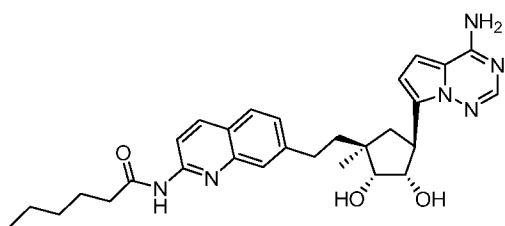
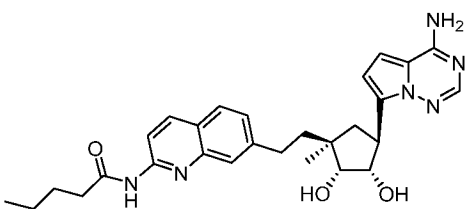
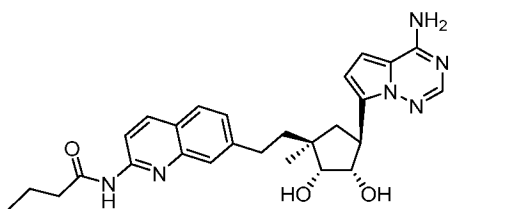
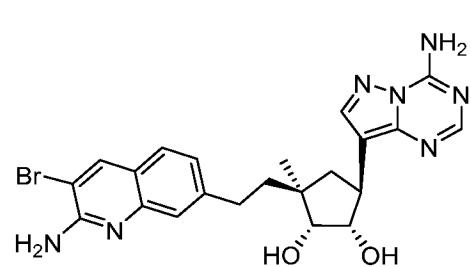
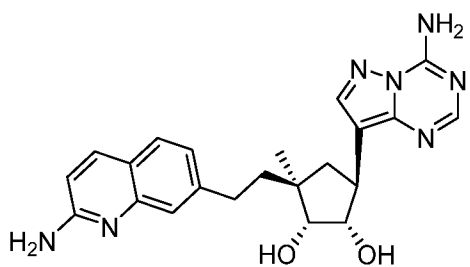
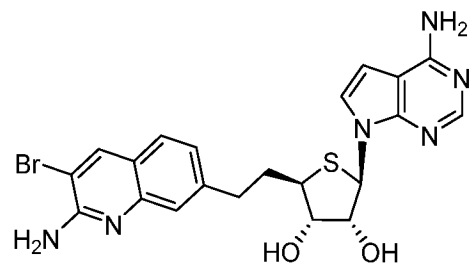
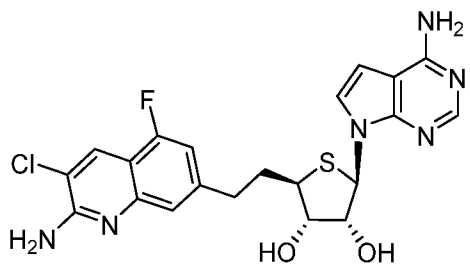
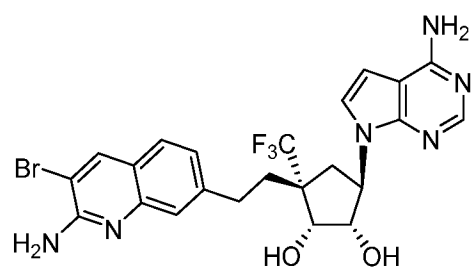
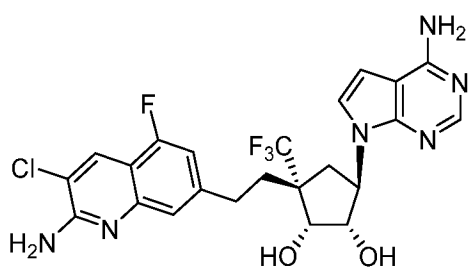


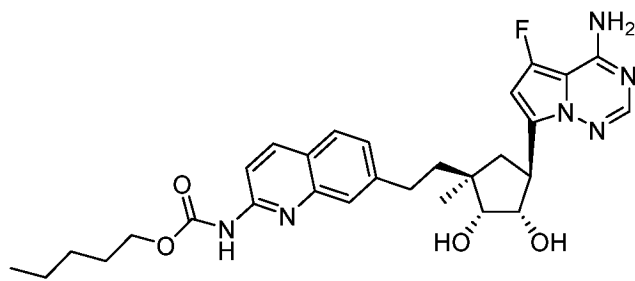
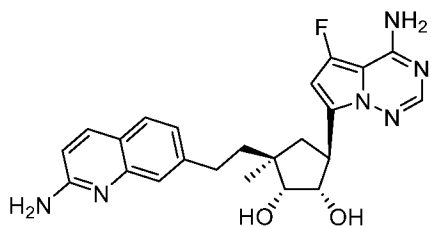
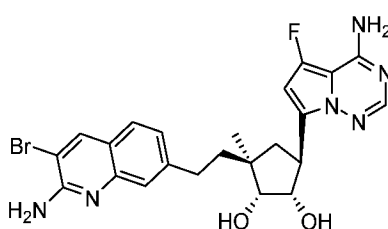
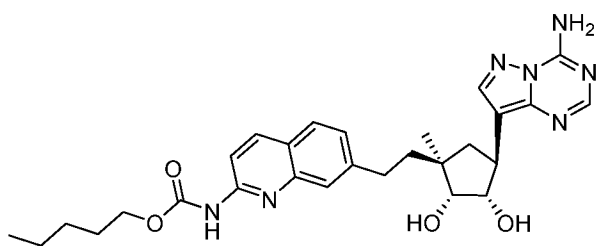
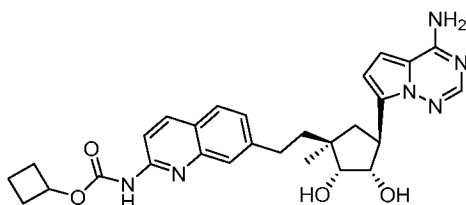
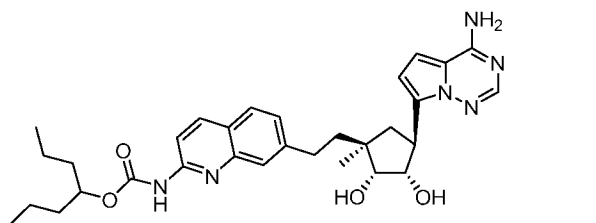
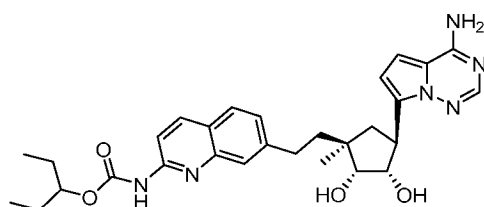
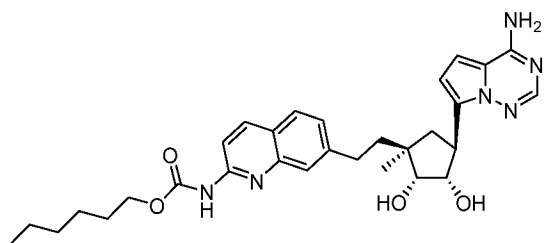
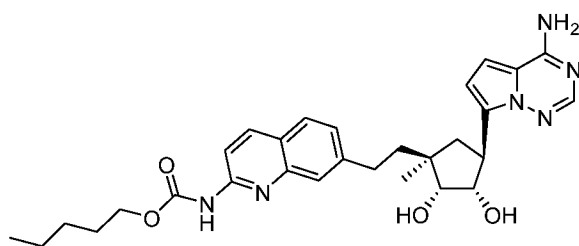
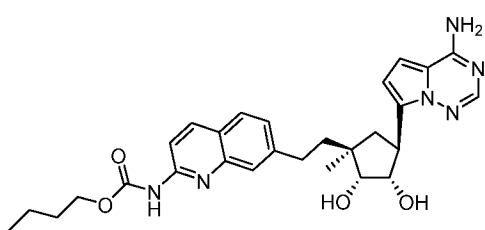
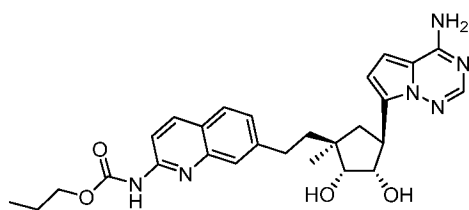
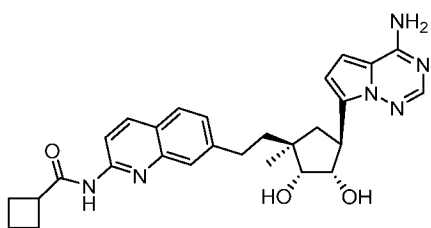


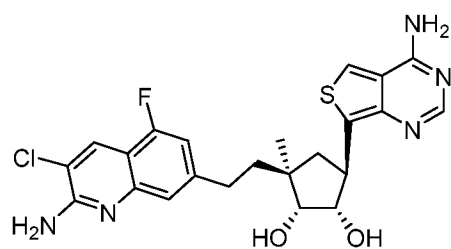
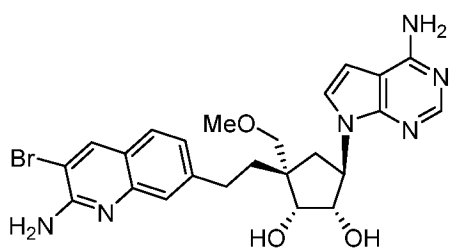
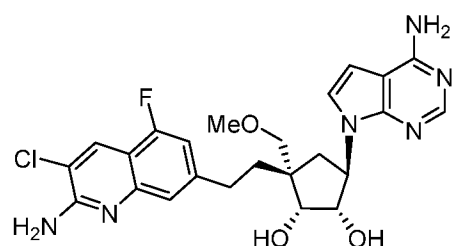
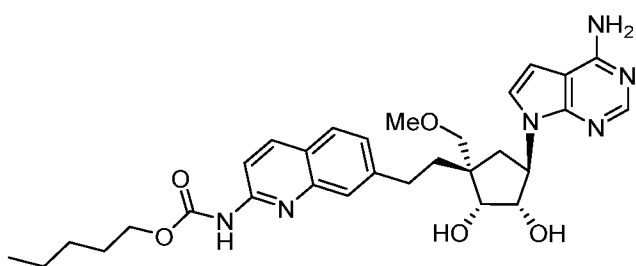
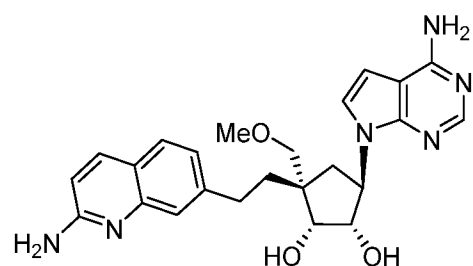
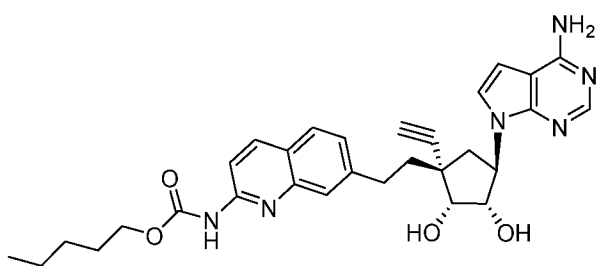
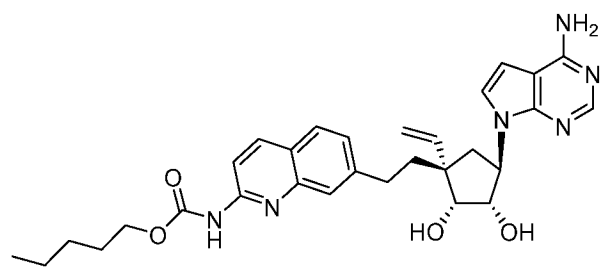
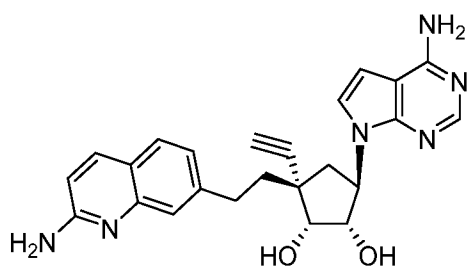
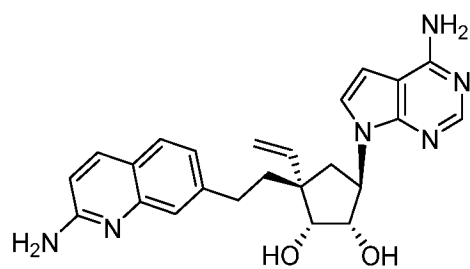
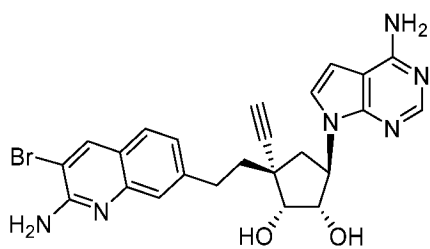
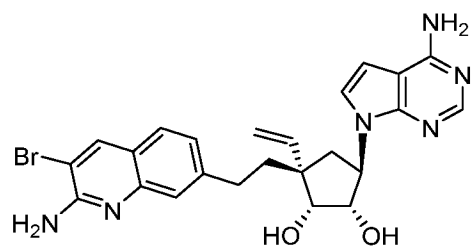
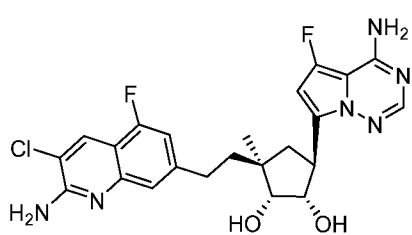


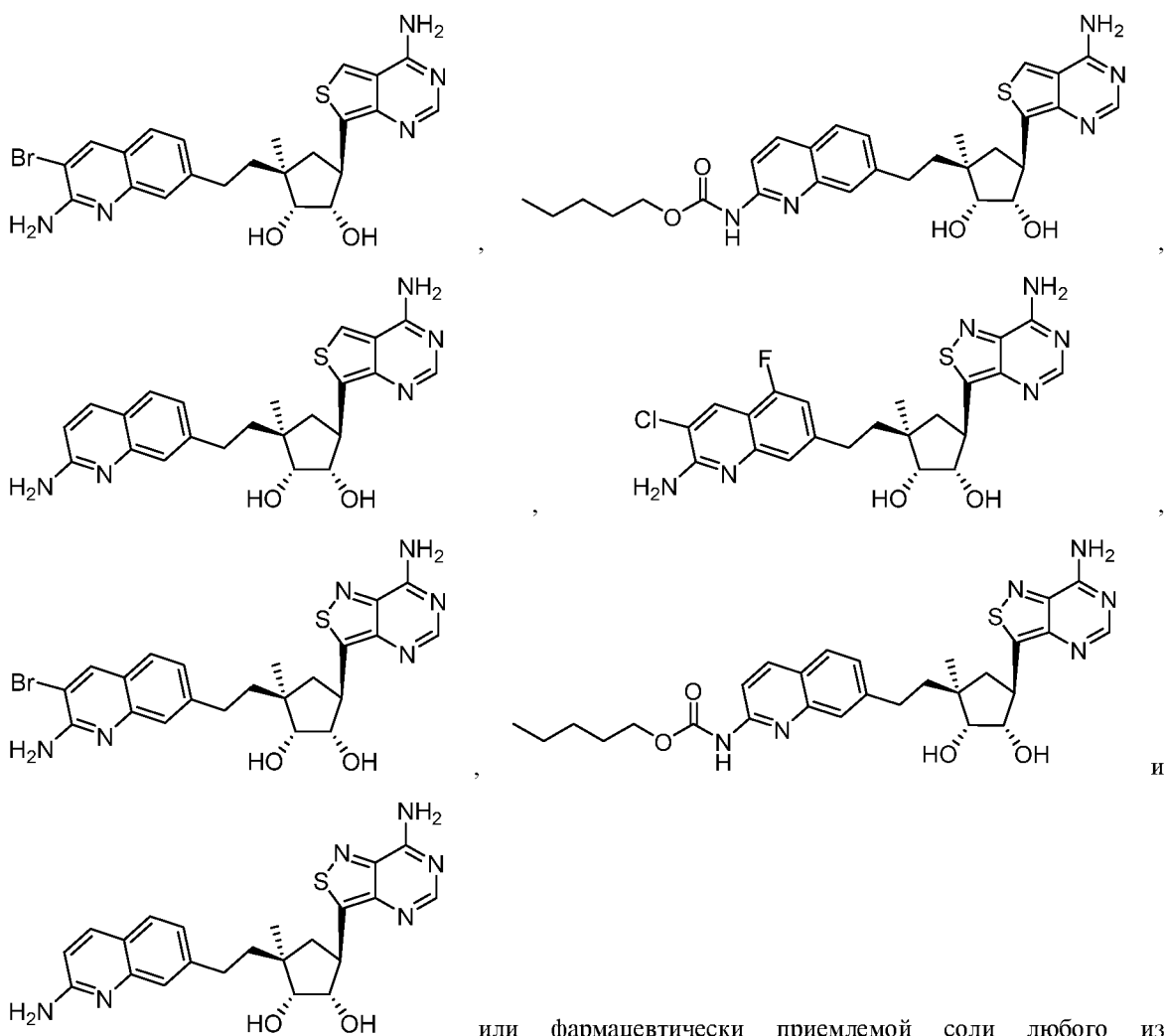












вышеуказанного.

162. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп. 1–161 или его фармацевтически приемлемой соли и эксципиент.

163. Соединение по любому из пп. 1–161 для применения в лечении рака.

164. Соединение по любому из пп. 1–161 для применения в ингибировании репликации раковой клетки.

165. Соединение по любому из пп. 1–161 для применения в модулировании PRMT5.

166. Соединение по любому из пп. 1–161 для применения в ингибировании PRMT5.

167. Соединение по любому из пп. 163–166, причем применение дополнительно включает применение дополнительного агента, выбранного из группы, состоящей из ингибитора киназы, ингибитора/модулятора контрольной точки и антитела к VEGF.

168. Соединение по п. 167, в котором дополнительный агент выбран из группы, состоящей из сорафениба, ленватиниба, апатиниба, ингибитора PD1, антитела к PD1, антитела к PDL1, ингибитора

анти-PDL1, антитела к CTLA4, ниволумаба, пембролизумаба, тремелиумаба, ипилимумаба и бевацизумаба.

169. Применение соединения по любому из пп. 1–161 при получении лекарственного средства для лечения рака.

170. Применение соединения по любому из пп. 1–161 при получении лекарственного средства для ингибирования репликации раковой клетки.

171. Применение соединения по любому из пп. 1–161 при получении лекарственного средства для модулирования PRMT5.

172. Применение соединения по любому из пп. 1–161 при получении лекарственного средства для ингибирования PRMT5.

173. Применение по любому из пп. 169–172, дополнительно включающее применение дополнительного агента, выбранного из группы, состоящей из ингибитора киназы, ингибитора/модулятора контрольной точки и антитела к VEGF.

174. Применение по п. 173, в котором дополнительный агент выбран из группы, состоящей из сорафениба, ленватиниба, апатиниба, ингибитора PD1, антитела к PD1, антитела к PDL1, ингибитора анти-PDL1, антитела к CTLA4, ниволумаба, пембролизумаба, тремелиумаба, ипилимумаба и бевацизумаба.

175. Способ лечения рака, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1–161.

176. Способ ингибирования репликации раковой клетки, включающий приведение раковой клетки в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1–161.

177. Способ модулирования PRMT5, включающий приведение фермента PRMT5 в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1–161.

178. Способ ингибирования PRMT5, включающий приведение фермента PRMT5 в контакт с применением соединения по любому из пп. 1–161.

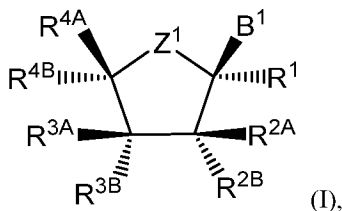
179. Способ по любому из пп. 175–178, дополнительно включающий применение дополнительного агента, выбранного из группы, состоящей из ингибитора киназы, ингибитора/модулятора контрольной точки и антитела к VEGF.

180. Способ по п. 179, в котором дополнительный агент выбран из группы, состоящей из сорафениба, ленватиниба, апатиниба, ингибитора PD1, антитела к PD1, антитела к PDL1, ингибитора анти-PDL1, антитела к CTLA4, ниволумаба, пембролизумаба, тремелиумаба, ипилимумаба и бевацизумаба.

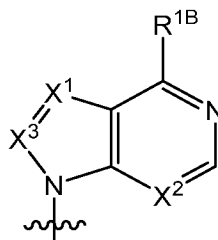
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

для рассмотрения на региональной фазе в ЕАПВ

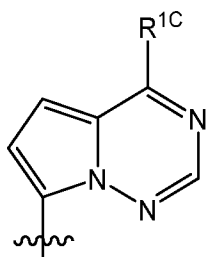
1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, имеющие структуру:



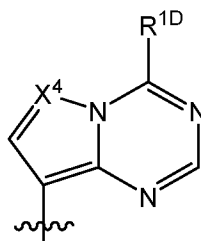
где:



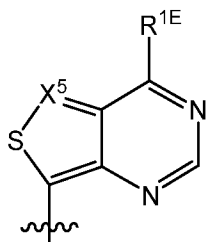
B¹ представляет собой optionally замещенный , optionally замещенный



, optionally замещенный



или optionally замещенный



,

где X¹ представляет собой N или CR^{C1}; X² представляет собой N или CR^{C2}; X³ представляет собой N или CR^{C3}; X⁴ представляет собой N или CR^{C4}; X⁵ представляет собой N или CR^{C5}; и R^{C1}, R^{C2}, R^{C3}, R^{C4} и R^{C5} независимо представляют собой водород, галоген или незамещенный C₁₋₄ алкил;

R^{1B}, R^{1C}, R^{1D} и R^{1E} независимо представляют собой водород, галоген, гидроксиль, незамещенный C₁₋₄ алкил, незамещенный C₂₋₄ алкенил, незамещенный C₃₋₆ циклоалкил, незамещенный C₁₋₄ алкокси или NR^{A1}R^{A2}; и

R^{A1} и R^{A2} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидрокси, незамещенного C_{1-4} алкила, незамещенного C_{1-4} алкокси и $-C(=O)R^{C6}$, где R^{C6} представляет собой водород, незамещенный C_{1-4} алкил или незамещенный C_{3-4} моноциклический циклоалкил;

R^1 представляет собой водород или незамещенный C_{1-4} алкил;

R^{2A} представляет собой водород или незамещенный C_{1-4} алкил;

R^{2B} представляет собой галоген, OH, $-O-C(=O)-C_{1-4}$ алкил или $-O-C(=O)-CH(R^{1'})-NH_2$, где $R^{1'}$ представляет собой H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$ или $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$;

R^{3A} представляет собой водород, незамещенный или замещенный C_{1-4} алкил, незамещенный или замещенный C_{2-4} алкенил или незамещенный или замещенный C_{2-4} алкинил, причем если C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил являются замещенными, то каждый из них независимо замещен 1 или более атомами фтора;

R^{3B} представляет собой галоген, OH, $-O-C(=O)-C_{1-4}$ алкил или $-O-C(=O)-CH(R^{1''})-NH_2$, где $R^{1''}$ представляет собой H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$ или $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$;

R^{4A} представляет собой $-(CR^{D1}R^{E1})(CR^{D2}R^{E2})_n-R^{F1}$, $-(CR^{G1}R^{H1})-O-R^{J1}$, $-O-(CR^{K1}R^{L1})-R^{M1}$ или $-(CR^{N1}R^{O1})P-R^{P1}$;

где R^{D1} , R^{E1} , R^{D2} и R^{E2} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидрокси и незамещенного C_{1-3} алкила; n составляет 0 или 1; и R^{F1} представляет собой незамещенный или замещенный арил, незамещенный или замещенный гетероарил или незамещенный или замещенный гетероцикл; или

R^{D1} и R^{E1} , взятые вместе с углеродом, к которому присоединены R^{D1} и R^{E1} , образуют незамещенное циклопропильное кольцо; и R^{D2} и R^{E2} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидрокси и незамещенного C_{1-3} алкила; n составляет 1; и R^{F1} представляет собой незамещенный или замещенный арил, незамещенный или замещенный гетероарил или незамещенный или замещенный гетероцикл; или

R^{D1} и R^{E2} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидрокси и незамещенного C_{1-3} алкила; R^{E1} и R^{D2} , взятые вместе с углеродом, к которому присоединены R^{E1} и R^{D2} , образуют незамещенное циклопропильное кольцо; n составляет 1; и R^{F1} представляет собой незамещенный или замещенный арил, незамещенный или замещенный гетероарил или незамещенный или замещенный гетероцикл; или

R^{D1} и R^{E2} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена и гидрокси; R^{E1} и R^{D2} вместе образуют двойную связь; n составляет 1; и R^{F1} представляет собой незамещенный или замещенный арил, незамещенный или замещенный гетероарил или незамещенный или замещенный гетероцикл;

R^{G1} , R^{H1} , R^{K1} , R^{L1} , R^{N1} и R^{O1} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидрокси и незамещенного C_{1-3} алкила; R^{J1} и R^{M1} независимо представляют собой незамещенный или замещенный арил, незамещенный или замещенный гетероарил или незамещенный или замещенный гетероцикл; R^{P1} представляет собой незамещенный или замещенный гетероарил; и p составляет 3 или 4;

R^{4B} представляет собой галоген, циано, азидо, $-C(=O)NH_2$, незамещенный или замещенный C_{1-4} алкил, незамещенный или замещенный C_{2-4} алкенил, незамещенный или замещенный C_{2-4} алкинил или незамещенный или замещенный C_3-C_4 циклоалкил,

при этом если C_{1-4} алкил является замещенным, то C_{1-4} алкил замещен 1 или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, OCH_3 и циано; и

при этом если C_{2-4} алкенил является замещенным, то C_{2-4} алкенил независимо замещен 1 или более галогенами;

Z^1 представляет собой $CR^{5A}R^{5B}$, O, S или N(незамещенный C_{1-4} -алкил);

R^{5A} и R^{5B} независимо представляют собой водород, галоген, циано или незамещенный или замещенный C_{1-4} алкил, причем если C_{1-4} алкил является замещенным, то C_{1-4} алкил замещен 1 или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора и гидроксид; или

R^{5A} и R^{5B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^{5A} и R^{5B} , образуют двойную связь, необязательно замещенную одним или двумя галогенами, R^{5A} и R^{5B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^{5A} и R^{5B} , образуют незамещенный циклопропил, или R^{5A} и R^{5B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^{5A} и R^{5B} , образуют незамещенный или замещенный оксетан, при этом если оксетан является замещенным, то оксетан независимо замещен 1 или 2 галогенами; или

R^{2A} и R^{2B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^{2A} и R^{2B} , образуют 3-, 4- или 5-членный моноциклический циклоалкил или 3-, 4- или 5-членный моноциклический гетероцикл; или

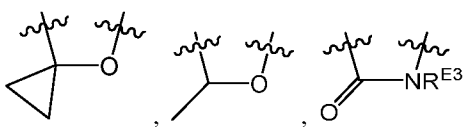
R^{3A} и R^{3B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^{3A} и R^{3B} , образуют 3-, 4- или 5-членный моноциклический циклоалкил или 3-, 4- или 5-членный моноциклический гетероцикл; или

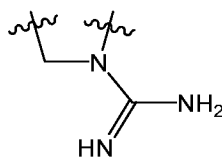
R^{4B} и R^{3B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^{4B} и R^{3B} , образуют незамещенный оксетан; или

R^{4B} и R^{5B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^{4B} и R^{5B} , образуют незамещенный циклопропил; или

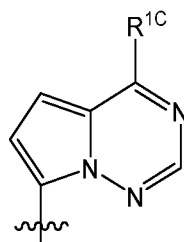
R^1 и R^{5B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^1 и R^{5B} , образуют незамещенный циклопропил; или

если Z^1 представляет собой O, то R^{2B} и R^{4B} соединены посредством $-(CH_2)_y-O-$, где y составляет 1

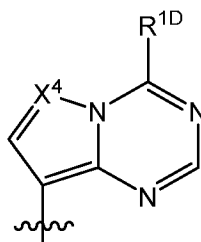
или 2,  , где R^{E3} представляет собой водород или незамещенный

 ; и C_{1-7} алкил или

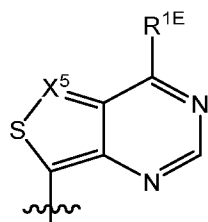
если R^{4B} представляет собой метил, то B^1 представляет собой незамещенный или замещенный



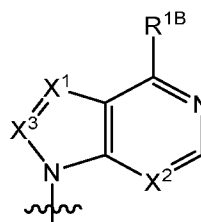
, незамещенный или замещенный



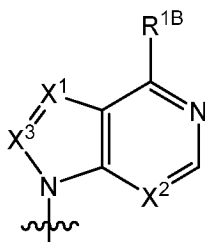
, незамещенный или замещенный



, незамещенный или замещенный

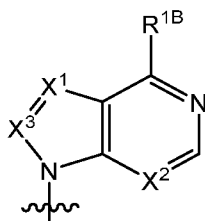


, где X^2 представляет собой CR^{C2} ,



незамещенный или замещенный

, где X^3 представляет собой N, или незамещенный или



замещенный

, где X^1 представляет собой CR^{C1} , и R^{C1} представляет собой гидроксигруппу,

незамещенный C_{2-4} алкил, незамещенный C_{1-4} алкокси или $NR^{A1}R^{A2}$.

2. Соединение по п. 1, в котором Z^1 представляет собой $CR^{5A}R^{5B}$.
3. Соединение по п. 2, в котором каждый из R^{5A} и R^{5B} представляет собой водород.
4. Соединение по п. 2, в котором по меньшей мере один из R^{5A} и R^{5B} представляет собой галоген.
5. Соединение по п. 2, в котором каждый из R^{5A} и R^{5B} представляет собой галоген.
6. Соединение по п. 2, в котором по меньшей мере один из R^{5A} и R^{5B} представляет собой циано.
7. Соединение по п. 2, в котором по меньшей мере один из R^{5A} и R^{5B} представляет собой незамещенный C_{1-4} алкил.
8. Соединение по п. 7, в котором один из R^{5A} и R^{5B} представляет собой незамещенный C_{1-4} алкил; а другой из R^{5A} и R^{5B} представляет собой водород.

9. Соединение по п. 2, в котором по меньшей мере один из R^{5A} и R^{5B} представляет собой замещенный C_{1-4} алкил, замещенный 1 или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из фтора и гидроксигруппы.

10. Соединение по п. 2, в котором R^{5A} и R^{5B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^{5A} и R^{5B} , образуют двойную связь, необязательно замещенную одним или двумя галогенами.

11. Соединение по п. 2, в котором R^{5A} и R^{5B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^{5A} и R^{5B} , образуют незамещенный циклопропил.

12. Соединение по п. 2, в котором R^{5A} и R^{5B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^{5A} и R^{5B} , образуют незамещенный или замещенный оксетан, причем если оксетан является замещенным, то оксетан независимо замещен 1 или 2 галогенами.

13. Соединение по п. 2, в котором R^{4B} и R^{5B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^{4B} и R^{5B} , образуют незамещенный циклопропил.

14. Соединение по п. 2, в котором R^1 и R^{5B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^1 и R^{5B} , образуют незамещенный циклопропил.

15. Соединение по п. 1, в котором Z^1 представляет собой S.

16. Соединение по п. 1, в котором Z^1 представляет собой N(незамещенный C_{1-4} алкил).

17. Соединение по любому из пп. 1–16, в котором R^{2A} представляет собой водород.

18. Соединение по любому из пп. 1–16, в котором R^{2A} представляет собой незамещенный C_{1-4} алкил.

19. Соединение по любому из пп. 1–18, в котором R^{2B} представляет собой OH.

20. Соединение по любому из пп. 1–18, в котором R^{2B} представляет собой $-O-C(=O)-C_{1-4}$ алкил.

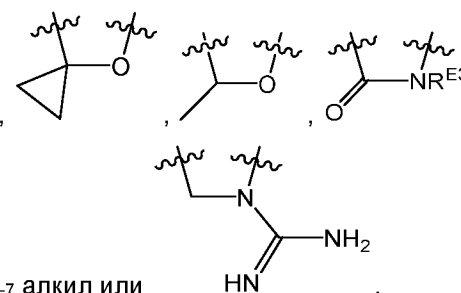
21. Соединение по любому из пп. 1–18, в котором R^{2B} представляет собой $-O-C(=O)-CH(R^{1'})-NH_2$, где $R^{1'}$ представляет собой H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$ или $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$.

22. Соединение по любому из пп. 1–18, в котором R^{2B} представляет собой галоген.

23. Соединение по любому из пп. 1–16, в котором R^{2A} и R^{2B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^{2A} и R^{2B} , образуют 3-, 4- или 5-членный моноциклический циклоалкил или 3-, 4- или 5-членный моноциклический гетероцикл.

24. Соединение по п. 1, в котором Z^1 представляет собой O; и R^{2B} и R^{4B} соединены

посредством $-(CH_2)_y-O-$, где y составляет 1 или 2,



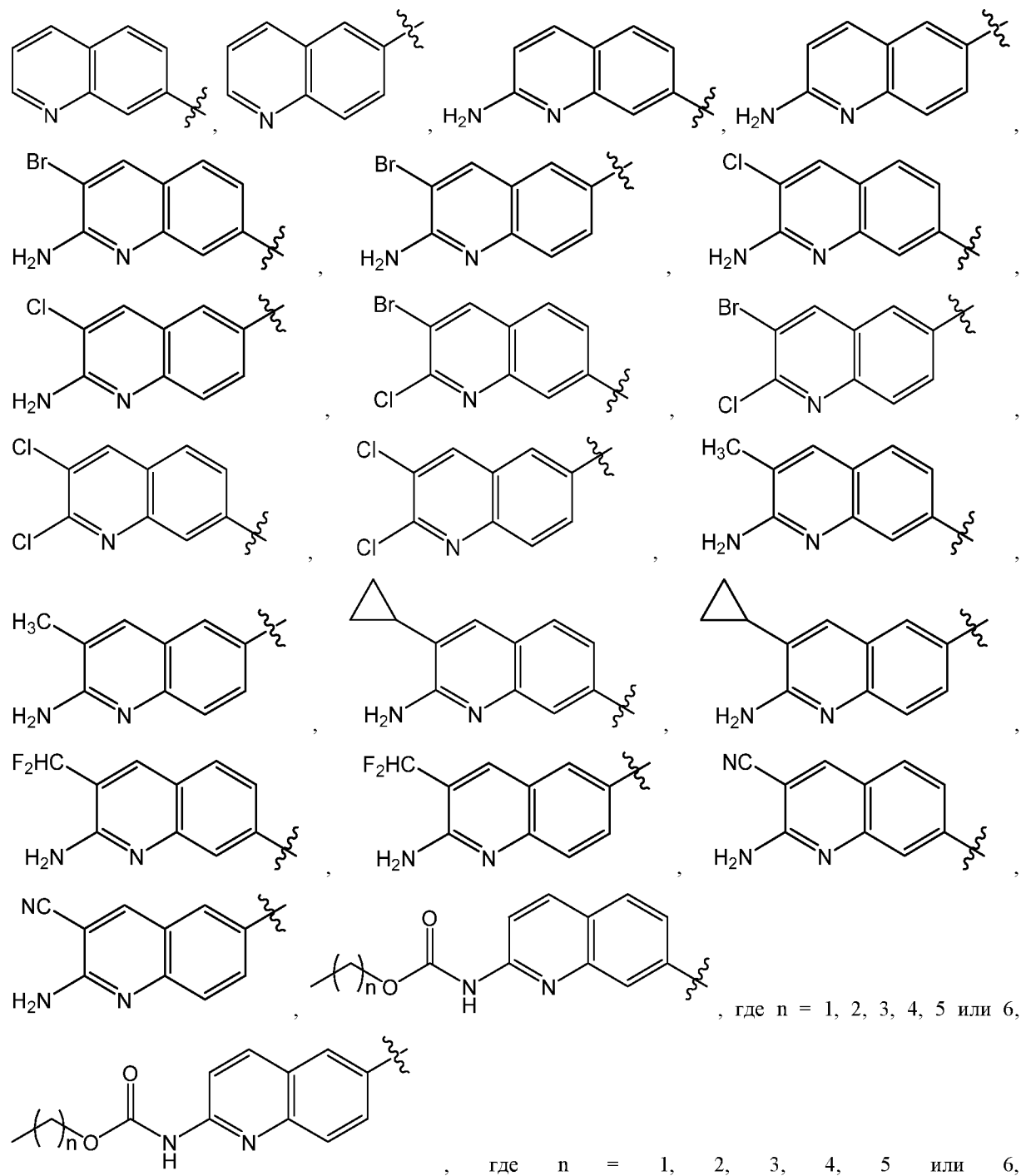
представляет собой водород или незамещенный C_{1-7} алкил или

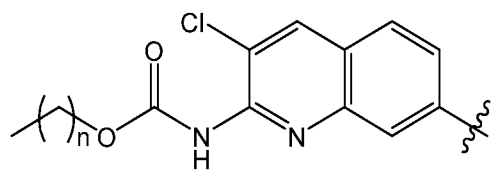
25. Соединение по любому из пп. 1–24, в котором R^{3A} представляет собой водород.
26. Соединение по любому из пп. 1–24, в котором R^{3A} представляет собой незамещенный C_{1-4} алкил.
27. Соединение по любому из пп. 1–24, в котором R^{3A} представляет собой замещенный C_{1-4} алкил, замещенный 1 или более атомами фтора.
28. Соединение по любому из пп. 1–24, в котором R^{3A} представляет собой незамещенный C_{2-4} алкенил.
29. Соединение по любому из пп. 1–24, в котором R^{3A} представляет собой замещенный C_{2-4} алкенил, замещенный 1 или более атомами фтора.
30. Соединение по любому из пп. 1–24, в котором R^{3A} представляет собой незамещенный C_{2-4} алкинил.
31. Соединение по любому из пп. 1–24, в котором R^{3A} представляет собой замещенный C_{2-4} алкинил, замещенный 1 или более атомами фтора.
32. Соединение по любому из пп. 1–31, в котором R^{3B} представляет собой OH.
33. Соединение по любому из пп. 1–31, в котором R^{3B} представляет собой $-O-C(=O)-$ C_{1-4} алкил.
34. Соединение по любому из пп. 1–31, в котором R^{3B} представляет собой $-O-C(=O)-CH(R^{1''})-NH_2$, где $R^{1''}$ представляет собой H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$ или $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$.
35. Соединение по любому из пп. 1–31, в котором R^{3B} представляет собой галоген.
36. Соединение по любому из пп. 1–24, в котором R^{3A} и R^{3B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^{3A} и R^{3B} , образуют 3-, 4- или 5-членный моноциклический циклоалкил или 3-, 4- или 5-членный моноциклический гетероцикл.
37. Соединение по любому из пп. 1–24, в котором R^{4B} и R^{3B} вместе с углеродом, к которому присоединены R^{4B} и R^{3B} , образуют незамещенный оксетан.
38. Соединение по любому из пп. 1–37, в котором R^{4A} представляет собой $-(CR^{D1}R^{E1})(CR^{D2}R^{E2})_n-R^{F1}$.
39. Соединение по п. 38, в котором n составляет 0.
40. Соединение по п. 39, в котором каждый из R^{D1} и R^{E1} представляет собой водород.
41. Соединение по п. 39, в котором по меньшей мере один из R^{D1} и R^{E1} представляет собой водород.
42. Соединение по п. 39 или 41, в котором по меньшей мере один из R^{D1} и R^{E1} представляет собой галоген.
43. Соединение по п. 39 или 41, в котором по меньшей мере один из R^{D1} и R^{E1} представляет собой гидроксигруппу.
44. Соединение по п. 39 или 41, в котором по меньшей мере один из R^{D1} и R^{E1} представляет собой незамещенный C_{1-3} алкил.

45. Соединение по п. 38, в котором n составляет 1.
46. Соединение по п. 45, в котором каждый из R^{D1} , R^{E1} , R^{D2} и R^{E2} представляет собой водород.
47. Соединение по п. 45, в котором по меньшей мере один из R^{D1} , R^{E1} , R^{D2} и R^{E2} представляет собой водород.
48. Соединение по п. 45, в котором по меньшей мере один из R^{D1} , R^{E1} , R^{D2} и R^{E2} представляет собой галоген.
49. Соединение по п. 45, в котором по меньшей мере один из R^{D1} , R^{E1} , R^{D2} и R^{E2} представляет собой гидроксильную группу.
50. Соединение по п. 45, в котором по меньшей мере один из R^{D1} , R^{E1} , R^{D2} и R^{E2} представляет собой незамещенный C_{1-3} алкил.
51. Соединение по п. 45, в котором R^{D1} и R^{E1} , взятые вместе с углеродом, к которому присоединены R^{D1} и R^{E1} , образуют незамещенное циклопропильное кольцо; и R^{D2} и R^{E2} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксильной группы и незамещенного C_{1-3} алкила.
52. Соединение по п. 51, в котором каждый из R^{D2} и R^{E2} представляет собой водород.
53. Соединение по п. 45, в котором R^{D1} и R^{E2} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксильной группы и незамещенного C_{1-3} алкила; и R^{E1} и R^{D2} , взятые вместе с углеродом, к которому присоединены R^{E1} и R^{D2} , образуют незамещенное циклопропильное кольцо.
54. Соединение по п. 45, в котором R^{D1} и R^{E2} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксильной группы и незамещенного C_{1-3} алкила; и R^{E1} и R^{D2} , взятые вместе с углеродом, к которому присоединены R^{E1} и R^{D2} , образуют незамещенное циклопропильное кольцо.
55. Соединение по любому из пп. 53–54, в котором каждый из R^{D1} и R^{E2} представляет собой водород.
56. Соединение по любому из пп. 38–55, в котором R^{F1} представляет собой незамещенный или замещенный арил.
57. Соединение по любому из пп. 38–55, в котором R^{F1} представляет собой незамещенный или замещенный гетероарил.
58. Соединение по любому из пп. 38–55, в котором R^{F1} представляет собой незамещенный или замещенный гетероцикл.
59. Соединение по пп. 38–55, в котором R^{F1} представляет собой фенил или пиридинил.
60. Соединение по пп. 38–55, в котором R^{F1} представляет собой хинолилин, имидазо[1,2-а]пиридинил, хиназолин, хиназолин-4-он, хиноксалин, изохинолин, циннолин, нафтиридин, бензимидазол или бензотиазол.
61. Соединение по любому из пп. 56–60, в котором R^{F1} замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, незамещенного C_{1-4} алкила, незамещенного C_{1-4} галогеналкила, незамещенного моноциклического C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного С-карбоксии, необязательно замещенного N-амидо,

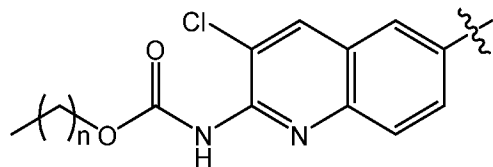
амино, монозамещенного амина, дизамещенного амина, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})$ -незамещенного C_{1-8} алкила, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}$ -незамещенного C_{1-8} алкила, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})$ -незамещенного C_{3-6} циклоалкила и $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}$ -незамещенного C_{3-6} циклоалкила.

62. Соединение по любому из пп. 38–55, в котором R^{F1} выбран из группы, состоящей из:

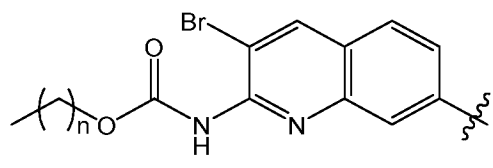




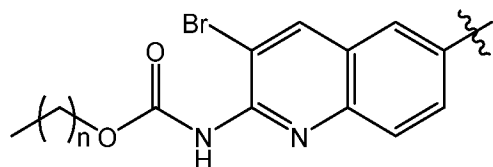
, где $n = 1, 2, 3, 4, 5$ или 6 ,



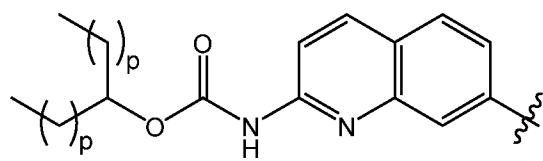
, где $n = 1, 2, 3, 4, 5$ или 6 ,



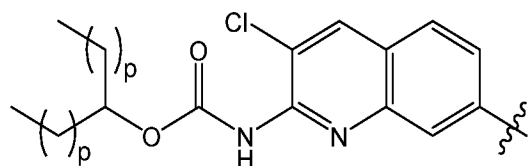
, где $n = 1, 2, 3, 4, 5$ или 6 ,



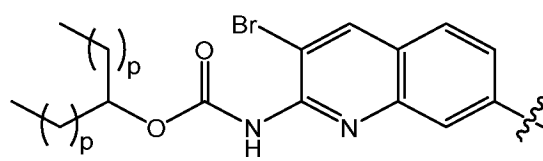
, где $n = 1, 2, 3, 4, 5$ или 6 ,



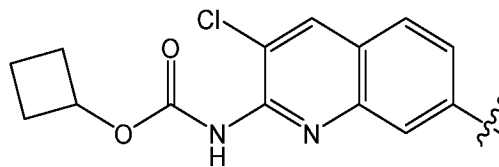
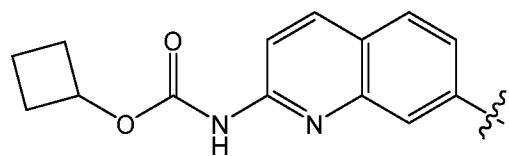
, где каждый $p = 1, 2$ или 3 ,



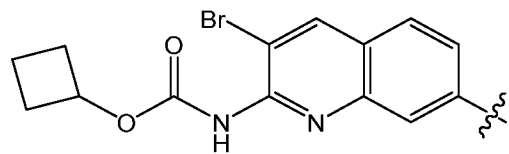
, где каждый $p = 1, 2$ или 3 ,



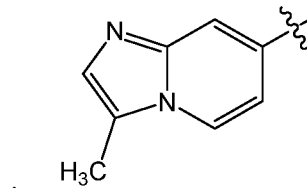
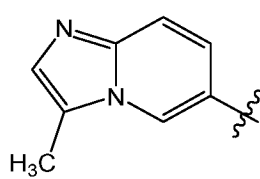
, где каждый $p = 1, 2$ или 3 ,



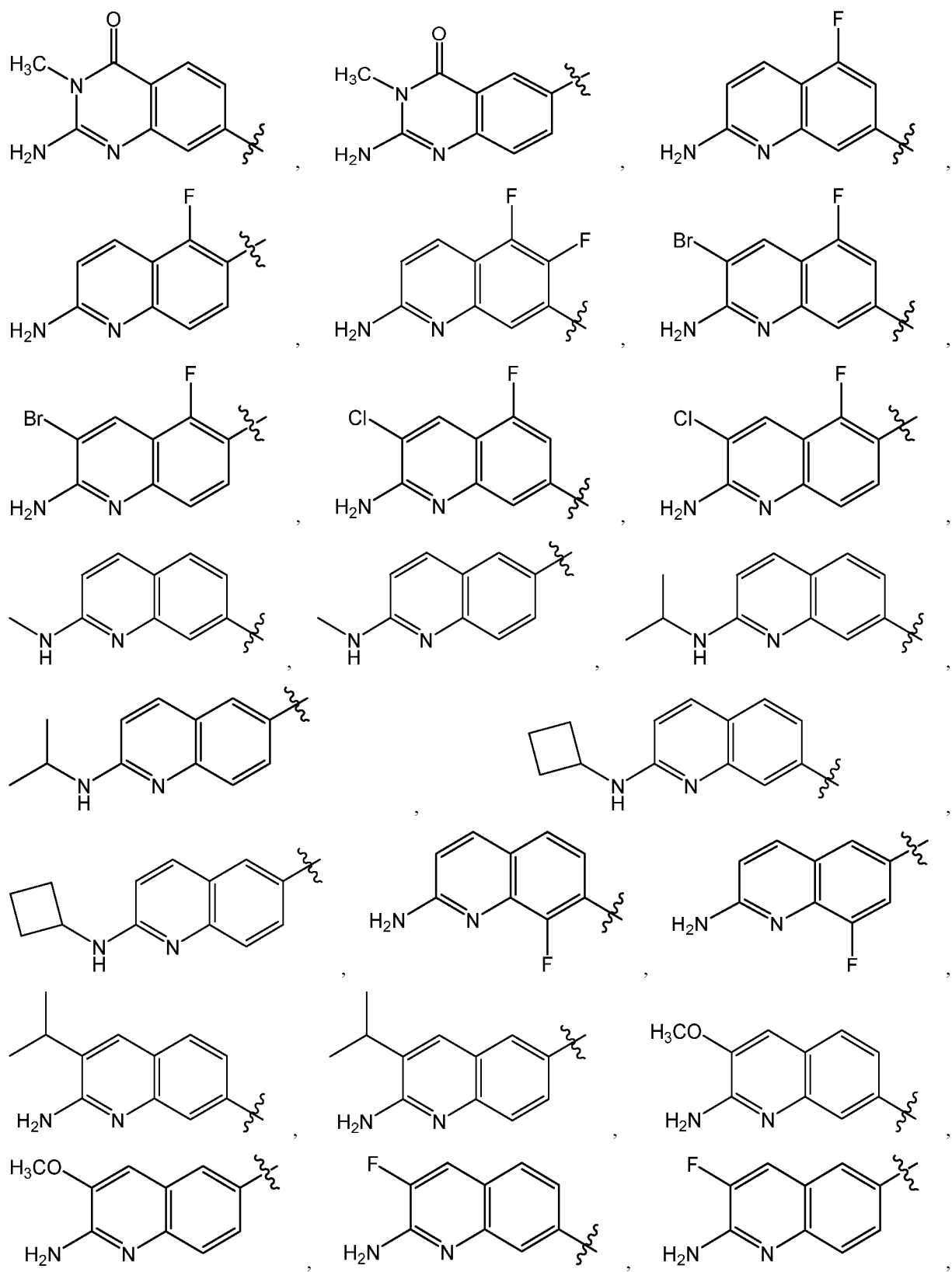
,

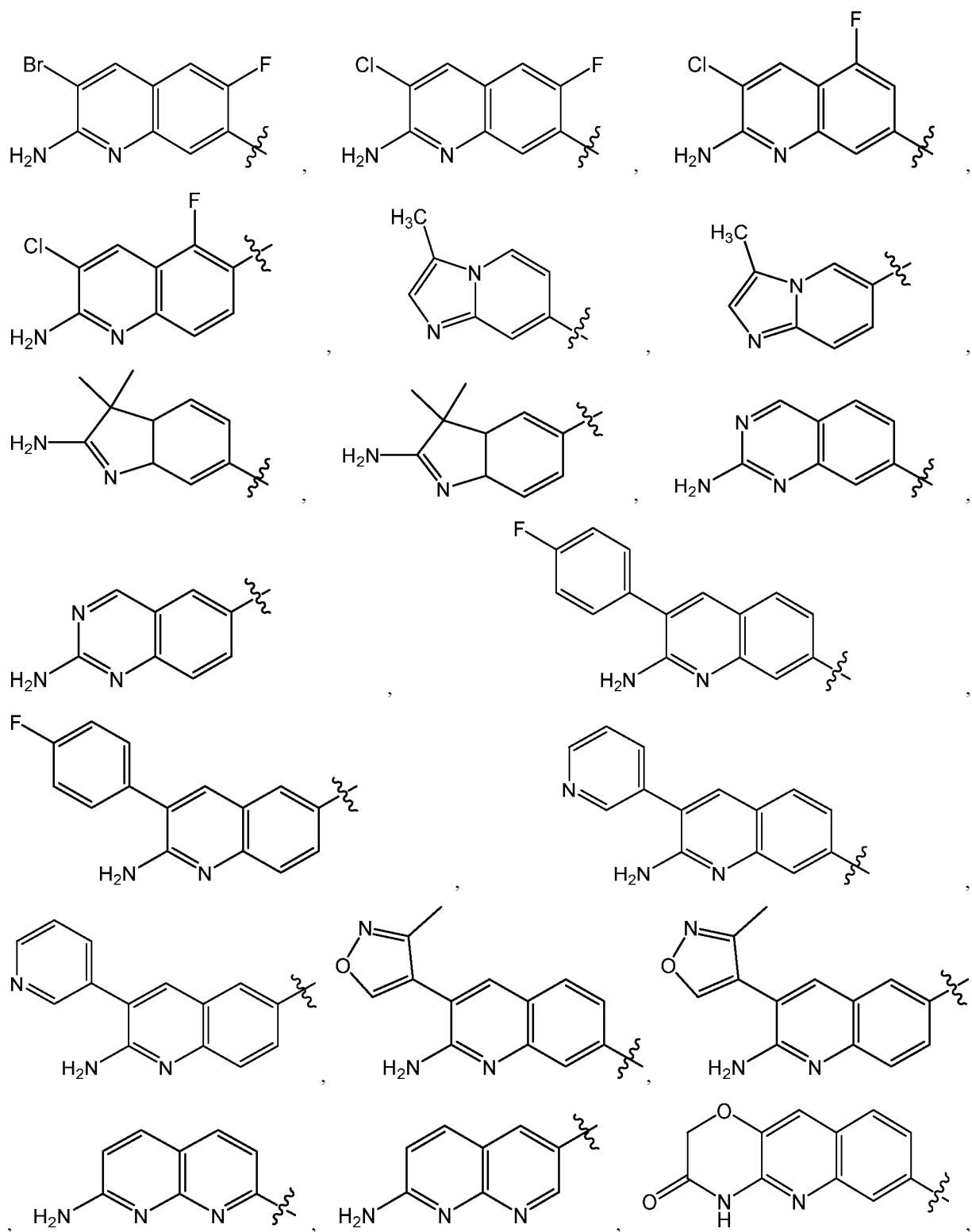


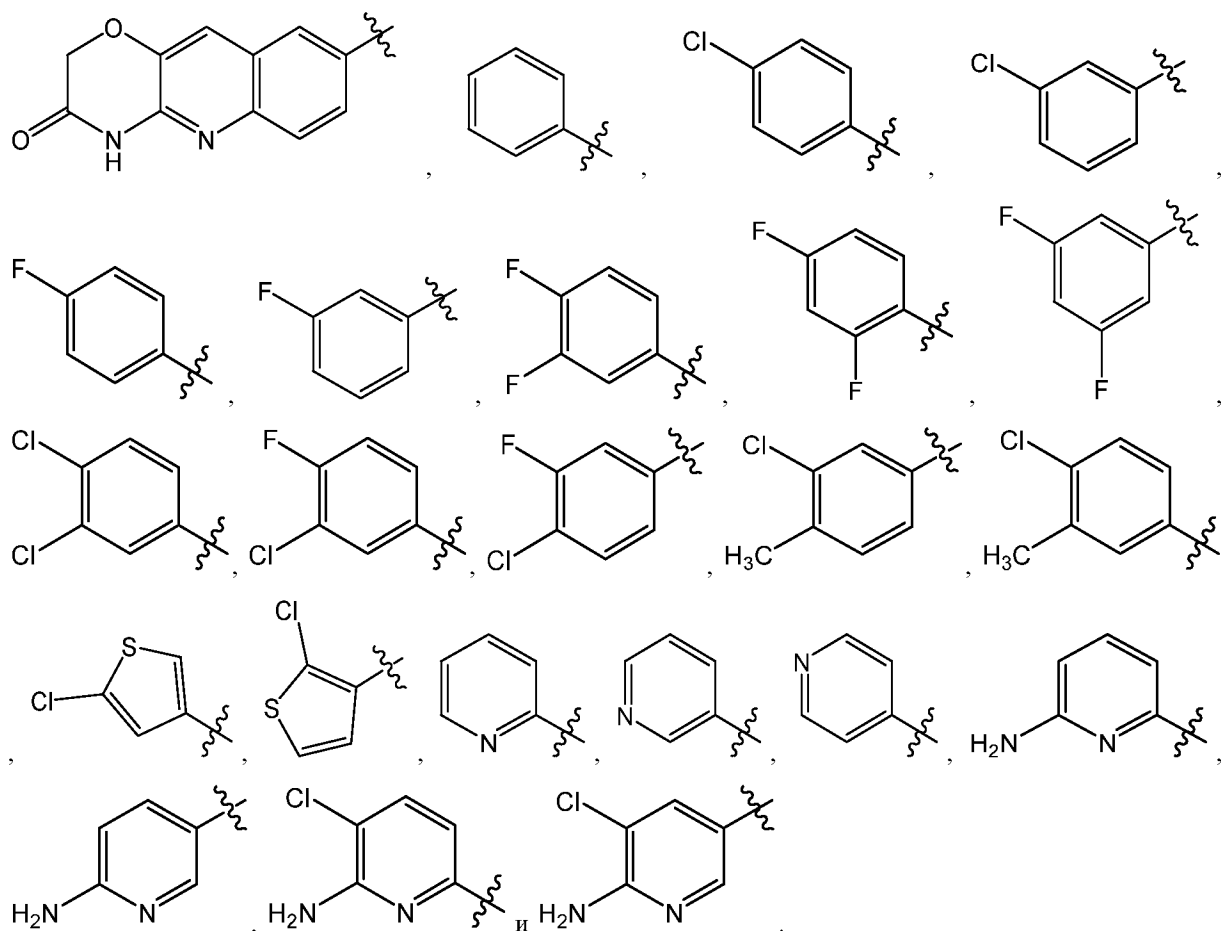
,



,





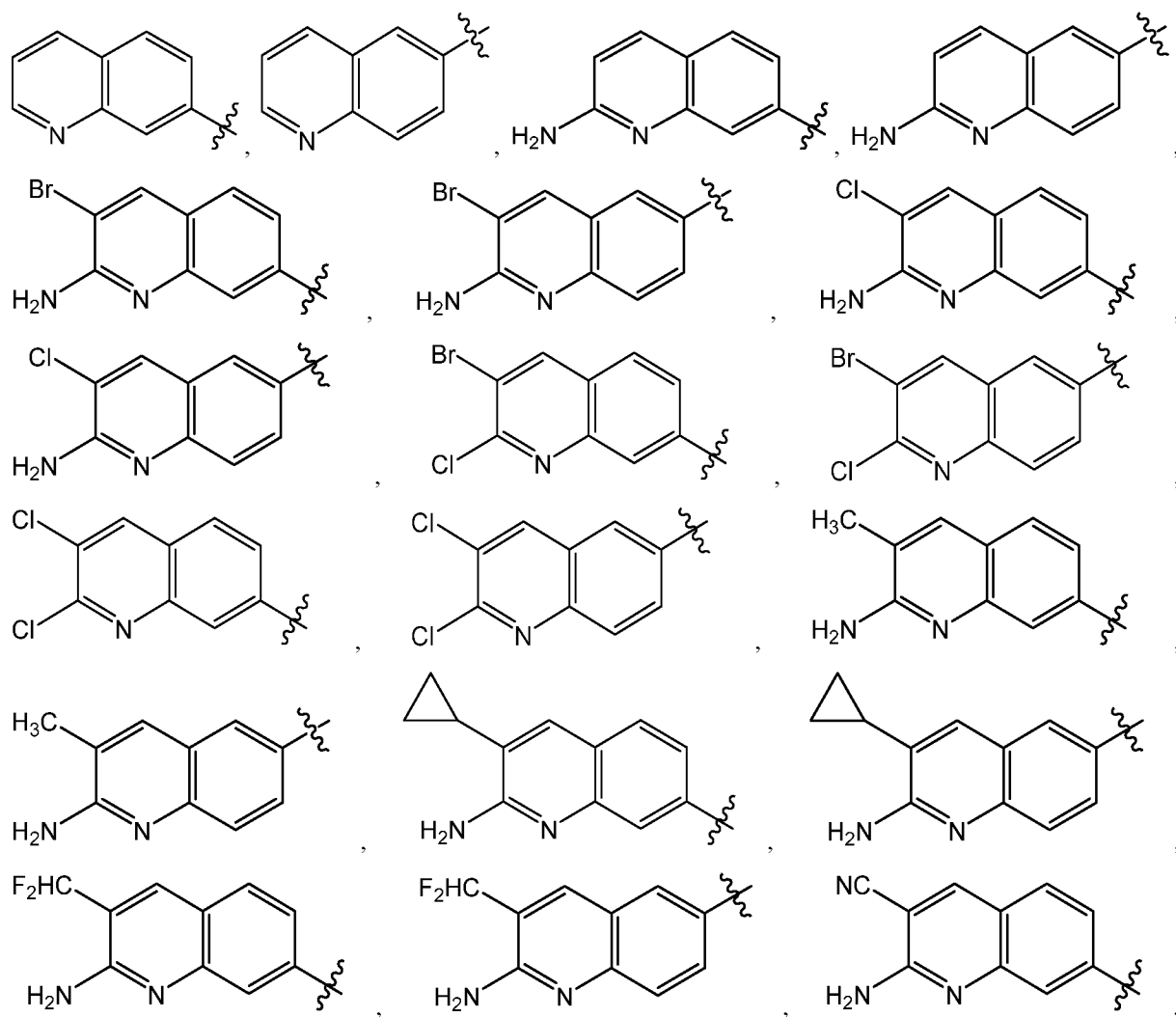


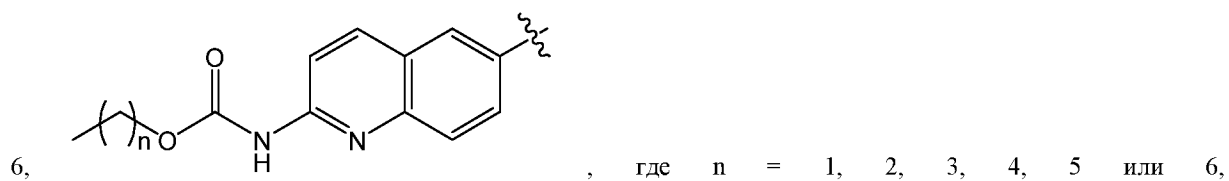
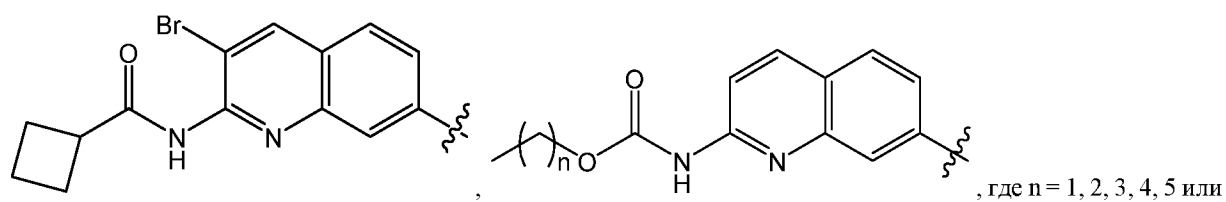
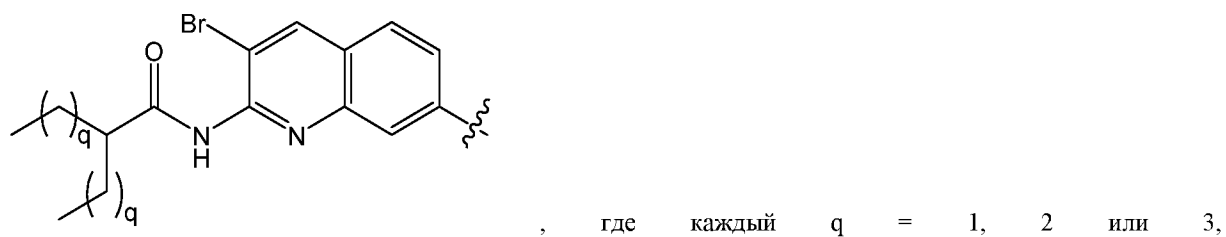
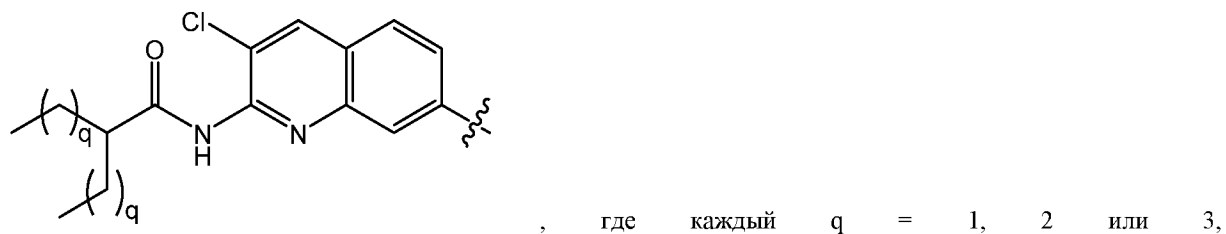
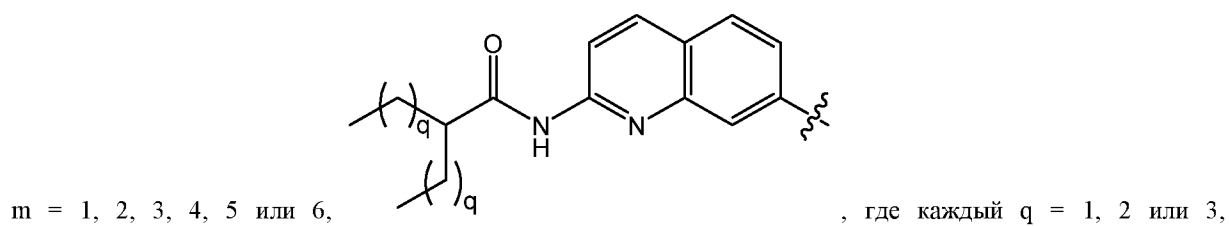
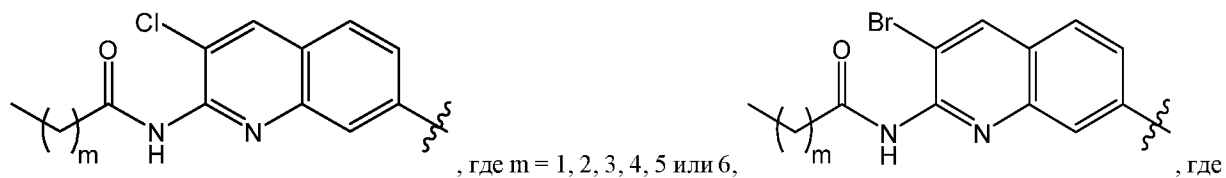
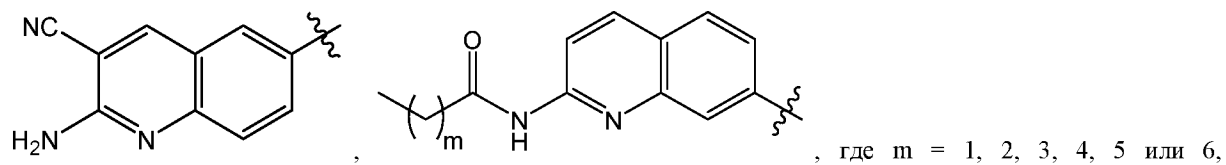
63. Соединение по любому из пп. 1–37, в котором R^{4A} представляет собой $-(CR^{G1}R^{H1})-O-R^{J1}$.
64. Соединение по п. 63, в котором каждый из R^{G1} и R^{H1} представляет собой водород.
65. Соединение по п. 63, в котором по меньшей мере один из R^{G1} и R^{H1} представляет собой водород.
66. Соединение по п. 63 или 65, в котором по меньшей мере один из R^{G1} и R^{H1} представляет собой галоген.
67. Соединение по п. 63 или 65, в котором по меньшей мере один из R^{G1} и R^{H1} представляет собой гидроксигруппу.
68. Соединение по любому из пп. 63–67, в котором R^{J1} представляет собой незамещенный или замещенный арил.
69. Соединение по любому из пп. 63–67, в котором R^{J1} представляет собой незамещенный или замещенный гетероарил.
70. Соединение по любому из пп. 63–67, в котором R^{J1} представляет собой незамещенный или замещенный гетероцикл.
71. Соединение по пп. 63–67, в котором R^{J1} представляет собой фенил или пирдинил.

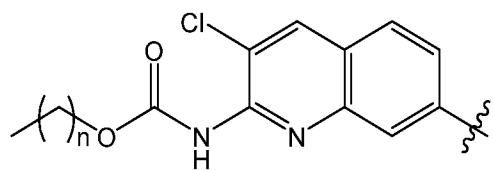
72. Соединение по пп. 63–67, в котором R^{J1} представляет собой хинолинил, имидазо[1,2-а]пиридирил, хиназолин, хиназолин-4-он, хиноксалин, изохинолин, циннолин, нафтиридин, бензимидазол или бензотиазол.

73. Соединение по любому из пп. 63–72, в котором R^{J1} замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, незамещенного C_{1-4} алкила, незамещенного C_{1-4} галогеналкила, незамещенного моноциклического C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного С-карбоксии, необязательно замещенного N-амидо, amino, монозамещенного амина, дизамещенного амина, $-NH-C(=O)-$ незамещенного C_{1-8} алкила, $-NH-C(=O)-O-$ незамещенного C_{1-8} алкила, $-NH-C(=O)-$ незамещенного C_{3-6} циклоалкила и $-NH-C(=O)-O-$ незамещенного C_{3-6} циклоалкила.

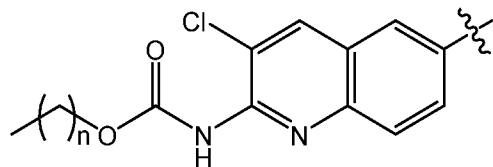
74. Соединение по любому из пп. 63–67, в котором R^{J1} выбран из группы, состоящей из:



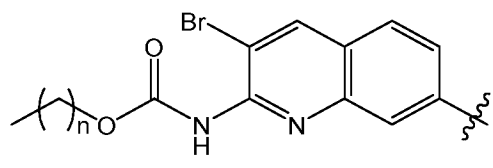




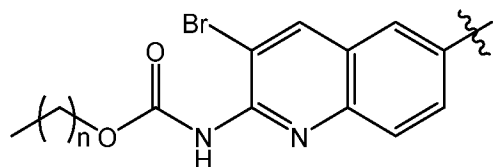
, где $n = 1, 2, 3, 4, 5$ или 6 ,



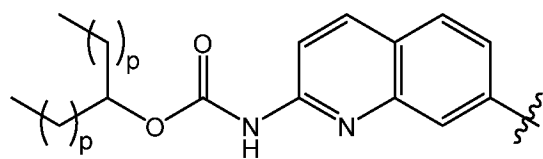
, где $n = 1, 2, 3, 4, 5$ или 6 ,



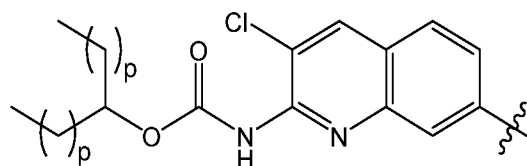
, где $n = 1, 2, 3, 4, 5$ или 6 ,



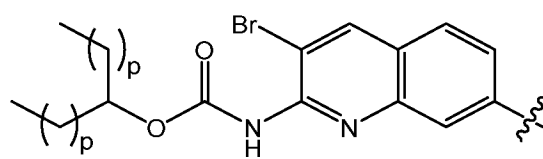
, где $n = 1, 2, 3, 4, 5$ или 6 ,



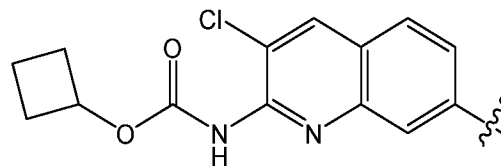
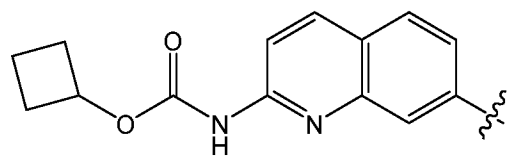
, где каждый $p = 1, 2$ или 3 ,



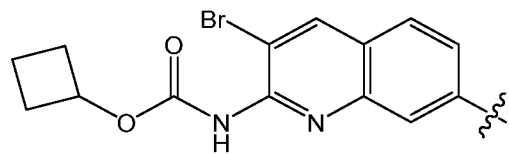
, где каждый $p = 1, 2$ или 3 ,



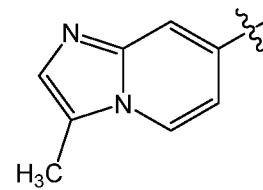
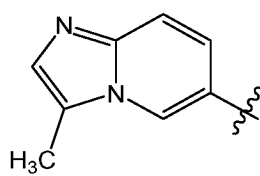
, где каждый $p = 1, 2$ или 3 ,



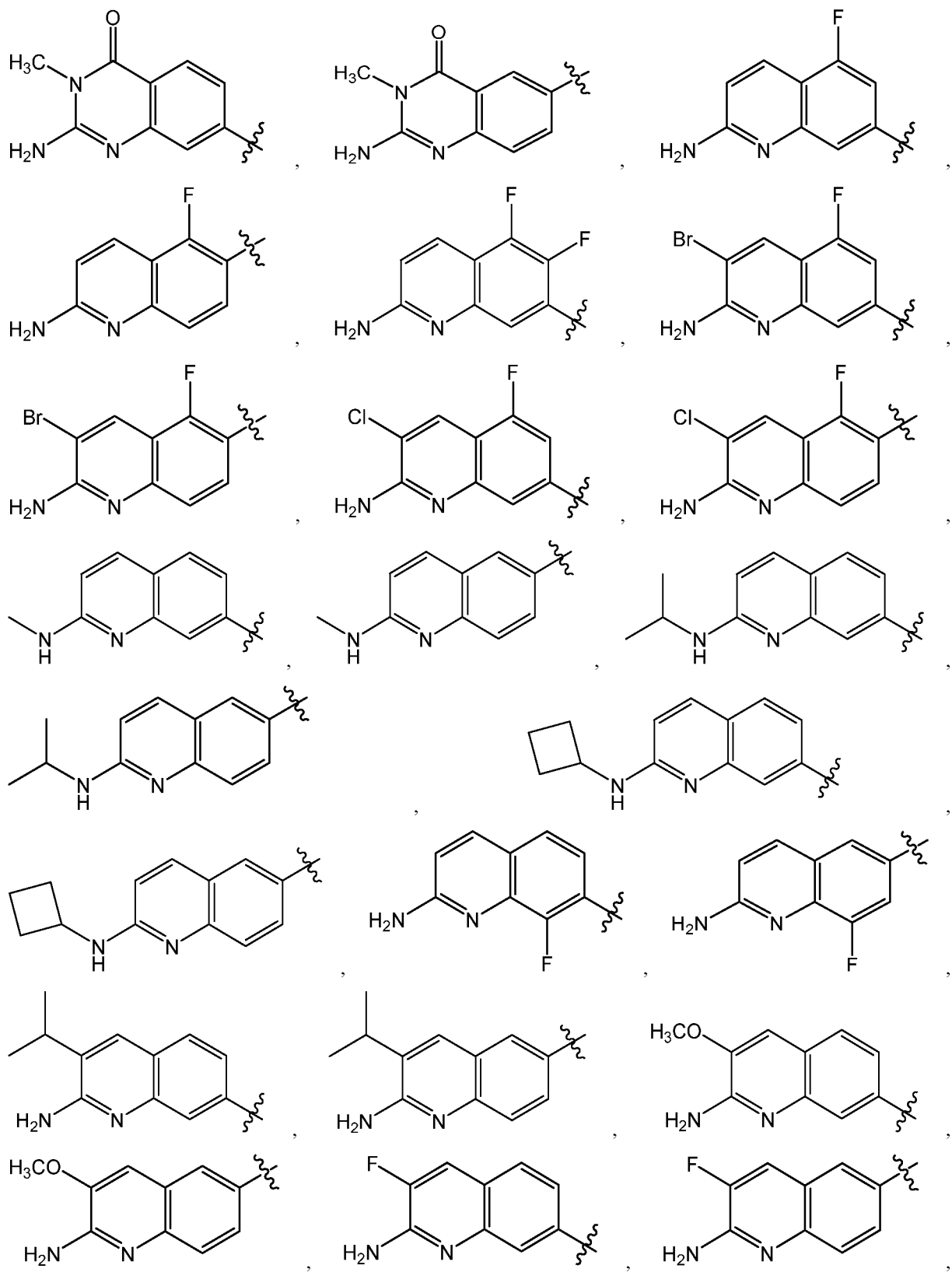
,

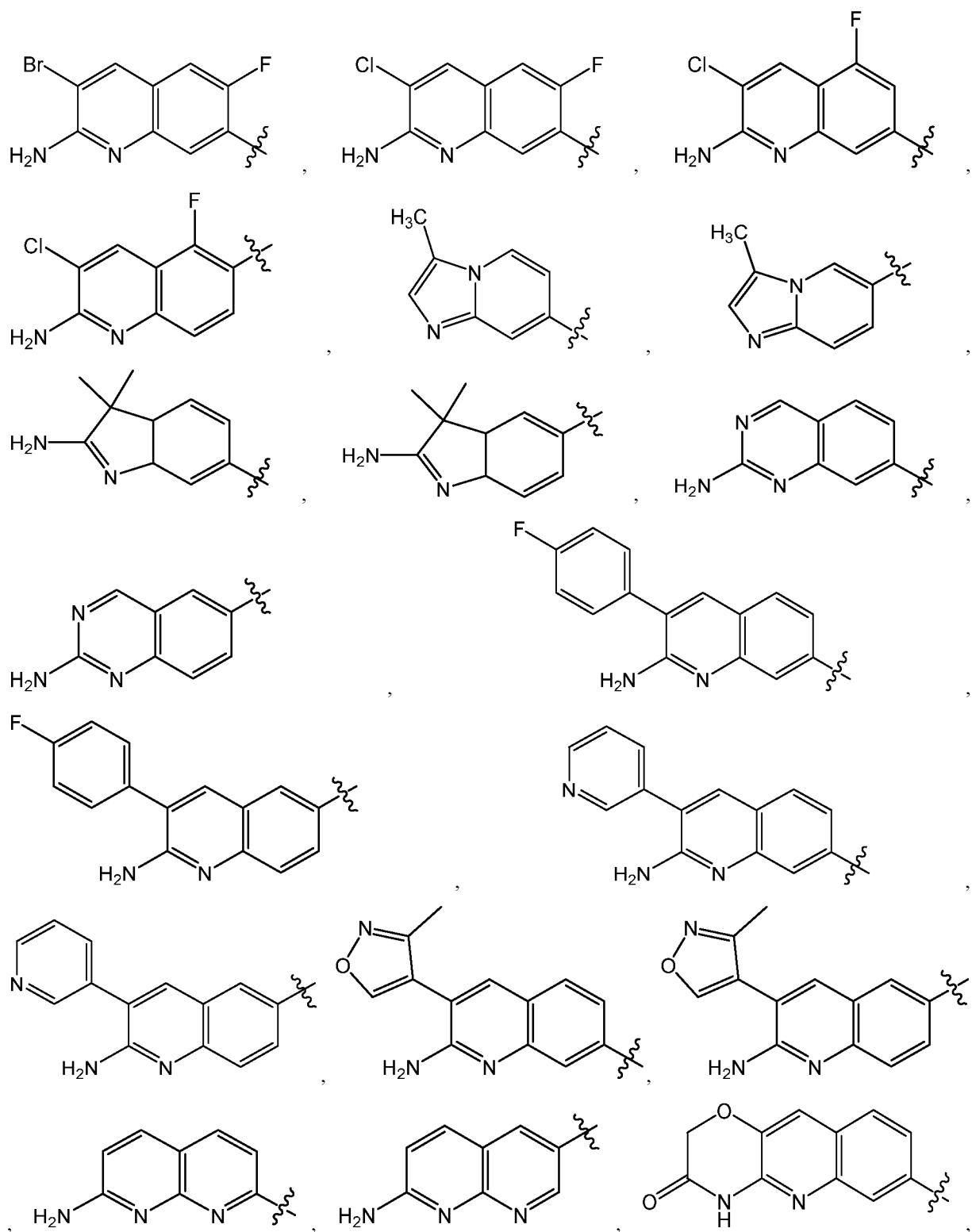


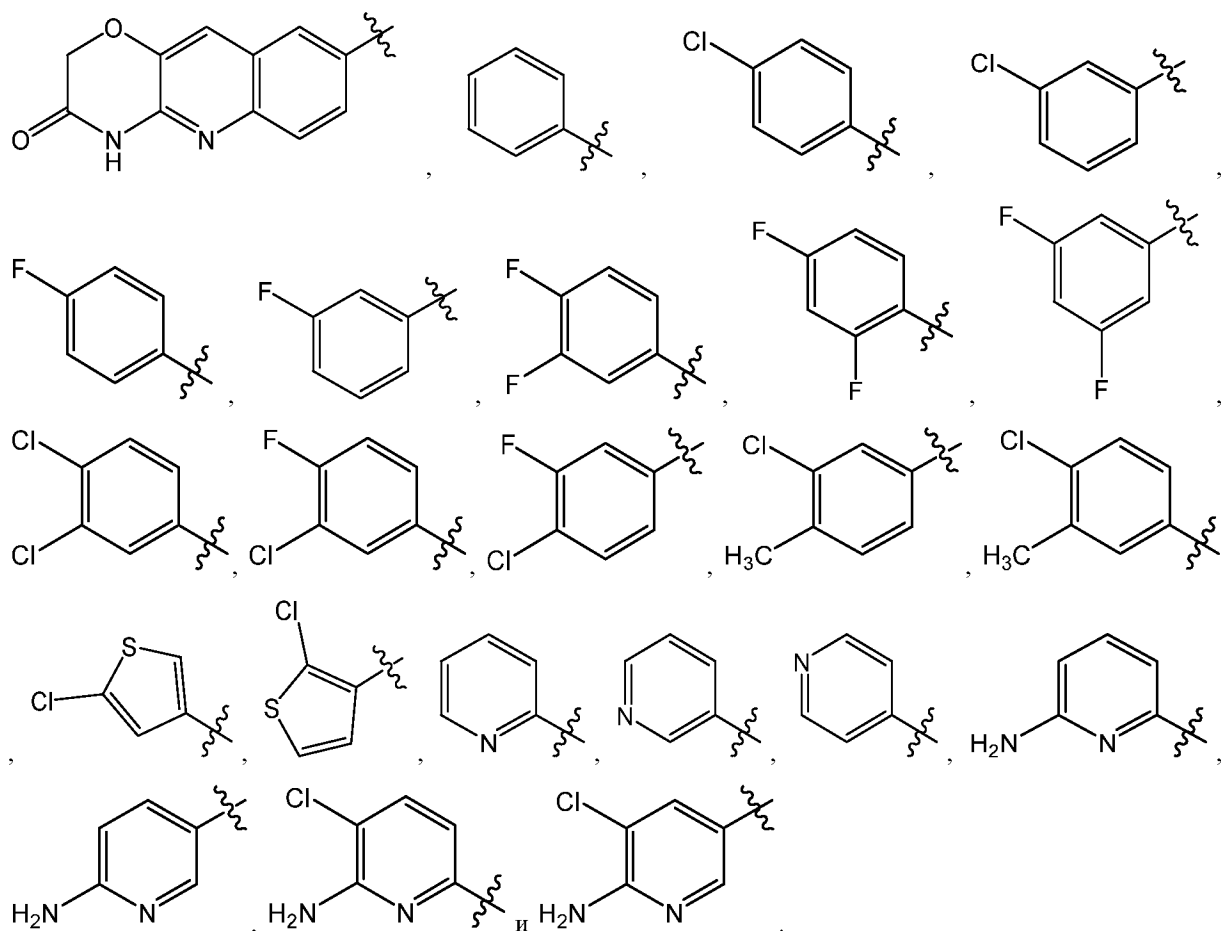
,



,





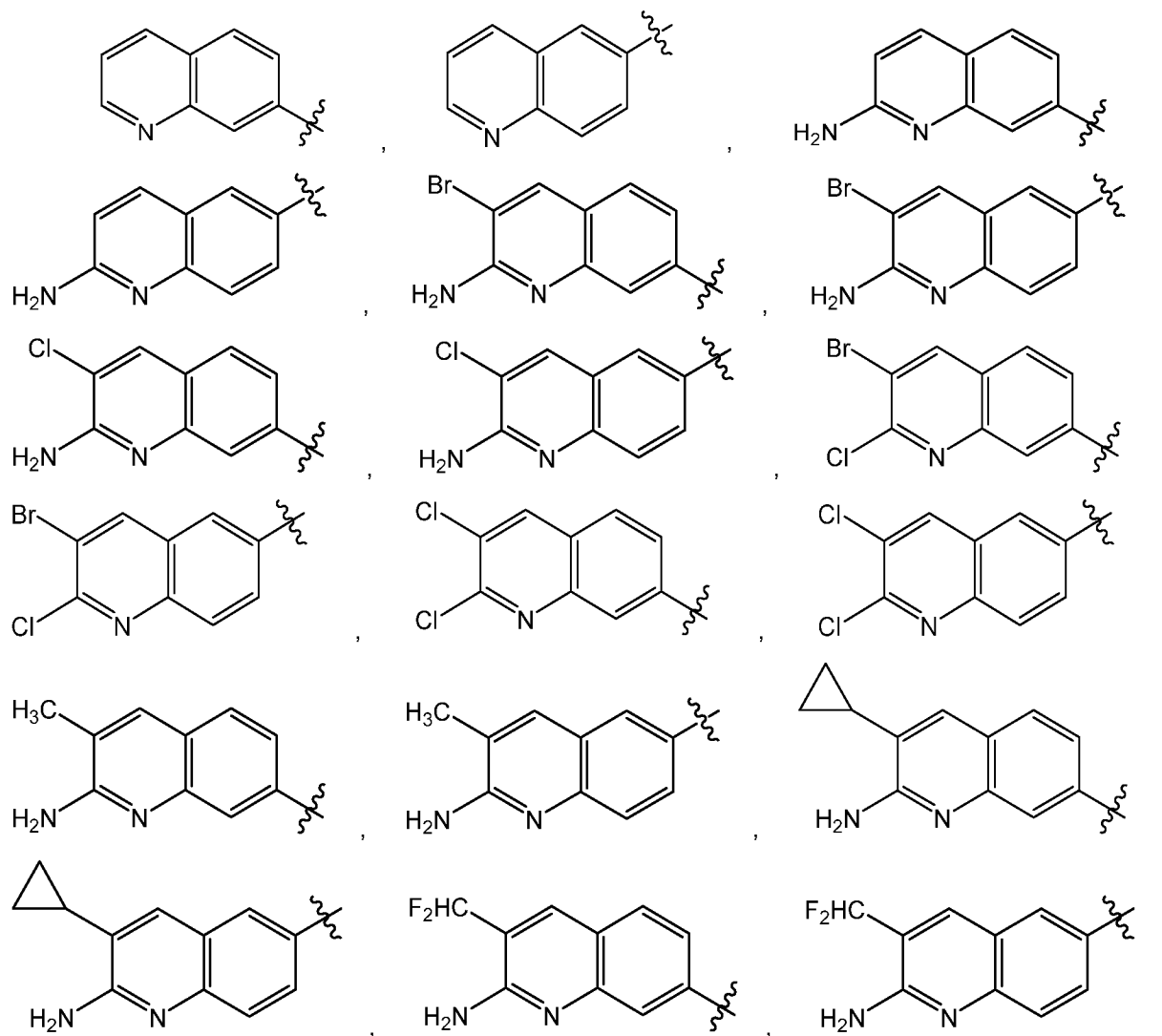


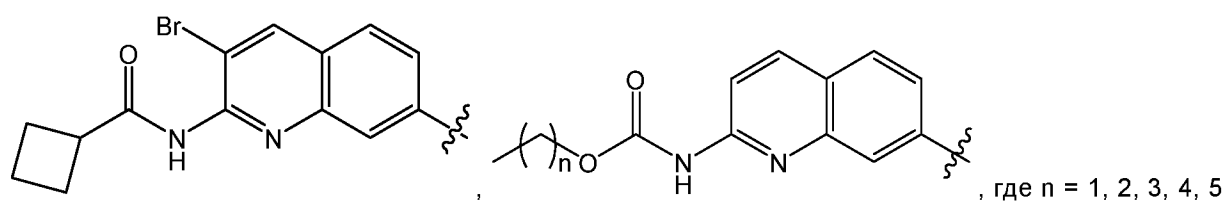
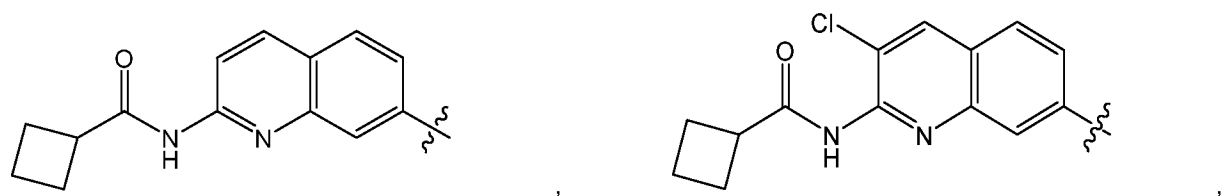
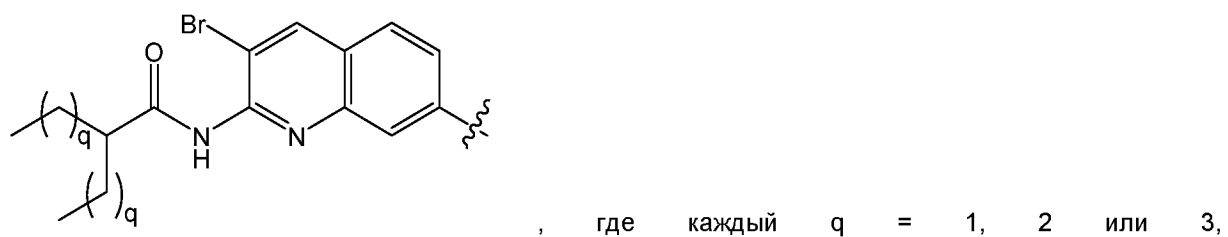
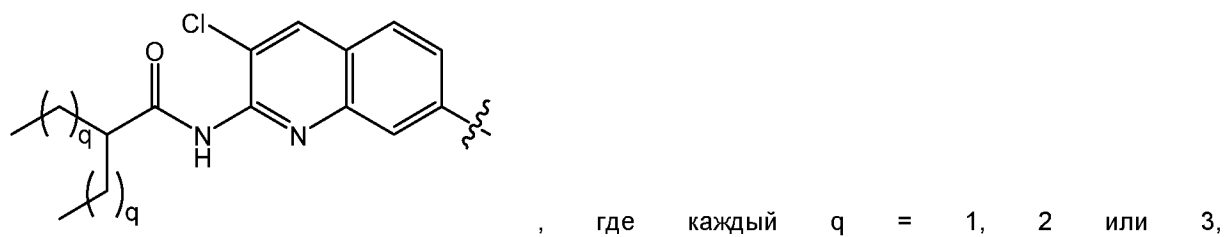
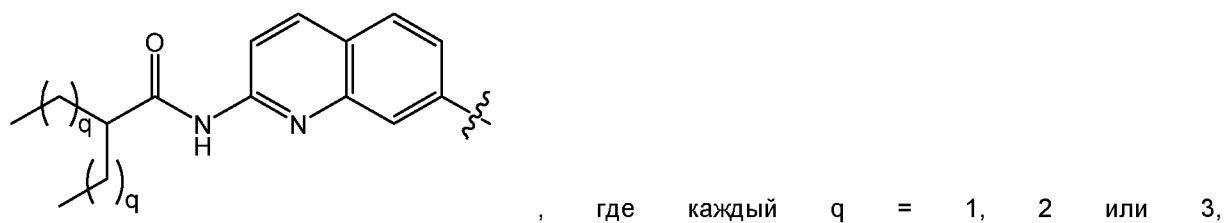
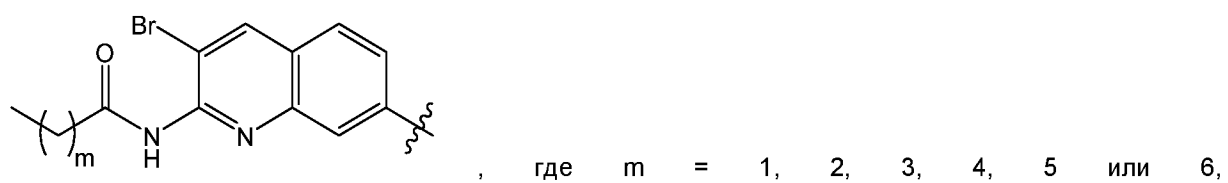
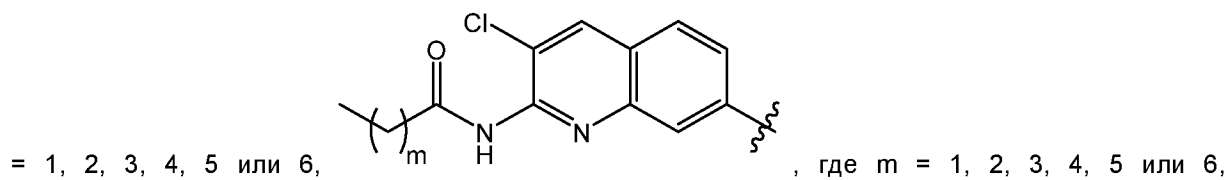
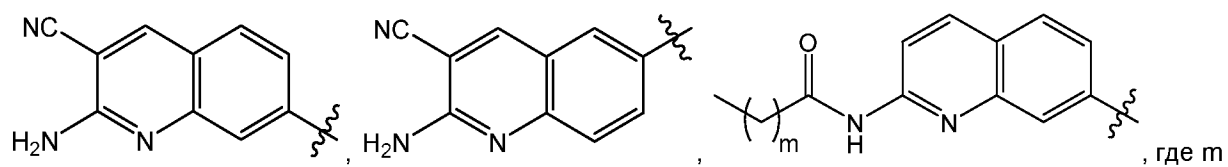
75. Соединение по любому из пп. 1–37, в котором R^{4A} представляет собой $-O-(CR^{K1}R^{L1})-R^{M1}$.
76. Соединение по п. 75, в котором каждый из R^{K1} и R^{L1} представляет собой водород.
77. Соединение по п. 75, в котором по меньшей мере один из R^{K1} и R^{L1} представляет собой водород.
78. Соединение по п. 75 или 77, в котором по меньшей мере один из R^{K1} и R^{L1} представляет собой галоген.
79. Соединение по п. 75 или 77, в котором по меньшей мере один из R^{K1} и R^{L1} представляет собой гидроксигруппу.
80. Соединение по любому из пп. 75–79, в котором R^{M1} представляет собой незамещенный или замещенный арил.
81. Соединение по любому из пп. 75–79, в котором R^{M1} представляет собой незамещенный или замещенный гетероарил.
82. Соединение по любому из пп. 75–79, в котором R^{M1} представляет собой незамещенный или замещенный гетероцикл.
83. Соединение по пп. 75–79, в котором R^{M1} представляет собой фенил или пиридинил.

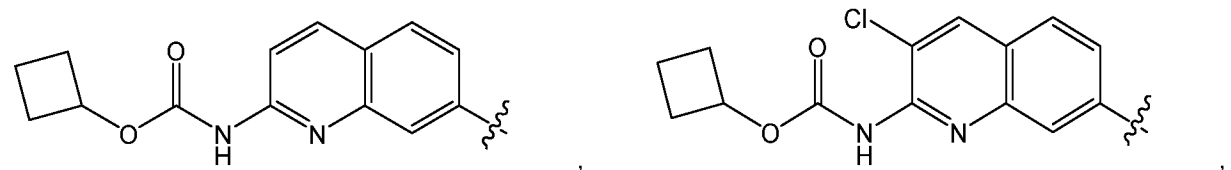
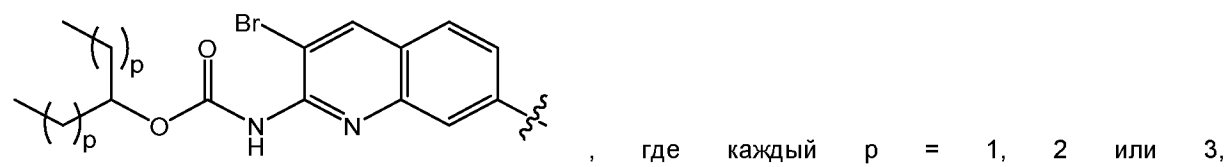
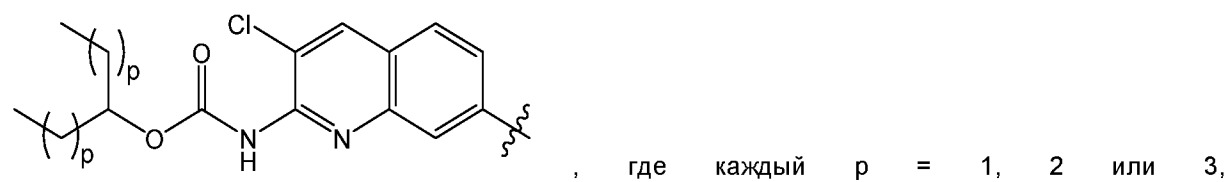
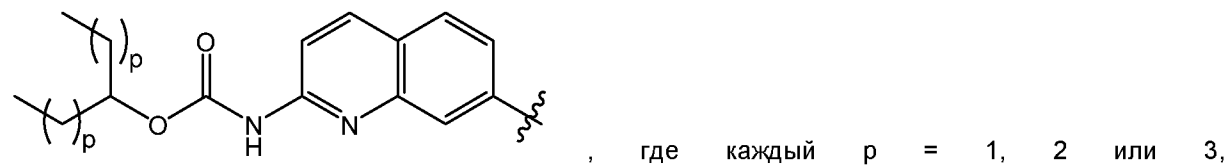
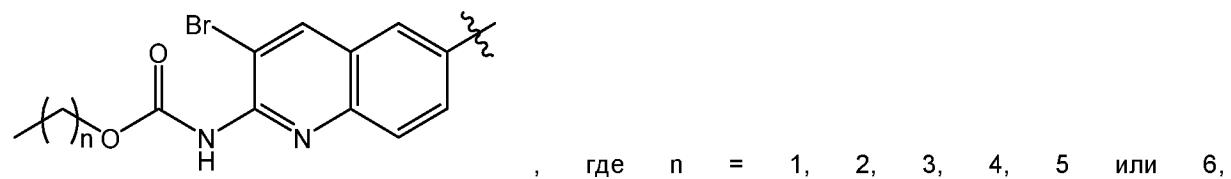
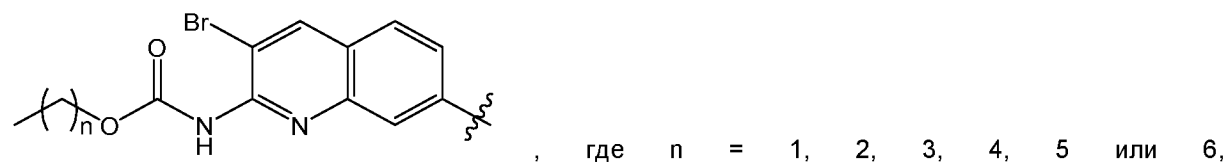
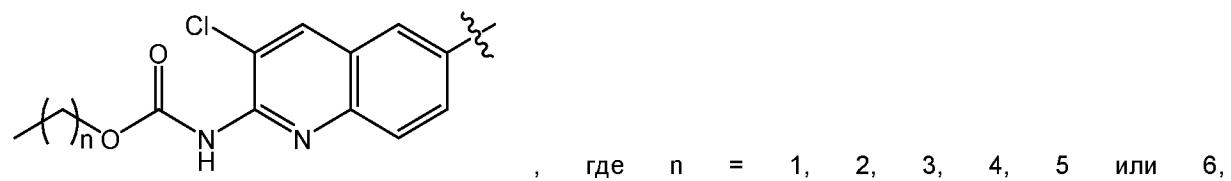
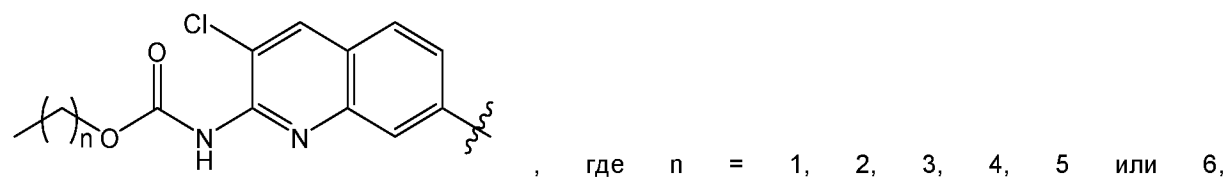
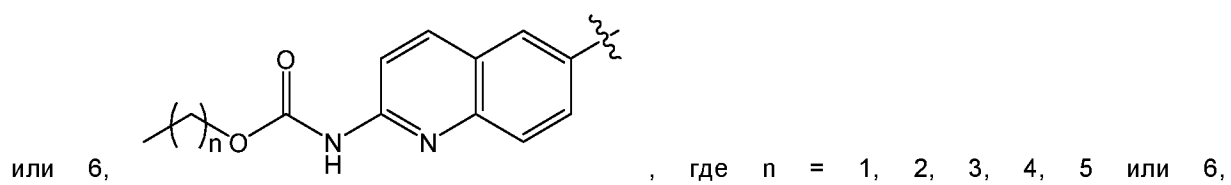
84. Соединение по пп. 75–79, в котором R^{M1} представляет собой хинолинил, имидазо[1,2-a]пиридинил, хиназолин, хиназолин-4-он, хиноксалин, изохинолин, циннолин, нафтиридин, бензимидазол или бензотиазол.

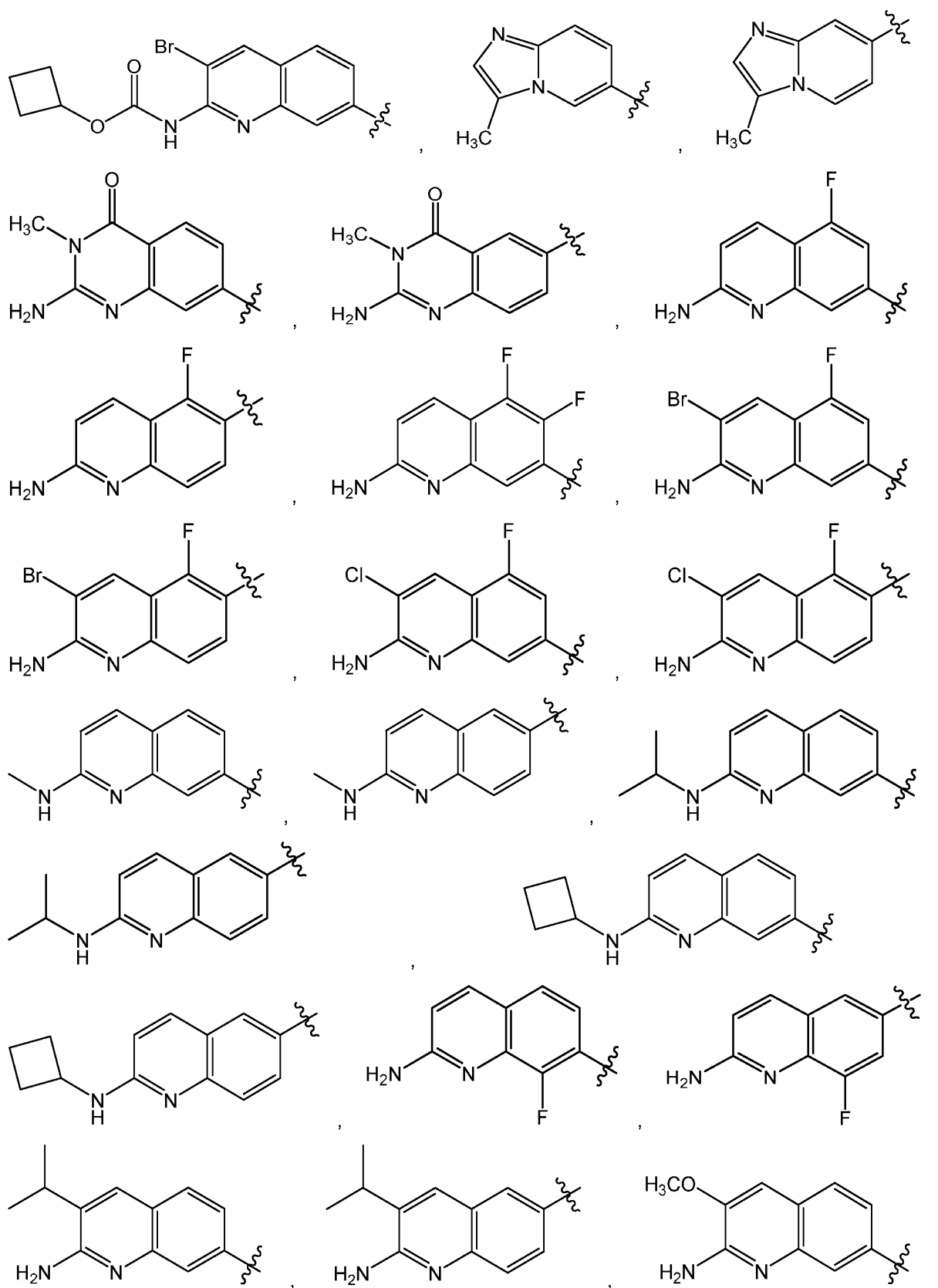
85. Соединение по любому из пп. 75–84, в котором R^{M1} замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, незамещенного C_{1-4} алкила, незамещенного C_{1-4} галогеналкила, незамещенного моноциклического C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного С-карбоксы, необязательно замещенного N-амидо, amino, монозамещенного амина, дизамещенного амина, $-NH-C(=O)-$ незамещенного C_{1-8} алкила, $-NH-C(=O)-O-$ незамещенного C_{1-8} алкила, $-NH-C(=O)-$ незамещенного C_{3-6} циклоалкила и $-NH-C(=O)-O-$ незамещенного C_{3-6} циклоалкила.

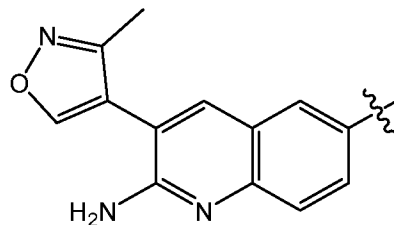
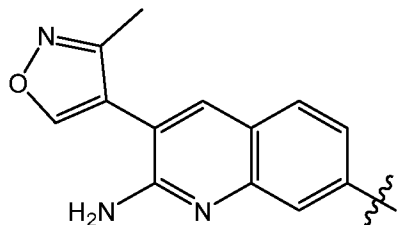
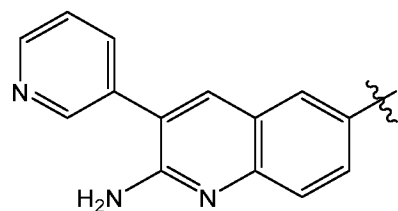
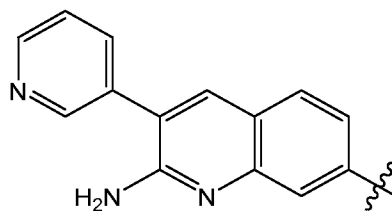
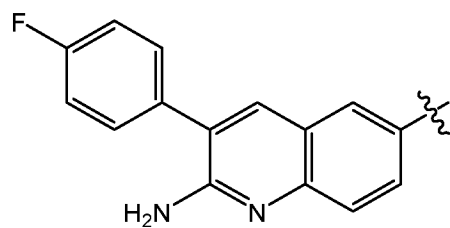
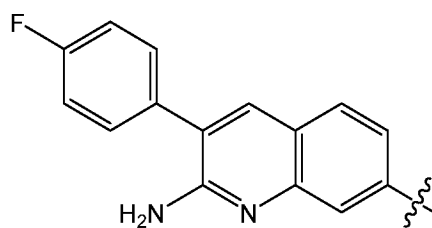
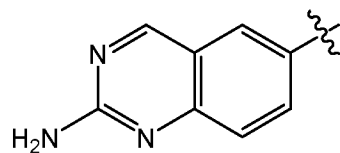
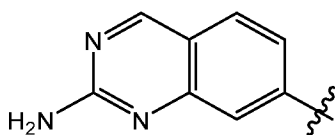
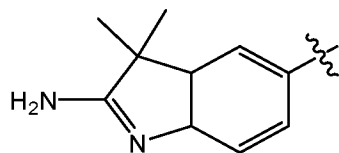
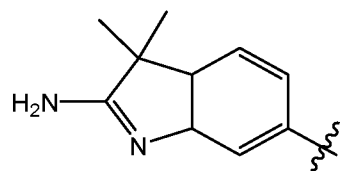
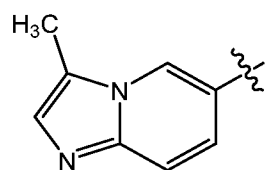
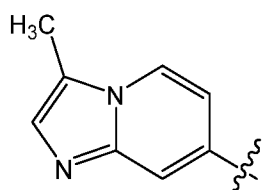
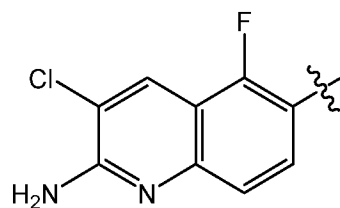
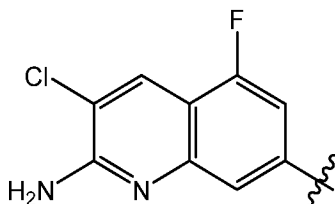
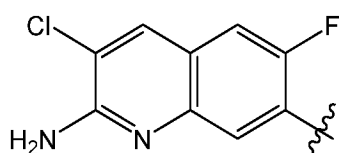
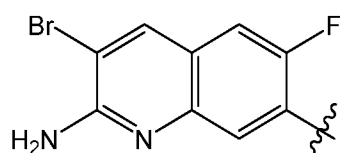
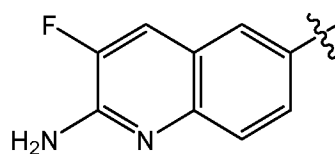
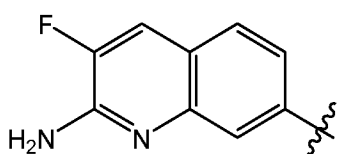
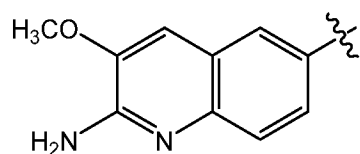
86. Соединение по любому из пп. 75–79, в котором R^{M1} выбран из группы, состоящей из:

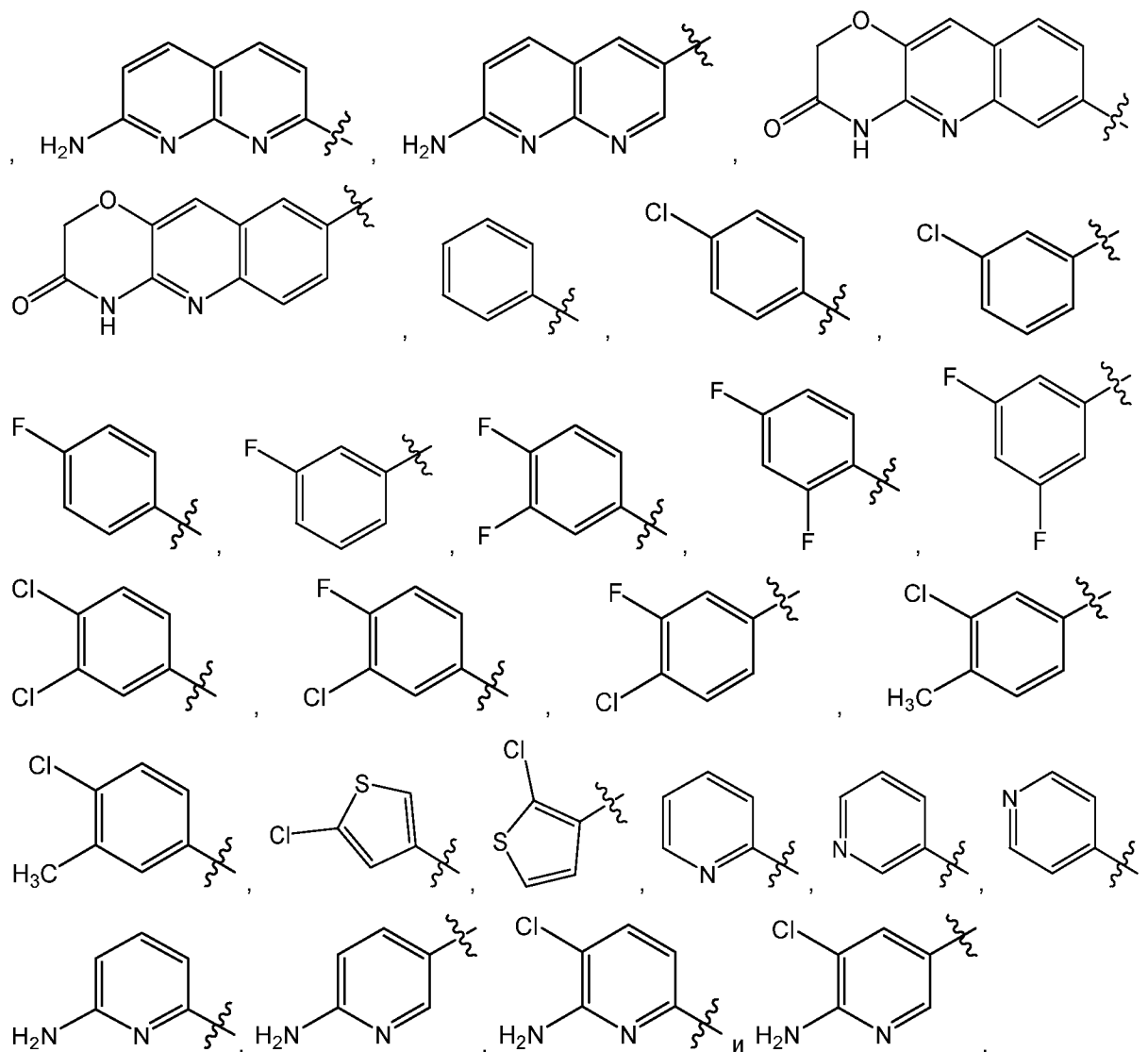












87. Соединение по любому из пп. 1–37, в котором R^{4A} представляет собой $-(CR^{N1}R^{O1})P-R^{P1}$.

88. Соединение по п. 87, в котором каждый из R^{N1} и R^{O1} представляет собой водород.

89. Соединение по п. 87, в котором по меньшей мере один из R^{N1} и R^{O1} представляет собой водород.

90. Соединение по п. 87 или 89, в котором по меньшей мере один из R^{N1} и R^{O1} представляет собой галоген.

91. Соединение по п. 87 или 89, в котором по меньшей мере один из R^{N1} и R^{O1} представляет собой гидроксигруппу.

92. Соединение по любому из пп. 87–91, в котором p составляет 3.

93. Соединение по любому из пп. 87–91, в котором p составляет 4.

94. Соединение по любому из пп. 87–93, в котором R^{P1} представляет собой незамещенный гетероарил.

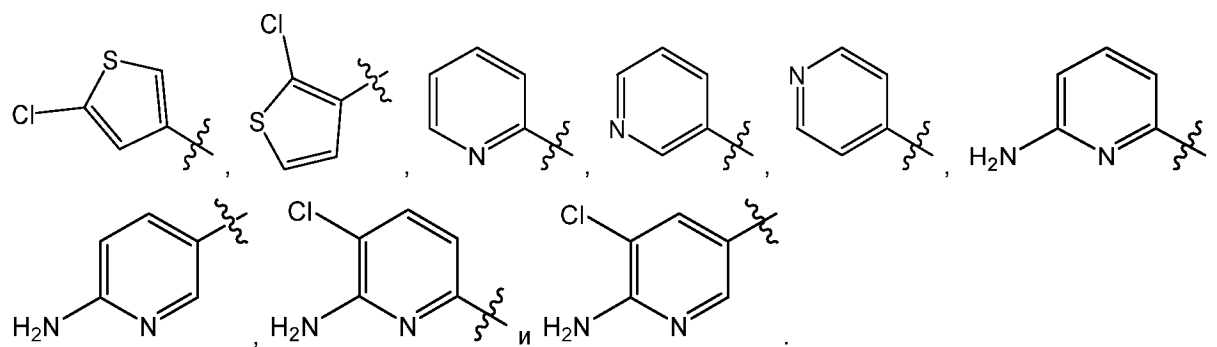
95. Соединение по любому из пп. 87–93, в котором R^{P1} представляет собой замещенный гетероарил.

96. Соединение по п. 94 или 95, в котором R^{P1} представляет собой моноциклический гетероарил.

97. Соединение по п. 96, в котором R^{P1} представляет собой тиафен или пиридинил.

98. Соединение по любому из пп. 95–97, в котором R^{P1} замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, незамещенного C_{1-4} алкила, незамещенного C_{1-4} галогеналкила, незамещенного моноциклического C_{3-6} циклоалкила, amino, монозамещенного амина и дизамещенного амина.

99. Соединение по любому из пп. 87–93, в котором R^{P1} выбран из группы, состоящей из:



100. Соединение по любому из пп. 1–99, в котором R^{4B} представляет собой водород.

101. Соединение по любому из пп. 1–99, в котором R^{4B} представляет собой галоген.

102. Соединение по любому из пп. 1–99, в котором R^{4B} представляет собой циано.

103. Соединение по любому из пп. 1–99, в котором R^{4B} представляет собой азидо.

104. Соединение по любому из пп. 1–99, в котором R^{4B} представляет собой $-C(=O)NH_2$.

105. Соединение по любому из пп. 1–99, в котором R^{4B} представляет собой незамещенный C_{1-4} алкил.

106. Соединение по п. 105, в котором R^{4B} представляет собой CH_3 .

107. Соединение по любому из пп. 1–99, в котором R^{4B} представляет собой замещенный C_{1-4} алкил, замещенный 1 или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, $OSCH_3$ и циано.

108. Соединение по любому из пп. 1–99, в котором R^{4B} представляет собой замещенный C_{1-4} алкил, замещенный OH.

109. Соединение по любому из пп. 1–99, в котором R^{4B} представляет собой замещенный C_{1-4} алкил, замещенный $OSCH_3$.

110. Соединение по любому из пп. 1–99, в котором R^{4B} представляет собой замещенный C_{1-4} алкил, замещенный циано.

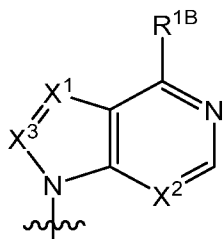
111. Соединение по любому из пп. 1–99, в котором R^{4B} представляет собой незамещенный C_{2-4} алкинил.

112. Соединение по любому из пп. 1–99, в котором R^{4B} представляет собой замещенный C_{2-4} алкинил, независимо замещенный 1 или более галогенами.

113. Соединение по любому из пп. 1–99, в котором R^{4B} представляет собой незамещенный C_{2-4} алкинил.

114. Соединение по любому из пп. 1–99, в котором R^{4B} представляет собой замещенный C_{2-4} алкинил.

115. Соединение по любому из пп. 1–114, в котором B^1 представляет собой



необязательно замещенный

116. Соединение по п. 115, в котором X^1 представляет собой N.

117. Соединение по п. 115, в котором X^1 представляет собой CR^{C1} .

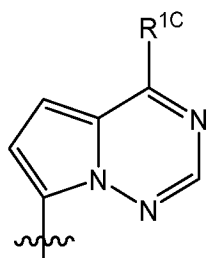
118. Соединение по любому из пп. 115–117, в котором X^2 представляет собой N.

119. Соединение по любому из пп. 115–117, в котором X^2 представляет собой CR^{C2} .

120. Соединение по любому из пп. 115–117, в котором X^3 представляет собой N.

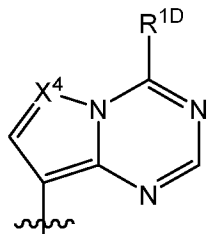
121. Соединение по любому из пп. 115–117, в котором X^3 представляет собой CR^{C3} .

122. Соединение по любому из пп. 1–114, в котором B^1 представляет собой



необязательно замещенный

123. Соединение по любому из пп. 1–114, в котором B^1 представляет собой

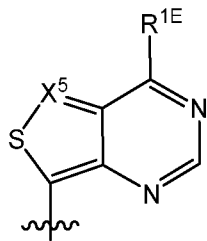


необязательно замещенный

124. Соединение по п. 123, в котором X^4 представляет собой N.

125. Соединение по п. 123, в котором X^4 представляет собой CR^{C4} .

126. Соединение по любому из пп. 1–114, в котором B^1 представляет собой



необязательно замещенный

127. Соединение по п. 126, в котором X^5 представляет собой N.

128. Соединение по п. 126, в котором X^5 представляет собой CR^{C5} .

129. Соединение по любому из пп. 115–128, в котором R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} и R^{1E} независимо представляют собой водород.

130. Соединение по любому из пп. 115–128, в котором R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} и R^{1E} независимо представляют собой гидроксигруппы.

131. Соединение по любому из пп. 115–128, в котором R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} и R^{1E} независимо представляют собой незамещенный C_{1-4} алкил.

132. Соединение по любому из пп. 115–128, в котором R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} и R^{1E} независимо представляют собой незамещенный C_{2-4} алкенил.

133. Соединение по любому из пп. 115–128, в котором R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} и R^{1E} независимо представляют собой незамещенный C_{1-4} алкокси.

134. Соединение по любому из пп. 115–128, в котором R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} и R^{1E} независимо представляют собой незамещенный C_3-C_6 циклоалкил.

135. Соединение по любому из пп. 115–128, в котором R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} и R^{1E} независимо представляют собой $NR^{A1}R^{A2}$.

136. Соединение по п. 135, в котором каждый из R^{A1} и R^{A2} представляет собой водород.

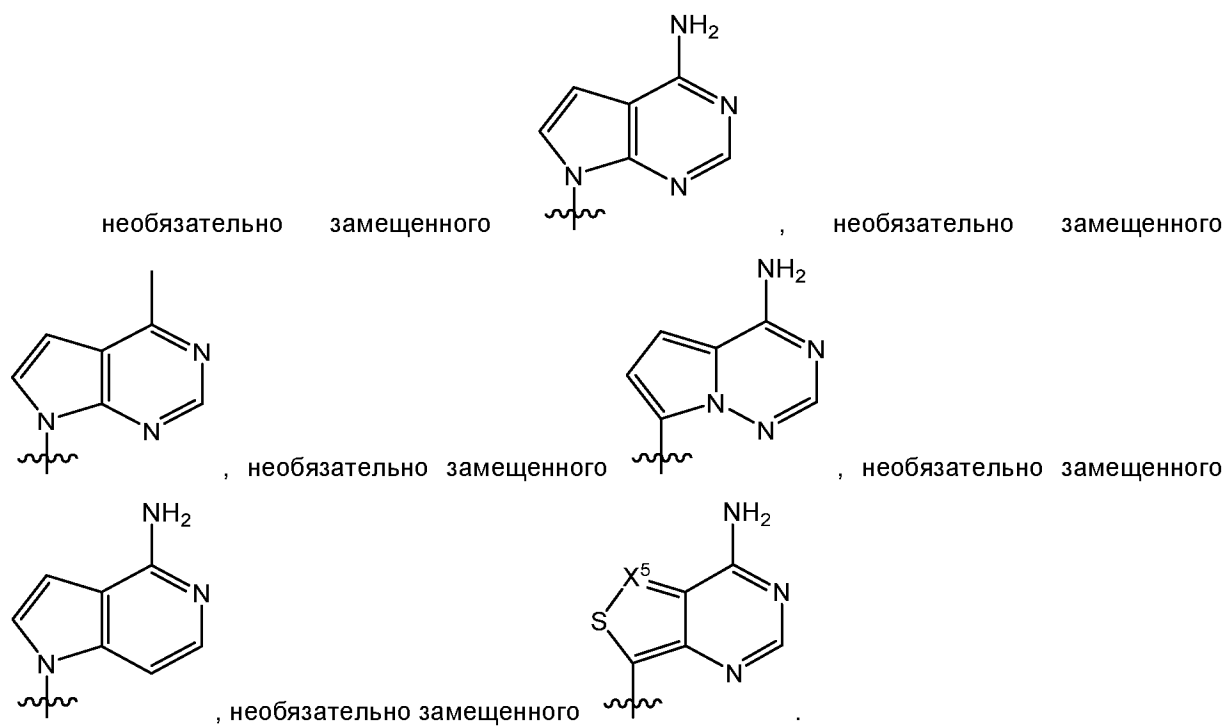
137. Соединение по п. 135, в котором один из R^{A1} и R^{A2} представляет собой водород, а другой из R^{A1} и R^{A2} представляет собой гидроксигруппу.

138. Соединение по п. 135, в котором один из R^{A1} и R^{A2} представляет собой водород, а другой из R^{A1} и R^{A2} представляет собой незамещенный C_{1-4} алкил.

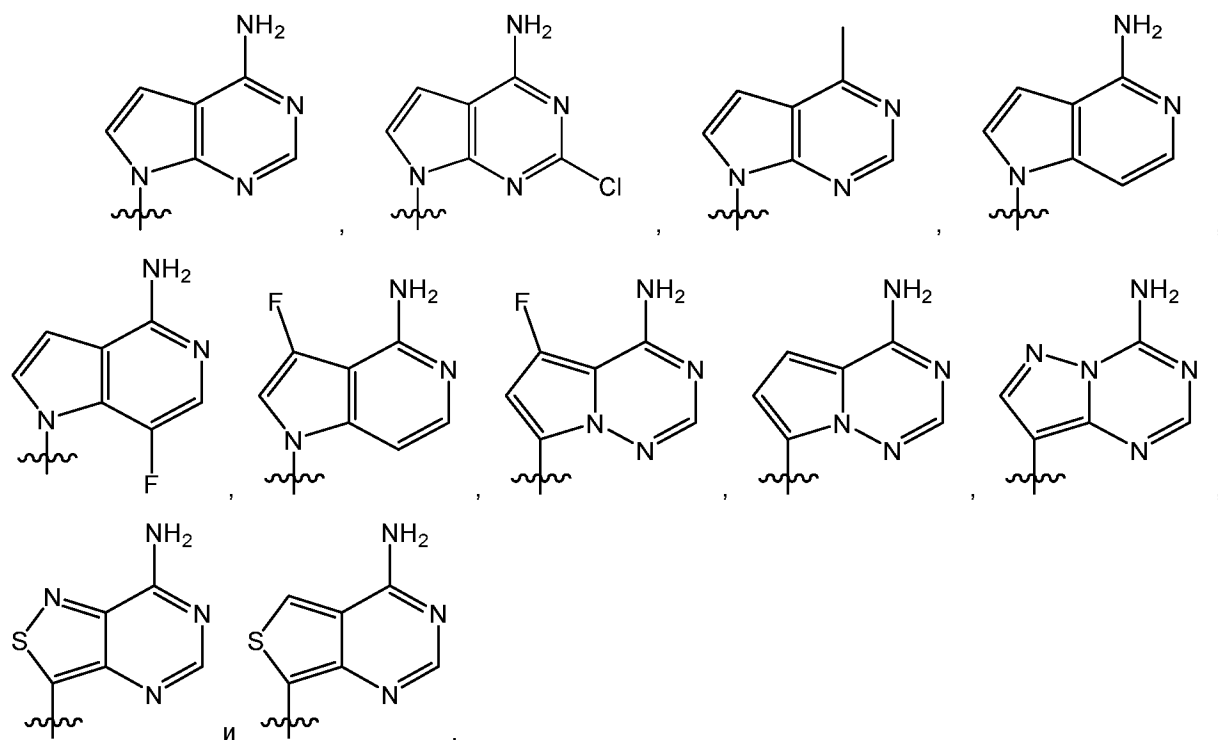
139. Соединение по п. 135, в котором один из R^{A1} и R^{A2} представляет собой водород, а другой из R^{A1} и R^{A2} представляет собой незамещенный C_{1-4} алкокси.

140. Соединение по п. 135, в котором один из R^{A1} и R^{A2} представляет собой водород, а другой из R^{A1} и R^{A2} представляет собой $-C(=O)R^{C6}$, где R^{C6} представляет собой водород, незамещенный C_{1-4} алкил или незамещенный C_{3-4} моноциклический циклоалкил.

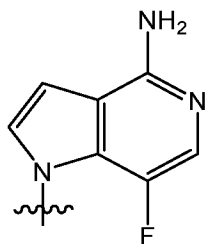
141. Соединение по любому из пп. 1–114, в котором B^1 выбран из группы, состоящей из:



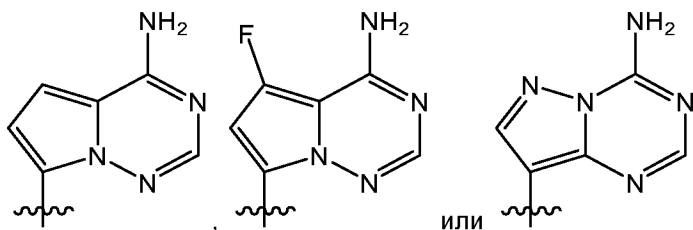
142. Соединение по любому из пп. 1–114, в котором В¹ выбран из группы, состоящей из:



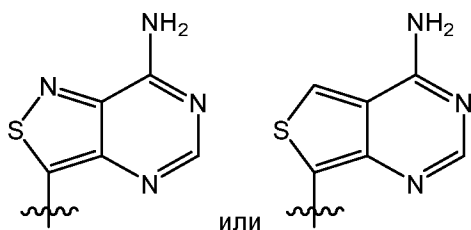
143. Соединение по любому из пп. 1–114, в котором B^1 представляет собой



144. Соединение по любому из пп. 1–114, в котором B^1 представляет собой

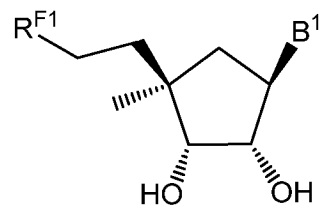


145. Соединение по любому из пп. 1–114, в котором B^1 представляет собой

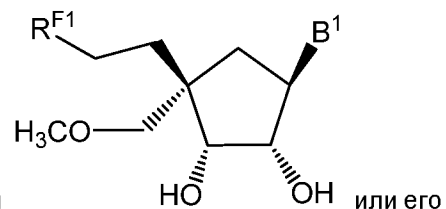


146. Соединение по любому из пп. 1–145, в котором R^1 представляет собой водород.

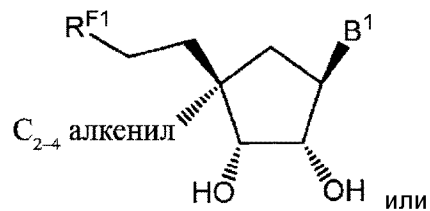
147. Соединение по любому из пп. 1–145, в котором R^1 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкил.



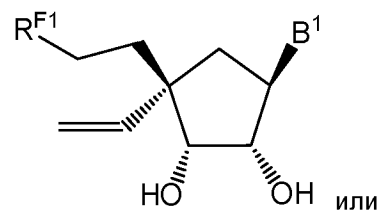
148. Соединение по п. 1, которое представляет собой фармацевтически приемлемую соль.



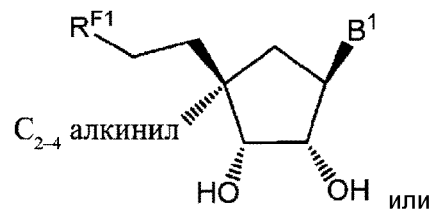
149. Соединение по п. 1, которое представляет собой фармацевтически приемлемую соль.



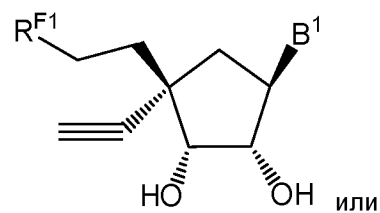
150. Соединение по п. 1, которое представляет собой его фармацевтически приемлемую соль.



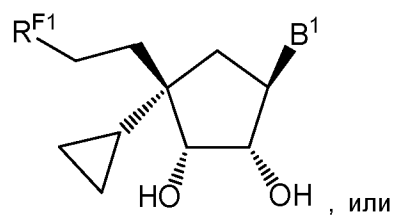
151. Соединение по п. 150, которое представляет собой его фармацевтически приемлемую соль.



152. Соединение по п. 1, которое представляет собой его фармацевтически приемлемую соль.

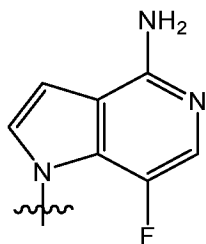


153. Соединение по п. 152, которое представляет собой его фармацевтически приемлемую соль.

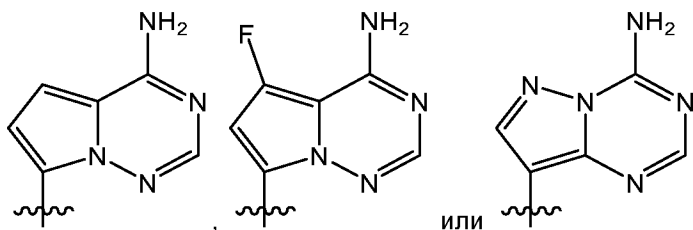


154. Соединение по п. 1, которое представляет собой его фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанного.

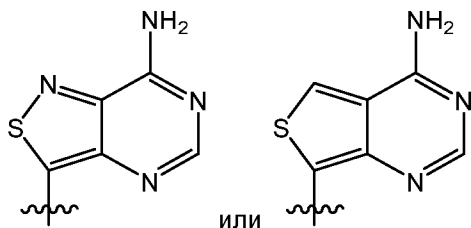
155. Соединение по любому из пп. 148–154, в котором B^1 представляет собой



156. Соединение по любому из пп. 148–154, в котором B^1 представляет собой



157. Соединение по любому из пп. 148–154, в котором B^1 представляет собой

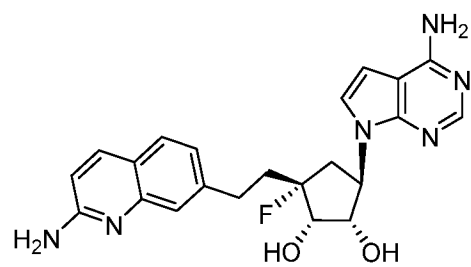
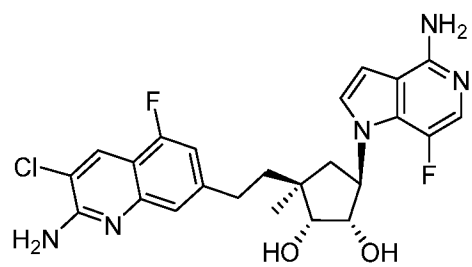
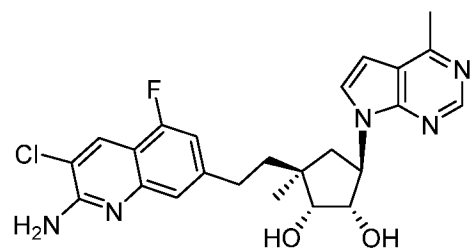
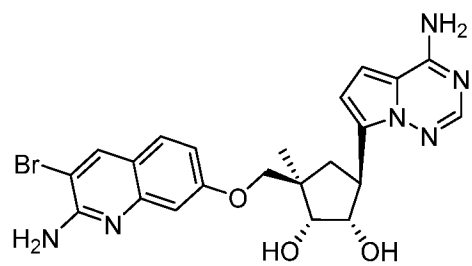
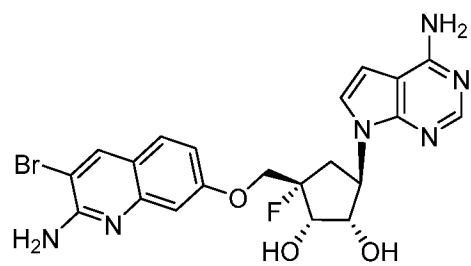
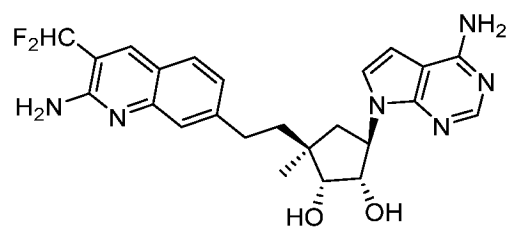
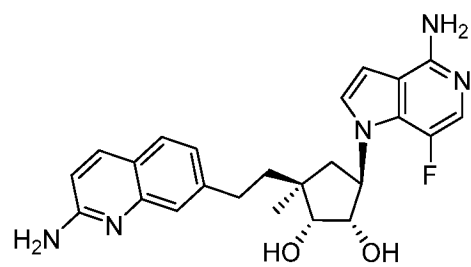
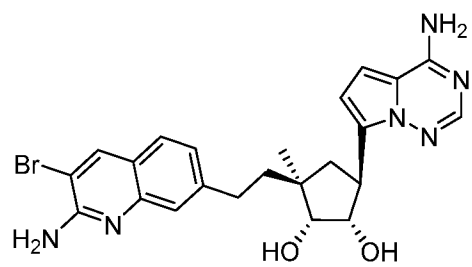
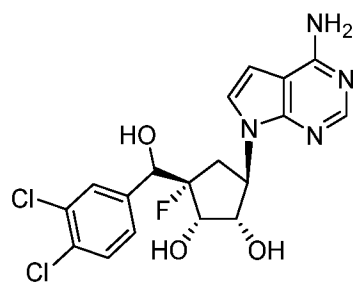
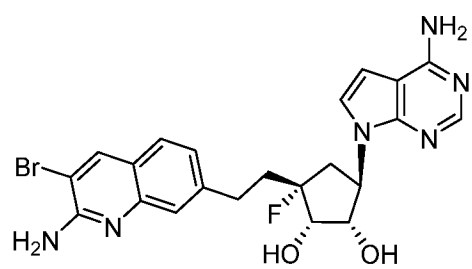


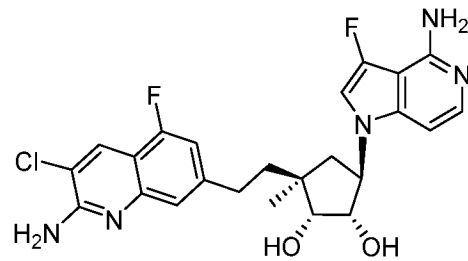
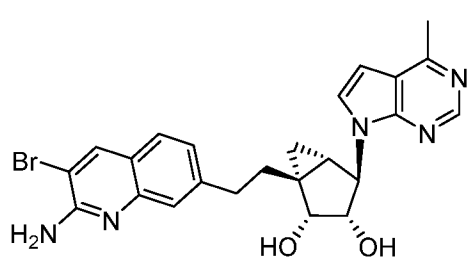
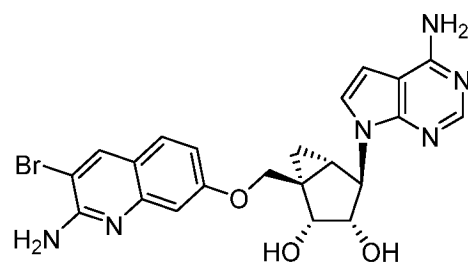
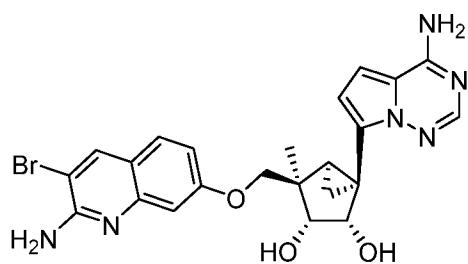
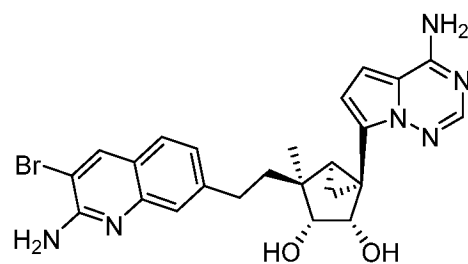
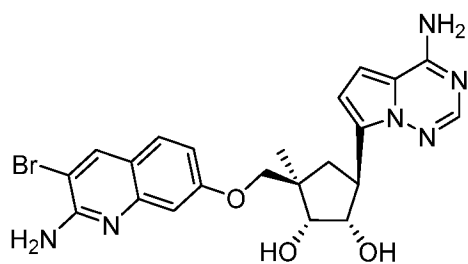
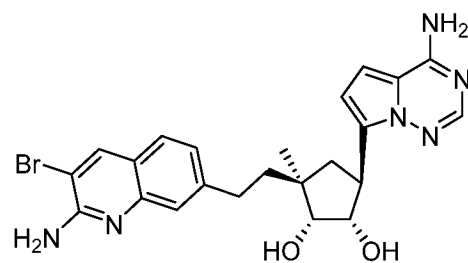
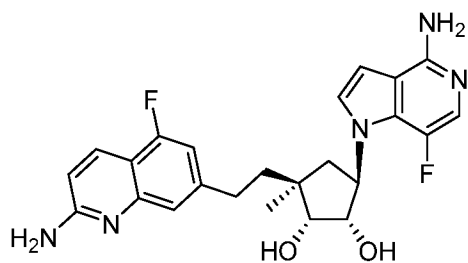
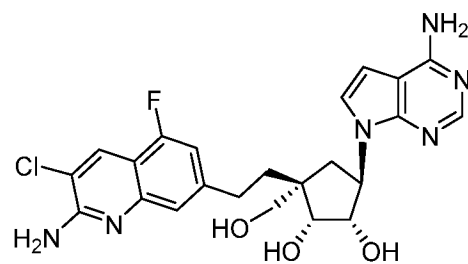
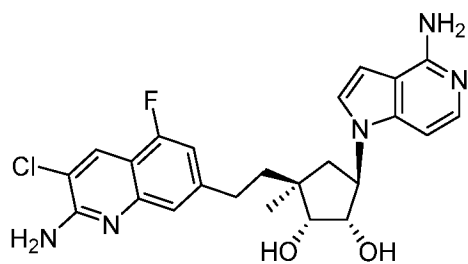
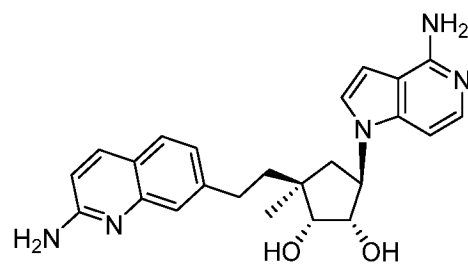
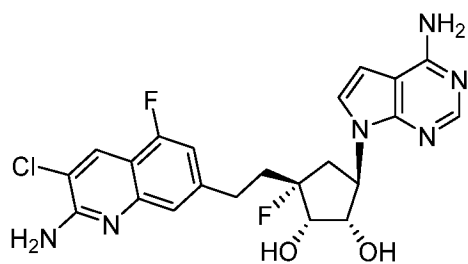
158. Соединение по пп. 148–157, в котором R^{F1} представляет собой фенил или пиридинил.

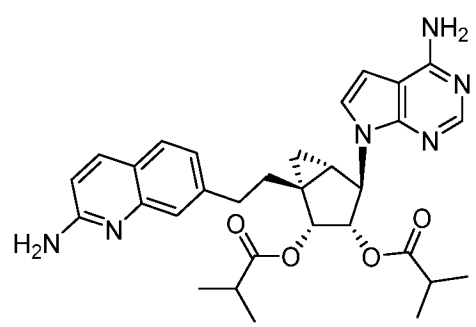
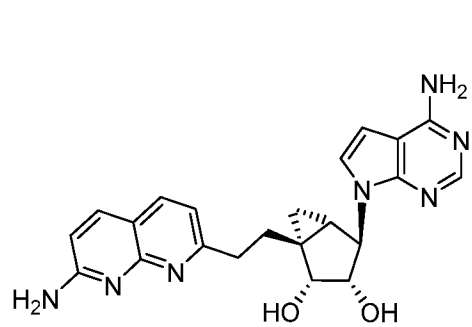
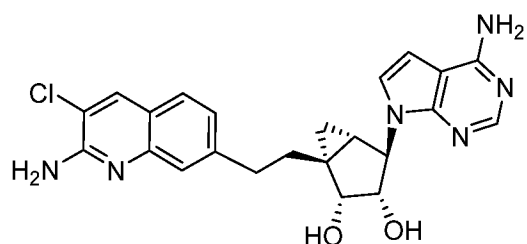
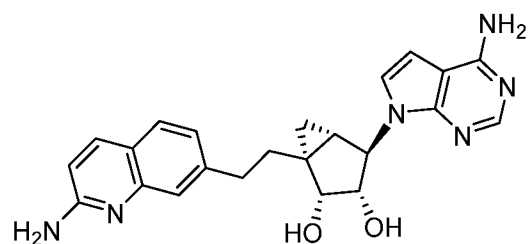
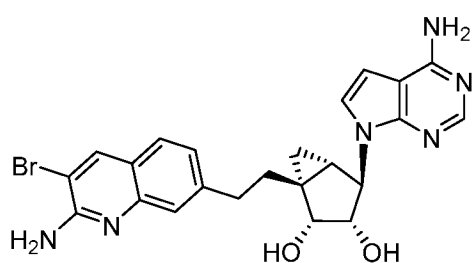
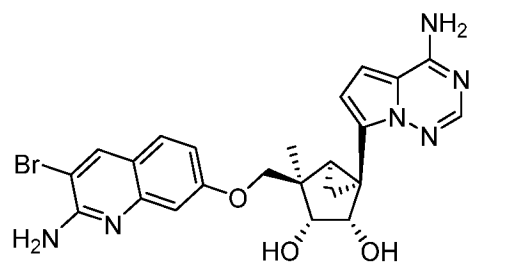
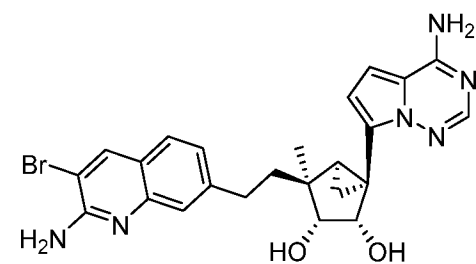
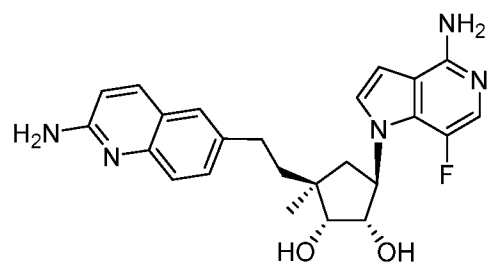
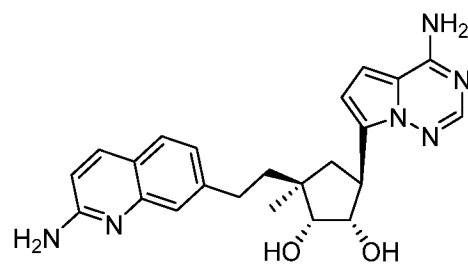
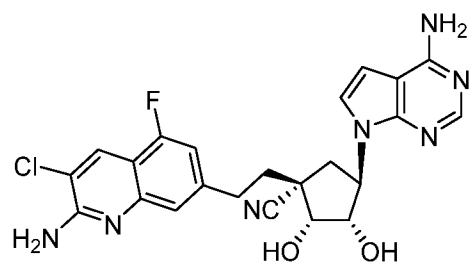
159. Соединение по пп. 148–157, в котором R^{F1} представляет собой хиолинил, имидазо[1,2-а]пиридинил, хиазолин, хиазолин-4-он, хиноксалин, изохиолин, циннолин, нафтиридин, бензимидазол или бензотиазол.

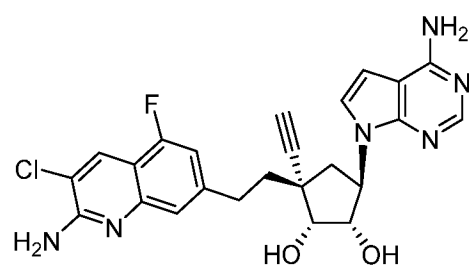
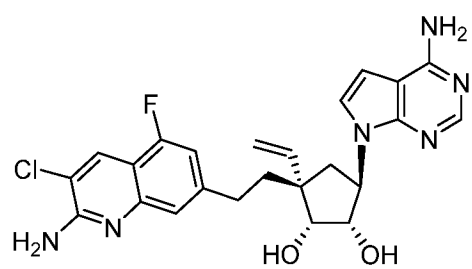
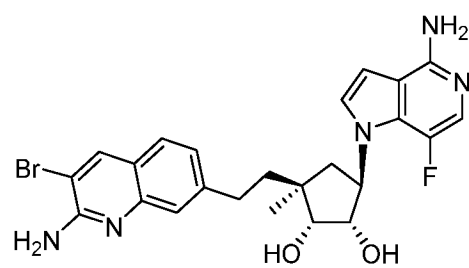
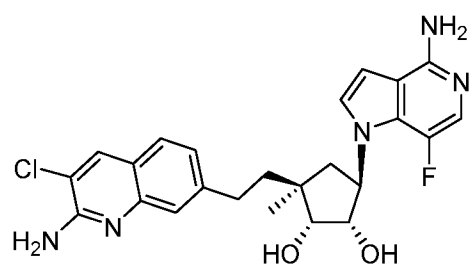
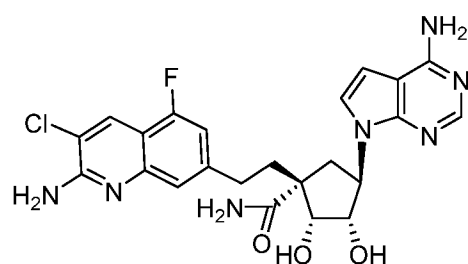
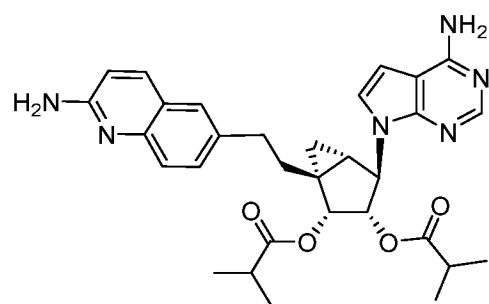
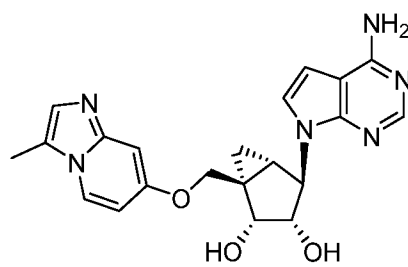
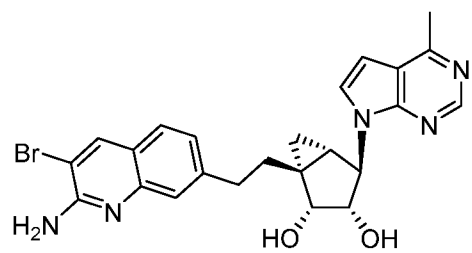
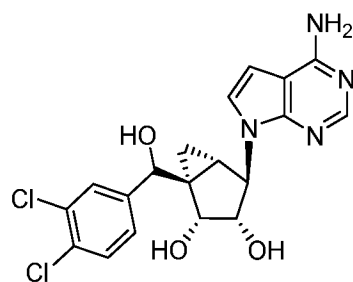
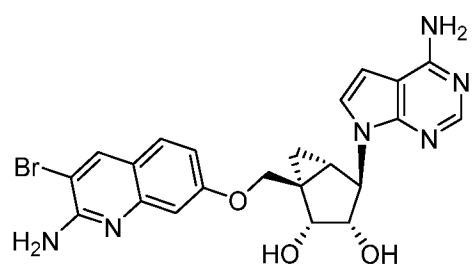
160. Соединение по пп. 148–159, в котором R^{F1} замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, незамещенного C_{1-4} алкила, незамещенного C_{1-4} галогеналкила, незамещенного моноциклического C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного С-карбоксии, необязательно замещенного N-амидо, амино, монозамещенного амина, дизамещенного амина, $-NH-C(=O)-$ незамещенного C_{1-8} алкила, $-NH-C(=O)-O-$ незамещенного C_{1-8} алкила, $-NH-C(=O)-$ незамещенного C_{3-6} циклоалкила и $-NH-C(=O)-O-$ незамещенного C_{3-6} циклоалкила.

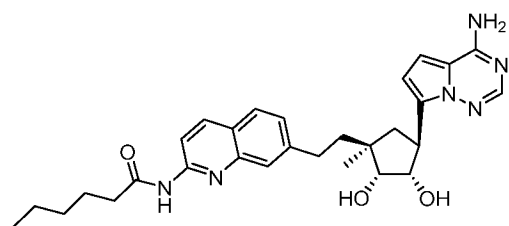
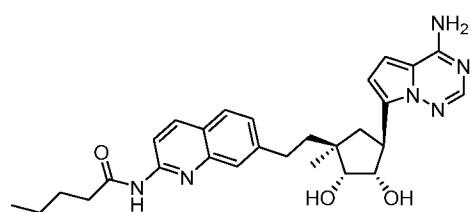
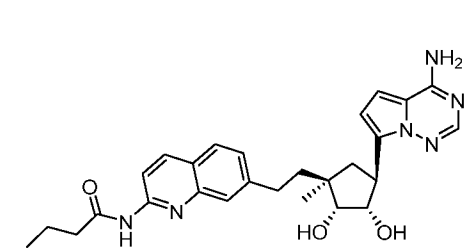
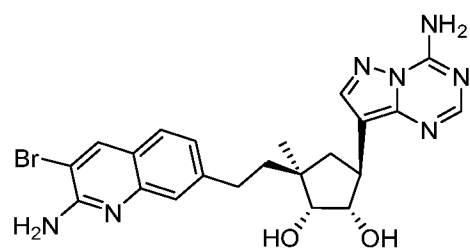
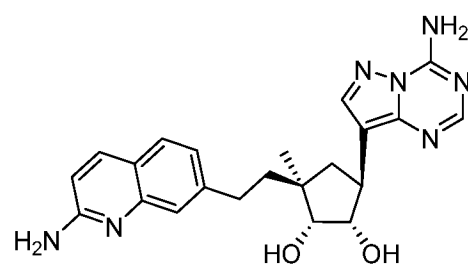
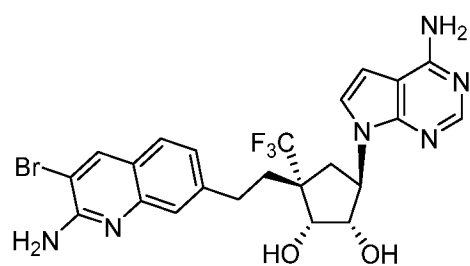
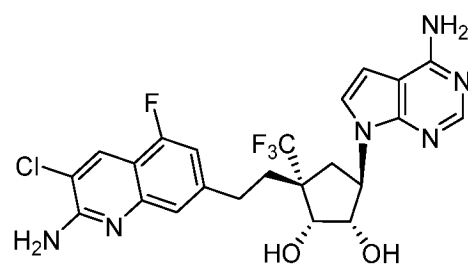
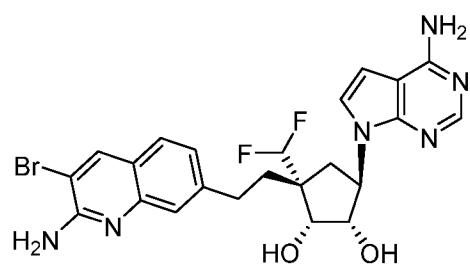
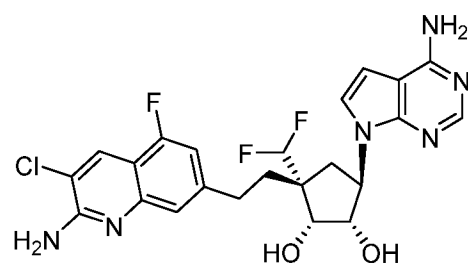
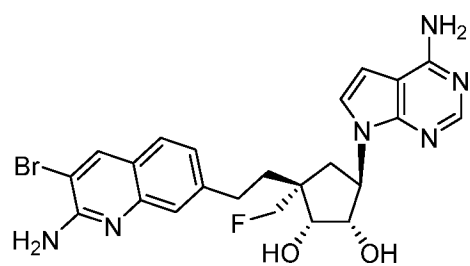
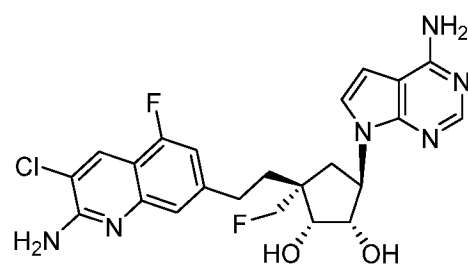
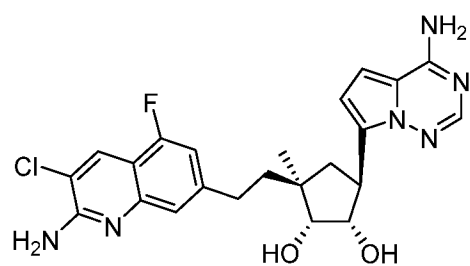
161. Соединение по п. 1, которое выбрано из группы, состоящей из:

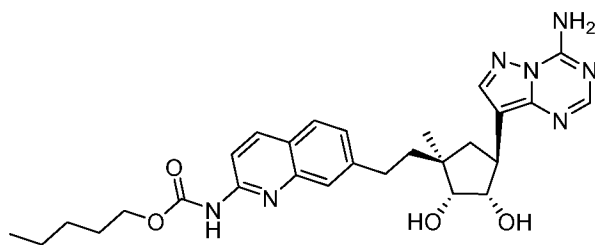
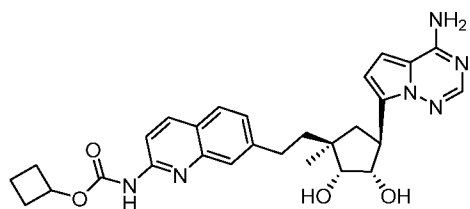
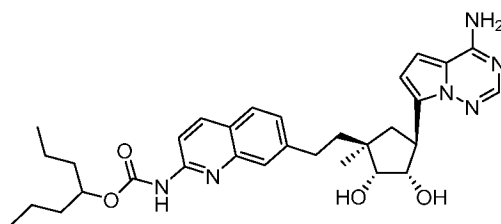
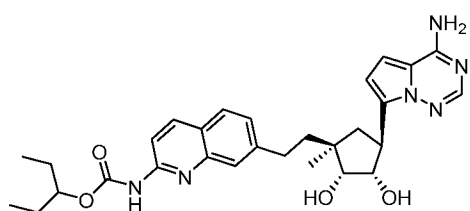
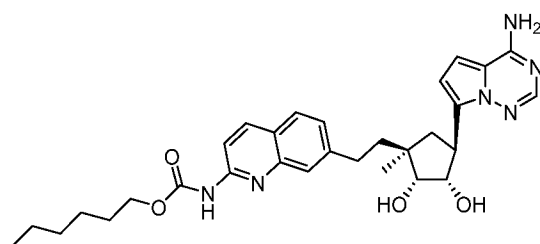
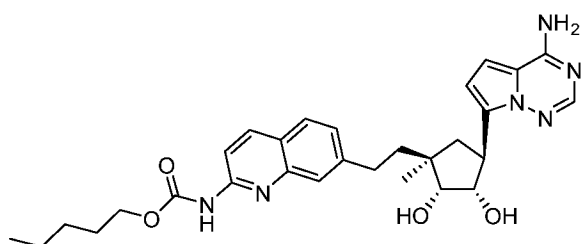
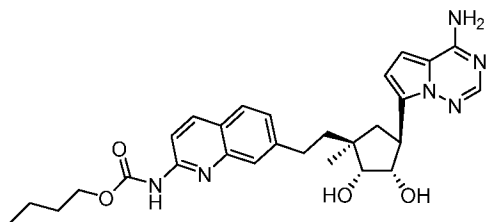
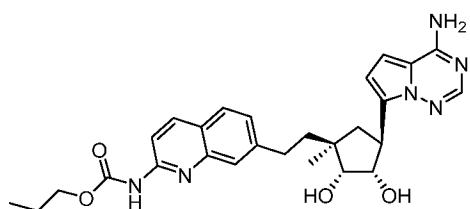
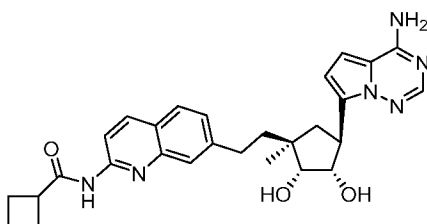
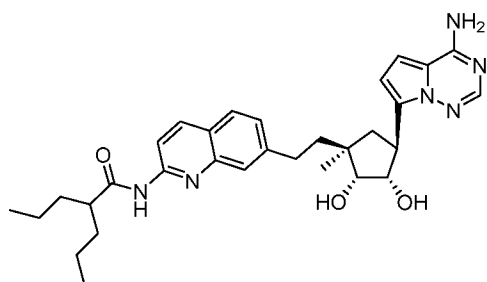
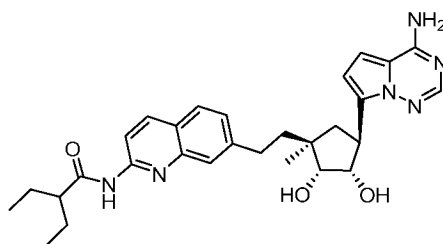
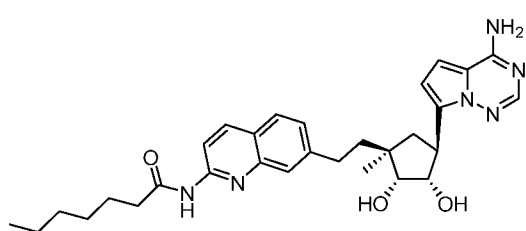


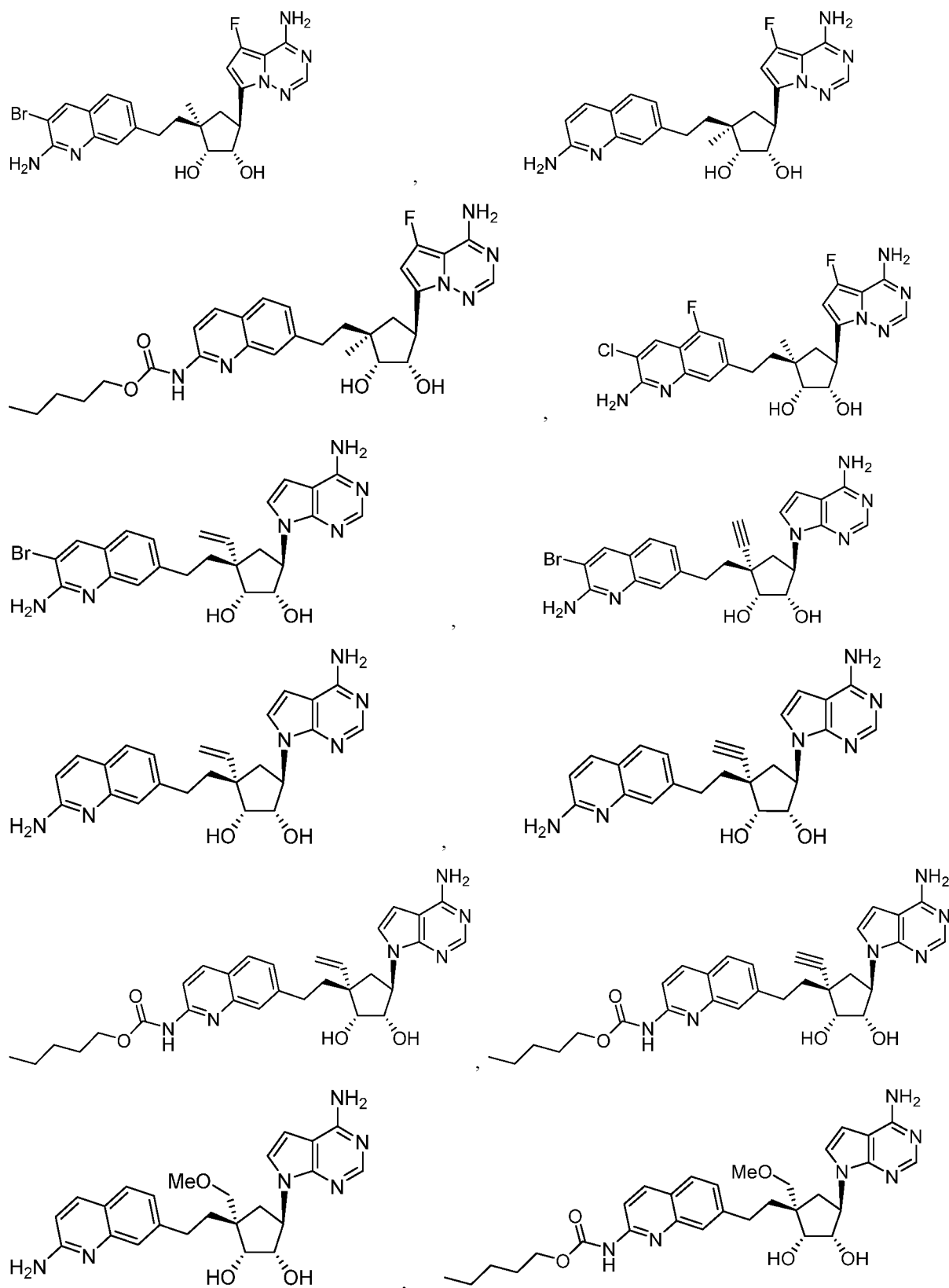


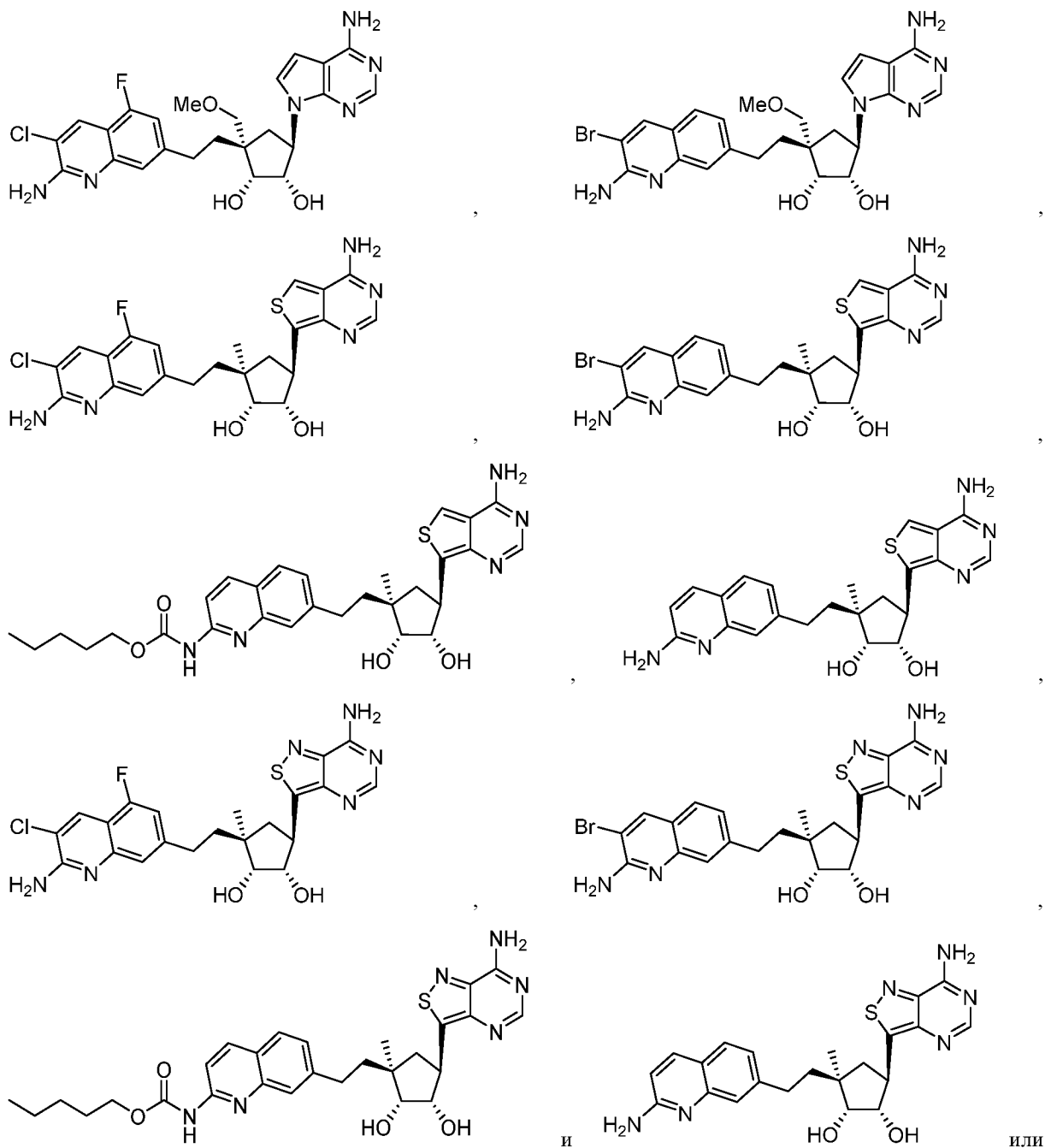






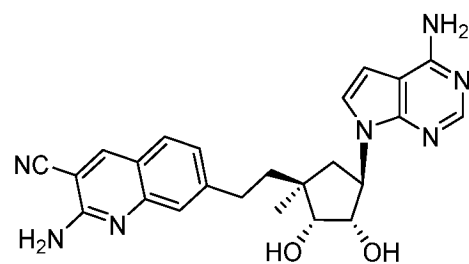
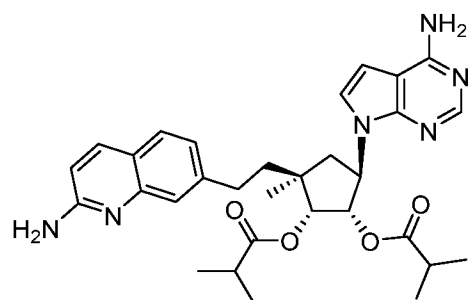
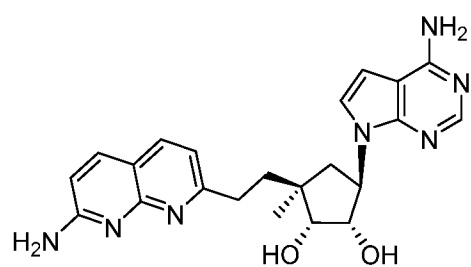
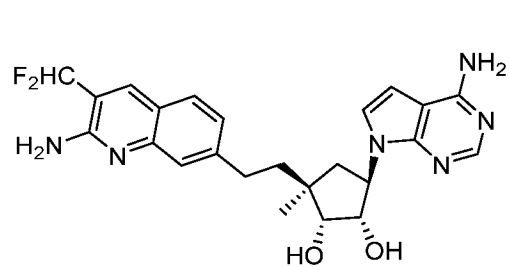
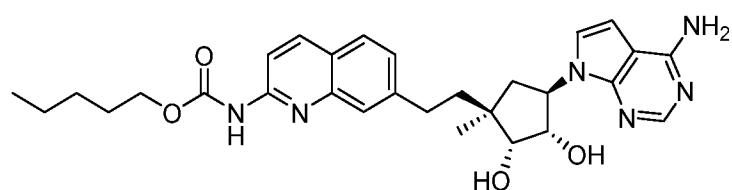
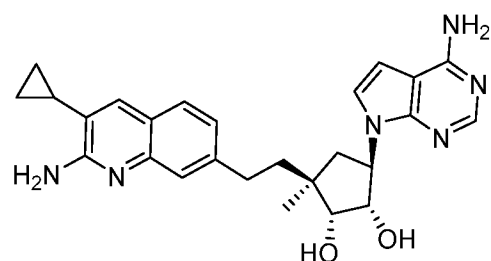
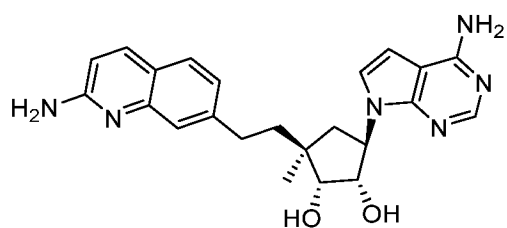
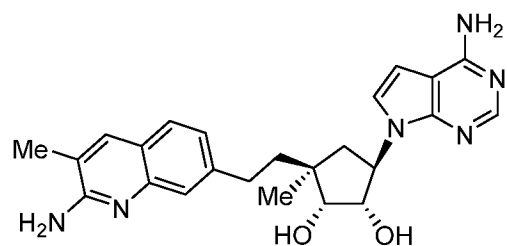
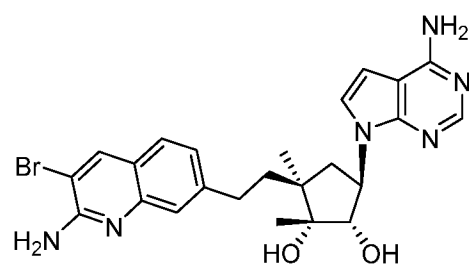
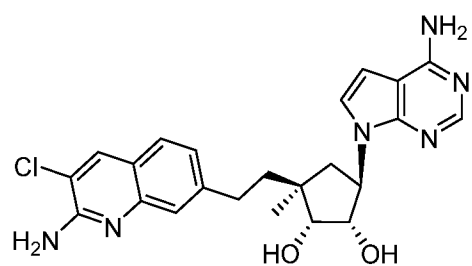


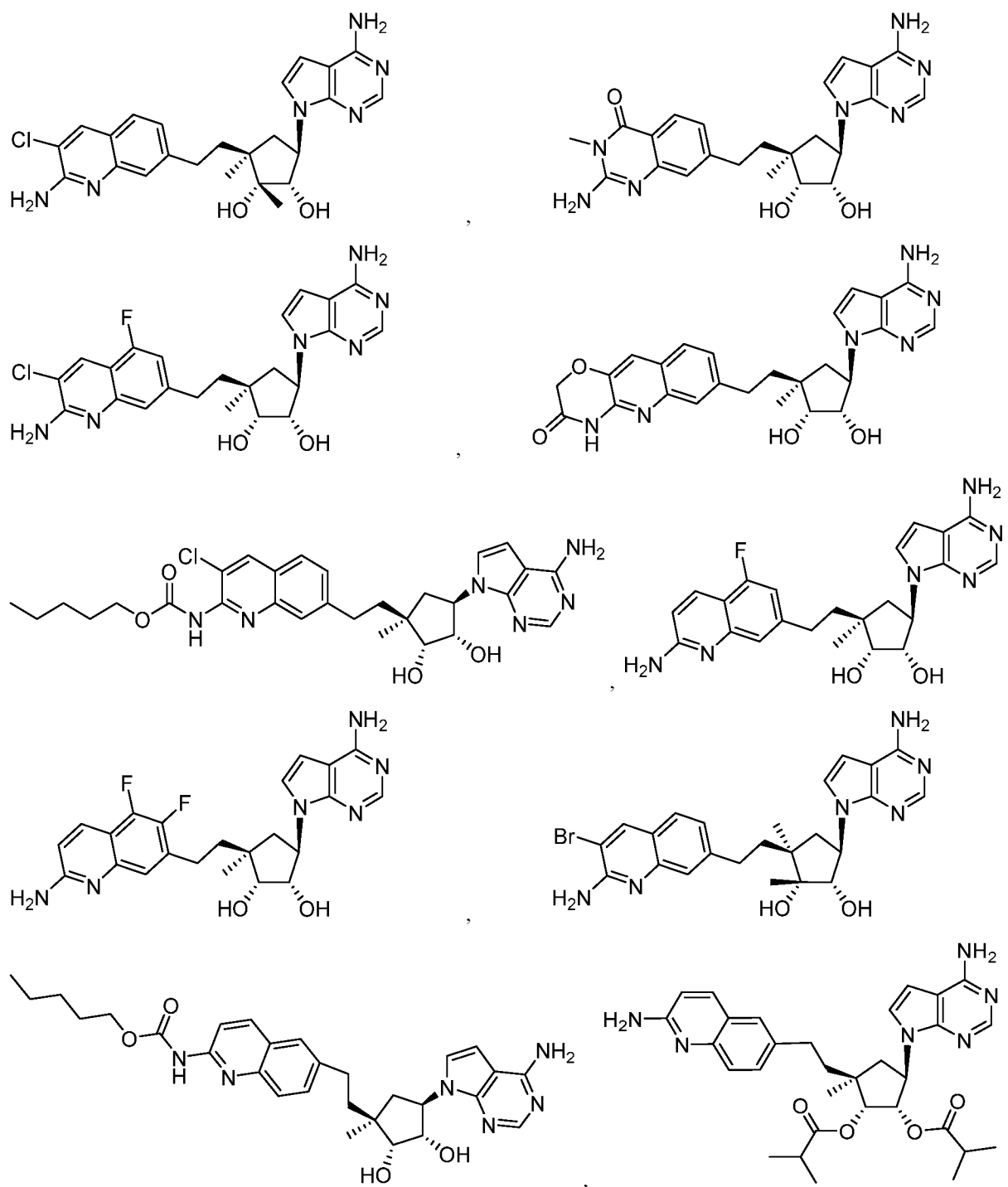


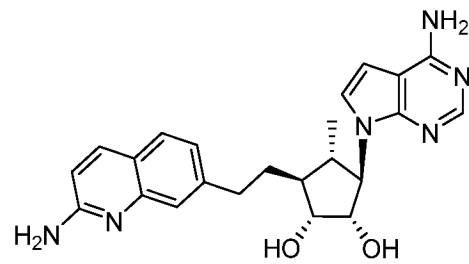
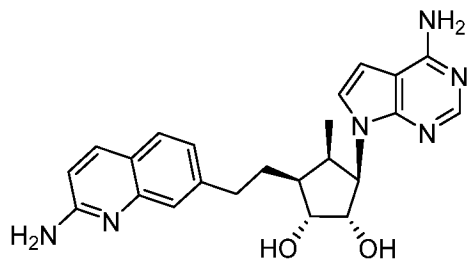
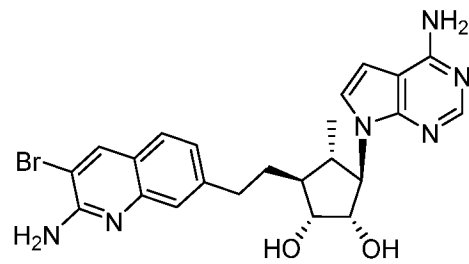
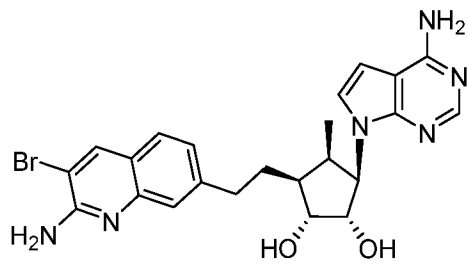
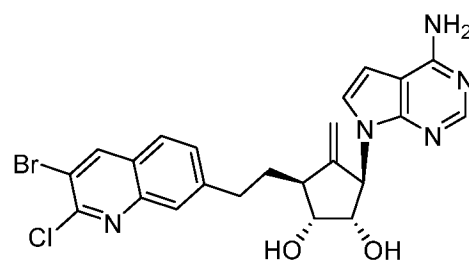
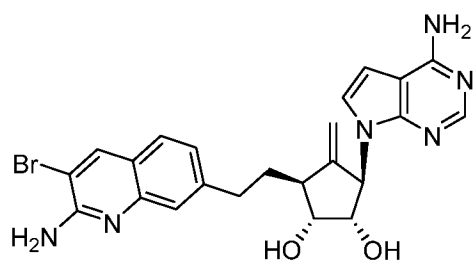
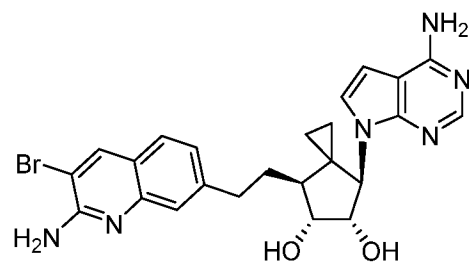
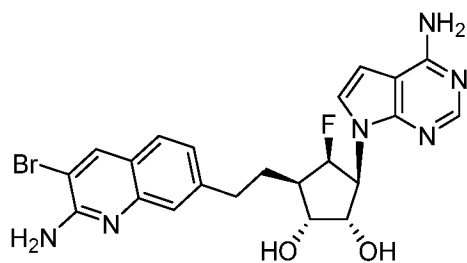
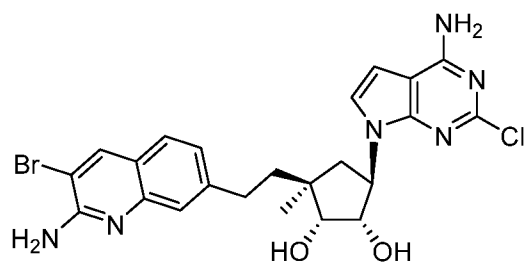
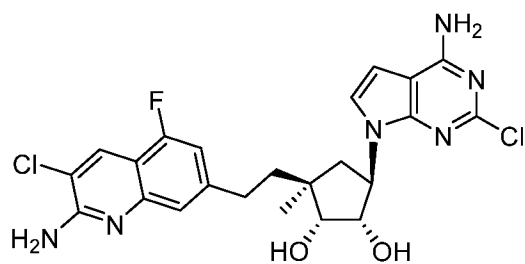
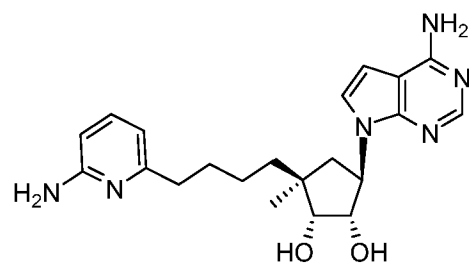
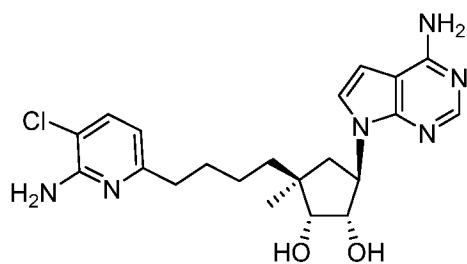


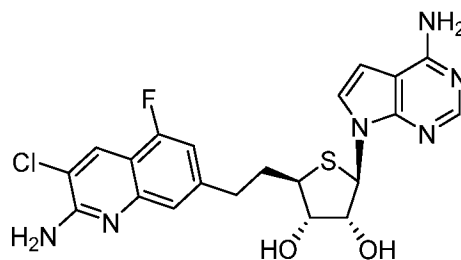
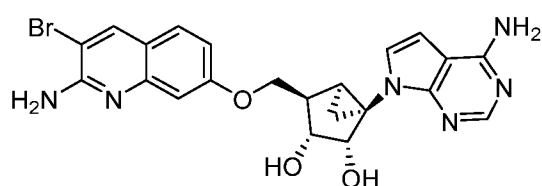
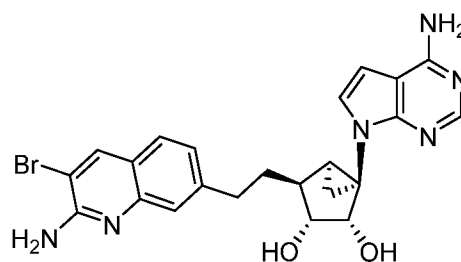
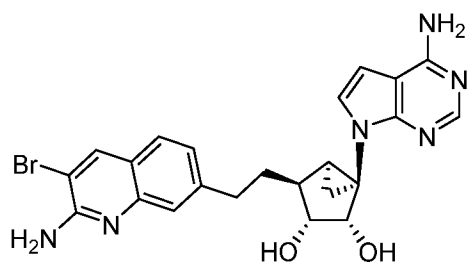
фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанного.

162. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

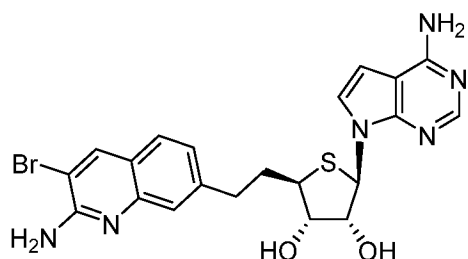








и



или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанного.

163. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп. 1–162 или его фармацевтически приемлемой соли и эксципиент.

164. Соединение по любому из пп. 1–162 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака.

165. Соединение по любому из пп. 1–162 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в ингибировании репликации раковой клетки.

166. Соединение по любому из пп. 1–162 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в модуляции PRMT5.

167. Соединение по любому из пп. 1–162 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в ингибировании PRMT5.

168. Соединение по любому из пп. 164–167, причем применение дополнительно включает применение дополнительного агента, выбранного из группы, состоящей из ингибитора киназы, ингибитора/модулятора контрольной точки и антитела к VEGF.

169. Соединение по п. 168, в котором дополнительный агент выбран из группы, состоящей из сорафениба, ленватиниба, апатиниба, ингибитора PD1, антитела к PD1, антитела к PDL1, ингибитора анти-PDL1, антитела к CTLA4, ниволумаба, пембролизумаба, тремелиумаба, ипилимумаба и бевацизумаба.

170. Применение соединения по любому из пп. 1–162 или его фармацевтически приемлемой соли при получении лекарственного средства для лечения рака.

171. Применение соединения по любому из пп. 1–162 или его фармацевтически приемлемой соли при получении лекарственного средства для ингибирования репликации раковой клетки.

172. Применение соединения по любому из пп. 1–162 или его фармацевтически приемлемой соли при получении лекарственного средства для модуляции PRMT5.

173. Применение соединения по любому из пп. 1–162 или его фармацевтически приемлемой соли при получении лекарственного средства для ингибирования PRMT5.

174. Применение по любому из пп. 170–173, дополнительно включающее применение дополнительного агента, выбранного из группы, состоящей из ингибитора киназы, ингибитора/модулятора контрольной точки и антитела к VEGF.

175. Применение по п. 174, в котором дополнительный агент выбран из группы, состоящей из сорафениба, ленватиниба, апатиниба, ингибитора PD1, антитела к PD1, антитела к PDL1, ингибитора анти-PDL1, антитела к CTLA4, ниволумаба, пембролизумаба, тремелиумаба, ипилимумаба и бевацизумаба.

176. Способ лечения рака, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1–162 или его фармацевтически приемлемой соли.

177. Способ ингибирования репликации раковой клетки, включающий приведение раковой клетки в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1–162 или его фармацевтически приемлемой соли.

178. Способ модуляции PRMT5, включающий приведение фермента PRMT5 в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1–162 или его фармацевтически приемлемой соли.

179. Способ ингибирования PRMT5, включающий приведение фермента PRMT5 в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1–162 или его фармацевтически приемлемой соли.

180. Способ по любому из пп. 176–179, дополнительно включающий применение дополнительного агента, выбранного из группы, состоящей из ингибитора киназы, ингибитора/модулятора контрольной точки и антитела к VEGF.

181. Способ по п. 180, в котором дополнительный агент выбран из группы, состоящей из сорафениба, ленватиниба, апатиниба, ингибитора PD1, антитела к PD1, антитела к PDL1, ингибитора анти-PDL1, антитела к CTLA4, ниволумаба, пембролизумаба, тремелиумаба, ипилимумаба и бевацизумаба.