

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 041973

(13) B9

(12) **ИСПРАВЛЕННОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К
ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(15) Информация об исправлении
Версия исправления: 1 (W1 B1)
исправления в формуле: п.11

(48) Дата публикации исправления
2023.02.02, Бюллетень №2'2023

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.12.21

(21) Номер заявки
202091424

(22) Дата подачи заявки
2018.12.13

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)

(54) **ЗАМЕЩЕННЫЕ БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В
КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ PRMT5**

(31) 201721044886; 201821024634;
201821040029
(32) 2017.12.13; 2018.07.02; 2018.10.23
(33) IN
(43) 2020.09.03
(86) PCT/IB2018/060015
(87) WO 2019/116302 2019.06.20
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЛЮПИН ЛИМИТЕД (IN)

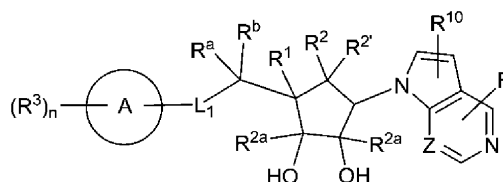
Лагад Дипак Райчханд, Павар
Четан Санджай, Трямбаке Махадео
Бхаскар, Кулкарни Чхайтаня
Прабхакар, Хаджаре Анил Каширам,
Горе Баласахед Арджун, Кулкарни
Санджеев Анант, Синдхедкар
Милинд Даттатрая, Палле Венката П.,
Камбодж Раджендер Кумар (IN)

(72) Изобретатель:
Найр Пратхап Среедхаран, Гуде
Ганеш Бхаусахед, Сетхи Сачхин,

(74) Представитель:
Носырева Е.Л. (RU)

(56) WO-A1-2017032840
WO-A1-2014100695

(57) Настоящее изобретение относится к замещенным бициклическим гетероциклическим соединениям формулы (I),



(I)

к их фармацевтически приемлемым солям и фармацевтическим композициям, предназначенным для лечения заболеваний, нарушений или состояний, ассоциированных со сверхэкспрессией фермента PRMT5. Настоящее изобретение также относится к способам лечения заболеваний, нарушений или состояний, ассоциированных со сверхэкспрессией фермента PRMT5.

B9

041973

041973

B9

Область техники изобретения

Настоящее изобретение относится к замещенным бициклическим гетероциклическим соединениям формулы (I), к их фармацевтически приемлемым солям и фармацевтическим композициям, предназначенным для лечения заболеваний, нарушений или состояний, ассоциированных со сверхэкспрессией фермента PRMT5. Настоящее изобретение также относится к способам лечения заболеваний, нарушений или состояний, ассоциированных со сверхэкспрессией фермента PRMT5.

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Данная заявка испрашивает приоритет предварительных заявок на патент Индии № IN 201721044886, поданной 13 декабря 2017 г., IN 201821040029, поданной 23 октября 2018 г., и IN 201821024634, поданной 02 июля 2018 г., раскрытия которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей.

Предпосылки к созданию изобретения

Метилирование белков является типичной посттрансляционной модификацией, которая влияет на активность белка и его взаимодействие с другими биологическими молекулами. N-метилирование, как правило, происходит по атомам азота остатков аргинина, лизина и гистидина, и существуют разные семейства ферментов, которые катализируют реакцию метилирования, каждый из которых является специфичным для аминокислотного остатка, который будет подвергаться метилированию.

Семейство из 9 ферментов, называемое белками аргинин-N-метил-трансферазами (PRMT), является ответственным за метилирование гуанидиниевой группы аргинина. Гуанидиниевая группа аргинина содержит 2 концевых атома азота, которые подвергаются монометилированию или диметилированию. В зависимости от типа диметилирования ферменты дополнительно классифицируются как I типа или II типа.

PRMT I типа катализируют монометилирование или асимметричное диметилирование, при этом ферменты II типа катализируют симметричное диметилирование. Некоторыми из субстратов, которые подвергаются метилированию, являются гистоны, Sm-рибонуклеопротеины, MRE11 и p53-связывающий белок 1.

Метилирование аргининовых боковых цепей играет важную роль в различных клеточных функциях, которые включают активацию транскрипции, а также подавление транскрипции, трансляцию мРНК, сплайсинг pre-mRNA, транспорт белка и передачу сигнала. Оно также происходит в многочисленных субстратах. Следовательно, ферментативная активность PRMT влияет на клеточные процессы, такие как клеточная пролиферация, репарация поврежденной ДНК, а также клеточный цикл и гибель клеток. Было показано, что опосредованное ферментом PRMT гиперметилирование приводит к некоторым болезненным состояниям, таким как рак (Nature Reviews Cancer 2013, 13, p37; Cellular and Molecular Life Sciences 2015, 72, p2041; Trends in Biochemical Sciences 2011, 36, p633).

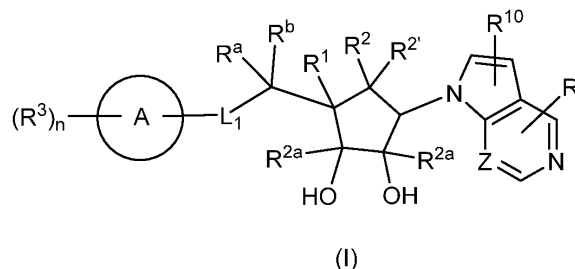
В настоящее время наиболее изученным ферментом II типа является PRMT5, который является консервативным среди эукариотических организмов. Сверхэкспрессия PRMT5 связана с канцерогенезом и пониженной выживаемостью пациентов при нескольких видах злокачественных опухолей человека (Cell Mol Life Sci., 2015, 72, p2041). PRMT5 непосредственно взаимодействует с белками, зачастую регулируемые или мутировавшими при видах рака, а следовательно, представляет собой предполагаемый онкоген (Mol Cell Biol, 2008, 28, p6262). Опосредованное PRMT5 подавление транскрипции генов-супрессоров опухоли, таких как p53, RB-1, ST7, или положительная регуляция циклина D1, CDK4, CDK6, eLF4E, MTF, FGFR3 ассоциированы с онкогенезом как в солидных опухолях, так и при гемобластозах. PRMT5 расположен в ядре, а также в цитоплазме, и его сверхэкспрессия была связана с широким диапазоном видов рака, включая без ограничения мультиформную глиобластому (Oncogene, 2017, 36, p263), рак предстательной железы (Oncogene, 2017, 36, p1223) и рак поджелудочной железы (Science, 2016, 351, p1214), лимфому из клеток мантийной зоны (Nature Chemical Biology, 2015, 11, p432), неходжкинские лимфомы и диффузную В-крупноклеточную лимфому (Journal of Biological Chemistry, 2013, 288, p35534), острый миелоидный лейкоз (Leukemia, 2018, 32, p499), острый лимфобластный лейкоз (AACR; Cancer Research 2017; 77 (13 Suppl):Abstract nr 1128), множественную миелому (Leukemia, 2018, 32, p996), немелкоклеточный рак легкого (The Biochemical Journal, 2012, 446, p235), мелкоклеточный рак легкого (AACR; Cancer Research 2017; 77(13 Suppl):Abstract nr DDT02-04), рак молочной железы (Cell Reports, 2017, 21, p3498), трижды негативный рак молочной железы (AACR; Cancer Res 2015; 75(15 Suppl): Abstract nr 4786), рак желудка (International Journal of Oncology, 2016, 49, p1195), колоректальный рак (Oncotarget, 2015, 6, p22799), рак яичника (J Histochem Cytochem 2013, 61, p206), рак мочевого пузыря (Clinical Cancer Research, 2018, CCR-18-1270), гепатоцеллюлярный рак (Oncology Reports, 2018, 40, p536), меланому (PLoS One, 2013, 8, e74710; J Clin Invest. 2018, 128, p517), саркому (Oncology Letters, 2018, 16, p2161), орофарингеальную плоскоклеточную карциному (Oncotarget, 2017, 8, p14847), хронический миелогенный лейкоз (J Clin Invest, 2016, 126, p3961), эпидермальную плоскоклеточную карциному (Carcinogenesis, 2017, 38, p827), назофарингеальную карциному (Oncology Reports, 2016, 35, p1703), нейробластому (Molecular Oncology, 2015, 9, p617), карциному эндометрия (Gynecol Oncol., 2016, 140, p145), рак шейки матки (Pharmazie, 2018, 73, p269). Такие результаты обуславливали дополнительные исследования, которые показывали, что ингибирование PRMT5 снижает клеточную пролиферацию (Molecular

and Cellular Biology 2008, 28, p6262, The Journal of Biological Chemistry 2013, 288, p35534).

Ингибиторы аргинин-метилтрансфераз впервые были раскрыты в 2004 г. у Cheng et al., в Journal of Biological Chemistry - Vol. 279 (23), p.23892. С тех пор были раскрыты различные другие соединения и вещества, характеризующиеся более высокой селективностью в отношении аргинин-метилтрансфераз либо I типа, либо II типа. Другими публикациями, в которых раскрыты малые молекулы в качестве ингибиторов в отношении PRMT5, являются: WO 2011077133, WO 2011079236, WO 2014100695, WO 2014100716, WO 2014100719, WO 2014100730, WO 2014100734, WO 2014128465, WO 2014145214, WO 2015200677, WO 2015200680, WO 2015198229, WO 2016022605, WO 2016034671, WO 2016034673, WO 2016034675, WO 2016038550, WO 2016135582, WO 2016145150, WO 2016178870, WO 2017032840 и ACS Medicinal Chemistry Letters 2015, 6, p408.

Краткое описание изобретения

В соответствии с одним аспектом в настоящем изобретении предусмотрено соединение общей формулы (I), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль,

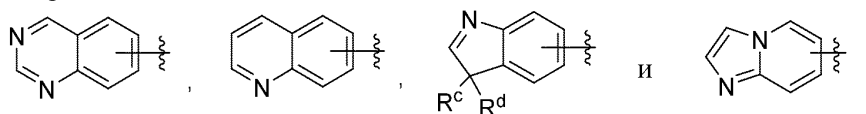


где L_1 выбран из $-CR^aR^b-$, $-NR^a-$, S и O;

Z=CH или N;

R^a и R^b независимо выбраны в каждом случае из водорода, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

кольцо A выбрано из:



R^c и R^d выбраны из замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила или вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкильное кольцо;

R выбран из $-NR^4R^5$, водорода, галогена, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, замещенного или незамещенного C_5 - C_6 гетероарила, имеющего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, и C_3 - C_6 циклоалкила;

R^1 и R^2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют связь с образованием $-C=C-$; или R^1 и R^2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропановое кольцо;

$R^{2'}$ и R^{2a} , которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбраны из водорода и замещенного или незамещенного C_1 - C_4 алкила;

R^3 независимо выбран в каждом случае из галогена, циано, нитро, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила, $-OR^6$, $-NR^7R^8$, C_3 - C_6 циклоалкила, $-C(O)OH$, $-C(O)O-C_1$ - C_6 алкила, $-C(O)R^9$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NR^7C(O)R^9$, замещенного или незамещенного C_5 - C_{10} арила, где в случае замещения заместитель представляет собой галоген, замещенного или незамещенного C_5 - C_{10} гетероарила, имеющего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, и замещенного или незамещенного C_5 - C_{10} гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R^4 и R^5 независимо выбраны из водорода, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

R^6 выбран из водорода, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

R^7 и R^8 независимо выбраны из водорода, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

R^9 выбран из замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила; R^{10} выбран из водорода, галогена и замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила; "n" представляет собой целое число, находящееся в диапазоне от 0 до 4 включительно;

если алкильная группа является замещенной, то она замещена 1-4 заместителями, независимо выбранными из оксо ($=O$), галогена, циано, C_3 - C_6 циклоалкила, C_5 - C_{10} арила, C_5 - C_{10} гетероарила, имеющего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, C_5 - C_{10} гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, $-OR^{7a}$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(C_1$ - C_4 алкил), $-NR^{8a}R^{8b}$, $-NR^{8a}C(=O)R^{9a}$ и $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$;

если гетероарильная группа является замещенной, то она замещена 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, нитро, циано, C_1 - C_6 алкила, галоген C_1 - C_6 алкила, пергалоген C_1 - C_6 алкила,

C₃-C₆циклоалкила, C₅-C₁₀гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, C₅-C₁₀арила, C₅-C₁₀гетероарила, имеющего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, -OR^{7a}, -NR^{8a}R^{8b}, -NR^{7a}C(=O)R^{9a}, -C(=O)R^{9a}, -C(=O)NR^{8a}R^{8b}, -SO₂-C₁-C₆алкила, -C(=O)OH и -C(=O)O-C₁-C₆алкила;

если гетероциклическая группа является замещенной, то она замещена либо по атому углерода в кольце, либо по гетероатому в кольце, и если она замещена по атому углерода в кольце, то она замещена 1-4 заместителями, независимо выбранными из оксо (=O), галогена, циано, C₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила, пергалогенC₁-C₆алкила, -OR^{7a}, -C(=O)NR^{8a}R^{8b}, -C(=O)OH, -C(=O)O-C₁-C₆алкила, -N(H)C(=O)(C₁-C₄алкил), -N(H)R^{8a} и -N(C₁-C₄алкил)₂; и если гетероциклическая группа замещена по атому азота в кольце, то она замещена заместителями, независимо выбранными из C₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила, C₅-C₁₀арила, C₅-C₁₀гетероарила, имеющего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, -SO₂(C₁-C₄алкил), -C(=O)R^{9a} и -C(=O)O(C₁-C₄алкил); если гетероциклическая группа замещена по атому серы в кольце, то она замещена 1 или 2 оксогруппами (=O);

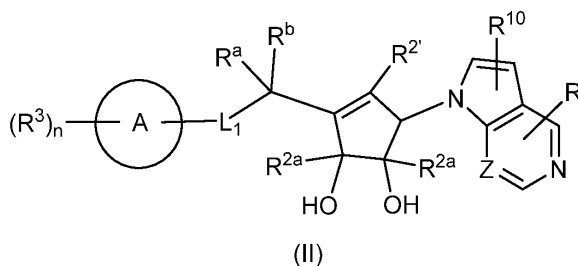
R^{7a} выбран из водорода, C₁-C₆алкила, пергалогенC₁-C₆алкила и C₃-C₆циклоалкила;

каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из водорода, C₁-C₆алкила и C₃-C₆циклоалкила; и

R^{9a} выбран из C₁-C₆алкила и C₃-C₆циклоалкила.

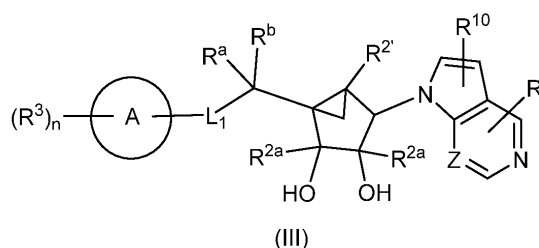
Подробности одного или более вариантов осуществления настоящего изобретения, изложенные ниже, представлены исключительно для иллюстрации и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения. Другие признаки, цели и преимущества настоящего изобретения будут понятны из описания и формулы изобретения.

В соответствии с одним вариантом осуществления в настоящем изобретении предусмотрены соединения, характеризующиеся структурой формулы (II), их стереоизомеры или их фармацевтически приемлемые соли,



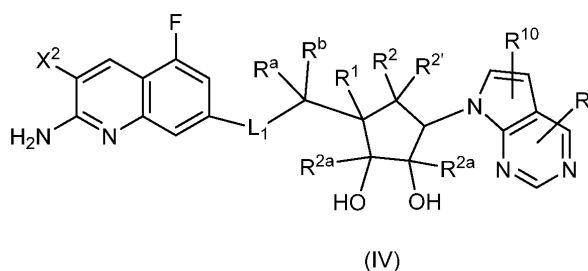
где кольцо A, L₁, Z, R^a, R^b, R², R, R^{2a}, R³, R¹⁰ и "n" определены в данном документе выше.

В соответствии с другим вариантом осуществления в настоящем изобретении предусмотрены соединения, характеризующиеся структурой формулы (III), их стереоизомеры или их фармацевтически приемлемые соли,



где кольцо A, L₁, Z, R^a, R^b, R², R, R^{2a}, R³, R¹⁰ и "n" определены в данном документе выше.

В соответствии с одним вариантом осуществления в настоящем изобретении предусмотрены соединения, характеризующиеся структурой формулы (IV), их стереоизомеры или их фармацевтически приемлемые соли,



где X² представляет собой Br или Cl;

L₁, R^a, R^b, R¹, R², R^{2a}, R, R¹⁰ определены в данном документе выше.

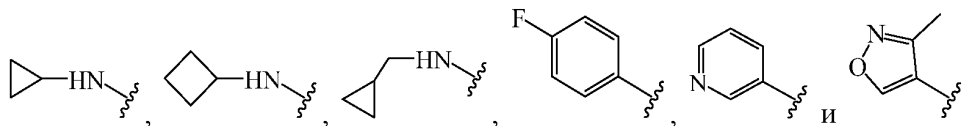
В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения R^c и R^d независимо выбраны из замещенного или незамещенного алкила, или R^c и R^d вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклобутильное кольцо.

В определенном варианте осуществления R^c и R^d независимо выбраны из метила, или R^c и R^d вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклобутильное кольцо.

В любом из вариантов осуществления выше R^a и R^b независимо выбраны из водорода, метила и циклопропила.

В любом из вариантов осуществления выше R^3 выбран из галогена, циано, $-OR^6$, $-NR^7R^8$, замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного арила.

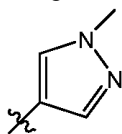
В некоторых вариантах осуществления R^3 независимо выбран из $-F$, Cl , Br , CN , $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-NHCH(CH_3)_2$, $-CH_3$, циклопропила, $-CH(CH_3)_2$, $-CF_2CH_3$, $-OCH_3$,



В любом из вариантов осуществления выше $R^{2'}$ и R^{2a} независимо выбраны из водорода и метила.

В любом из вариантов осуществления выше R выбран из водорода, галогена, $-NR^4R^5$ и замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила и замещенного или незамещенного гетероарила.

В некоторых вариантах осуществления R выбран из водорода, $-NH_2$, метила, хлора, циклопропила и



В любом из вариантов осуществления выше R^4 и R^5 независимо выбраны из водорода.

В любом из вариантов осуществления выше R^6 выбран из замещенного и незамещенного алкила.

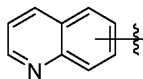
В некоторых вариантах осуществления R^6 выбран из метила.

В любом из вариантов осуществления выше R^7 и R^8 независимо выбраны из водорода, метила, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2$ -циклопропила, циклопропила и циклобутила.

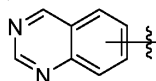
В любом из вариантов осуществления выше R^{10} выбран из водорода, $-F$ и метила. В любом из вариантов осуществления выше n выбран из 1-3.

В соответствии с другим вариантом осуществления предусмотрены соединения, характеризующиеся структурой формулы (I), где L_1 выбран из $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-NH-$, $-N(CH_3)-$, S и O .

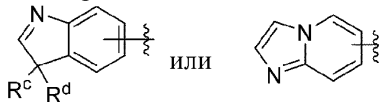
В соответствии с другим вариантом осуществления предусмотрены соединения, характеризующиеся структурой формулы (I), где кольцо A представляет собой



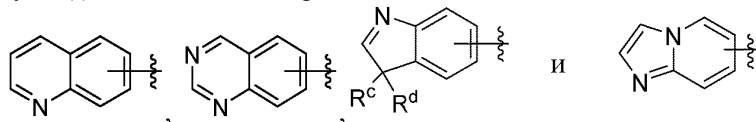
В соответствии с другим вариантом осуществления предусмотрены соединения, характеризующиеся структурой формулы (I), где кольцо A представляет собой



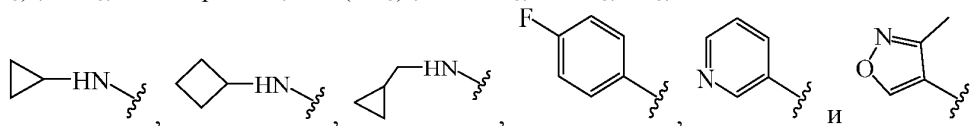
В соответствии с другим вариантом осуществления предусмотрены соединения, характеризующиеся структурой формулы (I), где кольцо A представляет собой



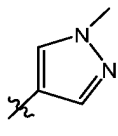
В соответствии с другим вариантом осуществления предусмотрены соединения, характеризующиеся структурой формулы (I), где кольцо A выбрано из:



L_1 выбран из $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-NH-$, $-N(CH_3)-$, S и O ; R^3 выбран из F , Cl , Br , CN , $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-NHCH(CH_3)_2$, $-CH_3$, циклопропила, $-CH(CH_3)_2$, $-CF_2CH_3$, $-OCH_3$, CF_3 ,



R выбран из водорода, $-NH_2$, Cl , $-CH(CH_3)_2$, метила, этила, циклопропила и



R^a и R^b независимо выбраны из водорода, метила и циклопропила; $R^{2'}$ и R^{2a} независимо выбраны из водорода и метила; R^{10} выбран из водорода, -F и метила.

Примеры 1-84, приведенные в данном документе, представляют собой иллюстративные соединения, которые представлены исключительно для иллюстрации и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

Следует понимать, что формула (I) структурно охватывает все таутомеры, стереоизомеры и изотопы при наличии соответствующей возможности, а также фармацевтически приемлемые соли, которые могут быть предполагаемыми исходя из химических структур, в целом описанных в данном документе.

В соответствии с одним вариантом осуществления, предусмотрены соединения формул (I)-(IV), где соединение представлено в форме свободного основания или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены соединения формул (I)-(IV) или их фармацевтически приемлемые соли, предназначенные для лечения заболеваний, нарушений, синдромов или состояний, ассоциированных с ферментом PRMT5.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрены соединения формул (I)-(IV) или их фармацевтически приемлемые соли, предназначенные для лечения заболеваний, нарушений, синдромов или состояний путем ингибирования фермента PRMT5.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены соединения формул (I)-(IV) или их фармацевтически приемлемые соли, предназначенные для применения в качестве лекарственного препарата.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены соединения формул (I)-(IV) или их фармацевтически приемлемые соли, предназначенные для применения в лечении заболеваний, нарушений, синдромов или состояний, ассоциированных с PRMT5.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрены соединения формул (I)-(IV) или их фармацевтически приемлемые соли, предназначенные для применения в лечении заболеваний, нарушений, синдромов или состояний путем ингибирования PRMT5.

В другом аспекте настоящего изобретения представлен способ ингибирования PRMT5, осуществляемый путем применения соединения, выбранного из формул (I)-(IV) или их фармацевтически приемлемых солей.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ лечения заболеваний, нарушений или состояний, ассоциированных с PRMT5, осуществляемый путем применения соединения, выбранного из формул (I)-(IV).

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ лечения заболеваний, нарушений или состояний, выбранных из мультиформной глиобластомы, рака предстательной железы и рака поджелудочной железы, лимфомы из клеток мантийной зоны, неходжкинских лимфом и диффузной В-крупноклеточной лимфомы, острого миелоидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, множественной миеломы, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, рака молочной железы, трижды негативного рака молочной железы, рака желудка, колоректального рака, рака яичника, рака мочевого пузыря, гепатоцеллюлярного рака, меланомы, саркомы, орофарингеальной плоскоклеточной карциномы, хронического миелогенного лейкоза, эпидермальной плоскоклеточной карциномы, назофарингеальной карциномы, нейробластомы, карциномы эндометрия и рака шейки матки, осуществляемый путем применения соединения, выбранного из формул (I)-(IV).

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрено применение соединения, выбранного из формул (I)-(IV), или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения заболеваний, нарушений или состояний, ассоциированных с PRMT5.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, способная ингибировать фермент PRMT5, содержащая по меньшей мере одно соединение формул (I)-(IV) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формул (I)-(IV) или его фармацевтически приемлемой соли, предназначенная для применения в лечении заболеваний, нарушений или состояний, ассоциированных с PRMT5, путем введения субъекту, нуждающемуся в этом.

В другом аспекте настоящего изобретения представлено применение соединений формул (I)-(IV) или их фармацевтически приемлемых солей при заболеваниях, нарушениях, синдромах или состояниях, ассоциированных с ингибированием PRMT5, выбранных из группы, состоящей из мультиформной глиобластомы, рака предстательной железы и рака поджелудочной железы, лимфомы из клеток мантийной зоны, неходжкинских лимфом и диффузной В-крупноклеточной лимфомы, острого миелоидного лейко-

за, острого лимфобластного лейкоза, множественной миеломы, немелкоклеточного рака легкого, мелко-клеточного рака легкого, рака молочной железы, трижды негативного рака молочной железы, рака желудка, колоректального рака, рака яичника, рака мочевого пузыря, гепатоцеллюлярного рака, меланомы, саркомы, орофарингеальной плоскоклеточной карциномы, хронического миелогенного лейкоза, эпидермальной плоскоклеточной карциномы, назофарингеальной карциномы, нейробластомы, карциномы эндометрия и рака шейки матки.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формул (I) - (IV) или их фармацевтически приемлемых солей, предназначенная для лечения заболеваний, нарушений или состояний, ассоциированных с PRMT5, путем введения субъекту, нуждающемуся в этом.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединения, их стереоизомеры или их фармацевтически приемлемые соли представляют собой:

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-бромхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединение 1);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединение 2);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-бромхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединение 3);

(1S,2R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-(((2-аминохинолин-7-ил)тио)метил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединение 4);

(1S,2R,5R)-3-(((2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)тио)метил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединение 5);

(1S,2R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-(((2-аминохинолин-7-ил)(метил)амино)метил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединение 6);

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-амино-3-бромхинолин-7-ил)пропан-2-ил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединения 7a и 7b);

(1S,2R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-(1-((2-(метиламино)хинолин-7-ил)окси)этил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединения 8a и 8b);

(1S,2R,5R)-3-(((2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)окси)метил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-метилциклопент-3-ен-1,2-диол (соединение 9);

(1S,2R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-(2-(2-(метиламино)хинолин-7-ил)этил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединение 10);

(1S,2R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-(2-(3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)этил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединение 11);

(1S,2R,5R)-3-(((2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)окси)метил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-4-метилциклопент-3-ен-1,2-диол (соединение 12);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединение 13);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-метил-1Н-пирроло[3,2-c]пиридин-1-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола гидрохлорид (соединение 14);

- (1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(1H-пирроло[3,2-c]пиримидин-1-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединение 15);
- (1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединение 16);
- (1S,2R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-(((2-аминохинолин-7-ил)амино)метил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединение 17);
- (1S,2R,5R)-3-(((2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)окси)метил)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединение 18);
- (1S,2R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-(((2-(метиламино)хинолин-7-ил)окси)метил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединение 19);
- (1S,2R,5R)-3-(1-((2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)окси)этил)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединение 20a и 20b);
- (1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)этил)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединение 21);
- (1S,2R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-(2-(2-(циклобутиламино)хинолин-7-ил)этил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединение 22);
- (1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединение 23);
- (1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединение 24);
- (1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-6-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединение 25);
- (1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-8-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединение 26);
- (1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3,3-диметил-3H-индол-6-ил)этил)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединение 27);

(1S,2R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-(2-(2'-аминоспиро[циклобутан-1,3'-индол]-6'-ил)этил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединение 28);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3,5-дихлорхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединение 29);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)этил)-5-(2-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединение 30);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединение 31);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединение 32);

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)пропан-2-ил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединения 33a и 33b);

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)пропан-2-ил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединения 34a и 34b);

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)пропан-2-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединения 35a и 35b);

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)пропан-2-ил)-2-метил-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединения 36a и 36b);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-метилциклопент-3-ен-1,2-диол (соединение 37);

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)пропан-2-ил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-метилциклопент-3-ен-1,2-диол (соединение 38);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-2-метил-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединение 39);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-этилциклопент-3-ен-1,2-диол (соединение 40);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-этил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединение 41);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-циклопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединение 42);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-бром-5-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединение 43);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-бром-5-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединение 44);

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-амино-3-бром-5-фторхинолин-7-ил)пропан-2-ил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединения 45a и 45b);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-6-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединение 46);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-5-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединение 47);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол (соединение 48);

(1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1-(2-(2-(метиламино)хинолин-7-ил)этил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол (соединение 49);

(1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1-(2-(2-(изопропиламино)хинолин-7-ил)этил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол (соединение 50);

(1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1-(2-(2-(циклобутиламино)хинолин-7-ил)этил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол (соединение 51);

(1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1-(2-(2-((циклопропилметил)амино)хинолин-7-ил)этил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол (соединение 52);

(1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1-(2-(2-амино-8-фторхинолин-7-ил)этил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол (соединение 53);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-метилхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол (соединение 54);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-изопропилхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол (соединение 55);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-(1,1-дифторэтил)хинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол (соединение 56);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-циклопропилхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол (соединение 57);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-метоксихинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол (соединение 58);

2-амино-7-(2-((1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,3-дигидроксибицикло[3.1.0]гексан-1-ил)этил)хинолин-3-карбонитрил (соединение 59);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-фторхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол (соединение 60);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол (соединение 61);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-хлор-6-фторхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол (соединение 62);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-хлор-8-фторхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол (соединение 63);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-бром-6-фторхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол (соединение 64);

(1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1-(2-(3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)этил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол (соединение 65);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3,3-диметил-3H-индол-6-ил)этил)-4-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол (соединение 66);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-6-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол (соединение 67);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-хлор-6-фторхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-6-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол (соединение 68);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-4-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол (соединение 69);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол (соединение 70);

(1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1-(2-(2'-аминоспиро[циклобутан-1,3'-индол]-6'-ил)этил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол (соединение 71);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-бром-5-фторхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол (соединение 72);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-бромхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол (соединение 73);

(1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1-(2-(2-аминохинолин-7-ил)этил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол (соединение 74);

(1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1-(2-(2-аминохиназолин-7-ил)этил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол (соединение 75);

(1S,2R,3S,4R,5S)-1-((S)-1-(2-амино-3-бромхинолин-7-ил)пропан-2-ил)-4-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол (соединения 76a и 76b);

(1S,2R,3S,4R,5S)-1-((S)-2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)-1-циклопропилэтил)-4-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол (соединения 77a и 77b);

(1S,2R,3S,4R,5S)-1-(1-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)пропан-2-ил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол (соединения 78a и 78b);

(1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1-(2-(2-аминохинолин-7-ил)пропил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол (соединения 79a и 79b);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(((2-амино-3-бромхинолин-7-ил)окси)метил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол (соединение 80);

(1S,2R,3S,4R,5S)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1-(((2-аминохинолин-7-ил)тио)метил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол (соединение 81);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-(4-фторфенил)хинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол (соединение 82);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-(пиридин-3-ил)хинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол (соединение 83) и

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-(3-метилизоксазол-4-ил)хинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол (соединение 84).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединения, их стереоизомеры или их фармацевтически приемлемые соли выбраны из:

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-бромхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола (соединение 1);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола (соединение 2);

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-амино-3-бромхинолин-7-ил)пропан-2-ил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола (соединения 7a и 7b);

(1S,2R,5R)-3-(((2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)окси)метил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-метилциклопент-3-ен-1,2-диола (соединение 9);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола (соединение 13);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-метил-1Н-пирроло[3,2-c]пиридин-1-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола гидрохлорида (соединение 14);

(1S,2R,5R)-3-(((2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)окси)метил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола (соединение 18);

(1S,2R,5R)-3-(1-((2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)окси)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола (соединение 20a и 20b);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)этил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола (соединение 21);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола (соединение 23);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола (соединение 24);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-6-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола (соединение 25);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-8-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола (соединение 26);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3,5-дихлорхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола (соединение 29);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола (соединение 31);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола (соединение 32);

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)пропан-2-ил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола (соединения 33a и 33b);

- (1S,2R,5R)-3-(1-(2-амино-3-хлорхиолин-7-ил)пропан-2-ил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола (соединения 34a и 34b);
- (1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхиолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-метилциклопент-3-ен-1,2-диола (соединение 37);
- (1S,2R,5R)-3-(1-(2-амино-3-хлор-5-фторхиолин-7-ил)пропан-2-ил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-метилциклопент-3-ен-1,2-диола (соединение 38);
- (1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхиолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-этилциклопент-3-ен-1,2-диола (соединение 40);
- (1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхиолин-7-ил)этил)-5-(4-этил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола (соединение 41);
- (1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхиолин-7-ил)этил)-5-(4-циклопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола (соединение 42);
- (1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-бром-5-фторхиолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола (соединение 43);
- (1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-бром-5-фторхиолин-7-ил)этил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола (соединение 44);
- (1S,2R,5R)-3-(1-(2-амино-3-бром-5-фторхиолин-7-ил)пропан-2-ил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола (соединения 45a и 45b);
- (1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-6-фторхиолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола (соединение 46);
- (1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-5-фторхиолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола (соединение 47);
- (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхиолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диола (соединение 48);
- (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-метилхиолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диола (соединение 54);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диола (соединение 61);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-хлор-6-фторхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диола (соединение 62);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-бром-6-фторхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диола (соединение 64);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-бром-5-фторхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диола (соединение 72) и

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-бромхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диола (соединение 73).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединения, их стереоизомеры или их фармацевтически приемлемые соли выбраны из:

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола (соединение 13);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола (соединение 24);

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)пропан-2-ил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола (соединения 33a и 33b);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-метилциклопент-3-ен-1,2-диола (соединение 37);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диола (соединение 48);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-хлор-6-фторхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диола (соединение 62);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-бромхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диола (соединение 73);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-бромхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола (соединение 1);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-6-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола (соединение 25);

(1S,2R,5R)-3-(((2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)окси)метил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола (соединение 18);

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)пропан-2-ил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола (соединения 34a и 34b);

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)пропан-2-ил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-метилциклопент-3-ен-1,2-диола (соединение 38);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диола (соединение 61);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-бром-5-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола (соединение 43);

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-амино-3-бром-5-фторхинолин-7-ил)пропан-2-ил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола (соединение 45a);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-бром-5-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола (соединение 44);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-бром-5-фторхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диола (соединение 72) и

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-бром-6-фторхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диола (соединение 64).

Подробное описание изобретения

Определения и сокращения.

Если не указано иное, то следующие термины, используемые в описании и формуле изобретения, имеют нижеприведенные значения.

В целях объяснения описания будут использоваться следующие определения, и, если это уместно, термины, используемые в форме единственного числа, также будут включать форму множественного числа, и наоборот.

Термины "галоген" и "галогено" означает фтор, хлор, бром или йод.

Термин "алкил" означает углеводородный радикал, полученный из алкана, который содержит исключительно атомы углерода и водорода в главной цепи, не предусматривает какой-либо ненасыщенности, содержит от одного до шести атомов углерода и присоединен к остальной части молекулы посредством одинарной связи, например, (C₁-C₆)алкил или (C₁-C₄)алкил, иллюстративные группы включают, например, метил, этил, н-пропил, 1-метилэтил (изопропил), н-бутил, н-пентил и т.п. Если не указано или не перечислено обратное, то все алкильные группы, описанные или заявленные в данном документе, могут иметь прямую цепь или разветвленную цепь.

Термин "алкенил" означает углеводородный радикал, содержащий 2-10 атомов углерода и предусматривающий по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Неограничивающие примеры алкенильных групп включают, например, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₄)алкенил, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил (аллил), изопропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил и т.п. Если не указано или не перечислено обратное, то все алкенильные группы, описанные или заявленные в данном документе, могут иметь прямую цепь или разветвленную цепь.

Термин "алкинил" означает углеводородный радикал, содержащий 2-10 атомов углерода и преду-

смаатривающий по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Неограничивающие примеры алкинильных групп включают, например, (C_2-C_6) алкинил, (C_2-C_4) алкинил, этинил, пропинил, бутинил и т.п. Если не указано или не перечислено обратное, то все алкинильные группы, описанные или заявленные в данном документе, могут иметь прямую цепь или разветвленную цепь.

Термин "галогеналкил" означает алкильную группу, определенную выше, которая замещена одним или более атомами галогена, определенными выше. Например, означает (C_1-C_6) галогеналкил или (C_1-C_4) галогеналкил. Соответствующим образом, галогеналкил может представлять собой моногалогеналкил, дигалогеналкил или полигалогеналкил, в том числе пергалогеналкил. Моногалогеналкил может содержать один атом йода, брома, хлора или фтора. Дигалогеналкильные и полигалогеналкильные группы могут быть замещены двумя или более атомами одного галогена или комбинацией атомов различных галогенов. Соответствующим образом полигалогеналкил замещен не более чем 12 атомами галогена. Неограничивающие примеры галогеналкила включают фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторэтил, дифторпропил, дихлорэтил, дихлорпропил и т.п. Пергалогеналкил означает алкил, все атомы водорода которого замещены атомами галогена. Если не указано или не перечислено обратное, то все галогеналкильные группы, описанные или заявленные в данном документе, могут иметь прямую цепь или разветвленную цепь.

Термин "алкокси" означает алкильную группу, присоединенную посредством кислородной связи к остальной части молекулы. Типичными примерами таких групп являются $-OCH_3$ и $-OC_2H_5$. Если не указано или не перечислено обратное, то все алкоксигруппы, описанные или заявленные в данном документе, могут иметь прямую цепь или разветвленную цепь.

Термин "алкоксиалкил" означает алкоксигруппу, определенную выше, непосредственно связанную с алкильной группой, определенной выше, например, $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-O-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2-O-CH_3$ и т.п.

Термин "циклоалкил" означает неароматическую моно- или полициклическую кольцевую систему, содержащую 3-12 атомов углерода, такую как (C_3-C_{10}) циклоалкил, (C_3-C_6) циклоалкил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т.п. Примеры полициклических циклоалкильных групп включают без ограничения пергидронафтильную, адамантильную и норборнильную группы, соединенные мостиковой связью циклические группы или спиробициклические группы, например, спиро(4,4)нон-2-ил и т.п.

Термин "арил" означает ароматический радикал, содержащий 6-14 атомов углерода, в том числе моноциклические, бициклические и трициклические ароматические системы, такие как фенил, нафтил, тетрагидронафтил, инданил и бифенил и т.п.

Термины "гетероциклическое кольцо", или "гетероциклильное кольцо", или "гетероциклил", если не указано иное, означают замещенное или незамещенное неароматическое 3-15-членное кольцо, которое содержит атомы углерода и один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S. Гетероциклическое кольцо может представлять собой моно-, би- или трициклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные, соединенные мостиковой связью или спирокольцевые системы, и атомы азота, углерода, кислорода или серы в гетероциклическом кольце необязательно могут быть окислены до различных степеней окисления. Кроме того, атом азота может быть необязательно кватернизован, гетероциклическое кольцо или гетероциклил могут необязательно содержать одну или более олефиновых связей, и один или два атома углерода в гетероциклическом кольце или гетероциклиле могут быть разделены посредством $-CF_2-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$, $S(O)_2$ и т.д. Кроме того, гетероциклическое кольцо также может быть конденсировано с ароматическим кольцом. Неограничивающие примеры гетероциклических колец включают азетидинил, бензопиранил, хроманил, декагидроизохинолил, индолинил, изоиндолинил, изохроманил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, оксазолинил, оксазолидинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, 2-оксоазепинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, пергидроазепинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиперидинил, фенотиазинил, феноксазинил, хинуклидинил, тетрагидроизохинолил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тиазолинил, тиазолидинил, тиаморфолинил, тиаморфолинилсульфоксид, тиаморфолинилсульфониндолин, бензодиоксол, тетрагидрохинолин, тетрагидробензопиран и т.п. Гетероциклическое кольцо может быть присоединено по любому атому гетероциклического кольца, что приводит в результате к образованию стабильной структуры.

Термин "гетероарил", если не указано иное, означает замещенное или незамещенное 5-14-членное ароматическое гетероциклическое кольцо с одним или более гетероатомами, независимо выбранными из N, O или S. Гетероарил может представлять собой моно-, би- или трициклическую кольцевую систему. Гетероарильное кольцо может быть присоединено по любому атому гетероарильного кольца, что приводит в результате к образованию стабильной структуры. Неограничивающие примеры гетероарильного кольца включают оксазолил, изоксазолил, имидазолил, фурил, индолил, изоиндолил, пирролил, триазолил, триазилил, тетразолил, тиенил, тиазолил, изотиазолил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, бензофуранил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензимидазолил, бензотиенил, карбазолил, хинолинил, изохинолинил, хиनाзолинил, циннолинил, нафтиридинил, птеридинил, пуринил, хиноксалинил, хинолилд, изохинолилд, тиадиазолил, индолизинил, акридинил, феназинил, фталазинил и т.п.

Соединения по настоящему изобретению могут иметь один или более хиральных центров. Абсо-

лутная стереохимия в каждом хиральном центре может представлять собой "R" или "S". Соединения по настоящему изобретению включают все диастереомеры и энантиомеры и их смеси. Если специально не указано иное, то упоминание одного стереоизомера используется в отношении любого из возможных стереоизомеров. Всякий раз, когда стереоизомерная композиция не определена, следует понимать, что включены все возможные стереоизомеры.

Термин "стереоизомер" означает соединение, состоящее из одинаковых атомов, связанных с помощью одинаковых связей, но имеющих различные трехмерные структуры, которые не являются взаимозаменяемыми. Трехмерные структуры называют конфигурациями. При использовании в данном документе термин "энантиомер" означает два стереоизомера, молекулы которых являются не совпадающими при наложении зеркальными отображениями друг друга. Термин "хиральный центр" означает атом углерода, к которому присоединены четыре различные группы. При использовании в данном документе термин "диастереомеры" означает стереоизомеры, которые не являются энантиомерами. Термины "рацемат" или "рацемическая смесь" означают смесь равных частей энантиомеров.

"Таутомер" означает соединение, которое подвергается быстрым протонным сдвигам от одного атома соединения к другому атому соединения. Некоторые соединения, описанные в данном документе, могут существовать в виде таутомеров с различными точками присоединения водорода. Отдельные таутомеры, а также их смесь охватываются соединениями формулы (I).

Выражение "осуществление лечения" или "лечение" статуса, нарушения или состояния включает:

(a) предупреждение или замедление возникновения клинических симптомов статуса, нарушения или состояния, развивающихся у субъекта, который может страдать от статуса, нарушения или состояния или быть предрасположенным к ним, но еще не испытывать или не проявлять клинических или субклинических симптомов статуса, нарушения или состояния;

(b) подавление статуса, нарушения или состояния, т.е. остановку или замедление развития заболевания, или по меньшей мере одного из его клинических или субклинических симптомов;

(c) облегчение тяжести заболевания, нарушения или состояния или по меньшей мере одного из их клинических или субклинических симптомов; или

(d) облегчение заболевания, т.е. обеспечение регрессии статуса, нарушения или состояния, или по меньшей мере одного из их клинических или субклинических симптомов.

Термин "ингибитор" означает молекулу, которая связывается с ферментом для ингибирования активности указанного фермента либо частично, либо полностью.

Термин "субъект" включает млекопитающих (предпочтительно людей) и других животных, таких как домашние животные (например, домашние комнатные животные, в том числе кошки и собаки) и не являющиеся домашними животные (такие как дикие).

"Терапевтически эффективное количество" означает количество соединения, которое при введении субъекту для лечения заболевания, нарушения или состояния является достаточным для обеспечения у субъекта эффекта, который является целью введения. "Терапевтически эффективное количество" будет варьироваться в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести и возраста, веса, физического состояния и восприимчивости субъекта, подлежащего лечению.

Фармацевтически приемлемые соли.

Соединения по настоящему изобретению могут образовывать соли с кислотой или основанием. Соединения по настоящему изобретению могут быть достаточно основными или кислыми, чтобы образовывать стабильные нетоксичные кислые или основные соли, при этом может быть уместным введение соединения в виде фармацевтически приемлемой соли. Неограничивающими примерами фармацевтически приемлемых солей являются соли присоединения неорганических, органических кислот, образованные путем добавления кислот, в том числе гидрохлоридные соли. Неограничивающими примерами фармацевтически приемлемых солей являются соли присоединения неорганических, органических оснований, образованные путем добавления оснований. Соединения по настоящему изобретению также могут образовывать соли с аминокислотами. Фармацевтически приемлемые соли можно получать с применением стандартных процедур, общеизвестных из уровня техники, например, путем осуществления реакции достаточно основного соединения, такого как амин, с подходящей кислотой.

Скрининг соединений по настоящему изобретению по ингибирующей активности в отношении PRMT5 можно осуществлять с применением различных протоколов *in vitro* и *in vivo*, указанных в данном документе ниже, или способов, известных из уровня техники.

Фармацевтические композиции.

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, раскрытые в данном документе. В частности, к фармацевтическим композициям, содержащим терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы (I), описанного в данном документе, и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества (такого как носитель или разбавитель). Предпочтительно предполагаемые фармацевтические композиции включают соединение (соединения), описанное (описанные) в данном документе, в количестве, достаточном для ингибирования PRMT5 с целью лечения заболеваний, описанных в данном документе, при введении субъекту.

Предполагаемые субъекты включают, например, живую клетку и млекопитающее, в том числе человека. Соединение по настоящему изобретению можно ассоциировать с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом (таким как носитель или разбавитель), или разбавлять носителем, или заключать в носитель, который может быть представлен в форме капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество включает фармацевтическое средство, которое само по себе не индуцирует выработку антител, наносящих вред индивидууму, получающему композицию, и которое можно вводить без чрезмерной токсичности.

Примеры подходящих носителей или вспомогательных веществ включают без ограничения воду, растворы солей, спирты, полиэтиленгликоли, полигидроксиэтоксилированное касторовое масло, арахисовое масло, оливковое масло, желатин, лактозу, фарфоровую глину, сахарозу, декстрин, карбонат магния, сахар, циклодекстрин, амилозу, стеарат магния, тальк, желатин, агар, пектин, аравийскую камедь, стеариновую кислоту или низшие алкиловые простые эфиры целлюлозы, салициловую кислоту, жирные кислоты, амины жирных кислот, моноглицериды и диглицериды жирных кислот, сложные эфиры пентаэритрита и жирных кислот, полиоксиэтилен, гидроксиметилцеллюлозу и поливинилпирролидон.

Фармацевтическая композиция также может содержать одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных средств, смачивающих средств, эмульгаторов, суспендирующих средств, консервантов, солей, влияющих на осмотическое давление, буферов, подсластителей, ароматизирующих средств, красителей или любую комбинацию вышеуказанного. Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно составить так, чтобы обеспечить быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения субъекту путем использования процедур, известных из уровня техники.

Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, можно получить с помощью общепринятых методик, известных из уровня техники. Например, активное соединение можно смешивать с носителем, или разбавлять носителем, или заключать в носитель, который может быть представлен в форме ампулы, капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. Если носитель выполняет функцию разбавителя, то он может представлять собой твердый, полутвердый или жидкий материал, который выполняет функции среды-носителя, вспомогательного вещества или среды для активного соединения. Активное соединение может быть адсорбировано на гранулированном твердом контейнере, например, в случае саше.

Фармацевтические композиции могут быть представлены в традиционных формах, например, капсул, таблеток, каплет, таблеток, которые распадаются в полости рта, аэрозолей, растворов, суспензий или продуктов для местного применения.

Путь введения может представлять собой любой путь, по которому активное соединение по настоящему изобретению эффективно переносится к соответствующему или необходимому участку действия. Подходящие пути введения включают без ограничения пероральный, перорально-ингаляционный, назальный, легочный, трансбуккальный, субдермальный, интрадермальный, трансдермальный, парентеральный, ректальный, инъекцию депо-препарата, подкожный, внутривенный, интрауретральный, внутримышечный, интраназальный, офтальмический (как например, с помощью офтальмического раствора) или местный (как например, с помощью мази местного применения).

Твердые пероральные составы включают без ограничения таблетки, каплеты, капсулы (мягкие или твердые желатиновые), таблетки, которые распадаются в полости рта, драже (содержащие активный ингредиент в форме порошка или пеллет), лепешки и пастилки. Таблетки, драже или капсулы, содержащие тальк и/или носитель или связующее на основе углевода или т.п., являются особенно подходящими для перорального применения. Жидкие составы включают без ограничения сиропы, эмульсии, суспензии, растворы, мягкие желатиновые формы и стерильные инъекционные жидкости, такие как водные или неводные жидкие суспензии или растворы. Для парентерального применения особенно подходящими являются инъекционные растворы или суспензии, предпочтительно водные растворы с активным соединением, растворенным в полигидроксилированном касторовом масле.

Фармацевтический препарат предпочтительно находится в стандартной лекарственной форме. В такой форме препарат разделен на стандартные дозы, содержащие соответствующие количества активного компонента. Стандартная лекарственная форма может представлять собой упакованный препарат, причем упаковка содержит дискретные количества препарата, такие как находящиеся в ячейках таблетки, капсулы и порошки во флаконах или ампулах. Также стандартная лекарственная форма может представлять собой капсулу, таблетку, каплету, саше или пастилку саму по себе, или она может представлять собой соответствующее количество любых из них в упакованной форме.

Что касается введения пациентам-субъектам, общая суточная доза соединений по настоящему изобретению, очевидно, зависит от способа введения. Например, при пероральном введении может потребоваться более высокая общая суточная доза, чем при внутривенном (непосредственно в кровь). Количество активного компонента в стандартной дозе препарата можно варьировать или регулировать от 0,1 мг до 1000 мг на пероральное введение и от 1 мкг до 5000 мкг на ингаляцию в соответствии с эффективностью активного компонента или способом введения.

Специалист в соответствующей области техники сможет определить подходящие дозы соединений

для применения в лечении заболеваний и нарушений, описанных в данном документе. Терапевтические дозы обычно идентифицируют в результате исследования с целью определения оптимальной дозы у субъектов на основе предварительных данных, полученных в исследованиях на животных. Дозы должны быть достаточными, чтобы обеспечивать в результате необходимую терапевтическую пользу, не вызывая нежелательных побочных эффектов у пациента. Например, суточная доза ингибитора PRMT5 может находиться в диапазоне от приблизительно 0,1 до приблизительно 30,0 мг/кг на пероральное введение. Специалисты в данной области техники также вполне могут подбирать и применять способ введения, лекарственные формы, подходящие фармацевтические вспомогательные вещества, разбавители или носители. Все изменения и модификации входят в объем настоящего изобретения.

Способы лечения.

В настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (I) и фармацевтические композиции на его основе в качестве ингибиторов белка аргинин-метил-трансферазы-5 (PRMT5), предназначенных для лечения заболеваний, нарушений или состояний, ассоциированных со сверхэкспрессией PRMT5. В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ лечения заболеваний, нарушений или состояний, ассоциированных со сверхэкспрессией PRMT5 у субъекта, нуждающегося в этом, осуществляемый путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболеваний, нарушений или состояний, ассоциированных со сверхэкспрессией PRMT5. В данном способе субъекту, нуждающемуся в таком лечении, вводят терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, описанной в данном документе.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения заболевания, нарушения или состояния, ассоциированные со сверхэкспрессией PRMT5, представляют собой рак.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения видов рака, в частности, мультиформной глиобластомы, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, лимфомы из клеток мантийной зоны, неходжкинских лимфом и диффузной В-крупноклеточной лимфомы, острого миелоидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, множественной миеломы, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, рака молочной железы, трижды негативного рака молочной железы, рака желудка, колоректального рака, рака яичника, рака мочевого пузыря, гепатоцеллюлярного рака, меланомы, саркомы, орофарингеальной плоскоклеточной карциномы, хронического миелогенного лейкоза, эпидермальной плоскоклеточной карциномы, назофарингеальной карциномы, нейробластомы, карциномы эндометрия и рака шейки матки.

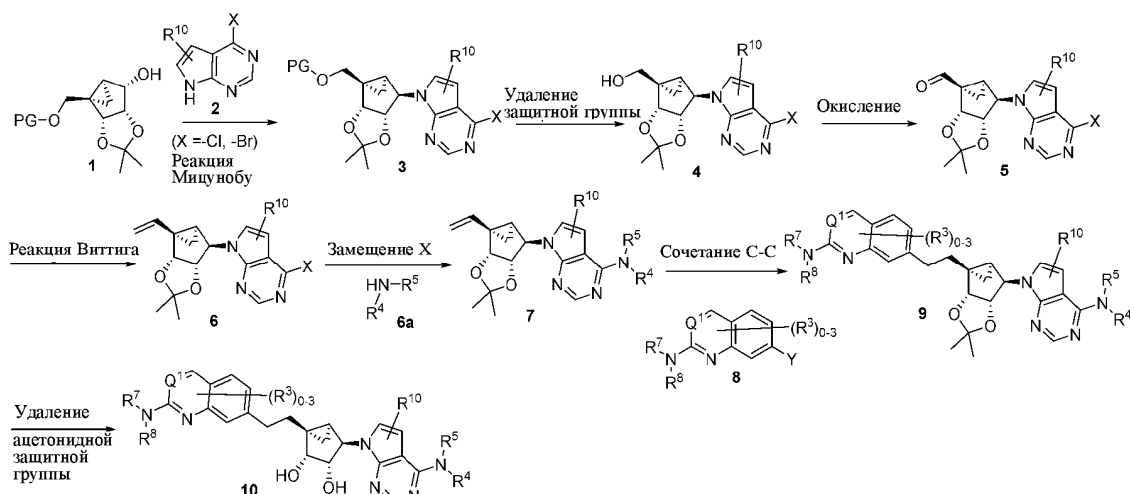
Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, предназначенные для применения в лечении заболевания или нарушения, указанного в данном документе.

Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, используемые в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для лечения заболевания или нарушения, указанного в данном документе.

Общие способы получения.

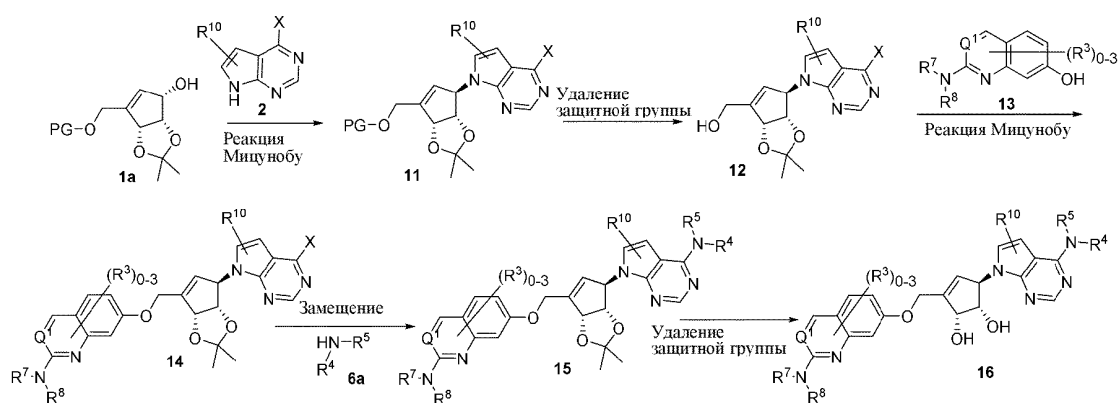
Соединение формулы, описанной в данном документе, можно получать с помощью методик, известных из уровня техники. Кроме того, соединение формулы, описанной в данном документе, можно получать согласно последовательности реакций, изображенной на схеме-1 - схеме-27. Кроме того, следует понимать, что на следующих схемах синтеза, где упоминаются конкретные основания, кислоты, реагенты, растворители, средства для реакции сочетания и т.д., также можно применять другие основания, кислоты, реагенты, растворители, средства для реакции сочетания и т.д., известные в данной области техники, и, следовательно, они включены в объем настоящего изобретения. В объем настоящего изобретения также входят вариации в условиях реакций, например температуры и/или длительности реакции, которые можно использовать так, как известно из уровня техники. Объемом настоящего изобретения, если не определено иное, также охватываются все изомеры соединения формулы, описанной на этих схемах.

Схема-1.



На схеме-1 проиллюстрирован синтез соединения формулы 10 (где Q¹ представляет собой N, CH или CX, где X может представлять собой Cl или Br). Соединение формулы 1 (где PG = защитная группа), получают согласно процедуре, описанной у Kenneth A. Jacobson et al.; Purinergic Signalling (2015) 11:371-387. В результате реакции Мицунобу соединения формулы 1 и соединения формулы 2 (X=Cl, Br) с применением различных азодикарбоксилатных реагентов, таких как без ограничения DEAD или DIAD, в присутствии фосфина, такого как без ограничения PPh₃, получают соединение формулы 3. Соединение формулы 4 образуется в результате обработки соединения формулы 3 источником фторид-ионов, таким как без ограничения TBAF. В результате окисления соединения формулы 4 с помощью окислителей, таких как без ограничения периодинан Десса-Мартина, можно получать соединение формулы 5. Из реагентов, таких как без ограничения бромид метилтрифенилфосфония, в присутствии основания, такого как без ограничения KO^tBu, NaO^tBu, LiHMDS, NaHMDS или KHMDS, в результате обработки соединением формулы 5 получают соединение формулы 6. Из соединения формулы 6 (где R⁴ и R⁵ определены в данном документе выше) в результате обработки соединением формулы 6 получают соединение формулы 7. Соединение формулы 9 можно получать путем гидроборирования соединения формулы 7 с помощью подходящих боранов, таких как без ограничения 9-BBN, с последующим добавлением неорганического основания, такого как без ограничения K₃PO₄ или Cs₂CO₃, в присутствии катализатора на основе Pd, такого как без ограничения Pd(dppf)Cl₂ или Pd(PPh₃)₂Cl₂, и соединения формулы 8 (Y=Br, -I, которое можно получать согласно процедуре, описанной в J. Med. Chem., 2017, 60 (9), 3958-3978). В результате удаления ацетонидной защитной группы из соединения формулы 9 с помощью кислот, таких как без ограничения HCl или TFA, получают соединение формулы 10.

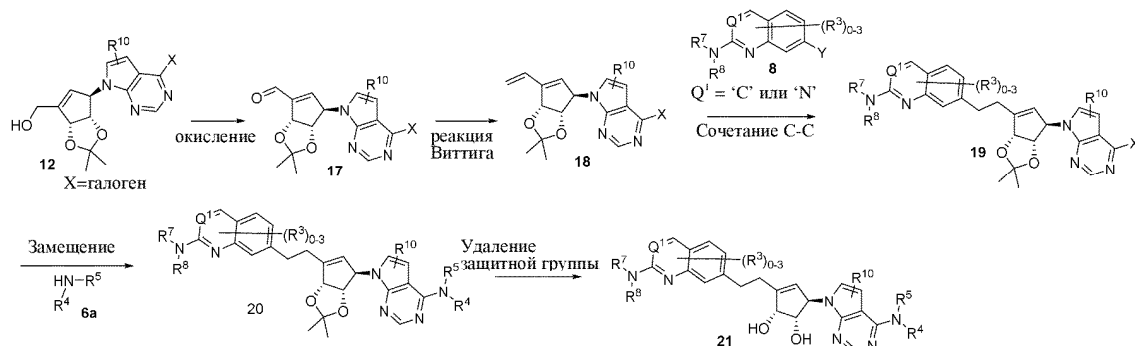
Схема-2.



На схеме-2 проиллюстрирован синтез соединения формулы 16. Его можно осуществлять посредством реакции Мицунобу соединения формулы 1a, которое получают согласно процедуре, описанной у Kenneth A. Jacobson et al., Purinergic Signalling (2015) 11:371-387, и соединения формулы 2 с применением различных азодикарбоксилатных реагентов, таких как без ограничения DIAD, в присутствии фосфина, такого как без ограничения PPh₃, с образованием соединения формулы 11, которое можно дополнительно превращать в соединение формулы 12 в результате обработки источником фторид-ионов, таким как без ограничения TBAF. В результате реакции Мицунобу соединения формулы 12 и соединения формулы 13 (коммерчески доступного или синтезированного в соответствии с известной литературой, где Q¹=C или N, R³, R⁷ и R⁸ оп-

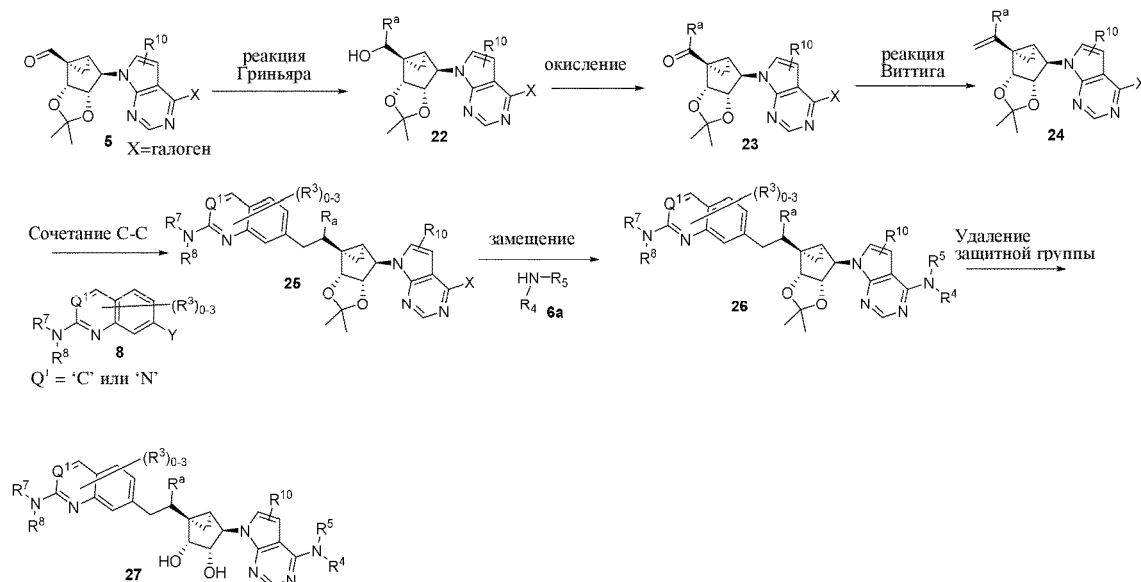
ределены в данном документе выше) с применением различных азодикарбоксилатных реагентов, таких как без ограничения DIAD, в присутствии фосфина, такого как без ограничения PPh_3 , получают соединение формулы 14. Из соединения формулы 6а в результате обработки соединением формулы 14 получают соединение формулы 15. В результате удаления ацетонидной защитной группы из соединения формулы 15 с помощью кислот, таких как без ограничения HCl или TFA , получают соединение формулы 16.

Схема-3.



На схеме-3 проиллюстрирован синтез соединения формулы 21. Соединение формулы 17 образуется в результате обработки соединения формулы 12 окислителями, такими как без ограничения периодинан Десса-Мартина. Из реагентов, таких как без ограничения бромид метилтрифенилфосфония, в присутствии основания, такого как без ограничения KO^tBu , NaO^tBu , LiHMDS , NaHMDS или KHMDS , в результате обработки соединением формулы 17 получают соединение формулы 18. Соединение формулы 19 можно синтезировать путем гидроборирования соединения формулы 18 с помощью подходящих боранов, таких как без ограничения 9-BBN, с последующим добавлением неорганического основания, такого как без ограничения фосфат трикалия или Cs_2CO_3 , в присутствии катализатора на основе Pd, такого как без ограничения $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ или $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, и соединения формулы 8 ($\text{Y} = -\text{Br}$, $-\text{I}$), которое синтезировали согласно процедуре, описанной в WO 2012002577 A1, с последующим образованием N-оксида, хлорированием с помощью оксихлорида фосфора и нуклеофильным замещением с помощью PMB-NH_2 или J. Med. Chem, 2017, 60 (9), 3958-3978). Из соединения формулы 6а (где R^4 и R^5 определены в данном документе выше) в результате обработки соединением формулы 19 получают соединение формулы 20. В результате удаления ацетонидной защитной группы из соединения формулы 20 с помощью кислот, таких как без ограничения HCl или TFA , получают соединение формулы 21.

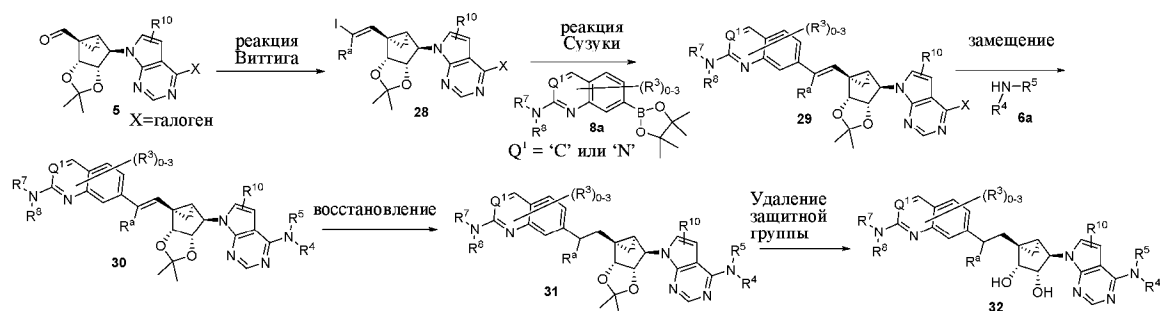
Схема-4.



На схеме-4 проиллюстрирован синтез соединения формулы 27. Соединение формулы 22 образуется в результате обработки соединения формулы 5 реактивом Гриньяра, таким как без ограничения бромид метилмагния, бромид этилмагния, бромид циклопропилмагния и т.д. Из соединения формулы 22 в результате окисления с помощью окислителей, таких как без ограничения периодинан Десса-Мартина, получают соединение формулы 23. Из реагентов, таких как без ограничения бромид метилтрифенилфосфония, в присутствии основания, такого как без ограничения KO^tBu , NaO^tBu , LiHMDS , NaHMDS или KHMDS , в результате обработки соединением формулы 23 получают соединение формулы 24. Соедине-

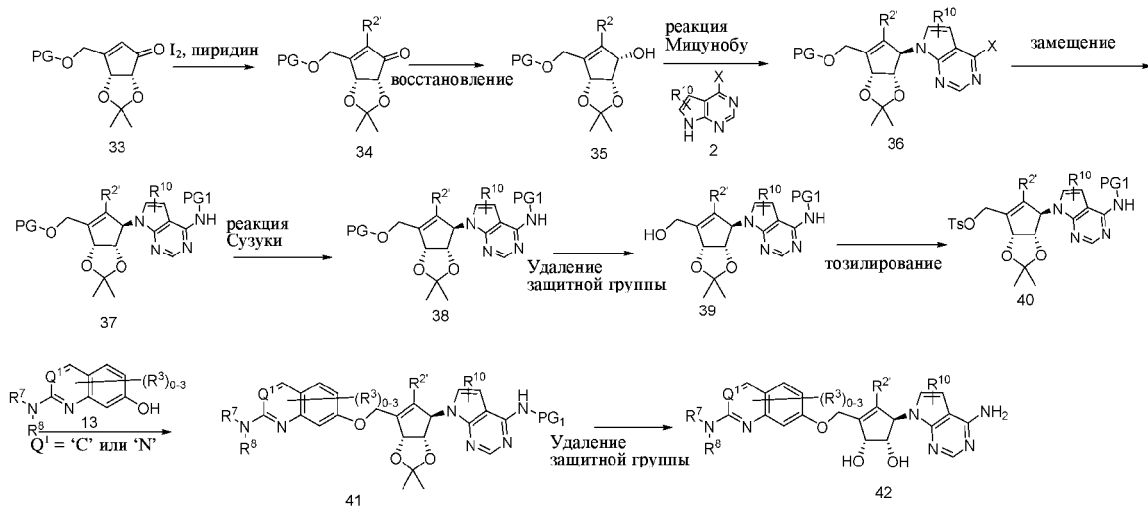
ние формулы 25 можно получать путем гидроборирования соединения формулы 24 с помощью подходящих боранов, таких как без ограничения 9-BBN, с последующим добавлением неорганического основания, такого как без ограничения фосфат трикалия или Cs_2CO_3 , в присутствии катализатора на основе Pd, такого как без ограничения $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ или $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, и соединения формулы 8 ($\text{Y}=\text{Br}, -\text{I}$), которое синтезировали согласно процедуре, описанной в WO 2012002577 A1, с последующим образованием N-оксида, хлорированием с помощью оксихлорида фосфора и нуклеофильным замещением с помощью PMB-NH₂ или J. Med. Chem, 2017, 60 (9), 3958-3978). Из соединения формулы 6a (где R⁴ и R⁵ определены в данном документе выше) в результате обработки соединением формулы 25 получают соединение формулы 26. В результате удаления ацетонидной защитной группы из соединения формулы 26 с помощью кислот, таких как без ограничения HCl или TFA, получают соединение формулы 27.

Схема-5.



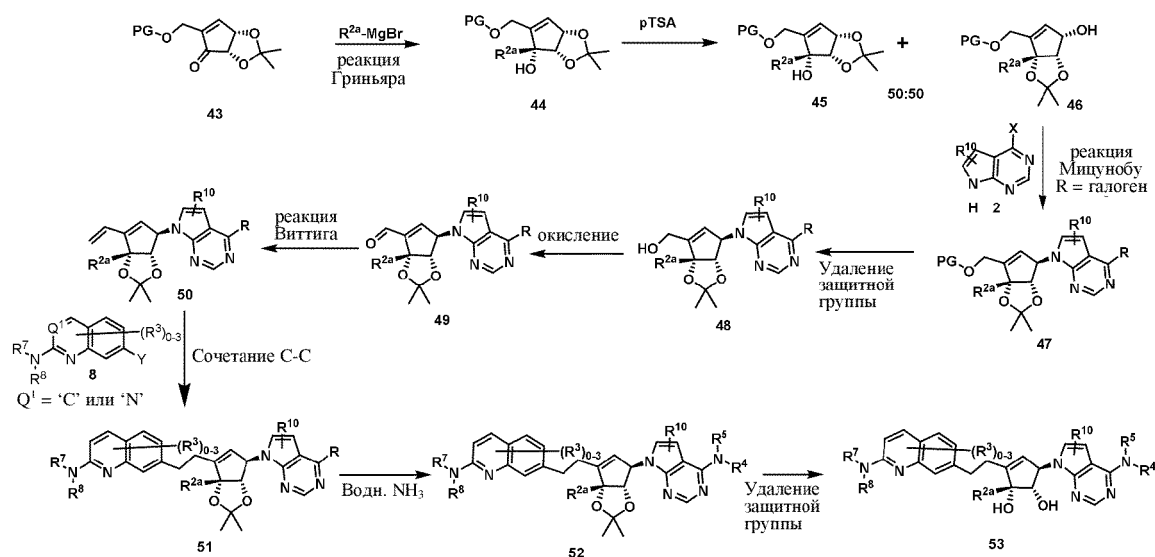
На схеме-5 проиллюстрирован синтез соединения формулы 32. Соединение формулы 28 образуется в результате обработки соединения формулы 5 реагентами Виттига, такими как без ограничения бромид (1-йодэтил)трифенилфосфония. Соединение формулы 29 можно получать путем сочетания Сузуки соединения формулы 28 и подходящего неорганического основания, такого как без ограничения фосфат трикалия или Cs_2CO_3 , в присутствии катализатора на основе Pd, такого как без ограничения $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ или $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, и соединения формулы 8a ($\text{Y}=\text{Br}, -\text{I}$). Из соединения формулы 6a (где R⁴ и R⁵ определены в данном документе выше) в результате обработки соединением формулы 29 получают соединение формулы 30. В результате гидrogenизации соединения формулы 30 получают соединение формулы 31. В результате удаления ацетонидной защитной группы из соединения формулы 31 с помощью кислот, таких как без ограничения HCl или TFA, получают соединение формулы 32.

Схема-6.



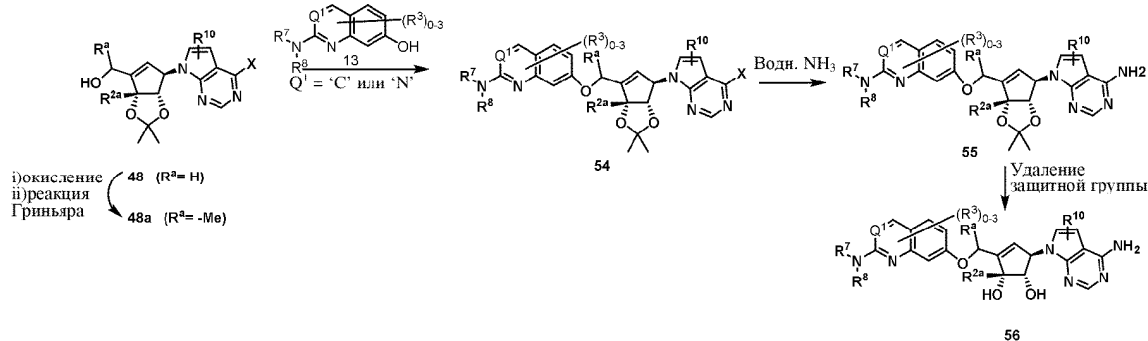
Из соединения формулы 33 (может быть синтезировано согласно протоколу, указанному в Med. Chem. Comm.; vol. 4; nb. 5; (2013); p. 822-826) в результате обработки йодом в присутствии пиридина получают соединение формулы 34, которое можно восстанавливать с помощью хлорида церия и боргидрида натрия с получением соединения формулы 35. В результате реакции Мицунобу с применением соединения формулы 2 с соединением формулы 35 получают соединение формулы 36. В результате замещения галогена в соединении формулы 36 PMB-амином с последующей реакцией Сузуки получают соединение формулы 38. В результате удаления защитной группы TBDMS из соединения формулы 38 с последующим тозилированием соединения формулы 39 получают соединение формулы 40. В результате замещения тозила в соединении формулы 40 соединением формулы 13 получают соединение формулы 41, с которого дополнительно удаляли защитную группу в кислотной среде с получением конечного соединения формулы 42.

Схема-7.



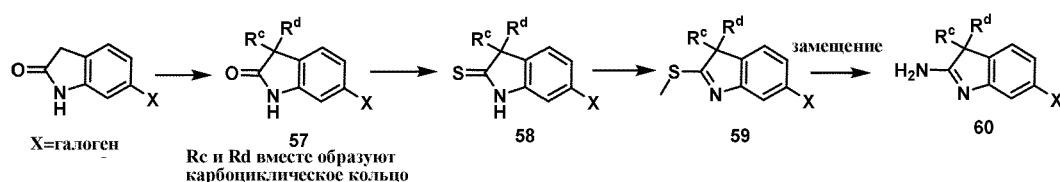
В результате реакции соединения формулы 43 [может быть получено с помощью способа, описанного в J. Org. Chem. 2014, 79, 8059-8066] с бромидом метилмагния получают соединение формулы 44, при этом только один стереоизомер характеризовался надлежащим выходом. Из полученного в результате подвергания реакции ацетонидной перестановки получают соединение формулы 46. В результате реакции Мицунобу с применением соединения формулы 2 и соединения формулы 46 получают соединение формулы 47, которое можно превращать в соединение формулы 48 путем обработки с помощью TBAF. Соединение формулы 48 можно окислять с помощью DMP с получением соединения формулы 49, которое можно подвергать реакции Виттига с получением соединения формулы 50. Соединение формулы 51 можно получать путем гидроборирования соединения формулы 50 с помощью подходящих боранов, таких как без ограничения 9-BBN, с последующим добавлением неорганического основания, такого как без ограничения K₃PO₄ или Cs₂CO₃, в присутствии катализатора на основе Pd, такого как без ограничения Pd(dppf)Cl₂ или Pd(PPh₃)₂Cl₂, и соединения формулы 8. В результате обработки соединения формулы 51 водн. раствором аммиака с последующей обработкой трифторуксусной кислотой получают соединение формулы 53.

Схема-8.



Из соединения формулы 48 (соединение формулы 48а можно синтезировать из соединения 48 путем окисления и реакции Гриньяра) в результате конденсации с соединением формулы 13 с применением реакции Мицунобу получают соединение формулы 54, которое можно вводить в реакцию с аммиаком с последующей обработкой трифторуксусной кислотой с получением соединения формулы 56.

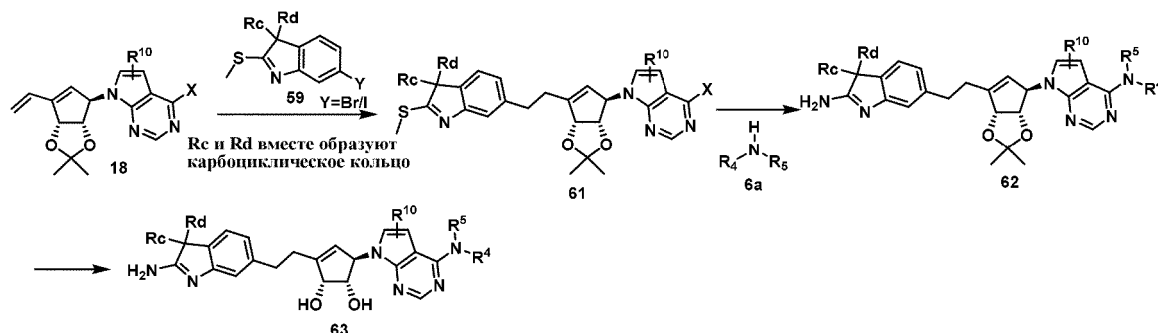
Схема-9.



Из 6-галогеноксииндола в результате обработки основанием и метилиодидом или дийодпропаном или соответствующим образом замещенным дигалогенидом получают соединение формулы 57. Из соединения формулы 57 в результате обработки реагентом Лавессона в углеводородном растворителе, таком как без ограничения толуол, при 100°C в течение 3 ч. получают соединение формулы 58, из которого

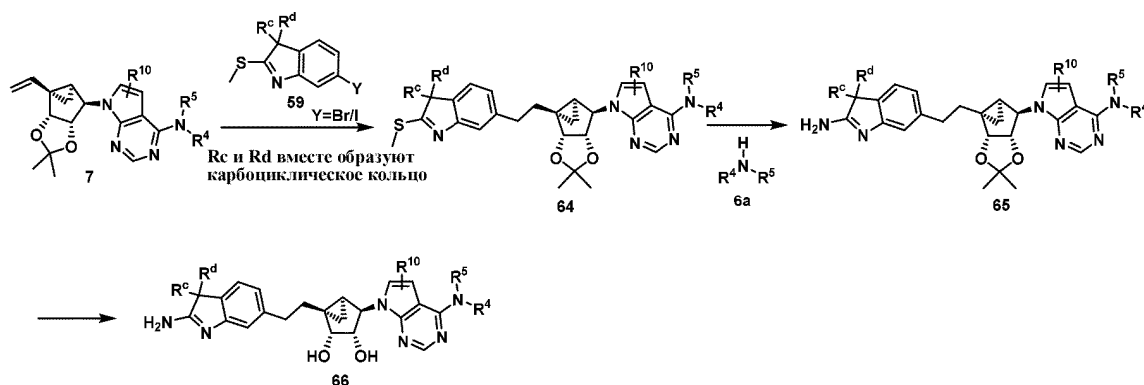
в результате обработки гидридом натрия с последующей обработкой метилиодидом в THF получают соединение формулы 59. Из соединения формулы 59 в результате обработки с помощью 7 н. раствора аммиака в метаноле при 100°C в течение 16 ч. получают соединение формулы 60.

Схема-10.



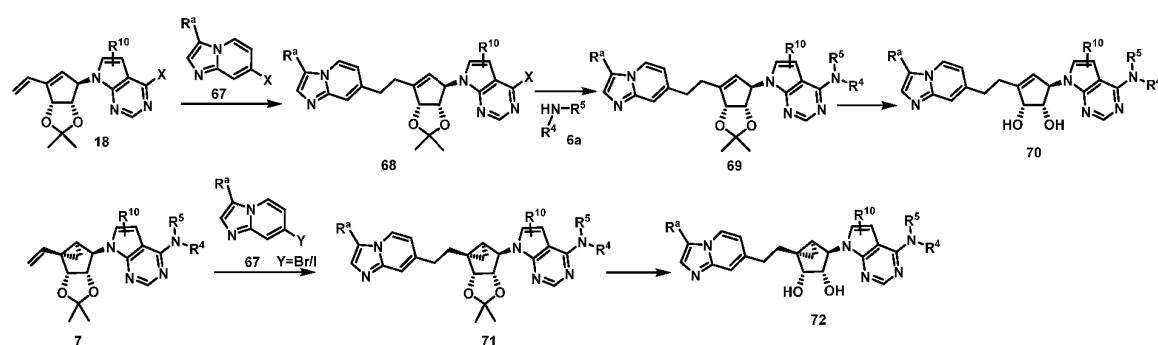
В результате гидроборирования соединения формулы 18 с помощью 9-BBN с последующим сочетанием Сузуки с соединением формулы 59 в присутствии Pd-118 или PdCl₂dppf в THF/H₂O при 50-70°C в течение 5-16 ч. получают соединение формулы 61, которое затем обрабатывают соединением формулы 6a с последующей обработкой с помощью TFA с получением соединения формулы 63.

Схема-11.



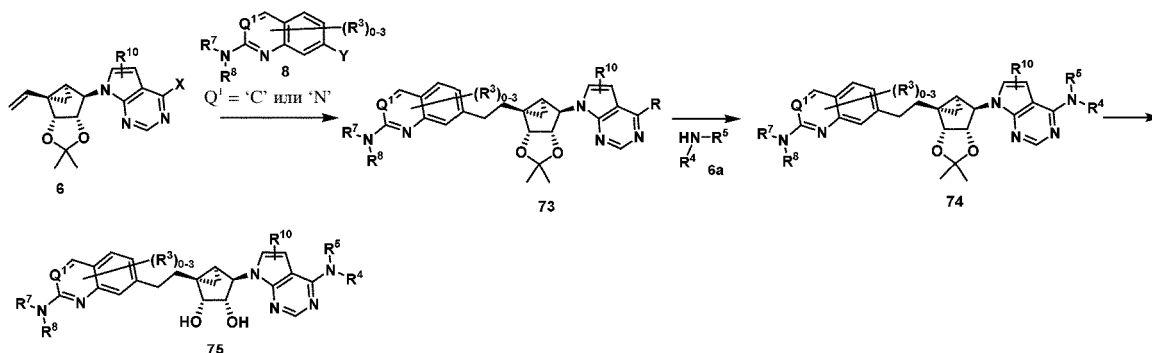
В результате гидроборирования соединения формулы 7 с помощью 9-BBN с последующим сочетанием Сузуки с соединением формулы 59 в присутствии Pd-118 или PdCl₂dppf в THF/H₂O при 50-70°C в течение 5-16 ч. получают соединение формулы 64, которое затем обрабатывают соединением формулы 6a с последующей обработкой с помощью TFA с получением соединения формулы 66.

Схема-12.



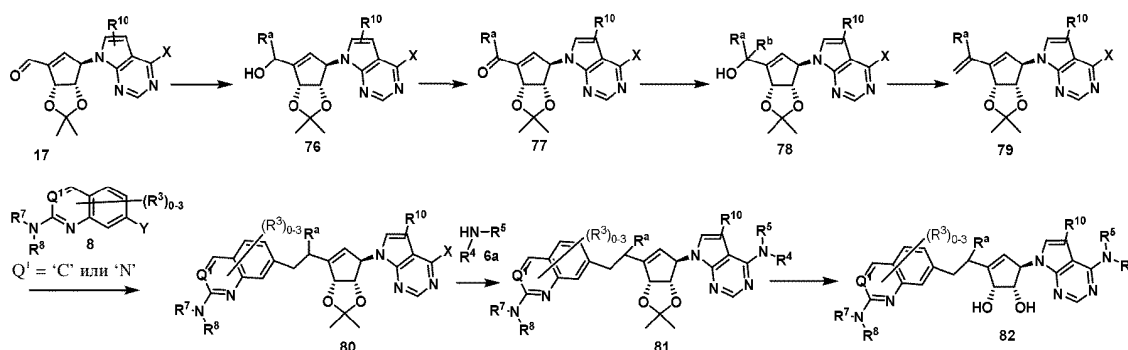
В результате гидроборирования соединения формулы 18 с помощью 9-BBN с последующим сочетанием Сузуки с соединением формулы 67 в присутствии Pd-118 в THF/H₂O при 50°C в течение 5-16 ч. получают соединение формулы 68, из которого в результате обработки соединением формулы 6a с последующей обработкой с помощью TFA получают соединение формулы 70. В результате гидроборирования соединения формулы 7 с помощью 9-BBN с последующим сочетанием Сузуки с соединением формулы 67 в присутствии Pd-118 или PdCl₂dppf в THF/H₂O при 50-70°C в течение 5-16 ч. получают соединение формулы 71, из которого в результате обработки с помощью TFA получают соединение формулы 72.

Схема-13.



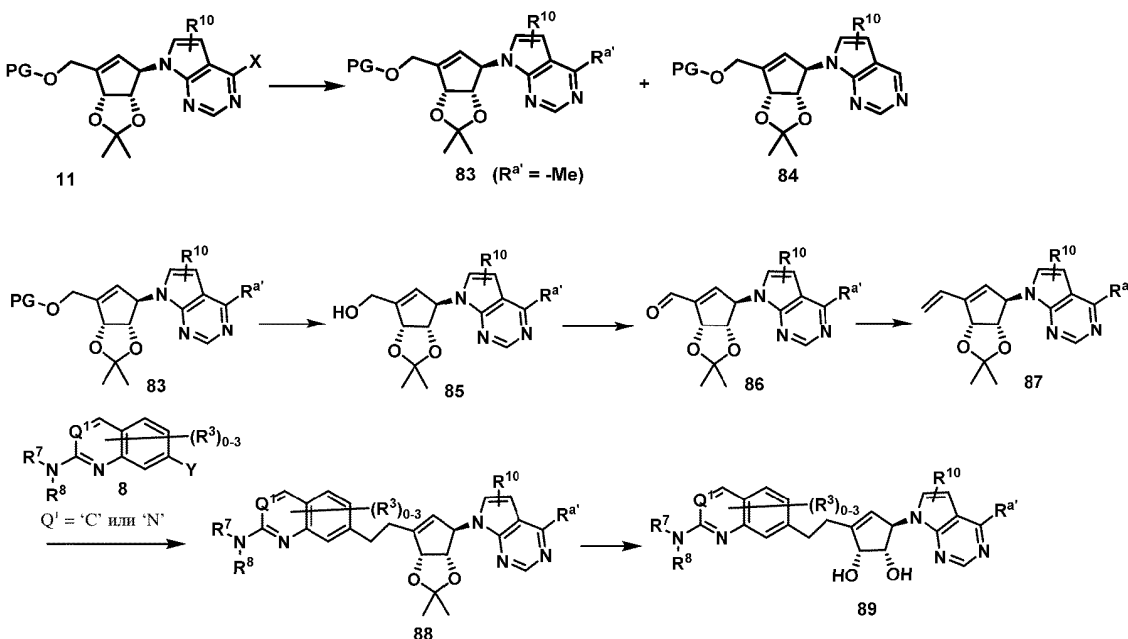
В результате гидроборирования соединения формулы 6 с помощью 9-BBN с последующим сочетанием Сузуки соединения формулы 8 в присутствии Pd-118 или PdCl₂dppf в THF/H₂O при 50-70°C в течение 5-16 ч. получают соединения формулы 73, из которого в результате обработки соединением формулы 6a с последующей обработкой с помощью TFA получают соединение формулы 75.

Схема-14.



Из соединения формулы 17 в результате обработки бромидом метилмагния в THF получают соединение формулы 76, которое можно окислять с помощью DMP в метиленхлориде при 0°C с получением соединения формулы 77. В результате добавления бромид метилмагния к соединению формулы 77 получают соединения формулы 78. В результате дегидратации соединения формулы 78 с помощью сульфурана Мартина получают соединение формулы 79, которое затем обрабатывают с помощью 9-BBN с последующим сочетанием Сузуки с соединением формулы 8 в присутствии Pd-118 или PdCl₂dppf в THF/H₂O при 50-70°C в течение 5-16 ч. с получением соединения формулы 80. В результате обработки соединения формулы 80 с помощью соединения формулы 6a с последующей обработкой с помощью TFA получают соединение формулы 82.

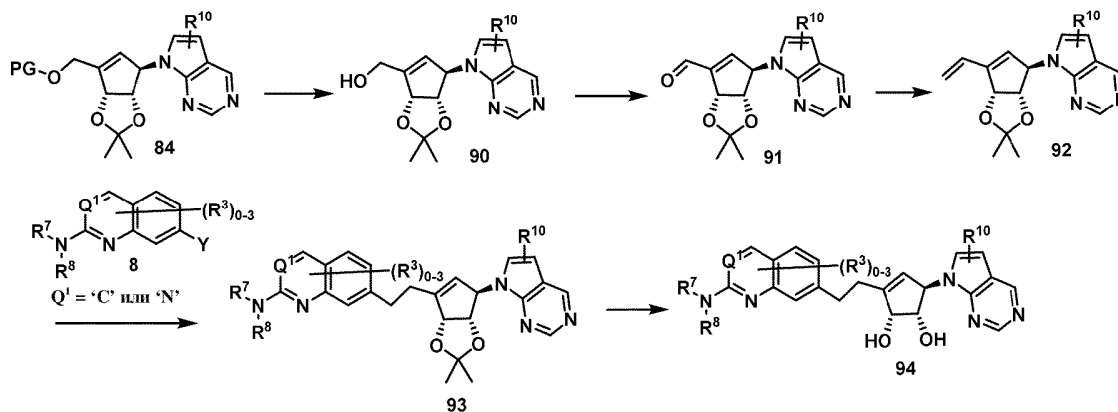
Схема-15.



В результате обработки соединения формулы 11 триметилбороксином в присутствии фосфата три-

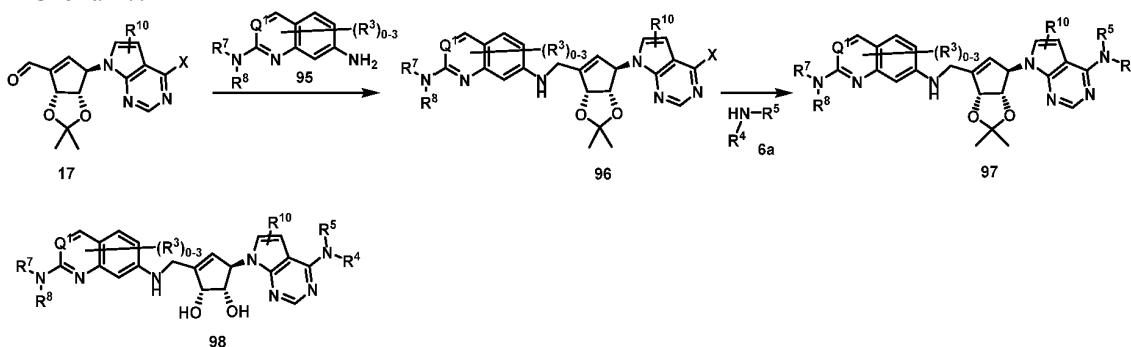
калия и Pd-118 или PdCl₂dppf получают смесь соединения формулы 83 и соединения формулы 84. PG в соединении формулы 83 можно удалять с получением соединения формулы 85, из которого в результате окисления с помощью DMP получают соединение формулы 86. В результате реакции Виттига с соединением формулы 86 получают соединение формулы 87. В результате гидроборирования соединения формулы 87 с помощью 9-BBN с последующим сочетанием Сузуки с соединением формулы 8 в присутствии Pd-118 или PdCl₂dppf в THF/H₂O при 50-70°C в течение 5-16 ч. получают соединение формулы 88, из которого в результате обработки с помощью TFA получают соединение формулы 89.

Схема-16.



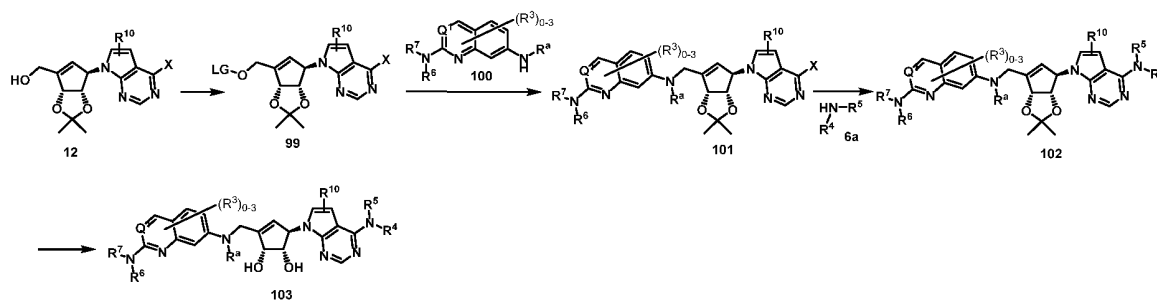
Защитную группу в соединении формулы 84 можно удалять с получением соединения формулы 90, из которого в результате окисления с помощью DMP получают соединение формулы 91. В результате реакции Виттига с соединением формулы 91 получают соединение формулы 92. В результате гидроборирования соединения формулы 92 с помощью 9-BBN с последующим сочетанием Сузуки с соединением формулы 8 в присутствии Pd-118 или PdCl₂dppf в THF/H₂O при 50-70°C в течение 5-16 ч. получают соединение формулы 93, которое затем обрабатывают с помощью TFA с получением соединения формулы 94.

Схема-17.



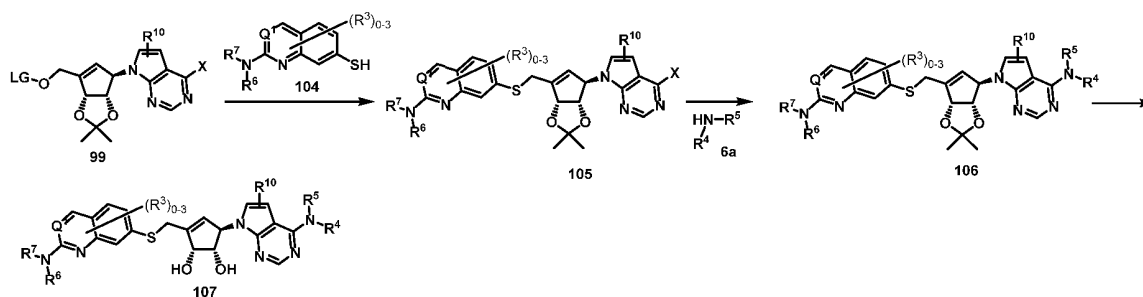
В результате восстановительного аминирования соединения формулы 17 с помощью соединения формулы 95 получают соединение формулы 96, которое затем обрабатывают соединением формулы 6a с последующей обработкой с помощью TFA с получением соединения формулы 98.

Схема-18.



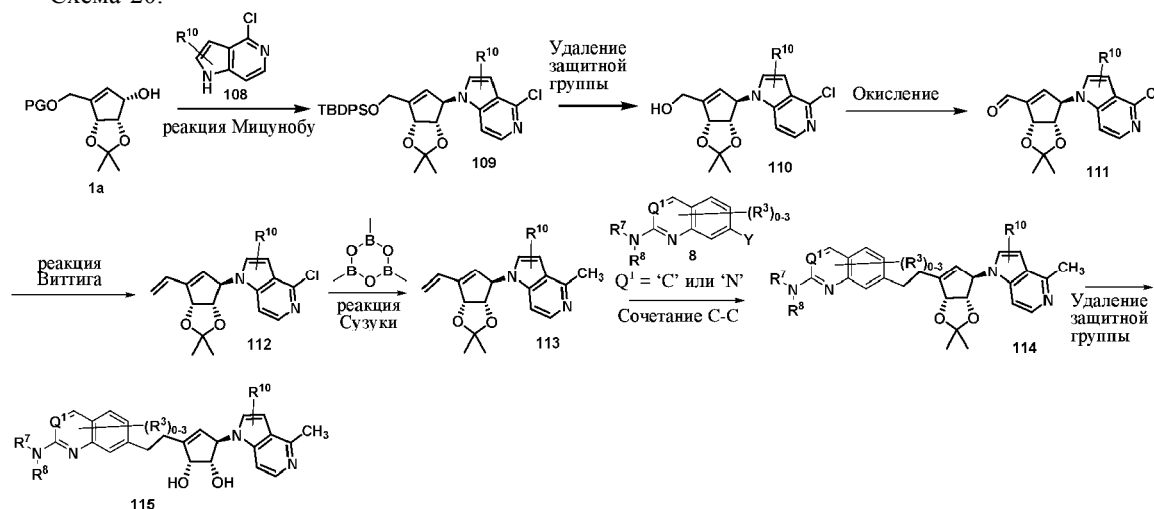
Соединение формулы 12 обрабатывают с помощью TsCl/MsCl в присутствии основания с получением соединения формулы 99, которое затем вводят в реакцию с соединением формулы 100 с получением соединения формулы 101. В результате реакции соединения формулы 101 с соединением формулы 6a с последующей обработкой с помощью TFA получают соединение формулы 103.

Схема-19.



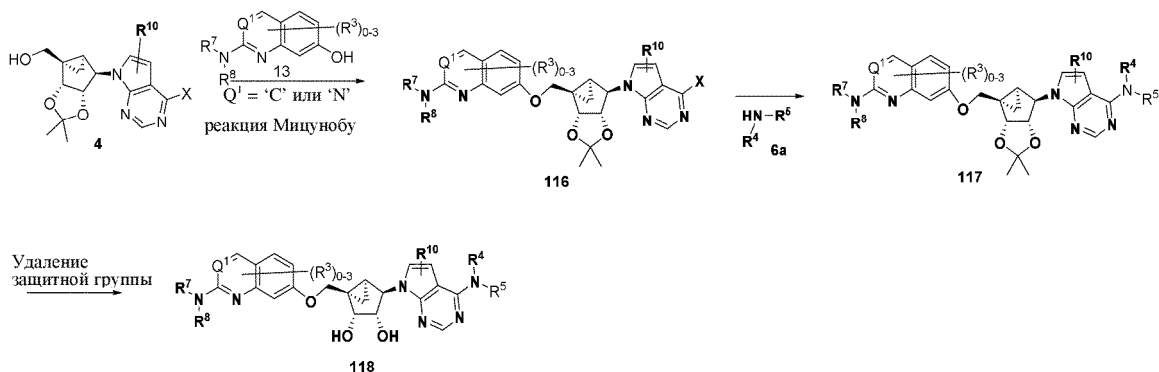
Соединение формулы 99 вводят в реакцию с соединением формулы 104 в присутствии основания, такого как без ограничения карбонат цезия, с получением соединения формулы 105. В результате реакции замещения соединения формулы 105 и соединения формулы 6a с последующей обработкой с помощью TFA получают соединение формулы 107.

Схема-20.



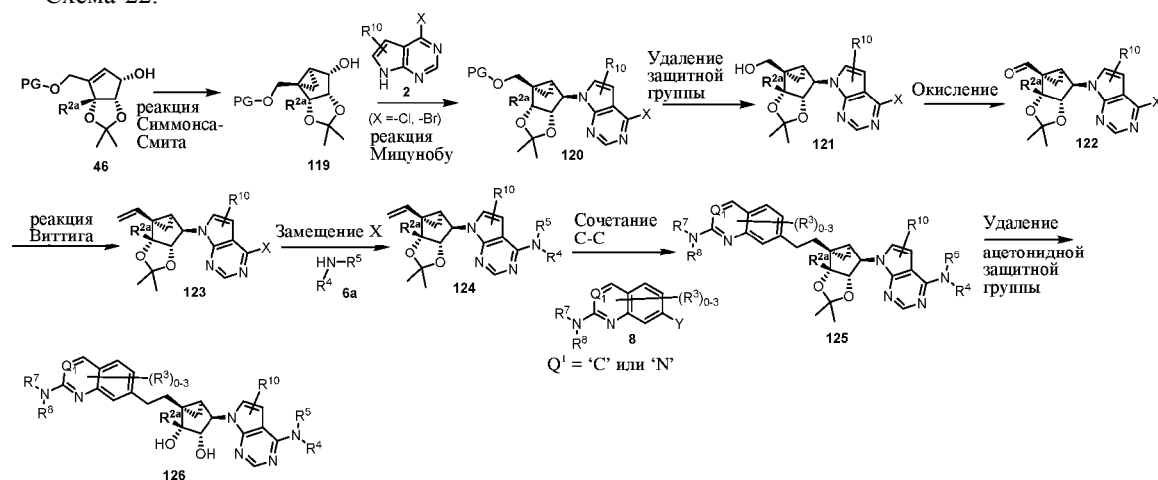
Соединение формулы 109 можно синтезировать посредством реакции Мицунобу соединения формулы 1a и соединения формулы 108 с применением различных азодикарбоксилатных реагентов, таких как без ограничения DIAD, в присутствии фосфина, такого как без ограничения PPh_3 . Соединение формулы 109 можно дополнительно превращать в соединения формулы 110 путем обработки источником фторид-ионов, таким как без ограничения TBAF. В результате окисления с последующей реакцией Виттига с соединением формулы 110 получают соединение формулы 112. Ароматический галоген в соединении формулы 112 можно превращать в алкильные группы, такие как метильная группа, с применением Pd-118 или PdCl_2dppf и триметилбороксина с получением соединения формулы 113. В результате гидроборирования соединения формулы 113 с помощью 9-BBN с последующим сочетанием Сузуки с соединением формулы 8 в присутствии Pd-118 или PdCl_2dppf в $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ при $50-70^\circ\text{C}$ в течение 5-16 ч. получают соединение формулы 114, из которого в результате обработки с помощью TFA или HCl/MeOH получают соединение формулы 115.

Схема-21.



В результате реакции Мицунобу соединения формулы 4 (можно получать из соединения формулы 1, как описано на схеме 1) и соединения формулы 13 с применением различных азодикарбоксилатных реагентов, таких как без ограничения DIAD, в присутствии фосфина, такого как без ограничения PPh_3 ,

получают соединение формулы 116. Из соединения формулы 116 в результате обработки соединением формулы 6а с последующей обработкой трифторуксусной кислотой получают соединение формулы 118. Схема-22.



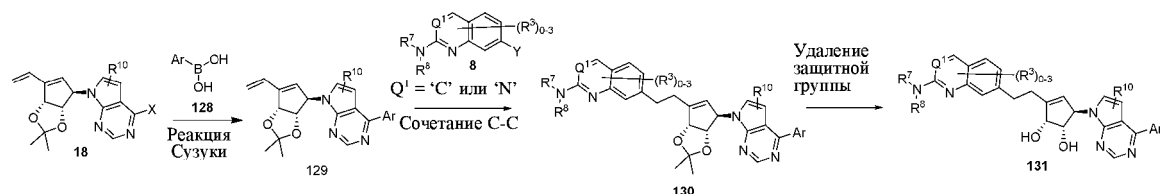
На схеме-22 проиллюстрирован синтез соединения формулы 126. Соединение формулы 119 (где PG=защитная группа) получают посредством реакции Симмонса-Смита. В результате реакции Мицунобу соединения формулы 119 и соединения формулы 2 ($X = -Cl, -Br$) с применением различных азодикарбоксилатных реагентов, таких как без ограничения DEAD или DIAD, в присутствии фосфина, такого как без ограничения PPh_3 , получают соединение формулы 120. Соединение формулы 121 образуется в результате обработки соединения формулы 120 источником фторид-ионов, таким как без ограничения TBAF. В результате окисления соединения формулы 121 с помощью окислителей, таких как без ограничения перидинан Десса-Мартина, можно получать соединение формулы 122. Из реагентов, таких как без ограничения бромид метилтрифенилфосфония, в присутствии основания, такого как без ограничения KO^tBu , NaO^tBu , $LiHMDS$, $NaHMDS$ или $KHMDS$, в результате обработки соединением формулы 122 получают соединение формулы 123. Из амина формулы 6а (где R_4 и R_5 определены в данном документе выше) в результате обработки соединением формулы 123 получают соединение формулы 124. Соединение формулы 125 можно получать путем гидроборирования соединения формулы 124 с помощью подходящих боранов, таких как без ограничения 9-BBN, с последующим добавлением неорганического основания, такого как без ограничения K_3PO_4 или CS_2CO_3 , в присутствии катализатора на основе Pd, такого как без ограничения $Pd(dppf)Cl_2$ или $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, и соединения формулы 8 ($Y = -Br, -I$, которое можно получать согласно процедуре, описанной в J. Med. Chem., 2017, 60 (9), 3958-3978). В результате удаления ацетонидной защитной группы из соединения формулы 125 с помощью кислот, таких как без ограничения HCl или TFA, получают соединение формулы 126.

Схема-23.



В результате реакции сочетания соединения формулы 10 и арил- или гетероарилбороновой кислоты или сложного эфира на ее основе в присутствии $Pd(PPh_3)_4$ или Pd-118 или $PdCl_2dppf$ в диоксане при 80-100°C в течение 5-16 ч. получают соединение формулы 127.

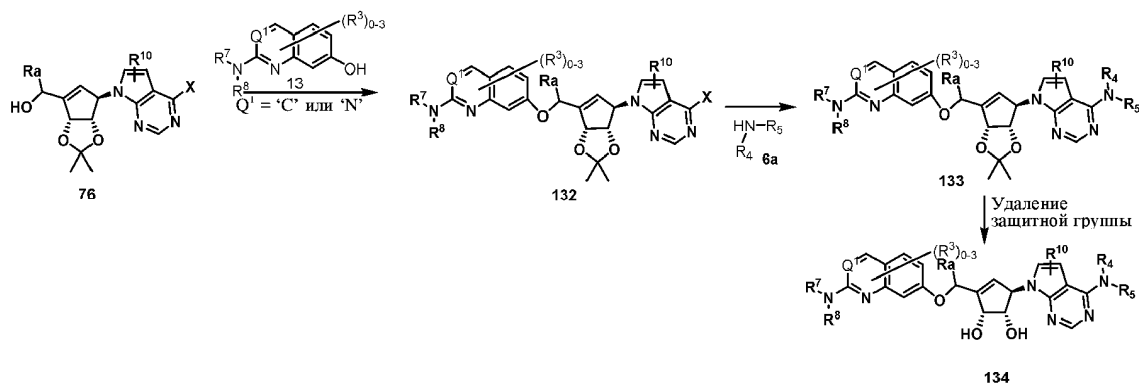
Схема-24.



Из соединения формулы 18 в результате обработки соединением формулы 128 с применением сочетания Сузуки получают соединение формулы 129. Соединение формулы 130 можно получать путем гидроборирования соединения формулы 129 с помощью подходящих боранов, таких как без ограничения 9-BBN, с последующим добавлением неорганического основания, такого как без ограничения K_3PO_4 или

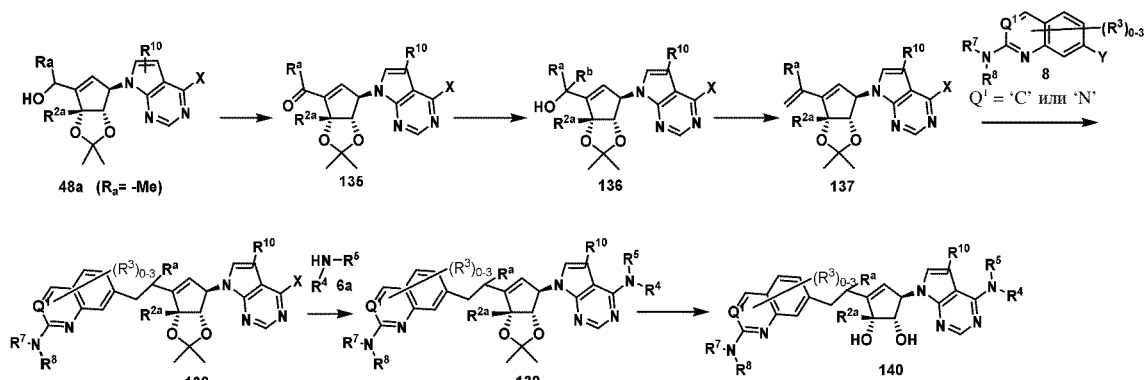
Cs_2CO_3 , в присутствии катализатора на основе Pd, такого как без ограничения $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ или $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, и соединения формулы 8 ($\text{Y}=\text{Br}, -\text{I}$), которое можно получать согласно процедуре, описанной в J. Med. Chem., 2017, 60 (9), 3958-3978). В результате удаления ацетонидной защитной группы из соединения формулы 130 с помощью кислот, таких как без ограничения HCl или TFA, получают соединение формулы 131.

Схема-25.



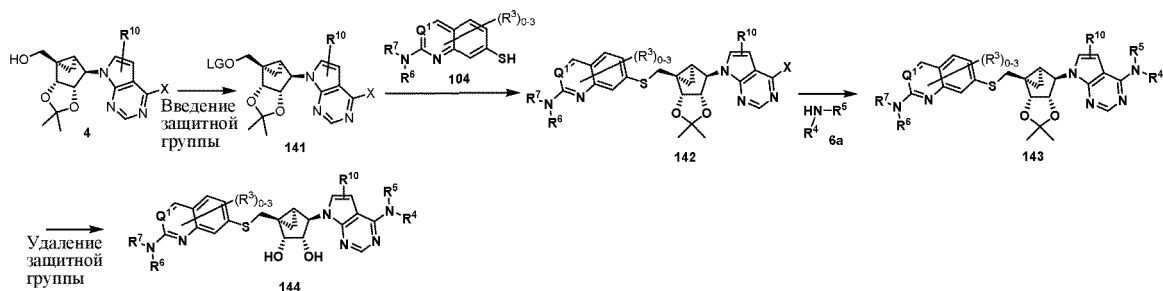
Из соединения формулы 76 в результате конденсации с соединением формулы 13 с применением реакции Мицунобу получают соединение формулы 132, которое можно вводить в реакцию с соединением формулы 6a с последующей обработкой трифторуксусной кислотой с получением соединения формулы 134.

Схема-26.



Из соединения формулы 48a в результате обработки с помощью DMP в метилхлориде при 0°C получали соединение формулы 135, из которого в результате реакции с бромидом метилмагния в THF получают соединение формулы 136. В результате дегидратации соединения формулы 136 с помощью сульфурана Мартина получают соединение формулы 137, которое затем обрабатывают с помощью 9-BBN с последующим сочетанием Сузуки с соединением формулы 8 в присутствии Pd-118 или PdCl_2dppf в THF/ H_2O при $50-70^\circ\text{C}$ в течение 5-16 ч. с получением соединения формулы 138. В результате обработки соединения формулы 138 с помощью соединения формулы 6a с последующей обработкой с помощью TFA получают соединение формулы 140.

Схема-27.



Соединение формулы 4 обрабатывают с помощью TsCl/MsCl в присутствии основания с получением соединения формулы 141. Соединение формулы 141 вводят в реакцию с соединением формулы 104 в присутствии основания, такого как без ограничения карбонат цезия, с получением соединения формулы 142. В результате реакции замещения соединения формулы 142 и соединения формулы 6a с последующей обработкой с помощью TFA получают соединение формулы 144.

Аббревиатуры.

В данном документе могут применяться следующие аббревиатуры.

AcOH=уксусная кислота,

Водн.=водный,

са=приблизительно или примерно,

NH_4Cl =хлорид аммония,

9-BBN=9-борабициклононан,

BINAP=2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил,

Woc=трет-бутоксикарбонил,

t-Bu или tBu=трет-бутил,

Cs_2CO_3 =карбонат цезия,

CHCl_3 =хлороформ,

CDCl_3 =дейтерированный хлороформ,

DAST=трифторид диэтиламиносеры,

dba=дибензилиденацетон,

CH_2Cl_2 или DCM=дихлорметан,

DMP=периодинан Десса-Мартина,

DEAD=диэтилазодикарбоксилат,

DIAD=диизопропилазодикарбоксилат,

DIPEA=диизопропилэтиламин,

DMAP=4-диметиламинопиридин,

DMF=N,N-диметилформамид,

DMSO=диметилсульфоксид,

DMSO-d_6 =дейтерированный диметилсульфоксид,

Et=этил,

EtOH=этанол,

EtOAc=этилацетат,

г=грамм,

H_2O_2 =пероксид водорода,

H_2SO_4 =серная кислота,

K_2CO_3 =карбонат калия,

KOH=гидроксид калия,

KOtBu=трет-бутоксид калия,

K_3PO_4 =фосфат калия,

KHMDS=бис(триметилсилил)амид калия,

LDA=диизопропиламид лития,

LHMDS=бис(триметилсилил)амид лития,

LCMS=жидкостная хроматография-масс-спектрометрия,

m-CPBA=жедаа-хлорпероксибензойная кислота,

мг=миллиграмм,

Me=метил,

MeOH=метанол,

MeOD=дейтерированный метанол,

MS=молекулярные сита,

MsCl=метансульфонилхлорид,

MgSO_4 =сульфат магния,

NaNH=гидрид натрия,

NaOtBu=трет-бутоксид натрия,

NaHCO_3 =бикарбонат натрия,

Na_2SO_4 =сульфат натрия,

$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ =тиосульфат натрия,

Na_2SO_3 =сульфит натрия,

NaHMDS=бис(триметилсилил)амид натрия,

NMP=N-метил-2-пирролидон,

NBS=N-бромсукцинимид,

NCS=N-хлорсукцинимид,

NIS=N-йодсукцинимид,

NMO=N-метилморфолин-N-оксид,

NMR=ядерный магнитный резонанс,

Ph=фенил,

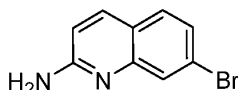
PDC=дихлорхромат пиридиния,

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ =ацетат палладия,

Pd/C=палладий на угле,
 Pd-118=[1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II),
 Pd(PPh₃)₄=тетракис(трифенилфосфин)палладия(0),
 POCl₃=оксихлорид фосфора,
 PdCl₂(dppf)=[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II),
 Pd(PPh₃)₂Cl₂=дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II),
 PCC=хлорхромат пиридиния,
 PMB=п-метоксибензил,
 PTSA=п-толуолсульфоновая кислота,
 Rt=время удерживания,
 к.т.=комнатная температура,
 Насыщ.=насыщенный,
 SFC=сверхкритическая жидкостная хроматография,
 TLC=тонкослойная хроматография,
 TBAF=фторид тетрабутиламмония,
 TsCl=п-толуолсульфонилхлорид,
 TBDMS=трет-бутилдиметилсилил,
 TBDPS=трет-бутилдифенилсилил,
 Et₃N или NEt₃ или TEA=триэтиламин,
 TFA=трифторуксусная кислота,
 THF=тетрагидрофуран,
 Ts=п-толуолсульфонил,
 p-TsOH=п-толуолсульфоновая кислота.

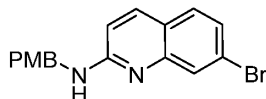
Промежуточные соединения

7-Бромхинолин-2-амин



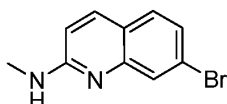
Указанное в заголовке соединение получали согласно протоколу реакции, аналогичному описанному у Cinelli, Maris A et al., Journal of Medicinal Chemistry, 2017, vol. 60, # 9, p. 3958-3978.

7-Бром-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин



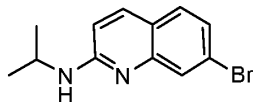
Указанное в заголовке соединение получали согласно протоколу реакции, аналогичному описанному у Arnould, Jean-Claude et al., WO 2007/141473 A1.

7-Бром-N-метилхинолин-2-амин



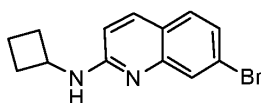
Указанное в заголовке соединение получали согласно такому же протоколу реакции, как описано у Arnould, Jean-Claude et al., WO 2007/141473 A1.

7-Бром-N-изопропилхинолин-2-амин



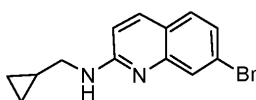
Указанное в заголовке соединение получали согласно протоколу реакции, аналогичному описанному у Arnould, Jean-Claude et al., WO 2007/141473 A1.

7-Бром-N-циклобутилхинолин-2-амин



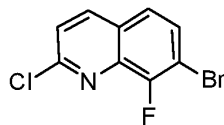
Указанное в заголовке соединение получали согласно протоколу реакции, аналогичному описанному у Arnould, Jean-Claude et al., WO 2007/141473 A1.

7-Бром-N-(циклопропилметил)хинолин-2-амин



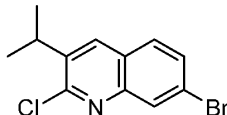
Указанное в заголовке соединение получали согласно протоколу реакции, аналогичному описанному у Arnould, Jean-Claude et al., WO 2007/141473 A1.

7-Бром-2-хлор-8-фторхинолин



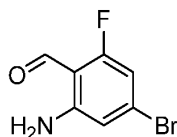
Указанное в заголовке соединение получали согласно такому же протоколу реакции, как описано у Aciro, Caroline et al., WO 2013/185103 A1.

7-Бром-2-хлор-3-изопропилхинолин



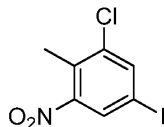
Указанное в заголовке соединение получали согласно такому же протоколу реакции, как описано в Vialard, Jorge Eduardo et al., WO 2008/107478 A1; LCMS масса/заряд=284,1, 286,1 (M^+ , $M+2$; 100%).

2-Амино-4-бром-6-фторбензальдегид



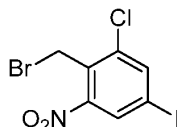
К перемешиваемому раствору 4-бром-2-фтор-6-нитробензальдегида (полученного согласно такому же протоколу реакции, как описано в Li, Liansheng et al., WO 2015/054572 A1; 4,15 г, 16,73 ммоль) в этаноле (20 мл) и уксусной кислоте (20 мл) добавляли порошкообразное железо (2,80 г, 50,2 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (70 мл) и нейтрализовали с помощью водн. насыщ. раствора NaHCO_3 (100 мл). Полученную эмульсию фильтровали через целит. Слои разделяли, органический слой промывали солевым раствором (100 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4 . Органический слой фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением (3,36 г, 92%) в виде светло-зеленого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,10 (s, 1H), 7,78-7,54 (m, 2H), 6,84 (t, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,64 (dd, $J=11,1$, 1,8 Гц, 1H).

1-Хлор-5-йод-2-метил-3-нитробензол



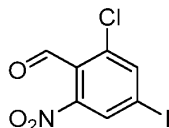
Раствор йода (10,43 г, 41,1 ммоль), иодата калия (1,247 г, 5,83 ммоль) в конц. H_2SO_4 (51,4 г, 525 ммоль) добавляли к раствору 1-хлор-2-метил-3-нитробензола (5 г, 29,1 ммоль) в конц. H_2SO_4 (51,4 г, 525 ммоль) при 25°C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 6 ч. Реакционную смесь добавляли медленно в измельченный лед и продукт экстрагировали этилацетатом (75 мл). Органический слой последовательно промывали с помощью нас. водн. раствора NaHCO_3 (75 мл), насыщ. водн. раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (75 мл) и солевого раствора (75 мл). Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 9 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f 200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с элюированием петролейным эфиром с получением указанного в заголовке соединения (8,5 г, 98%) в виде бледно-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,02 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,96 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 2,50 (s, 3H).

2-(Бромметил)-1-хлор-5-йод-3-нитробензол



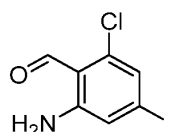
К перемешиваемому раствору 1-хлор-5-йод-2-метил-3-нитробензола (27,5 г, 92 ммоль) в CCl_4 (280 мл) добавляли NBS (19,74 г, 111 ммоль) и бензоилпероксид (2,99 г, 9,24 ммоль) при 25°C. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 15 ч. Растворитель выпаривали *in vacuo* и данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f 200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 1%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (12 г, 34,5%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,37-8,33 (m, 2H), 4,72 (s, 2H).

2-Хлор-4-йод-6-нитробензальдегид



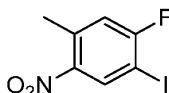
К перемешиваемому раствору 2-(бромметил)-1-хлор-5-йод-3-нитробензола (12 г, 31,9 ммоль) в ацетонитриле (150 мл) добавляли 4-метилморфолин-N-оксид (9,19 г, 78 ммоль) и молекулярные сита размером 4А° (30 г) при 25°C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч. Добавляли воду (75 мл), pH доводили до 6 посредством добавления 1 н. HCl. Продукт экстрагировали этилацетатом (75 мл). Слои разделяли, органический слой промывали соевым раствором (20 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. Органический слой фильтровали и концентрировали in vacuo с получением 16,5 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 4%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (7 г, 70,5%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,22 (s, 1H), 8,46 (s, 2H).

2-Амино-6-хлор-4-йодбензальдегид



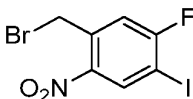
Указанное в заголовке соединение получали согласно протоколу реакции, аналогичному описанному в получении 2-амино-4-бром-6-фторбензальдегида. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,26 (s, 1H), 7,80-7,55 (m, 2H), 7,23 (d, J=1,4 Гц, 1H), 6,99 (d, J=1,5 Гц, 1H).

1-Фтор-2-йод-5-метил-4-нитробензол



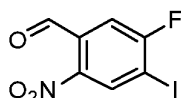
К перемешиваемому раствору 2-фтор-4-метил-5-нитроанилина (2,0 г, 11,75 ммоль) в конц. HCl (6,15 мл, 73,8 ммоль) по каплям добавляли раствор нитрита натрия (0,884 г, 12,81 ммоль) в воде (4 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 15 мин смесь фильтровали через слой ваты и медленно выливали в перемешиваемый раствор иодида калия (6,83 г, 41,1 ммоль) в воде (25 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и последовательно промывали с помощью 10% водн. раствора NaOH (50 мл), водн. насыщ. раствора NaHCO₃ (50 мл). Слои разделяли, органический слой промывали соевым раствором (50 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. Органический слой фильтровали и концентрировали in vacuo с получением 3,1 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с петролейным эфиром в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г, 51,5%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,45 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,06 (d, 1H), 2,62 (d, J=0,7 Гц, 3H); GCMS масса/заряд=281,03 (M⁺, 50%).

1-(Бромметил)-5-фтор-4-йод-2-нитробензол



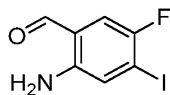
Указанное в заголовке соединение получали согласно протоколу реакции, аналогичному описанному в получении 2-(бромметил)-1-хлор-5-йод-3-нитробензола. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,53 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,31 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4,80 (s, 2H).

5-Фтор-4-йод-2-нитробензальдегид



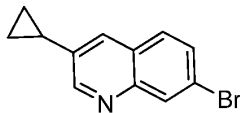
Указанное в заголовке соединение получали согласно протоколу реакции, аналогичному описанному в получении 2-хлор-4-йод-6-нитробензальдегида. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,42 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,62 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,60 (d, J=7,2 Гц, 1H).

2-Амино-5-фтор-4-йодбензальдегид



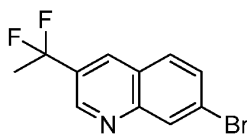
Указанное в заголовке соединение получали согласно протоколу реакции, аналогичному описанному в получении 2-амино-4-бром-6-фторбензальдегида. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 9,78 (d, $J=0,6$ Гц, 1H), 7,17-7,13 (m, 2H), 5,98 (s, 2H).

7-Бром-3-циклопропилхинолин



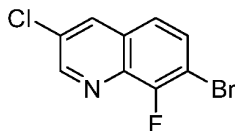
К перемешиваемой смеси 2-амино-4-бромбензальдегида (2 г, 10,00 ммоль) и 2-циклопропилацетальдегида (0,841 г, 10,00 ммоль) в абсолютном этаноле (12 мл) добавляли по каплям раствор KOH (0,191 г, 3,40 ммоль) в этаноле (12 мл) в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивали при 95°C в течение 5 ч. Летучие вещества выпаривали *in vacuo* и остаток растворяли в дихлорметане (60 мл) и промывали водой (40 мл). Слои разделяли, органический слой промывали соевым раствором (50 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4 . Органический слой фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 2,5 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f 200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 6%) этилацетатом в петролейном эфире с получением 7-бром-3-циклопропилхинолина (1 г, 40,3%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,80 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,17 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,00 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,89-7,80 (m, 1H), 7,70 (dd, $J=8,8$, 2,1 Гц, 1H), 2,15 (tt, $J=8,1$, 5,1 Гц, 1H), 1,14-1,03 (m, 2H), 0,95-0,81 (m, 2H); LCMS масса/заряд=247,83, 249,83 (M^+ , $\text{M}+2$, 100%).

7-Бром-3-(1,1-дифторэтил)хинолин



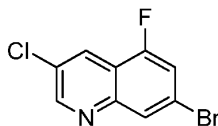
Смесь 1-(7-бромхинолин-3-ил)этан-1-она (синтезированного согласно такому же протоколу реакции, как описано в Alam, Muzaffar et al., US20120230951 A1; 2,4 г, 9,60 ммоль) в трифториде диэтиламиносеры (2,5 мл, 18,92 ммоль) перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Полученную смесь медленно выливали в водн. насыщ. раствор бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл). Слои разделяли, органический слой промывали соевым раствором (20 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4 . Органический слой фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 3,2 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f 200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 30%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г, 65,1%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,13 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,34 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,11 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,88 (dd, $J=8,7$, 2,0 Гц, 1H), 2,14 (t, $J=19,2$ Гц, 3H), LCMS масса/заряд=271,90, 273,90 ($\text{M}+1$; 100%).

7-Бром-3-хлор-8-фторхинолин



К перемешиваемому раствору 7-бром-8-фторхинолина (синтезированного согласно такому же протоколу реакции, как описано в Ghergurovich, Jonathan Michael et al., WO 2013028447 A1; 3,4 г, 15,04 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (4,02 г, 30,1 ммоль) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 25°C и выливали в ледяную воду (100 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Осадок собирали с помощью фильтрации и промывали водой. Осадок высушивали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (2 г, 51%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,90 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,18 (t, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,72 (dd, $J=8,9$, 6,1 Гц, 1H), 7,48 (dd, $J=8,8$, 1,5 Гц, 1H); LCMS масса/заряд=261,71 (M^+ ; 100%).

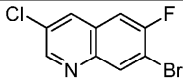
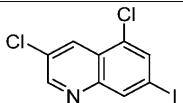
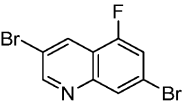
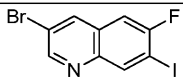
7-Бром-3-хлор-5-фторхинолин



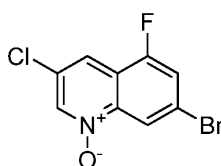
К перемешиваемому раствору 2-амино-4-бром-6-фторбензальдегида (3,36 г, 15,41 ммоль) в толуоле (35 мл) добавляли 2-хлор-1,1-диметоксизтан (2,304 г, 18,49 ммоль) с последующим добавлением моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (2,93 г, 15,41 ммоль) при 25°C. Полученную смесь перемешивали при 110°C с применением аппарата Дина-Старка в течение 4 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и повышали ее основность с помощью водн. насыщ. раствора NaHCO₃ (75 мл). Слои разделяли, органический слой промывали солевым раствором (20 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. Органический слой фильтровали и концентрировали in vacuo с получением 1,1 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 2%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (1,64 г, 40,9%) в виде светло-зеленого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,88 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,38 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,45 (ddd, J=9,0, 3,5, 1,8 Гц, 1H); LCMS масса/заряд=261,76 (M+1, 100%).

Промежуточные соединения в табл. 1 синтезировали согласно протоколу реакции, аналогичному применяемому для получения 7-бром-3-хлор-5-фторхинолина, с применением подходящих исходных материалов.

Таблица 1

Структура промежуточного соединения	Применяемые исходные материалы	Данные ¹ H ЯМР и LCMS
 7-Бром-3-хлор-6-фторхинолин	2-Амино-4-бром-5-фторбензальдегид, который синтезировали согласно US2014/200216 A1	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,81 (s, 1H), 8,43-8,38 (m, 1H), 8,12-8,08 (m, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Гц, 1H); LCMS масса/заряд= 261,83 (M+1; 100%)
 3,5-Дихлор-7-йодхинолин	2-Амино-6-хлор-4-йодбензальдегид	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,85 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,50 (dd, J = 2,3, 0,9 Гц, 1H), 8,48-8,45 (m, 1H), 7,96 (d, J = 1,6 Гц, 1H)
 3,7-Дибром-5-фторхинолин	2-Амино-4-бром-6-фторбензальдегид	Неочищенное соединение применяли как таковое на следующей стадии
 3-Бром-6-фтор-7-йодхинолин	2-Амино-5-фтор-4-йодбензальдегид	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,88 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,61 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 8,27 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Гц, 1H); LCMS масса/заряд= 351,03, 353,03 (M-1, M+1, 60%)

7-Бром-3-хлор-5-фторхинолин-1-оксид

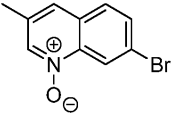
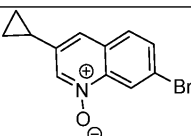
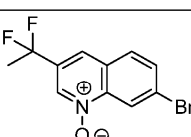


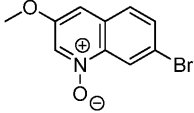
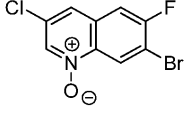
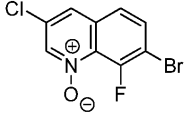
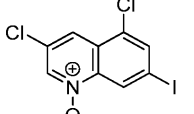
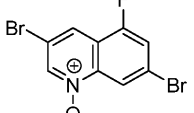
Смесь 7-бром-3-хлор-5-фторхинолина (1,64 г, 6,30 ммоль) и м-CPBA (2,90 г, 12,59 ммоль) в CHCl₃ (30 мл) нагревали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли хлороформом (50 мл) и промывали с помощью водн. насыщ. раствора Na₂SO₃ (50 мл) с последующим добавлением водн. насыщ.

раствора NaHCO_3 (50 мл). Слои разделяли, органический слой промывали солевым раствором (50 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4 . Органический слой фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 1,35 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f 200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 20%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (542 мг, 31,1%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,97 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,17-8,10 (m, 1H), 8,03 (dd, $J=9,5, 1,9$ Гц, 1H); LCMS масса/заряд=275,83, 277,83 (M^+ , $M+2$; 100%).

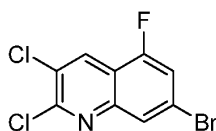
Промежуточные соединения в табл. 2 синтезировали согласно протоколу реакции, аналогичному применяемому для получения 7-бром-3-хлор-5-фторхинолин-1-оксида, с применением подходящих исходных материалов.

Таблица 2

Структура промежуточного соединения	Применяемые исходные материалы	Данные ^1H ЯМР и LCMS
 7-Бром-3-метилхинолин-1-оксид	7-Бром-3-метилхинолин	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,60 (dd, $J = 12,2, 1,7$ Гц, 2H), 7,97 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,85 (dd, $J = 8,7, 2,0$ Гц, 1H), 7,77 (q, $J = 1,1$ Гц, 1H), 2,40 (d, $J = 1,0$ Гц, 3H); LCMS масса/заряд= 237,9, 239,9 (M^+ , $M+2$, 100%)
 7-Бром-3-циклопропилхинолин-1-оксид	7-Бром-3-циклопропилхинолин	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,58 (dd, $J = 13,9, 1,7$ Гц, 2H), 7,93 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,84 (dd, $J = 8,7, 2,1$ Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 2,08 (tt, $J = 8,4, 5,0$ Гц, 1H), 1,12-1,04 (m, 2H), 0,95-0,87 (m, 2H); LCMS масса/заряд= 263,83, 265,83 (M^+ , $M+2$, 100%)
 7-Бром-3-(1,1-дифторэтил)хинолин-1-оксид	7-Бром-3-(1,1-дифторэтил)хинолин	LCMS масса/заряд= 289,96 ($M+1$; 100%)

 7-Бром-3-метоксиксантин-1-оксид	7-Бром-3-метоксиксантин, который синтезировали согласно Adams, Nicholas David et al, WO 2014/008223 A1.	Неочищенное вещество применяли как таковое на следующей стадии
 7-Бром-3-хлор-6-фторксантин-1-оксид	7-Бром-3-хлор-6-фторксантин	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,87 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,75 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 8,14-8,03 (m, 2H); LCMS масса/заряд= 275,77 (M+1; 60%)
 7-Бром-3-хлор-8-фторксантин-1-оксид	7-Бром-3-хлор-8-фторксантин	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,78 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 8,8, 5,7 Гц, 1H), 7,80 (dd, J = 8,8, 1,6 Гц, 1H); LCMS масса/заряд= 277,83 (M+1; 100%)
 3,5-Дихлор-7-йодксантин-1-оксид	3,5-Дихлор-7-йодксантин	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,95 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,80 (t, J = 1,3 Гц, 1H), 8,33 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,08 (t, J = 1,3 Гц, 1H)
 3,7-Дибром-5-фторксантин-1-оксид	3,7-Дибром-5-фторксантин	LCMS масса/заряд= 322,0 (M+1; 100%)
3-Бром-6-фтор-7-йодксантин-1-оксид	3-Бром-6-фтор-7-йодксантин	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,91 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 8,87 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 8,22 (t, J = 1,1 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 8,3 Гц, 1H)

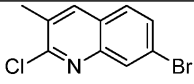
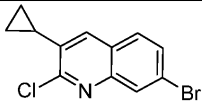
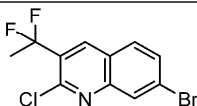
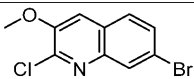
7-Бром-2,3-дихлор-5-фторксантин

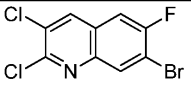
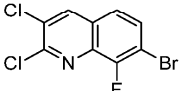
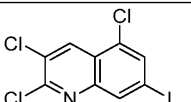
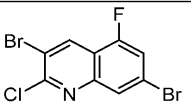
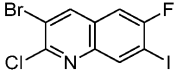


К перемешиваемому раствору 7-бром-3-хлор-5-фторхинолин-1-оксида (542 мг, 1,960 ммоль) в CHCl_3 (10 мл) добавляли POCl_3 (1,867 мл, 20,03 ммоль) при 25°C. Полученную смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч. в атмосфере N_2 . Реакционную смесь выливали в ледяную воду (50 мл), осторожно повышали основность с помощью твердого NaHCO_3 и экстрагировали продукт с помощью дихлорметана (50 мл). Слои разделяли, органический слой промывали соевым раствором (50 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4 . Органический слой фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 1,2 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f 200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 10%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (410 мг, 70,9%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,49-8,43 (m, 1H), 8,04 (dt, J =1,9, 1,0 Гц, 1H), 7,45 (dd, J =8,9, 1,7 Гц, 1H); LCMS масса/заряд=296,19 ($M+1$; 100%).

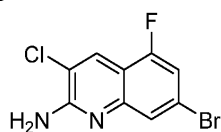
Промежуточные соединения в табл. 3 синтезировали согласно протоколу реакции, аналогичному применяемому для получения 7-бром-2,3-дихлор-5-фторхинолина с применением подходящих исходных материалов.

Таблица 3

Структура промежуточного соединения	Применяемые исходные материалы	Данные ^1H ЯМР и LCMS
 7-Бром-2-хлор-3-метилхинолин	7-Бром-3-метилхинолин-1-оксид	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,40 (t, J = 1,0 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,78 (dd, J = 8,7, 2,0 Гц, 1H), 2,48 (d, J = 1,0 Гц, 3H); LCMS масса/заряд= 256, 258 (M^+ , $M+2$, 100%)
 7-Бром-2-хлор-3-циклопропилхинолин	7-Бром-3-циклопропилхинолин-1-оксид	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,16 (d, J = 3,0 Гц, 2H), 7,92 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,77 (dd, J = 8,7, 2,0 Гц, 1H), 2,21 (tt, J = 8,4, 5,3 Гц, 1H), 1,10 (dt, J = 8,5, 3,2 Гц, 2H), 0,92-0,81 (m, 2H); LCMS масса/заряд= 281,90, 283,90 (M^+ , $M+2$, 100%)
 7-Бром-2-хлор-3-(1,1-дифторэтил)хинолин	7-Бром-3-(1,1-дифторэтил)хинолин-1-оксид	LCMS масса/заряд= 306, 308 (M^+ , $M+2$; 100%)
 7-Бром-2-хлор-3-метоксихинолин	7-Бром-3-метоксихинолин-1-оксид	LCMS масса/заряд= 271,69, 273,69

 7-Бром-2,3-дихлор-6-фторхинолин	7-Бром-3-хлор-6-фторхинолин-1-оксид	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,31 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 8,23-8,18 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8,2 Гц, 1H)
 7-Бром-2,3-дихлор-8-фторхинолин	7-Бром-3-хлор-8-фторхинолин-1-оксид	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,94 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,97 (dd, J = 8,9, 6,3 Гц, 1H), 7,83 (dd, J = 8,9, 1,3 Гц, 1H), LCMS масса/заряд= 295,65 (M+1; 100%)
 2,3,5-Трихлор-7-йодхинолин	3,5-Дихлор-7-йодхинолин-1-оксид	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,59 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 8,38 (dd, J = 1,6, 0,8 Гц, 1H), 7,96 (d, J = 1,5 Гц, 1H)
 3,7-Дибром-2-хлор-5-фторхинолин	3,7-Дибром-5-фторхинолин-1-оксид	Неочищенное вещество применяли как таковое на следующей стадии
 3-Бром-2-хлор-6-фтор-7-йодхинолин	3-Бром-6-фтор-7-йодхинолин-1-оксид	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,54 (dd, J = 5,9, 0,7 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,6 Гц, 1H)

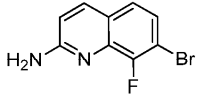
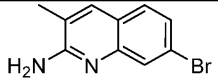
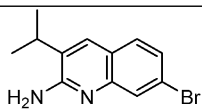
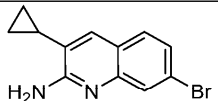
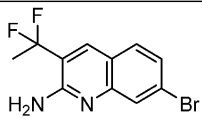
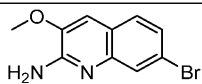
7-Бром-3-хлор-5-фторхинолин-2-амин

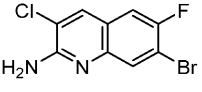
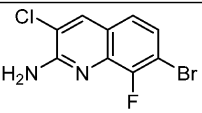
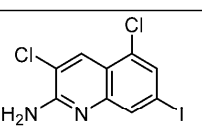
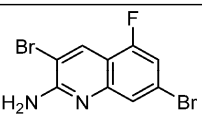
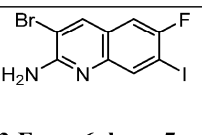


Смесь 7-бром-2,3-дихлор-5-фторхинолина (410 мг, 1,390 ммоль), водного раствора аммиака (9,74 мл, 250 ммоль) в диоксане (10 мл) нагревали при 120°C в стальном автоклаве в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали водой (20 мл). Слои разделяли, органический слой промывали солевым раствором (20 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. Органический слой фильтровали и концентрировали in vacuo с получением 1,15 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 30%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (297 мг, 78%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,23 (s, 1H), 7,51 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,32 (dd, J=9,5, 1,9 Гц, 1H), 7,25 (s, 2H); LCMS масса/заряд=276,83 (M+1; 100%).

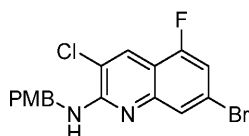
Промежуточные соединения в табл. 4 синтезировали согласно протоколу реакции, аналогичному применяемому для получения 7-бром-3-хлор-5-фторхинолин-2-амин с применением подходящих исходных материалов.

Таблица 4

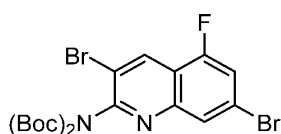
Структура промежуточного соединения	Применяемые исходные материалы	Данные ^1H ЯМР и LCMS
 7-Бром-8-фторхинолин-2-амин	7-Бром-2-хлор-8-фторхинолин	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,95 (dd, $J = 8,9, 1,8$ Гц, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,7, 1,4$ Гц, 1H), 7,35-7,27 (m, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,88-6,79 (m, 1H); LCMS масса/заряд= 240,8 (M^+ ; 100%)
 7-Бром-3-метилхинолин-2-амин	7-Бром-2-хлор-3-метилхинолин	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,75 (t, $J = 1,0$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,25 (dd, $J = 8,5, 2,0$ Гц, 1H), 6,51 (s, 2H), 2,19 (d, $J = 1,1$ Гц, 3H); LCMS масса/заряд= 237, 239 (M^+ , $M+2$, 100%)
 7-Бром-3-изопропилхинолин-2-амин	7-Бром-2-хлор-3-изопропилхинолин	LCMS масса/заряд= 265,1, 267,1 (M^+ , $M+2$; 100%)
 7-Бром-3-циклопропилхинолин-2-амин	7-Бром-2-хлор-3-циклопропилхинолин	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,63 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,24 (dd, $J = 8,5, 2,0$ Гц, 1H), 6,65 (s, 2H), 1,80 (tdd, $J = 8,2, 4,6, 2,9$ Гц, 1H), 1,01-0,92 (m, 2H), 0,69-0,62 (m, 2H); LCMS масса/заряд= 262,83, 264,83 (M^+ , $M+2$, 100%)
 7-Бром-3-(1,1-дифторэтил)хинолин-2-амин	7-Бром-2-хлор-3-(1,1-дифторэтил)хинолин	LCMS масса/заряд= 287,96 (M^+ , 100%)
	7-Бром-2-хлор-3-метоксихинолин	LCMS масса/заряд= 253, 255 (M^+ , $M+2$; 100%)

7-Бром-3-метоксихинолин-2-амин		
 7-Бром-3-хлор-6-фторхинолин-2-амин	7-Бром-2,3-дихлор-6-фторхинолин	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,23 (s, 1H), 7,79 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 7,67 (dd, J = 9,3, 2,0 Гц, 1H), 6,97 (s, 2H); LCMS масса/заряд= 276,83 (M+1; 100%)
 7-Бром-3-хлор-8-фторхинолин-2-амин	7-Бром-2,3-дихлор-8-фторхинолин	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,32 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,35-7,16 (m, 2H), LCMS масса/заряд= 276,86 (M+1; 100%)
 3,5-Дихлор-7-йодхинолин-2-амин	2,3,5-Трихлор-7-йодхинолин	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,22 (s, 1H), 7,94-7,81 (m, 1H), 7,67 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,24 (s, 2H)
 3,7-Дибром-5-фторхинолин-2-амин	3,7-Дибром-2-хлор-5-фторхинолин	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,39 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,31 (dd, J = 9,5, 1,8 Гц, 1H), 7,14 (s, 2H); LCMS масса/заряд= 318,96, 320,34, 322,34 (M-1, M+, M+2; 100%)
 3-Бром-6-фтор-7-йодхинолин-2-амин	3-Бром-2-хлор-6-фтор-7-йодхинолин	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,39 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,82 (s, 2H)

7-Бром-3-хлор-5-фтор-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин

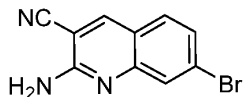


Указанное в заголовке соединение получали согласно протоколу реакции, аналогичному описанному в Banka, Anna Lindsey et al., WO 2012/037108 A1, с применением подходящих исходных материалов. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,22 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,96 (t, J=6,1 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=1,8, 1,0 Гц, 1H), 7,39-7,28 (m, 3H), 6,91-6,82 (m, 2H), 4,62 (d, J=6,1 Гц, 2H), 3,71 (s, 3H); LCMS масса/заряд=397 (M+1; 100%).



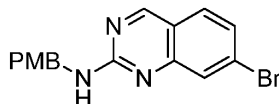
Смесь 3,7-дибром-5-фторхинолин-2-амин (2,05 г, 6,41 ммоль), Et₃N (2,68 мл, 19,22 ммоль), DMAP (0,078 г, 0,641 ммоль) и Вос-ангидрида (3,12 мл, 13,45 ммоль) в THF (25 мл) перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали водой (20 мл). Слои разделяли, органический слой промывали солевым раствором (20 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. Органический слой фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 3,9 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 5%) этилацетатом в петролейном эфире с получением ди-вос-соединения (2,5 г, 75%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,65 (d, J=0,8 Гц, 1H), 8,08 (q, J=1,2 Гц, 1H), 7,46 (dd, J=8,9, 1,7 Гц, 1H), 1,42 (s, 18H).

2-Амино-7-бромхинолин-3-карбонитрил



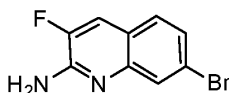
Смесь 2-амино-4-бромбензальдегида (0,448 г, 2,240 ммоль), малонитрила (0,222 г, 3,36 ммоль) и пиперидина (0,111 мл, 1,120 ммоль) в этаноле (10 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Летучие вещества выпаривали *in vacuo* и остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 10%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (0,343 г, 61,7%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,71 (s, 1H), 7,74-7,65 (m, 2H), 7,42 (dd, J=8,6, 2,0 Гц, 1H), 7,20 (s, 2H); LCMS масса/заряд=248, 250 (M⁺, M+2, 100%).

7-Бром-N-(4-метоксибензил)хиназолин-2-амин



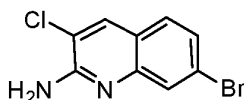
Указанное в заголовке соединение получали согласно протоколу реакции, аналогичному описанному в Li, Liansheng et al., WO 2017/087528 A1; LCMS масса/заряд=344,1 (M⁺, 100%).

7-Бром-3-фторхинолин-2-амин



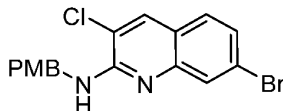
Указанное в заголовке соединение получали согласно протоколу реакции, аналогичному описанному в Banka, Anna Lindsey et al., WO 2012/037108 A1.

7-Бром-3-хлорхинолин-2-амин



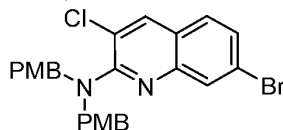
Указанное в заголовке соединение получали согласно протоколу реакции, аналогичному описанному в Banka, Anna Lindsey et al., WO 2012/037108 A1.

7-Бром-3-хлор-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин



Указанное в заголовке соединение получали согласно протоколу реакции, аналогичному описанному в Banka, Anna Lindsey et al., WO 2012/037108 A1.

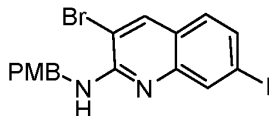
7-Бром-3-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)хинолин-2-амин



К перемешиваемой суспензии 7-бром-3-хлорхинолин-2-амин (2,0 г, 7,77 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли NaH (0,932 г, 23,30 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Затем по каплям добавляли 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (3,65 г, 23,30 ммоль) в атмосфере N₂. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 25°C. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (150 мл). Слои разделяли, органический слой промывали солевым раствором (100 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. Органический слой фильтровали и

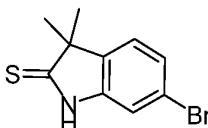
концентрировали *in vacuo* с получением 3,87 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 30%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (2,2 г, 56,9%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,45 (s, 1H), 7,89 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,77 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=8,6, 2,0 Гц, 1H), 7,31-7,22 (m, 4H), 6,93-6,82 (m, 4H), 4,54 (s, 4H), 3,70 (s, 6H); LCMS масса/заряд=498,97 (M+1; 100%).

3-Бром-7-йод-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин



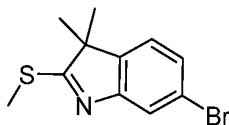
Указанное в заголовке соединение получали согласно протоколу реакции, аналогичному описанному в Banka, Anna Lindsey et al., WO 2012/037108 A1.

6-Бром-3,3-диметилиндолин-2-тион



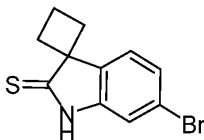
Суспензию 6-бром-3,3-диметилиндолин-2-она (3,5 г, 14,58 ммоль), который синтезировали согласно протоколу реакции, аналогичному описанному в WO 2015/177110 A1, и реагента Лавессона (7,66 г, 18,95 ммоль) в толуоле (15 мл) нагревали при 100°C в течение 3 ч. в атмосфере N₂. Растворитель выпаривали *in vacuo* и данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (0-20%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (3,3 г, 88%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,67 (s, 1H), 7,40 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,31 (dd, J=7,9, 1,8 Гц, 1H), 7,15 (d, J=1,7 Гц, 1H), 1,30 (s, 6H); LCMS масса/заряд=256,89 (M+1; 30%).

6-Бром-3,3-диметил-2-(метилтио)-3H-индол



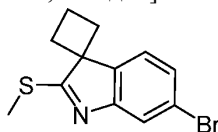
К перемешиваемой суспензии 6-бром-3,3-диметилиндолин-2-тиона (3 г, 11,71 ммоль) в THF (40 мл) добавляли NaNH (0,703 г, 17,57 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C. Добавляли метилиодид (1,098 мл, 17,57 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали водой (50 мл). Слои разделяли, органический слой промывали соевым раствором (50 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия. Органический слой фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 3,5 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (0-5%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (3,1 г, 98%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,60 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,41 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,32 (dd, J=7,9, 1,8 Гц, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,29 (s, 6H); LCMS масса/заряд=269,90 (M⁺; 40%).

6'-Бромспиро[циклобутан-1,3'-индолин]-2'-тион



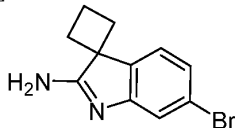
Указанное в заголовке соединение получали согласно протоколу реакции, аналогичному описанному в получении 6-бром-3,3-диметилиндолин-2-тиона. LCMS масса/заряд=267,65 (M⁺; 20%).

6'-Бром-2'-(метилтио)спиро[циклобутан-1,3'-индол]



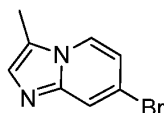
Указанное в заголовке соединение получали согласно протоколу реакции, аналогичному описанному в получении 6-бром-3,3-диметил-2-(метилтио)-3H-индола. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,63 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,44 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,32 (dd, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,61-2,46 (m, 4H), 2,37-2,30 (m, 2H); LCMS масса/заряд=281,78, 283,78 (M⁺, M+2; 100%).

6'-Бромспиро[циклобутан-1,3'-индол]-2'-амин



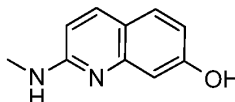
Перемешиваемый раствор 6'-бром-2'-(метилтио)спиро[циклобутан-1,3'-индола] (1,2 г, 4,25 ммоль) в 7 н. аммиаке в метаноле (15 мл, 371 ммоль) нагревали при 100°C в течение 16 ч. Растворитель выпаривали *in vacuo* и данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (0-10%) метанолом в дихлорметане с получением указанного в заголовке соединения (650 мг, 60,9%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,69 (s, 2H), 7,46 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,01 (h, J=1,8 Гц, 2H), 2,63-2,53 (m, 2H), 2,43-2,30 (m, 1H), 2,23-2,09 (m, 3H); LCMS масса/заряд=250,87 (M⁺; 100%).

7-Бром-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин



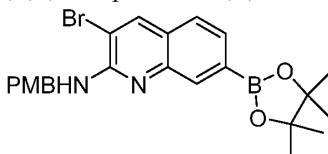
Указанное в заголовке соединение получали согласно протоколу реакции, аналогичному описанному в Dubois., Laurent et al., WO 2009/112679 A1.

2-(Метиламино)хинолин-7-ол



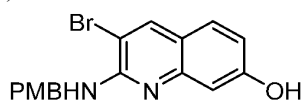
Указанное в заголовке соединение получали согласно протоколу реакции, аналогичному описанному в Doherty, Elizabeth M. et al., Journal of Medicinal Chemistry, 2007, vol. 50, # 15, p. 3515-3527.

3-Бром-N-(4-метоксибензил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолин-2-амин



Смесь 3-бром-7-йод-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин (1,5 г, 3,20 ммоль), биспинаколодибора (0,974 г, 3,84 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), комплекса с дихлорметаном (0,261 г, 0,320 ммоль) и ацетата калия (0,533 г, 5,44 ммоль) в DMSO (50 мл) нагревали при 80°C в течение 15 мин. на предварительно нагретой масляной бане. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до 25°C, разбавляли этилацетатом (50 мл) и выливали в ледяную воду (100 мл). Слои разделяли, органический слой промывали солевым раствором (50 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия. Органический слой фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 2,5 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (0-7%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (1,35 г, 90%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,42 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7,86 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,65 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,43 (dd, J=7,9, 1,1 Гц, 1H), 7,40-7,32 (m, 3H), 6,99-6,74 (m, 2H), 4,62 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,32 (s, 12H); LCMS масса/заряд=468,89 (M⁺; 100%).

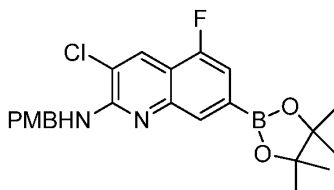
3-Бром-2-((4-метоксибензил)амино)хинолин-7-ол



К перемешиваемому раствору 3-бром-N-(4-метоксибензил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолин-2-амин (0,35 г, 0,746 ммоль) в THF (20 мл) по каплям добавляли AcOH (0,064 мл, 1,119 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 1ч. Медленно добавляли водн. раствор H₂O₂ (0,5 мл, 1,492 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали с помощью водн. насыщ. раствора Na₂SO₃ (20 мл). Слои разделяли, органический слой промывали солевым раствором (20 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия. Органический слой фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 0,41 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (0-25%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (0,13 г, 48,5%) в виде грязно-белого твердого вещества.

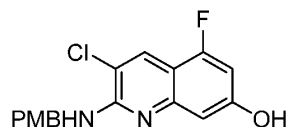
LCMS масса/заряд=359,22 (M^+ ; 100%).

3-Хлор-5-фтор-N-(4-метоксибензил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолин-2-амин



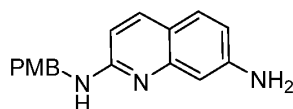
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно аналогичному протоколу реакции, описанному в получении 3-бром-N-(4-метоксибензил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолин-2-амин. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,17 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,29 (dd, $J=10,0, 0,8$ Гц, 1H), 6,94-6,89 (m, 2H), 5,69 (s, 1H), 4,77 (d, $J=5,4$ Гц, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,29 (s, 12H); LCMS масса/заряд=443,05 (M^+ ; 100%).

3-Хлор-5-фтор-2-((4-метоксибензил)амино)хинолин-7-ол



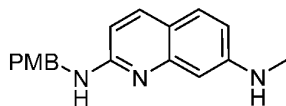
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно протоколу реакции, аналогичному описанному в получении 3-бром-2-((4-метоксибензил)амино)хинолин-7-ола. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,19 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,55 (t, $J=6,2$ Гц, 1H), 7,43-7,28 (m, 2H), 6,91-6,82 (m, 2H), 6,67 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,57 (dd, $J=11,7, 2,2$ Гц, 1H), 4,60 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,71 (s, 3H); LCMS масса/заряд=333,15, 335,15 (M^+ , $M+2$; 30%).

N2-(4-метоксибензил)хинолин-2,7-диамин



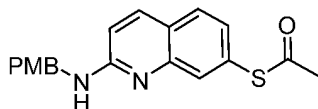
Смесь 7-бром-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин (0,6 г, 1,748 ммоль), иодида меди(I) (0,033 г, 0,175 ммоль) и N1,N1-диметилэтан-1,2-диамина (0,171 мл, 1,748 ммоль) в аммиаке (0,757 мл, 35,0 ммоль) и DMSO (1 мл) при 130°C в течение 15 ч. Полученную суспензию охлаждали до 25°C и добавляли насыщенный водный раствор сульфата натрия (5 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл $\times$ 3). Органический слой отделяли, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f 200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (0-5%) метанолом в дихлорметане с получением указанного в заголовке соединения (0,18 г, 36,9%) в виде коричневого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,55 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,25 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,07 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 6,91-6,83 (m, 2H), 6,56 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,52 (dd, $J=8,4, 2,2$ Гц, 1H), 6,40 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,49 (d, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,72 (s, 3H); LCMS масса/заряд=280,2 ($M+1$, 100%).

N2-(4-метоксибензил)-N7-метилхинолин-2,7-диамин



Смесь 7-бром-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин (0,5 г, 1,457 ммоль), метанамина (7,54 мл, 7,28 ммоль) и меди (0,046 г, 0,728 ммоль) перемешивали при 110°C в закрытой пробирке в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали водой (20 мл). Органический слой отделяли, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f 200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (0-5%) метанолом в дихлорметане с получением указанного в заголовке соединения (0,4 г, 94%) в виде коричневой жидкости. LCMS масса/заряд=294,09 ($M+1$; 100%).

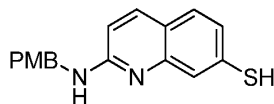
S-(2-((4-метоксибензил)амино)хинолин-7-ил)этанттиоат



К перемешиваемому раствору 7-бром-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин (2 г, 5,83 ммоль), тиоацетата калия (1,331 г, 11,65 ммоль), DIEA (2,035 мл, 11,65 ммоль) и Xantphos (0,337 г, 0,583 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли $Pd_2(dba)_3$ (0,534 г, 0,583 ммоль) при 25°C в атмосфере N_2 . Полученную

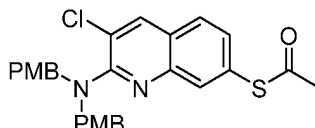
смесь перемешивали при 110°C в течение 1,5 ч. в условиях микроволнового излучения. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали водой (20 мл). Органический слой отделяли, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f 200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (0-20%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (0,67 г, 34%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,87-7,80 (m, 2H), 7,63 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 6,95-6,87 (m, 2H), 6,67 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,67 (d, $J=5,4$ Гц, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,47 (s, 3H); LCMS масса/заряд=339,22 ($M+1$; 100%).

2-((4-Метоксибензил)амино)хинолин-7-тиол



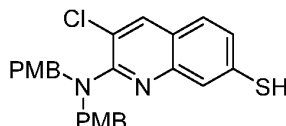
К перемешиваемому раствору S-(2-((4-метоксибензил)амино)хинолин-7-ил)этантаноата (0,67 г, 1,98 ммоль) в 20 мл этанола добавляли KOH (0,33 г, 5,94 ммоль) при 25°C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. водного раствора NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой отделяли, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (0,56 г, 95%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,77 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,10 (dd, $J=8,3, 1,9$ Гц, 1H), 6,93-6,87 (m, 2H), 6,58 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,64 (d, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,82 (s, 3H); LCMS масса/заряд=297,09 (M^+ ; 100%).

S-(2-(Бис(4-метоксибензил)амино)-3-хлорхинолин-7-ил)этантаноат



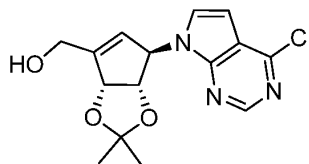
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно протоколу реакции, аналогичному описанному в получении S-(2-((4-метоксибензил)амино)хинолин-7-ил)этантаноата. LCMS масса/заряд=493,30 (M^+ ; 100%).

2-(Бис(4-метоксибензил)амино)-3-хлорхинолин-7-тиол



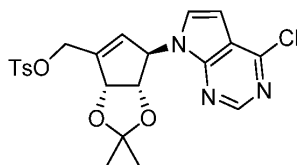
К раствору S-(2-(бис(4-метоксибензил)амино)-3-хлорхинолин-7-ил)этантаноата (300 мг, 0,608 ммоль) в этаноле (9 мл) добавляли KOH (51,2 мг, 0,913 ммоль) при 25°C. Смесь нагревали при 50°C в течение 2 ч. Обеспечивали охлаждение реакционного раствора до 25°C, доводя pH до 4 с помощью HCl (1 н.) и концентрировали *in vacuo* с получением 0,4 г неочищенного соединения, которое растирали в порошок с диэтиловым эфиром (20 мл) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 72,9%) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS масса/заряд=450,42 (M^+ ; 100%).

((3aR,6R,6aS)-6-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-6,6а-дигидро-3аН-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанол



Указанное в заголовке соединение получали согласно протоколу реакции, аналогичному описанному в Kenneth A. Jacobson et al., *Purinergic Signalling* (2015) 11:371-387.

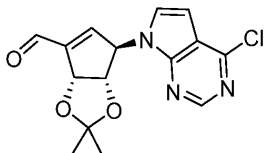
((3aS,4R,6aR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)метил-4-метилбензолсульфонат



К перемешиваемому раствору ((3aS,4R,6aR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)метанола (0,5 г, 1,554 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли TEA (0,651 мл, 4,66 ммоль), DMAP (0,038 г, 0,311 ммоль) с последующим медленным

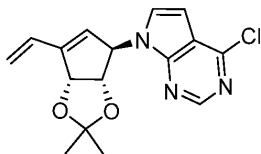
добавлением *p*-TsCl (0,355 г, 1,865 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 10 мин. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали водой (20 мл). Органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 0,71 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (0-10%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (0,282 г, 38,1%) в виде бледно-желтой жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,69 (t, J=2,8 Гц, 1H), 7,89-7,81 (m, 2H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,64 (d, J=3,8 Гц, 1H), 5,86 (d, J=12,4 Гц, 2H), 5,36 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,90-4,77 (m, 2H), 4,63 (t, J=4,5 Гц, 1H), 2,52-2,45 (m, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); LCMS масса/заряд=476,17 (M⁺; 100%).

(3aS,4R,6aR)-4-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[*d*][1,3]диоксол-6-карбальдегид



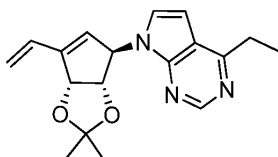
К перемешиваемому раствору ((3aS,4R,6aR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[*d*][1,3]диоксол-6-ил)метанола (2,50 г, 7,77 ммоль) в CH₂Cl₂ (40 мл) при 0°C, порциями добавляли периодинан Десса-Мартина (3,95 г, 9,32 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (50 мл) и промывали водой (50 мл). Органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 2,71 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (0-30%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (2,32 г, 93%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 10,00 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,12 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,78 (dd, J=2,6, 0,9 Гц, 1H), 6,69 (d, J=3,7 Гц, 1H), 5,97 (dt, J=2,8, 1,4 Гц, 1H), 5,76 (dd, J=5,9, 1,5 Гц, 1H), 4,88 (dt, J=5,9, 1,1 Гц, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,40 (s, 3H); LCMS масса/заряд=320,2 (M+1, 100%).

4-Хлор-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-6-винил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин



К охлажденной суспензии бромида метил(трифенил)фосфония (5,03 г, 14,07 ммоль) в THF (30 мл) при 0°C, медленно добавляли 1 М KHMDS в THF (14,07 мл, 14,07 ммоль) и перемешивали в течение 5 мин. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до 25°C и перемешивали в течение 10 мин. Охлаждали реакционную смесь до 0°C и медленно добавляли раствор (3aS,4R,6aR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[*d*][1,3]диоксол-6-карбальдегида (1,8 г, 5,63 ммоль) в THF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 10 мин. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. водного раствора NH₄Cl (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органический слой отделяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 2,1 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (0-7%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (0,81 г, 45,3%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,72 (s, 1H), 7,11 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,66-6,57 (m, 2H), 5,94 (d, J=2,6 Гц, 1H), 5,81-5,75 (m, 2H), 5,57 (dd, J=6,0, 1,5 Гц, 1H), 5,49 (d, J=10,9 Гц, 1H), 4,66 (dt, J=6,0, 1,0 Гц, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,40 (s, 3H); LCMS масса/заряд=318,09 (M+1, 100%).

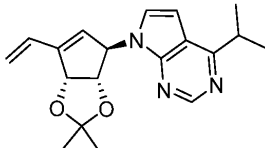
7-((3aS,4R,6aR)-2,2-Диметил-6-винил-4,6а-дигидро-3аН-циклопента[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-4-этил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин



К перемешиваемому раствору 4-хлор-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-6-винил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (500 мг, 1,573 ммоль) в THF (1 мл) и NMP (0,2 мл) добавляли ацетилацетонат железа (55,6 мг, 0,157 ммоль) при 25°C. По каплям добавляли 2 М хлорид этилмагния в THF (1,573 мл, 3,15 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. Реакцион-

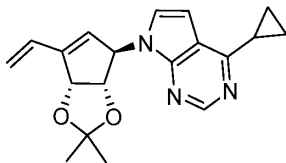
ную смесь гасили с помощью нас. водного раствора NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органический слой отделяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 0,6 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f 200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (0-90%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (0,28 г, 57,1%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (s, 1H), 7,35 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,73 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,60 (dd, $J=17,7, 10,8$ Гц, 1H), 5,88 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 5,83-5,74 (m, 1H), 5,66-5,56 (m, 2H), 5,45-5,37 (m, 1H), 4,67 (dd, $J=6,0, 1,1$ Гц, 1H), 2,99 (q, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,30 (s, 6H); LCMS масса/заряд=312,21 ($M+1$, 100%).

7-((3aS,4R,6aR)-2,2-Диметил-6-винил-4,6а-дигидро-3аН-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин



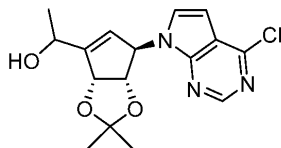
Раствор 4-хлор-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-6-винил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (1 г, 3,15 ммоль), 2М бромида изопропилмагния в THF (5,51мл, 11,01 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,230 г, 0,315 ммоль) в толуоле (10 мл) нагревали при 100°C в течение 30 мин. После завершения реакции реакцию смесь гасили метанолом и концентрировали. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f 200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (0-2%) метанолом в дихлорметане с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 14,65%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,98 (s, 1H), 7,48 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,11 (t, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 3,98 (dt, $J=2,5, 1,2$ Гц, 2H), 3,50-3,43 (m, 1H), 2,66 (s, 1H), 2,20 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 2,00 (dd, $J=7,2, 1,0$ Гц, 2H), 1,44 (dd, $J=6,9, 3,1$ Гц, 6H), 1,28 (s, 6H).

4-Циклопропил-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-6-винил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин



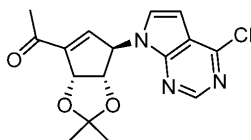
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно аналогичному протоколу реакции, описанному в получении 7-((3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-6-винил-4,6а-дигидро-3аН-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-этил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина. LCMS масса/заряд=323,90 (M^+ , 100%).

1-((3aS,4R,6aR)-4-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этан-1-ол



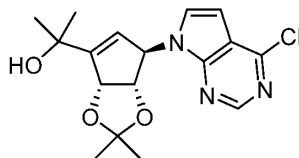
К перемешиваемому раствору (3aS,4R,6aR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-карбальдегида (2,30 г, 7,19 ммоль) в THF (120 мл) при -78°C добавляли бромид метилмагния (4,80 мл, 14,39 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при такой же температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. водн. раствора NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Слои разделяли, органический слой промывали соевым раствором (50 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия. Органический слой фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 2,2 г неочищенного соединения и данный неочищенный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f 200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 20%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (1,82 г, 75%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,70 (s, 1H), 7,11 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 6,63 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 5,88-5,81 (m, 1H), 5,80-5,71 (m, 1H), 5,59-5,45 (m, 1H), 4,76-4,64 (m, 2H), 1,59-1,49 (m, 6H), 1,38 (d, $J=1,0$ Гц, 3H), 1,32-1,23 (m, 1H); LCMS масса/заряд=336,2 (M^+ , 100%).

1-((3aS,4R,6aR)-4-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этан-1-он



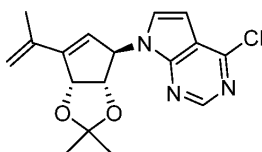
К перемешиваемому раствору 1-((3аS,4R,6аR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)этан-1-ола (4,75 г, 14,15 ммоль) в дихлорметане (45 мл) при 0°С, добавляли порциями периодинан Десса-Мартина (7,20 г, 16,97 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. Добавляли воду (50 мл) и реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали дихлорметаном (25 мл×2). Разделенные слои и органический слой промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo* с получением 4,8 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 50%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (3,8 г, 80%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,68 (s, 1H), 7,10 (d, J=3,7 Гц, 1H), 6,68 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,63 (dt, J=2,7, 0,7 Гц, 1H), 5,96 (dt, J=2,8, 1,5 Гц, 1H), 5,75 (dd, J=5,9, 1,6 Гц, 1H), 4,82 (dt, J=5,9, 1,1 Гц, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,39 (s, 3H); LCMS масса/заряд=334,09 (M⁺; 100%).

2-((3аS,4R,6аR)-4-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)пропан-2-ол



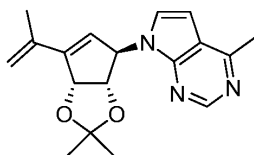
К перемешиваемому раствору 1-((3аS,4R,6аR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)этан-1-ола (1,0 г, 3,00 ммоль) в THF (10 мл) при -20°С по каплям добавляли бромид метилмагния (1,498 мл, 4,49 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при той же температуре. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. водн. раствора NH₄Cl (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Слои разделяли, органический слой промывали солевым раствором (50 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия. Органический слой фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 1,5 г неочищенного соединения и данный неочищенный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 30%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (850 мг, 81%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,69 (s, 1H), 7,09 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,71-6,60 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,78-5,69 (m, 1H), 5,65-5,58 (m, 1H), 4,69 (dt, J=5,8, 1,0 Гц, 1H), 1,59-1,53 (m, 9H), 1,38 (s, 3H); LCMS масса/заряд=350,2 (M⁺; 100%).

4-Хлор-7-((3аS,4R,6аR)-2,2-диметил-6-(проп-1-ен-2-ил)-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин



К перемешиваемому раствору 2-((3аS,4R,6аR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)пропан-2-ола (8,2 г, 23,44 ммоль) в дихлорметане (80 мл) при 0°С добавляли сульфуран Мартина (17,34 г, 25,8 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 45 мин. при 25°С. Реакционную смесь гасили нас. водн. раствором бикарбоната натрия (100 мл), экстрагировали дихлорметаном (100 мл). Слои разделяли, органический слой промывали солевым раствором (50 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия. Органический слой фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 8,5 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 30%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (4,2 г, 54,0%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,71 (s, 1H), 7,11 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,63 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,00-5,94 (m, 1H), 5,76 (d, J=2,7 Гц, 1H), 5,62-5,52 (m, 2H), 5,33 (d, J=1,7 Гц, 1H), 4,67 (dt, J=6,0, 1,0 Гц, 1H), 2,03 (t, J=1,0 Гц, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,40 (s, 3H); LCMS масса/заряд=332,28 (M⁺; 100%).

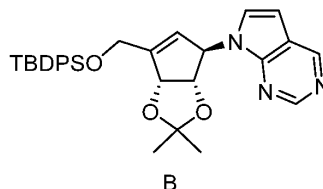
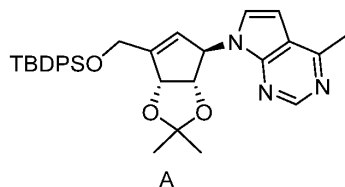
7-((3аS,4R,6аR)-2,2-Диметил-6-(проп-1-ен-2-ил)-4,6а-дигидро-3аН-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин



К дегазированному раствору 4-хлор-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-6-(проп-1-ен-2-ил)-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидина (1,000 г, 3,01 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (1 мл) добавляли трехосновный фосфат калия (1,575 г, 9,04 ммоль), дихлор[1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]палладия(II) (0,196 г, 0,301 ммоль) и 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (4,21 мл, 30,1 ммоль) при 25°C. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 50 мин в условиях микроволнового облучения. Растворитель удаляли и неочищенный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 50%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (0,84 г, 90%) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS масса/заряд=312,28 (M+1; 100%).

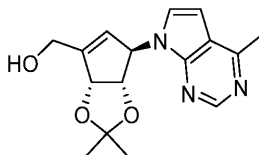
7-((3aS,4R,6aR)-6-(((Трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин (А),

7-((3aS,4R,6aR)-6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин (В)



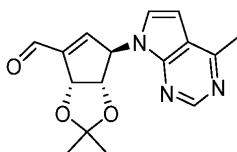
К дегазированному раствору 7-((3aS,4R,6aR)-6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-4-хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидина (5 г, 8,93 ммоль) в диоксане (80 мл) и воде (10 мл) добавляли трехосновный фосфат калия (4,66 г, 26,8 ммоль), дихлор[1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]палладия(II) (0,582 г, 0,893 ммоль) и 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (12,48 мл, 89 ммоль) при 25°C. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 8 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали водой (50 мл). Слои разделяли и органический слой промывали соевым раствором (50 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия. Органический слой фильтровали и концентрировали in vacuo с получением 4,3 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 20%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения А (3,2 г, 66%) и В (0,75 г, 15,98%) в виде грязно-белых твердых веществ. ¹H ЯМР соединения А (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,83 (s, 1H), 7,71 (tt, J=6,6, 1,5 Гц, 4H), 7,48-7,37 (m, 6H), 6,91 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,57 (d, J=3,6 Гц, 1H), 5,88 (s, 2H), 5,25 (d, J=5,7 Гц, 1H), 4,60 (d, J=5,7 Гц, 1H), 4,55-4,45 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,11 (s, 9H); LCMS масса/заряд=540,4 (M+1; 100%); ¹H ЯМР соединения В (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,71 (tt, J=6,6, 1,5 Гц, 4H), 7,53-7,35 (m, 6H), 6,98 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,57 (d, J=3,6 Гц, 1H), 5,90 (d, J=14,5 Гц, 2H), 5,26 (d, J=5,7 Гц, 1H), 4,61 (d, J=5,7 Гц, 1H), 4,51 (d, J=9,3 Гц, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,28 (s, 2H), 1,11 (s, 9H); LCMS масса/заряд=526,44 (M+1; 100%).

((3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)метанол



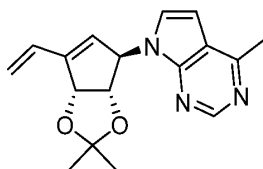
К перемешиваемому раствору 7-((3aS,4R,6aR)-6-(((Трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидина (3,20 г, 5,93 ммоль) в THF (20 мл) медленно добавляли TBAF (8,89 мл, 8,89 ммоль) при 25°C и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч. Летучие вещества удаляли in vacuo и остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 100%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 84%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,81 (s, 1H), 7,06 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,55 (d, J=3,6 Гц, 1H), 5,90-5,78 (m, 2H), 5,41 (ddd, J=5,8, 1,7, 0,9 Гц, 1H), 4,65 (dt, J=5,8, 0,9 Гц, 1H), 4,56-4,42 (m, 2H), 3,35 (d, J=8,2 Гц, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,37 (s, 3H); LCMS масса/заряд=302,21 (M+1; 100%).

(3aS,4R,6aR)-2,2-Диметил-4-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-карбальдегид



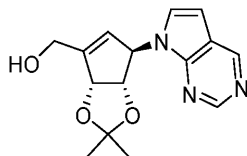
К перемешиваемому раствору 7-((3аS,4R,6аR)-6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидина (1,50 г, 4,98 ммоль) в дихлорметане (100 мл) при 0°С порциями добавляли периодиан Десса-Мартина (2,53 г, 5,97 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли метиленхлоридом (50 мл) и промывали водой (50 мл). Слои разделяли, органический слой промывали соевым раствором (50 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия. Органический слой фильтровали и концентрировали in vacuo с получением неочищенного соединения и данный неочищенный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 30%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (0,95 г, 63,8%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-д) δ 10,00 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,02 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,82-6,76 (m, 1H), 6,63 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,00 (dt, J=2,7, 1,4 Гц, 1H), 5,76 (dd, J=5,9, 1,5 Гц, 1H), 4,87 (dt, J=5,9, 1,1 Гц, 1H), 2,77 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,38 (s, 3H); LCMS масса/заряд=300,15 (M+1; 100%).

7-((3аS,4R,6аR)-2,2-Диметил-6-винил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин



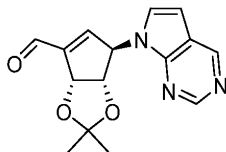
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно аналогичному протоколу реакции, описанному в получении 4-хлор-7-((3аS,4R,6аR)-2,2-диметил-6-винил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидина. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-д) δ 8,83 (s, 1H), 7,01 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,68-6,53 (m, 2H), 5,95 (d, J=2,5 Гц, 1H), 5,80-5,71 (m, 2H), 5,56 (dd, J=6,0, 1,4 Гц, 1H), 5,47 (d, J=10,8 Гц, 1H), 4,65 (d, J=5,8 Гц, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,40 (s, 3H); LCMS масса/заряд=298,5 (M+1; 100%).

((3аS,4R,6аR)-2,2-Диметил-4-(7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)метанол



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно аналогичному протоколу реакции, описанному в получении 7-((3аS,4R,6аR)-6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидина. LCMS масса/заряд=287,90 (M⁺; 100%).

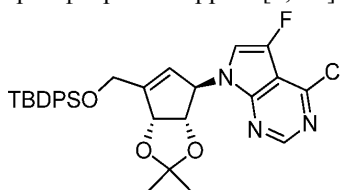
(3аS,4R,6аR)-2,2-Диметил-4-(7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-карбальдегид



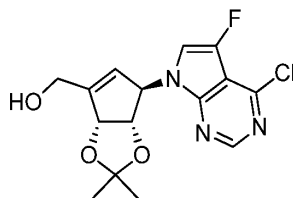
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно аналогичному протоколу реакции, описанному в получении (3аS,4R,6аR)-2,2-диметил-4-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-карбальдегида. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-д) δ 10,01 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,11 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 6,67 (d, J=3,7 Гц, 1H), 6,03 (dt, J=2,8, 1,4 Гц, 1H), 5,77 (dd, J=5,9, 1,5 Гц, 1H), 4,89 (dt, J=6,0, 1,2 Гц, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,41 (s, 3H); LCMS масса/заряд=286,09 (M⁺; 100%).

7-((3аS,4R,6аR)-2,2-Диметил-6-винил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин

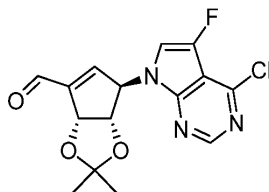
7-((3aS,4R,6aR)-6-(((Трет-бутилдифенилсил)окси)метил)-2,2-диметил-4,6а-дигидро-3аН-циклопента[*d*][1,3]диоксол-4-ил)-4-хлор-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин



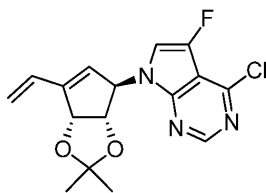
((3aR,6R,6aS)-6-(4-Хлор-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-6,6а-дигидро-3аН-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанол



(3aR,6R,6aS)-6-(4-Хлор-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-6,6а-дигидро-3аН-циклопента[d][1,3]диоксол-4-карбальдегид

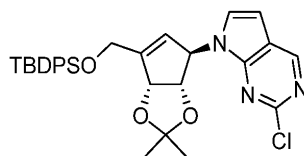


4-Хлор-7-(3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-6-винил-4,6a-дигидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-5-фтор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин



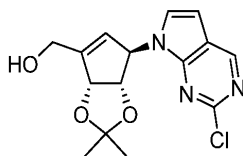
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно аналогичному протоколу реакции, описанному в получении 4-хлор-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-6-винил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидина. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,71 (s, 1H), 7,66 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,66-6,52 (m, 1H), 5,90-5,78 (m, 2H), 5,67-5,55 (m, 2H), 5,47-5,36 (m, 1H), 4,71 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,31 (s, 3H); LCMS масса/заряд=336,03 (M^+ ; 100%).

7-((3aS,4R,6aR)-6-(((Трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметил-4,6а-дигидро-3аН-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-2-хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин



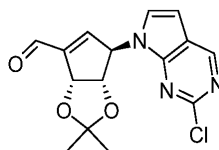
В перемешиваемый раствор (3aS,4S,6aR)-6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ола (1,2 г, 2,83 ммоль) в THF (15 мл) добавляли 2-хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин (0,738 г, 4,80 ммоль), трифенилфосфин (2,59 г, 9,89 ммоль) и DIAD (1,923 мл, 9,89 ммоль) медленно при 0°C и перемешивали в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли *in vacuo* и неочищенный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f 200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 15%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 69,5%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,84 (s, 1H), 7,70 (ddt, $J=6,6, 5,0, 1,5$ Гц, 4H), 7,50-7,34 (m, 6H), 6,94 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,59 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 5,84 (dt, $J=19,8, 2,2$ Гц, 2H), 5,30 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,63 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,57-4,42 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,10 (s, 9H); LCMS масса/заряд=560,3 (M^+ ; 100).

((3aR,6R,6aS)-6-(2-Хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-6,6а-дигидро-3аН-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)метанол



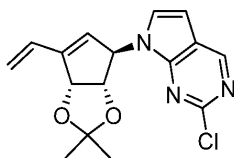
В перемешиваемый раствор 7-((3aS,4R,6aR)-6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3] диоксол-4-ил)-2-хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидина (500 мг, 0,893 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C медленно добавляли TBAF (1,250 мл, 1,250 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 30 мин. Летучие вещества удаляли *in vacuo* и неочищенный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f 200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 40%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (0,27 г, 94%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,81 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,08 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 6,57 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 5,92-5,62 (m, 2H), 5,47 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,69 (dt, $J=5,6, 0,9$ Гц, 1H), 4,59-4,37 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,38 (s, 3H); LCMS масса/заряд=321,09 (M^+ ; 100).

(3aR,6R,6aS)-6-(2-Хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-6,6а-дигидро-3аН-циклопента[д][1,3]диоксол-4-карбальдегид



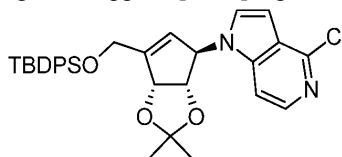
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно аналогичному протоколу реакции, описанному в получении (3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-карбальдегида. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 9,99 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,04 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 6,75 (dd, $J=2,6, 0,9$ Гц, 1H), 6,65 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 6,00 (dt, $J=2,7, 1,4$ Гц, 1H), 5,77 (dd, $J=5,9, 1,5$ Гц, 1H), 4,88 (dd, $J=5,9, 1,2$ Гц, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,40 (s, 3H); LCMS масса/заряд=319,90 (M^+ ; 100).

2-Хлор-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-6-винил-4,6a-дигидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин



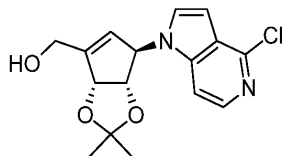
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно аналогичному протоколу реакции, описанному в получении 4-хлор-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-6-винил-3a,6a-дигидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,82 (s, 1H), 7,03 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,64-6,53 (m, 2H), 5,93 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 5,81-5,69 (m, 2H), 5,60 (dd, $J=5,8$, 1,4 Гц, 1H), 5,53-5,44 (m, 1H), 4,68 (dd, $J=5,8$, 1,1 Гц, 1H), 1,45 (s, 6H); LCMS масса/заряд=318,15 (M^+ ; 100).

1-((3aS,4R,6aR)-6-(((Трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметил-4,6a-дигидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-хлор-1H-пирроло[3,2-c]пиридин



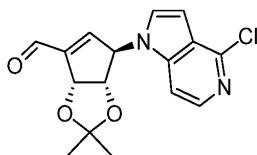
В перемешиваемый раствор (3aS,4S,6aR)-6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметил-3a,6a-дигидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ола (0,5 г, 1,178 ммоль) в THF (7 мл) при 0°C медленно добавляли 4-хлор-1H-пирроло[3,2-c]пиридин (0,305 г, 2,002 ммоль), трифенилфосфин (1,081 г, 4,12 ммоль) и DIAD (0,801 мл, 4,12 ммоль) и перемешивали в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли *in vacuo* и неочищенный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f 200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 10%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (0,3 г, 45,6%) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS масса/заряд=559,23 (M^+ ; 100).

((3aR,6R,6aS)-6-(4-Хлор-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-1-ил)-2,2-диметил-6,6a-дигидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанол



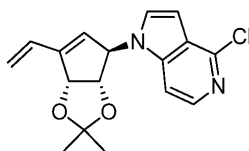
В перемешиваемый раствор 1-((3aS,4R,6aR)-6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметил-3a,6a-дигидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-хлор-1H-пирроло[3,2-c]пиридин (1,3 г, 2,325 ммоль) в THF (13 мл) добавляли TBAF (3,25 мл, 3,25 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли *in vacuo* и неочищенный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f 200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 45%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (0,5 г, 67%) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS масса/заряд=319,71 ($\text{M}-1$; 100).

(3aR,6R,6aS)-6-(4-Хлор-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-1-ил)-2,2-диметил-6,6a-дигидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-карбальдегид



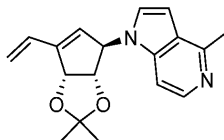
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно аналогичному протоколу реакции, описанному в получении (3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,6a-дигидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-6-карбальдегида. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,05 (s, 1H), 8,19 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,34 (dd, $J=5,9$, 0,9 Гц, 1H), 6,99 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 6,94-6,89 (m, 1H), 6,74 (dd, $J=3,3$, 0,9 Гц, 1H), 5,73-5,58 (m, 2H), 4,67 (dt, $J=5,9$, 1,2 Гц, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,39 (s, 3H); LCMS масса/заряд=319,05 (M^+ ; 100).

4-Хлор-1-((3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-6-винил-4,6a-дигидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пирроло[3,2-c]пиридин



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно аналогичному протоколу реакции, описанному в получении 4-хлор-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-6-винил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидина. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,14 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,37 (dd, $J=5,9, 0,9$ Гц, 1H), 7,06 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 6,70-6,59 (m, 2H), 5,91-5,72 (m, 2H), 5,55-5,48 (m, 3H), 4,59-4,47 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,40 (s, 3H); LCMS масса/заряд=317,15 (M^+ ; 100).

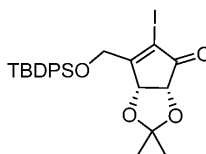
1-((3aS,4R,6aR)-2,2-Диметил-6-винил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно аналогичному протоколу реакции, описанному в получении 7-((3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-6-(проп-1-ен-2-ил)-4,6а-дигидро-3аН-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидина.

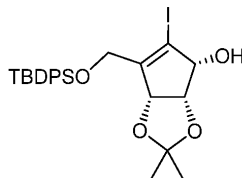
LCMS масса/заряд=297,21 (M^+ ; 100). Также образовалось соединение дес-хлора, т.е. 1-((3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-6-винил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин, которое отделяли после стадии сочетания Сузуки (табл. 6) с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой.

(3aR,6aR)-6-(((Трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-5-йод-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-он



В перемешиваемый раствор (3aR,6aR)-6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-она (20 г, 47,3 ммоль) и йода (14,41 г, 56,8 ммоль) в дихлорметане (250 мл) добавляли пиридин (3,45 мл, 42,6 ммоль) в атмосфере азота при 0°C и перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли метиленхлоридом (100 мл) и промывали насыщенным водным раствором тиосульфата натрия (100 мл). Слои разделяли, органический слой промывали соевым раствором (100 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия. Органические слои фильтровали и концентрировали in vacuo с получением 18 г неочищенного соединения. Данный неочищенный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f 200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 20%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного соединения (15 г, 57,8%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,74 (ddt, $J=17,2, 6,5, 1,6$ Гц, 4H), 7,58-7,36 (m, 6H), 5,19 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,79 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,53-4,33 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,08 (s, 9H).

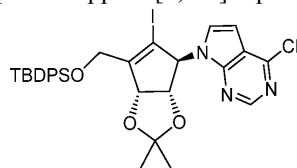
(3aS,4R,6aR)-6-(((Трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-5-йод-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ол



В перемешиваемый раствор (3aR,6aR)-6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-5-йод-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-она (13,7 г, 24,98 ммоль) в метаноле (130 мл) добавляли гептагидрат хлорида церия(III) (10,24 г, 27,5 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли порциями борогидрид натрия (0,992 г, 26,2 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. в атмосфере N_2 . Реакционную массу гасили водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (150 мл×2). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (100 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением 8,5 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f 200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 20%) этилацетатом в петролейном эфире с получением

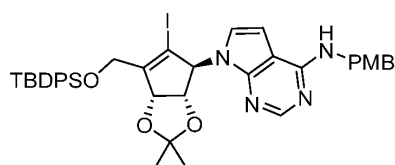
ем указанного в заголовке соединения (6 г, 43,6%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,84-7,62 (m, 4H), 7,48-7,39 (m, 6H), 5,19 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,86-4,71 (m, 1H), 4,46-4,31 (m, 3H), 2,84 (d, $J=10,3$ Гц, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,38-1,33 (s, 3H), 1,08 (s, 9H).

7-((3aS,4S,6aR)-6-(((Трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-5-йод-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-хлор-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин



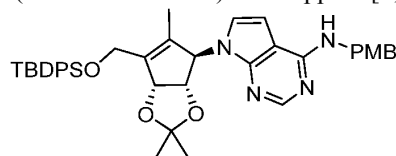
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно аналогичному протоколу реакции, описанному в получении 1-((3aS,4R,6aR)-6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметил-4,6а-дигидро-3аН-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-хлор-1Н-пирроло[3,2- c]пиридина. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,64 (s, 1H), 7,75 (ddt, $J=20,3$, 6,8, 1,5 Гц, 4H), 7,53-7,31 (m, 6H), 6,96 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 6,67 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 5,74-5,62 (m, 2H), 4,86-4,80 (m, 1H), 4,54-4,42 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,13 (s, 9H). LCMS масса/заряд=686,33 (M^+ ; 100).

7-((3aS,4S,6aR)-6-(((Трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-5-йод-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-N-(4-метоксибензил)-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-4-амин



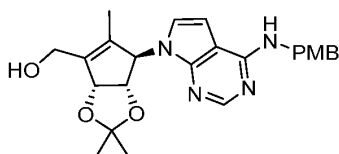
Смесь 7-((3aS,4S,6aR)-6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-5-йод-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-хлор-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидина (1,7 г, 2,478 ммоль) и (4-метоксифенил)метанамина (3,40 г, 24,78 ммоль) в этаноле (1,7 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (150 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением 8,5 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 40%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, 92%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,37 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,76 (ddt, $J=19,4$, 6,8, 1,4 Гц, 4H), 7,52-7,32 (m, 8H), 7,00-6,88 (m, 2H), 6,67 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 6,42 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,61 (d, $J=6,2$ Гц, 1H), 4,80 (dd, $J=12,7$, 5,8 Гц, 3H), 4,60-4,37 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,77 (s, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,13 (s, 9H); LCMS масса/заряд=786,41 (M^+ ; 100).

7-((3aS,4R,6aR)-6-(((Трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2,5-триметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-N-(4-метоксибензил)-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-4-амин



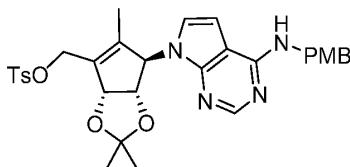
Смесь 7-((3aS,4S,6aR)-6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-5-йод-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-N-(4-метоксибензил)-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-4-амина (3,2 г, 4,07 ммоль), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (1,021 г, 8,13 ммоль) и карбоната калия (2,53 г, 18,30 ммоль) в DMF (10 мл) продували азотом в течение 10 мин. в закрытой пробирке. Добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,470 г, 0,407 ммоль) в реакционную смесь и перемешивали при 80°C в течение 8 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над сульфатом натрия, концентрировали in vacuo с получением 3,1 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 40%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (2,7 г, 98%) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS масса/заряд=675,60 (M^+ ; 100).

((3aS,4R,6aR)-4-(4-((4-Метоксибензил)амино)-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7-ил)-2,2,5-триметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)метанол



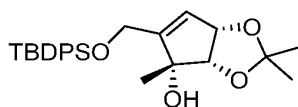
В перемешиваемый раствор 7-(((3aS,4R,6aR)-6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2,5-триметил-3a,6a-дигидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-N-(4-метоксибензил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (2,7 г, 4,00 ммоль) в THF (40 мл) при 0°C медленно добавляли TBAF (4,80 мл, 4,80 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч при 25°C. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл^х 2). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (50 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 2,2 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 100%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г, 97%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,69 (ddd, J=12,0, 8,3, 1,4 Гц, 1H), 7,62-7,41 (m, 1H), 7,41-7,30 (m, 2H), 6,99-6,80 (m, 2H), 6,70 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,35 (d, J=3,5 Гц, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,51 (d, J=5,9 Гц, 1H), 4,79 (d, J=5,5 Гц, 2H), 4,60 (dd, J=5,9, 0,9 Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,61 (t, J=1,1 Гц, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,37 (s, 3H). LCMS масса/заряд=437,17 (M⁺, 100%).

((3aS,4R,6aR)-4-(4-((4-Метоксибензил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,5-триметил-3a,6a-дигидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)метил-4-метилбензолсульфонат



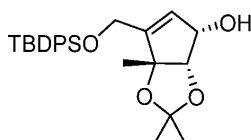
В смесь ((3aS,4R,6aR)-4-(4-((4-метоксибензил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,5-триметил-3a,6a-дигидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)метанола (100 мг, 0,229 ммоль), DMAP (5,60 мг, 0,046 ммоль) и TEA (0,096 мл, 0,687 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) при 0°C добавляли раствор п-толуолсульфонилхлорида (65,5 мг, 0,344 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) и перемешивали в течение 1 ч при 25°C. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл^х 2). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (10 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 0,2 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 40%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (0,08 г, 59,1%) в виде бесцветного масла. Полученный продукт применяли как таковой на следующей стадии без определения характеристик.

(3aS,4R,6aS)-5-(((Трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2,4-триметил-3a,6a-дигидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ол



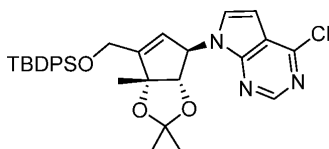
В перемешиваемый раствор (3aS,6aS)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметил-3a,6a-дигидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-она (10,0 г, 23,66 ммоль) [синтезировали согласно такому же протоколу реакции, как описано в J. Org. Chem. 2014, 79, 8059-8066] в THF (100 мл) добавляли 3 М бромид метилмагния в THF (11,85 мл, 35,5 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл^х 2). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (50 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 9,8 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 20%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (8,50 г, 82%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,72-7,67 (m, 4H), 7,47-7,37 (m, 6H), 5,84 (q, J=2,0 Гц, 1H), 5,11-5,00 (m, 1H), 4,46-4,28 (m, 3H), 3,51 (s, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,09 (s, 9H).

(3aS,4S,6aR)-6-(((Трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2,6a-триметил-3a,6a-дигидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ол



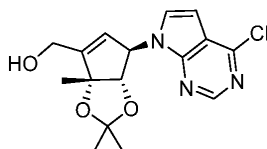
В перемешиваемый раствор (3аS,4R,6аS)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2,4-триметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ола (8,0 г, 18,24 ммоль) в безводном ацетоне (80 мл) добавляли р-TsOH H₂O (0,69 г, 3,65 ммоль) при 25°C и перемешивали в течение 18 ч. TLC продемонстрировала 50% превращения. Затем реакционную смесь концентрировали in vacuo, разбавляли метиленхлоридом (100 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (50 мл). Слои разделяли, органический слой промывали соевым раствором (50 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия. Органический слой фильтровали и концентрировали in vacuo с получением 4,5 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Re-disep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 30%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (3,5 г, 43%) в виде масла. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,74-7,65 (m, 4H), 7,48-7,35 (m, 6H), 5,81 (p, J=1,6 Гц, 1H), 4,62-4,55 (m, 1H), 4,44-4,24 (m, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,10 (s, 9H).

7-((3аS,4R,6аR)-6-(((Трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2,6а-триметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-4-хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно аналогичному протоколу реакции, описанному в получении 1-((3аS,4R,6аR)-6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметил-4,6а-дигидро-3аН-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-4-хлор-1Н-пирроло[3,2-с]пиридина. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,74 (s, 1H), 7,78-7,67 (m, 4H), 7,52-7,39 (m, 6H), 6,94 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,61 (d, J=3,6 Гц, 1H), 5,94-5,86 (m, 1H), 5,80 (q, J=2,4 Гц, 1H), 4,62-4,48 (m, 2H), 4,13 (d, J=1,2 Гц, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,13 (s, 9H), LCMS масса/заряд=574,44 (M⁺; 100%).

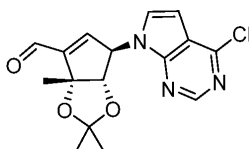
((3аS,4R,6аR)-4-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-2,2,6а-триметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)метанол



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно аналогичному протоколу реакции, описанному в получении ((3аR,6R,6аS)-6-(2-хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-6,6а-дигидро-3аН-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)метанола.

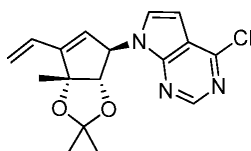
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,73 (s, 1H), 7,16 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,62 (d, J=3,6 Гц, 1H), 5,87-5,78 (m, 2H), 4,62-4,44 (m, 2H), 4,25-4,20 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,42 (s, 3H); LCMS масса/заряд=336,15 (M⁺; 100%).

(3аS,4R,6аR)-4-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-2,2,6а-триметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-карбальдегид



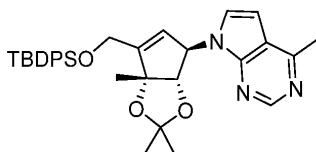
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно аналогичному протоколу реакции, описанному в получении (3аS,4R,6аR)-2,2-диметил-4-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-карбальдегида. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,01 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,09 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,78 (dd, J=2,8, 1,2 Гц, 1H), 6,69 (d, J=3,6 Гц, 1H), 5,99 (dd, J=2,8, 0,8 Гц, 1H), 4,34 (t, J=0,8 Гц, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), LCMS масса/заряд=334,22 (M+1; 100%).

4-Хлор-7-((3аS,4R,6аR)-2,2,6а-триметил-6-винил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин



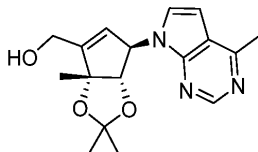
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно аналогичному протоколу реакции, описанному в получении 4-хлор-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-6-винил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидина. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,74 (s, 1H), 7,16 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,62 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,49 (dd, $J=17,6, 11,2$ Гц, 1H), 5,94-5,87 (m, 1H), 5,85-5,76 (m, 2H), 5,47 (dd, $J=11,2, 1,2$ Гц, 1H), 4,15 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,44 (s, 6H), LCMS масса/заряд=332,22 ($M+1$; 100%).

7-((3aS,4R,6aR)-6-(((Трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2,6а-триметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно аналогичному протоколу реакции, описанному в получении 7-((3aS,4R,6aR)-6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидина. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,86 (s, 1H), 7,73 (ddt, $J=15,2, 6,7, 1,5$ Гц, 4H), 7,52-7,39 (m, 6H), 6,90 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,55 (dd, $J=3,7, 2,3$ Гц, 1H), 5,90 (dt, $J=2,9, 1,5$ Гц, 1H), 5,82 (q, $J=2,4$ Гц, 1H), 4,54 (dq, $J=6,2, 1,8$ Гц, 2H), 4,14 (dd, $J=6,7, 2,1$ Гц, 1H), 1,64 (s, 6H), 1,39 (s, 3H), 1,36 (d, $J=2,1$ Гц, 3H), 1,12 (s, 9H); LCMS масса/заряд=554,32 (M^+ , 100%).

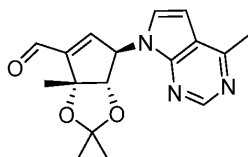
((3aS,4R,6aR)-2,2,6а-Триметил-4-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)метанол



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно аналогичному протоколу реакции, описанному в получении ((3aR,6R,6aS)-6-(2-хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-6,6а-дигидро-3аН-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)метанола.

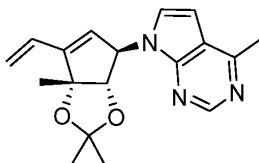
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,86 (s, 1H), 7,08 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 6,57 (dd, $J=3,6, 1,1$ Гц, 1H), 5,86-5,78 (m, 2H), 4,59-4,47 (m, 2H), 4,23 (dt, $J=6,9, 0,8$ Гц, 1H), 2,77 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,42 (s, 3H); LCMS масса/заряд=316,21 (M^+ , 100%).

(3aS,4R,6aR)-2,2,6а-Триметил-4-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-карбальдегид



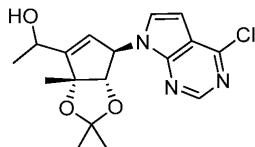
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно аналогичному протоколу реакции, описанному в получении (3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-карбальдегида. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 10,01 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,03 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 6,79 (td, $J=2,8, 1,1$ Гц, 1H), 6,67 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 6,02 (dd, $J=2,9, 0,7$ Гц, 1H), 4,33 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 2,82 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,44 (s, 3H); LCMS масса/заряд=314,28 (M^+ , 100%).

(4-Метил-7-((3aS,4R,6aR)-2,2,6а-триметил-6-винил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин



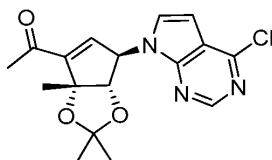
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно аналогичному протоколу реакции, описанному в получении 4-хлор-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-6-винил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидина. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,87 (s, 1H), 7,09 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 6,60-6,44 (m, 2H), 5,94-5,75 (m, 3H), 5,45 (dd, $J=11,3, 1,5$ Гц, 1H), 4,21-4,07 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,44 (s, 6H); LCMS масса/заряд=312,28 (M^+ , 100%).

1-((3aR,6R,6aS)-6-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-2,2,3а-триметил-6,6а-дигидро-3аН-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)этанол



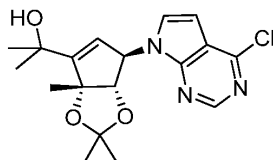
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно аналогичному протоколу реакции, описанному в получении 1-((3aS,4R,6aR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)этан-1-ол. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,73 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,12 (dd, $J=31,8, 3,6$ Гц, 1H), 6,62 (t, $J=3,3$ Гц, 1H), 5,87-5,76 (m, 2H), 4,78-4,68 (m, 2H), 4,26-4,20 (m, 1H), 1,61 (d, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,54 (s, 6H), 1,43 (d, $J=3,5$ Гц, 3H); LCMS масса/заряд=350,22 (M^+ , 100%).

1-((3aR,6R,6aS)-6-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-2,2,3а-триметил-6,6а-дигидро-3аН-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)этанол



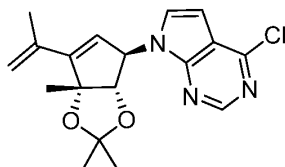
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно аналогичному протоколу реакции, описанному в получении 1-((3aS,4R,6aR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3 а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)этан-1-она. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,74 (s, 1H), 7,10 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 6,74-6,56 (m, 2H), 5,95 (d, $J=2,9$ Гц, 1H), 4,27 (t, $J=0,9$ Гц, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,48 (s, 6H); LCMS масса/заряд=348,16 (M^+ , 100%).

2-((3aR,6R,6aS)-6-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-2,2,3а-триметил-6,6а-дигидро-3аН-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)пропан-2-ол



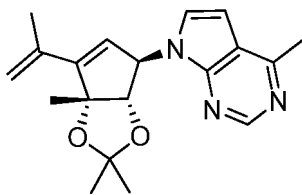
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно аналогичному протоколу реакции, описанному в получении 2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)пропан-2-ола. LCMS масса/заряд=364,22 (M^+ , 100%).

4-Хлор-7-((3aS,4R,6aR)-2,2,6а-триметил-6-(проп-1-ен-2-ил)-4,6а-дигидро-3аН-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин



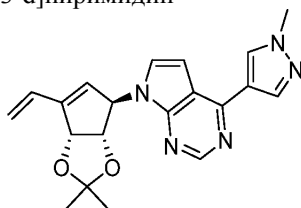
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно аналогичному протоколу реакции, описанному в получении 4-хлор-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-6-(проп-1-ен-2-ил)-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидина. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,74 (s, 1H), 7,15 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,62 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 5,84 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 5,76 (ddd, $J=12,2, 2,4, 1,0$ Гц, 2H), 5,31 (t, $J=1,6$ Гц, 1H), 4,15-4,13 (m, 1H), 2,05 (t, $J=1,0$ Гц, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,43 (s, 6H); LCMS масса/заряд=346,02 (M^+ , 100%).

4-Метил-7-((3aS,4R,6aR)-2,2,6а-триметил-6-(проп-1-ен-2-ил)-4,6а-дигидро-3аН-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин



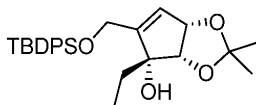
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно аналогичному протоколу реакции, описанному в получении 7-((3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-6-(проп-1-ен-2-ил)-4,6а-дигидро-3аН-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидина. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,87 (s, 1H), 7,06 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,56 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 5,89-5,67 (m, 3H), 5,29 (t, $J=1,6$ Гц, 1H), 4,14 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,05 (t, $J=1,0$ Гц, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,43 (s, 6H); LCMS масса/заряд=326,28 (M^+ , 100%).

7-((3aS,4R,6aR)-2,2-Диметил-6-винил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин



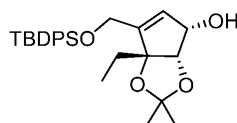
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно аналогичному протоколу реакции, описанному в получении 7-((3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-6-(проп-1-ен-2-ил)-4,6а-дигидро-3аН-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидина. LCMS масса/заряд=364,22 (M^+ , 100%).

(3aS,4R,6aS)-5-(((Трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-этил-2,2-диметил-4,6а-дигидро-3аН-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ол



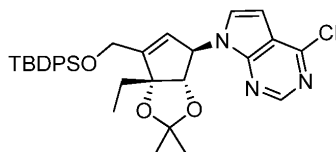
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно аналогичному протоколу реакции, описанному в получении (3aS,4R,6aS)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2,4-триметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ола. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,76-7,74 (m, 2H), 7,73-7,68 (m, 4H), 7,44-7,39 (m, 8H), 5,95 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 5,01 (ddt, $J=5,5, 2,9, 1,5$ Гц, ш), 4,43-4,36 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,10 (s, 9H), 0,74 (t, $J=7,5$ Гц, 3H).

(3aS,4S,6aR)-6-(((Трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-6а-этил-2,2-диметил-4,6а-дигидро-3аН-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ол



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно аналогичному протоколу реакции, описанному в получении (3aS,4S,6aR)-6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2,6а-триметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ола. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,72-7,67 (m, 4H), 7,41 (dddt, $J=15,6, 7,9, 6,7, 2,1$ Гц, 6H), 5,92 (p, $J=1,7$ Гц, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,43-4,35 (m, 2H), 4,22 (ddd, $J=15,6, 3,0, 2,0$ Гц, 1H), 2,71 (s, 1H), 1,79-1,64 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,10 (s, 9H), 0,74 (t, $J=7,6$ Гц, 3H).

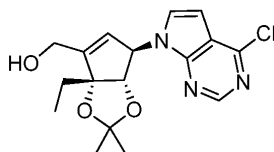
7-((3aS,4R,6aR)-6-(((Трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-6а-этил-2,2-диметил-4,6а-дигидро-3аН-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-4-хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно аналогичному протоколу реакции, описанному в получении 1-((3aS,4R,6aR)-6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметил-4,6а-дигидро-3аН-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-4-хлор-1Н-пирроло[3,2-с]пиридина. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,76 (s, 1H), 7,79-7,67 (m, 4H), 7,55-7,37 (m, 6H), 6,99 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,60 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,03-5,96 (m, 1H), 5,78 (q, $J=2,5$ Гц, 1H), 4,61-4,43 (m, 2H), 4,25 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 1,75 (q, $J=7,3$ Гц, 1H), 1,55 (dq, $J=14,8, 7,4$ Гц, 1H), 1,41 (s, 6H), 1,13 (s, 9H), 0,68 (t, $J=7,4$ Гц, 3H); LCMS мас-

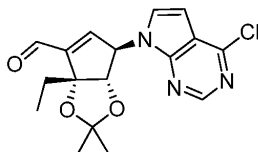
са/заряд=588,21 (M^+ , 100%).

((3aR,6R,6aS)-6-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3а-этил-2,2-диметил-6,6а-дигидро-3аН-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанол



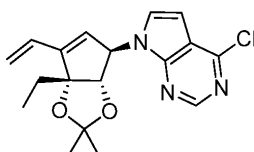
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно аналогичному протоколу реакции, описанному в получении ((3aR,6R,6aS)-6-(2-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-6,6а-дигидро-3аН-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанола. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,74 (s, 1H), 7,17 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 6,60 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 5,93 (dq, $J=2,7, 1,5$ Гц, 1H), 5,79 (q, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,60-4,43 (m, 2H), 4,32 (t, $J=0,8$ Гц, 1H), 1,94 (dq, $J=14,8, 7,4$ Гц, 1H), 1,74 (dq, $J=14,7, 7,5$ Гц, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 0,83 (t, $J=7,5$ Гц, 3H); LCMS масса/заряд=350,22 (M^+ , 100%).

(3aR,6R,6aS)-6-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3а-этил-2,2-диметил-6,6а-дигидро-3аН-циклопента[d][1,3]диоксол-4-карбальдегид



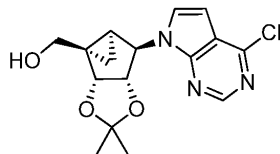
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно аналогичному протоколу реакции, описанному в получении (3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-карбальдегида. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,02 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,09 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 6,88 (dd, $J=2,8, 1,1$ Гц, 1H), 6,68 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 5,98 (dd, $J=2,8, 1,0$ Гц, 1H), 4,43 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 2,24 (dq, $J=14,9, 7,5$ Гц, 1H), 1,97 (dq, $J=14,8, 7,4$ Гц, 1H), 1,47 (s, 6H), 0,89 (t, $J=7,5$ Гц, 3H); LCMS масса/заряд=348,22 (M^+ , 100%).

4-Хлор-7-((3aS,4R,6aR)-6а-этил-2,2-диметил-6-винил-4,6а-дигидро-3аН-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин



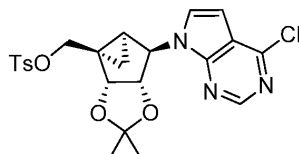
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно аналогичному протоколу реакции, описанному в получении 4-хлор-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-6-винил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,75 (s, 1H), 7,16 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 6,60 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 6,56-6,36 (m, 1H), 5,99-5,69 (m, 3H), 5,44 (dd, $J=11,3, 1,5$ Гц, 1H), 4,25 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 2,15-1,99 (m, 1H), 1,76 (dq, $J=14,8, 7,5$ Гц, 1H), 1,46 (s, 6H), 0,81 (t, $J=7,5$ Гц, 3H). LCMS масса/заряд=346,22 (M^+ , 100%).

((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b-ил)метанол



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со следующим аналогичным протоколом реакции, описанным в WO 2006/091905 A1.

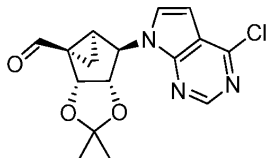
((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b-ил)метил-4-метилбензолсульфонат



В перемешиваемый раствор ((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3аН)-ил)метанола (2 г, 5,96 ммоль) в CH_2Cl_2 (40 мл) при 0°C добавляли TEA (2,494 мл, 17,87 ммоль), DMAP (0,146 г, 1,191 ммоль) и

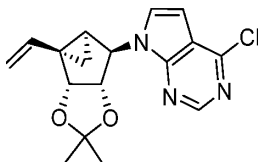
с последующим медленным добавлением *p*-TsCl (1,363 г, 7,15 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли метиленхлоридом (100 мл) и промывали водой (100 мл). Слои разделяли, органический слой промывали соевым раствором (100 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. Органический слой фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 12 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 7%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (0,267 г, 9,15%) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS масса/заряд=490,17 (M⁺, 100%).

(3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-*d*][1,3]диоксол-3b-карбальдегид



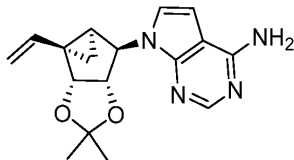
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно аналогичному протоколу реакции, описанному в получении (3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[*d*][1,3]диоксол-6-карбальдегида. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) 5 9,34 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,18 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,66 (d, J=3,6 Гц, 1H), 5,91 (dd, J=7,1, 1,2 Гц, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,82 (dd, J=7,1, 1,6 Гц, 1H), 2,34 (ddd, J=9,4, 6,1, 1,6 Гц, 1H), 1,89-1,77 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,30 (s, 3H); LCMS масса/заряд=333,9 (M⁺, 100%).

4-Хлор-7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-диметил-3b-винилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-*d*][1,3]диоксол-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин



В перемешиваемую суспензию бромида метилтрифенилфосфония (24,62 г, 68,9 ммоль) в THF (200 мл) добавляли 1 М KHMDS в THF (68,9 мл, 68,9 ммоль) при 25°C и перемешивали в течение 10 мин. Полученную желтую суспензию охлаждали до 0°C и медленно добавляли раствор (3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилгидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-*d*][1,3]диоксол-3b-карбальдегида (9,2 г, 27,6 ммоль) в THF (80 мл). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водн. NH₄Cl (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл). Слои разделяли, органический слой промывали соевым раствором (250 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. Органический слой фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 11 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 20%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (7 г, 77%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) 8 8,68 (s, 1H), 7,23 (d, J=3,7 Гц, 1H), 6,67 (d, J=3,6 Гц, 1H), 5,86 (dd, J=17,3, 10,6 Гц, 1H), 5,39-5,32 (m, 2H), 5,29 (s, 1H), 5,18 (dd, J=10,6, 0,9 Гц, 1H), 4,59 (dd, J=7,1, 1,6 Гц, 1H), 1,77 (ddd, J=9,3, 4,9, 1,6 Гц, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,49 (t, J=5,3 Гц, 1H), 1,27 (s, 3H), 1,18 (ddd, J=9,3, 5,6, 1,6 Гц, 1H); LCMS масса/заряд=332,28 (M⁺, 50%).

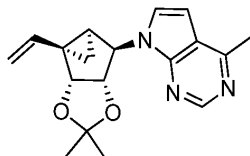
7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-диметил-3b-винилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-*d*][1,3]диоксол-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амин



Смесь 4-хлор-7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-диметил-3b-винилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-*d*][1,3]диоксол-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (3 г, 9,04 ммоль) и водн. раствора аммиака (19,57 мл, 904 ммоль) в диоксане (6 мл) перемешивали при 130°C в стальном автоклаве в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали водой (20 мл). Слои разделяли, органический слой промывали соевым раствором (20 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. Органический слой фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 4,1 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 3%) метанолом в дихлорметане с получением указанного в заголовке соединения (2,45 г, 87%) в виде белого твердого вещества. ¹H

ЯМР (400 МГц, DMSC- d_6) δ 8,07 (s, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,96 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 6,62 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 5,86 (dd, $J=17,4, 10,7$ Гц, 1H), 5,33 (dd, $J=7,2, 1,3$ Гц, 1H), 5,23 (dd, $J=17,4, 1,3$ Гц, 1H), 5,10-5,01 (m, 2H), 4,50 (dd, $J=7,1, 1,6$ Гц, 1H), 1,70 (ddd, $J=9,3, 4,8, 1,6$ Гц, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,29-1,22 (m, 1H), 1,19 (s, 3H), 1,10 (ddd, $J=9,1, 5,1, 1,5$ Гц, 1H); LCMS масса/заряд=313 ($M+1$, 100%).

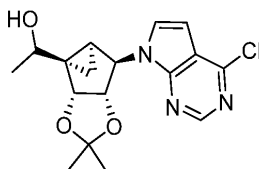
7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-Диметил-3b-винилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин



В дегазированную смесь диоксана (8 мл) и воды (1 мл) в сосуде для микроволновой обработки добавляли 4-хлор-7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-диметил-3b-винилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (1,00 г, 3,01 ммоль), трехосновный фосфат калия (1,575 г, 9,04 ммоль), дихлор[1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]палладий(II) (0,196 г, 0,301 ммоль) и 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (2,107 мл, 15,07 ммоль) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали водой (20 мл). Слои разделяли, органический слой промывали соевым раствором (20 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4 . Органический слой фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 1,1 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f 200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 20%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (0,66 г, 70,3%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,81 (s, 1H), 7,16 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,63 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 5,87 (dd, $J=17,3, 10,6$ Гц, 1H), 5,37-5,31 (m, 3H), 5,17 (dd, $J=10,6, 0,9$ Гц, 1H), 4,58 (dd, $J=7,1, 1,6$ Гц, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,78 (ddt, $J=9,3, 4,9, 1,8$ Гц, 1H), 1,59 (d, $J=1,8$ Гц, 3H), 1,50 (td, $J=5,2, 2,7$ Гц, 1H), 1,27 (d, $J=2,2$ Гц, 3H), 1,19-1,14 (m, 1H); LCMS масса/заряд=312,21 ($M+1$, 100%).

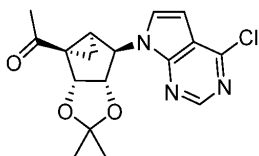
Также образовалось соединение дес-хлора, т.е. 7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-диметил-3b-винилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин, которое отделяли на заключительной стадии с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой.

(S)-1-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этан-1-ол



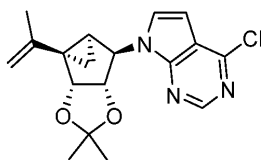
В раствор (3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-карбальдегида (2,0 г, 5,99 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл), добавляли 1 М бромид метилмагния в THF (3,00 мл, 8,99 ммоль) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (50 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 2,2 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f 200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 30%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (1,85 г, 88%) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS масса/заряд=350,03 ($M+1$, 100%).

1-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этан-1-он



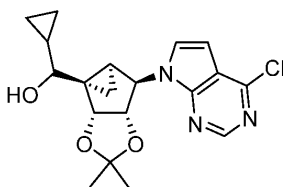
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно аналогичному протоколу реакции, описанному в получении (3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,6a-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-карбальдегида. LCMS масса/заряд=348,03 (M^+ , 100%).

4-Хлор-7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-диметил-3b-винилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин



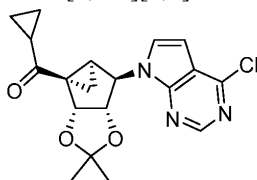
В перемешиваемую суспензию бромида метилтрифенилфосфония (3,85 г, 10,78 ммоль) в THF (40 мл) добавляли 1 М KHMDS в THF (10,78 мл, 10,78 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 10 мин. В данную желтую суспензию медленно добавляли раствор 1-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этан-1-она (1,5 г, 4,31 ммоль) в THF (20 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Слои разделяли, органический слой промывали соевым раствором (50 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия. Органический слой фильтровали и концентрировали in vacuo с получением 2,2 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R₂200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 20%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (0,7 г, 46,9%) в виде белого твердого вещества. LCMS масса/заряд=346,03 (M+1; 100%).

(R)-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)(циклопропил)метанол



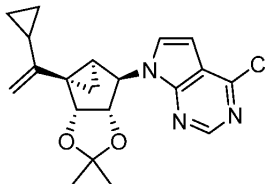
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно аналогичному протоколу реакции, описанному в получении (S)-1-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этан-1-ола. LCMS масса/заряд=375,91 (M⁺; 100%).

((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)(циклопропил)метанол



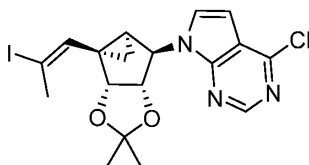
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно аналогичному протоколу реакции, описанному в получении 1-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этан-1-она. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,58 (s, 1H), 7,71 (d, J=3,7 Гц, 1H), 6,72 (d, J=3,6 Гц, 1H), 5,84 (dd, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,79 (dd, J=7,3, 1,5 Гц, 1H), 2,09 (s, 1H), 2,07-2,01 (m, 1H), 1,79 (ddd, J=9,5, 5,3, 1,4 Гц, 1H), 1,51 (t, J=5,5 Гц, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 0,96-0,74 (m, 4H); LCMS масса/заряд=373,97 (M⁺; 100%).

4-Хлор-7-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-3b-(1-циклопропилвинил)-2,2-диметилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин



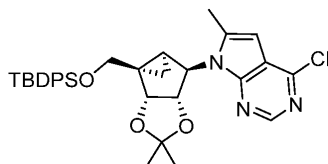
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно аналогичному протоколу реакции, описанному в получении 4-хлор-7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-диметил-3b-винилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,67 (s, 1H), 7,29 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,68 (d, J=3,6 Гц, 1H), 5,37-5,35 (m, 2H), 4,98 (d, J=0,8 Гц, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,59 (dd, J=7,5, 1,6 Гц, 1H), 2,04 (ddd, J=9,3, 4,7, 1,6 Гц, 1H), 1,67 (s, 2H), 1,42 (t, J=5,1 Гц, 1H), 1,27 (s, 6H), 0,75-0,69 (m, 2H), 0,56-0,52 (m, 2H); LCMS масса/заряд=372,2 (M⁺; 100%).

4-Хлор-7-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-3b-(E)-2-йодпроп-1-ен-1-ил)-2,2-диметилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин



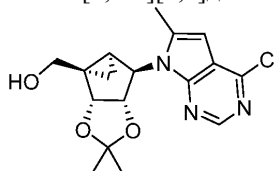
В суспензию бромида (1-йодэтил)трифенилфосфония (4,08 г, 7,49 ммоль, синтезировали согласно такому же протоколу реакции, как описано в WO 2004/9574 A1) в THF (20 мл) добавляли NaHMDS (7,49 мл, 7,49 ммоль) при -25°C. Полученный раствор красного цвета перемешивали при -25°C в течение 10 мин. Добавляли раствор (3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-карбальдегида (1,00 г, 3,00 ммоль) в THF (20 мл) при -30°C и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. водн. NH₄Cl (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Слои разделяли, органический слой промывали соевым раствором (20 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. Органический слой фильтровали и концентрировали in vacuo с получением 1,04 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 10%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (0,79 г, 55,9%) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS масса/заряд=471,80 (M⁺; 100%).

7-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-3b-(((Трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-ил)-4-хлор-6-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин



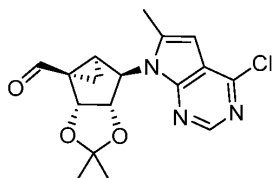
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно аналогичному протоколу реакции, описанному в получении 1-((3aS,4R,6aR)-6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2,2-диметил-4,6а-дигидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-хлор-1Н-пирроло[3,2-c]пиридина. LCMS масса/заряд=587,82 (M⁺; 100%).

((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Хлор-6-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)метанол



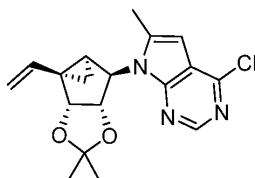
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно аналогичному протоколу реакции, описанному в получении ((3aR,6R,6aS)-6-(2-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-6,6а-дигидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанола. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,57 (s, 1H), 6,48 (d, J=1,1 Гц, 1H), 5,34-5,25 (m, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,90 (dt, J=7,4, 1,3 Гц, 1H), 4,66 (t, J=5,7 Гц, 1H), 3,65 (q, J=5,8, 5,3 Гц, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,54-1,48 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 0,92 (ddd, J=9,0, 5,0, 1,3 Гц, 1H), 0,85 (q, J=4,7, 4,3 Гц, 1H); LCMS масса/заряд=350,03 (M⁺; 100%).

(3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-Хлор-6-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-карбальдегид



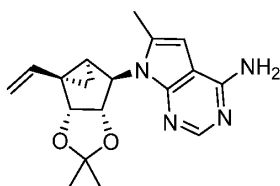
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно аналогичному протоколу реакции, описанному в получении (3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-карбальдегида. LCMS масса/заряд=348,03 (M⁺; 100%).

4-Хлор-7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-диметил-3b-винилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-ил)-6-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин



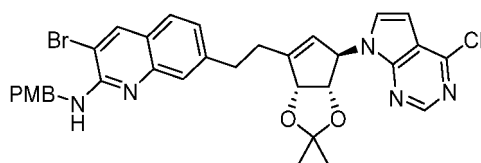
Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно аналогичному протоколу реакции, описанному в получении 4-хлор-7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-диметил-3b-винилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,57 (s, 1H), 6,38 (q, $J=1,1$ Гц, 1H), 5,88 (dd, $J=17,3, 10,6$ Гц, 1H), 5,64 (dd, $J=7,2, 1,4$ Гц, 1H), 5,34-5,23 (m, 1H), 5,10 (dd, $J=10,6, 1,1$ Гц, 1H), 5,02-4,96 (m, 1H), 4,87 (s, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,56-1,51 (m, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,29-1,26 (m, 1H), 1,19-1,12 (m, 1H); LCMS масса/заряд=346,03 (M^+ ; 100%).

7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-диметил-3b-винилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-ил)-6-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин



Указанное в заголовке соединение синтезировали согласно аналогичному протоколу реакции, описанному в получении 7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-диметил-3b-винилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,99 (s, 1H), 6,83 (s, 2H), 6,29 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 5,87-5,74 (m, 2H), 5,44 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,19 (dd, $J=17,4, 1,4$ Гц, 1H), 5,02 (dd, $J=10,7, 1,3$ Гц, 1H), 4,80 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,61 (dd, $J=9,0, 5,3$ Гц, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,15-1,08 (m, 2H); LCMS масса/заряд=327,1 ($\text{M}+1$; 100%).

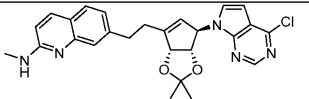
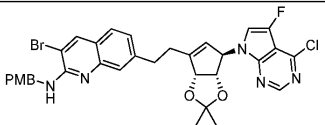
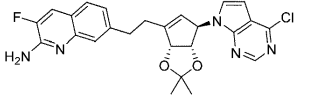
3-Бром-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,6a-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этил)-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин

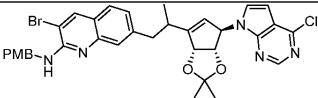
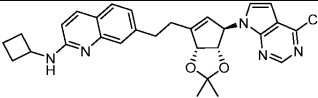


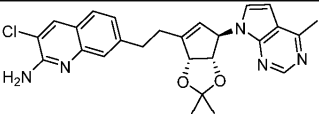
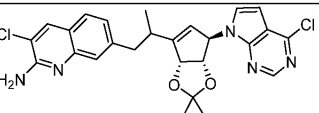
4-Хлор-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-6-винил-3a,6a-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (0,25 г, 0,787 ммоль) в 9-BBN (0,5 М, 6,29 мл, 3,15 ммоль) нагревали при 70°C в течение 2 ч. в атмосфере N_2 . Реакционную смесь охлаждали до 25°C, затем добавляли трехосновный фосфат калия (0,685 г, 3,93 ммоль) в воде (0,5 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Добавляли раствор 3-бром-7-йод-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин (0,369 г, 0,787 ммоль) в THF (1 мл) с последующим добавлением $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,058 г, 0,079 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и промывали водой (10 мл). Слои разделяли, органический слой промывали соевым раствором (10 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4 . Органический слой фильтровали и концентрировали in vacuo с получением 0,35 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_2200 , Teledyne/Isco) на колонке Re-diser® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 15%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (0,25 г, 48,1%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,65 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,60 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,33 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,28-7,14 (m, 2H), 6,98 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 6,87-6,75 (m, 2H), 6,36 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,35 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,63 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,49 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,07-2,97 (m, 2H), 2,65-2,59 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); LCMS масса/заряд=658,89, 661,64 ($\text{M}-2$, $\text{M}+1$, 100%).

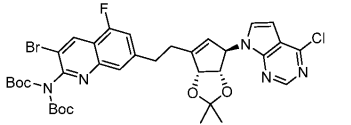
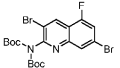
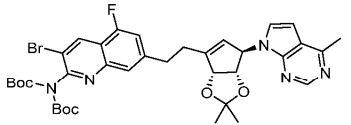
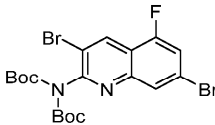
Промежуточные соединения в табл. 5 синтезировали в соответствии с аналогичным протоколом реакции, применяемым для получения 3-бром-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,6a-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этил)-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин, с применением подходящих исходных материалов.

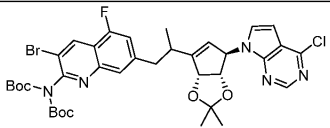
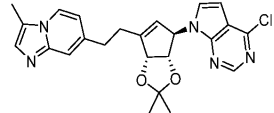
Таблица 5

Структура и название по IUPAC	Применяемые промежуточные соединения	Данные ^1H ЯМР и LCMS
 7-(2-((3аS,4R,6аR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)этил)-N-метилхинолин-2-амин	7-бром-N-метилхинолин-2-амин и 4-хлор-7-((3аS,4R,6аR)-2,2-диметил-6-винил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин	LCMS масса/заряд = 476,05 (M^+ , 100%)
 3-бром-7-(2-((3аS,4R,6аR)-4-(4-хлор-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)этил)-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	4-хлор-7-((3аS,4R,6аR)-2,2-диметил-6-винил-4,6а-дигидро-3аН-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин и 3-бром-7-йод-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	LCMS масса/заряд = 679,85 ($M+1$, 100%)
 Химическая формула: $C_{25}H_{23}ClFN_5O_2$ 7-(2-((3аS,4R,6аR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)этил)-N-метилхинолин-2-амин	7-бром-3-фторхинолин-2-амин и 4-хлор-7-((3аS,4R,6аR)-2,2-диметил-6-винил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,65 (s, 1H), 7,81 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,19 (dd, J = 8,2, 1,6 Гц, 1H), 6,95 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6,84-

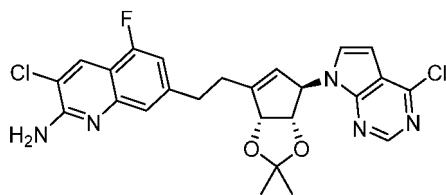
ил)этил)-3-фторхинолин-2-амин		6,67 (m, 2H), 6,41 (d, $J = 3,7$ Гц, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,34 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 4,51 (dd, $J = 15,1, 5,6$ Гц, 1H), 3,18-2,98 (m, 2H), 2,80-2,56 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,28 (s, 3H). LCMS масса/заряд = 480,2 (M ⁺ , 100%)
 3-бром-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)пропил)-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	4-хлор-7-((3aS,4R, 6aR)-2,2-диметил-6-(проп-1-ен-2-ил)-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин и 3-бром-7-йод-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	LCMS масса/заряд = 676,47 (M ⁺ , 100%)
 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)этил)-N-циклобутилхинолин-2-амин	4-хлор-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-6-винил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин и 7-бром-N-циклобутилхинолин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,65 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,60-7,51 (m, 2H), 7,16 (dd, $J = 8,1, 1,7$ Гц, 1H), 6,65 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,46 (d, $J = 3,7$ Гц, 1H), 6,25 (d, $J = 3,7$ Гц, 1H), 5,77 (s,

		1H), 5,44 (t, $J = 1,7$ Гц, 1H), 5,32-5,28 (m, 2H), 4,48-4,41 (m, 2H), 3,22-3,02 (m, 2H), 2,83-2,77 (m, 2H), 2,58-2,46 (m, 2H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,85 (ddd, $J = 10,6, 9,0, 6,4$ Гц, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,38 (s, 3H); LCMS масса/заряд = 515,19 (M-1, 100%)
 3-хлор-7-(2-((3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7-ил)-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[<i>d</i>][1,3]диоксол-6-ил)этил)хинолин-2-амин	7-((3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-6-винил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[<i>d</i>][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин и 7-бром-3-хлорхинолин-2-амин	LCMS масса/заряд = 476,36 (M ⁺ , 60%)
 3-хлор-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[<i>d</i>][1,3]диоксол-6-	4-хлор-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-6-(проп-1-ен-2-ил)-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[<i>d</i>][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин и 7-бром-3-хлорхинолин-2-амин	LCMS масса/заряд = 510,2 (M ⁺ , 100%)

ил)пропил)хинолин-2-амин		
	 и 4-хлор-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-6-винил-3a,6a-дигидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиридин	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,76-8,62 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,25 (dd, <i>J</i> = 10,4, 1,5 Гц, 1H), 6,84 (d, <i>J</i> = 3,7 Гц, 1H), 6,54 (d, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,37-5,29 (m, 1H), 4,58 (d, <i>J</i> = 5,7 Гц, 1H), 3,25-3,12 (m, 2H), 2,89-2,72 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 1,38 (s, 3H); LCMS масса/заряд = 760,41 (M+1, 40%).
	 и 7-((3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-6-винил-3a,6a-дигидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиридин	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,88 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,63 (dd, <i>J</i> = 11,0, 1,5 Гц, 1H), 6,80 (d, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 6,48 (d, <i>J</i> = 3,7 Гц, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,37 (d, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 4,44 (d, <i>J</i> = 5,7 Гц, 1H), 3,22-3,13 (m, 2H), 2,78-2,66

		(m, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,35 (s, 3H), 1,33 (s, 9H), 1,27 (s, 3H); LCMS масса/заряд = 738,61 (M ⁺ , 90%), 740,61 (M+2, 100%).
	4-хлор-7-((3аS,4R,6аR)-2,2-диметил-6-(проп-1-ен-2-ил)-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин и	LCMS масса/заряд = 796,20 (M+23, 60%).
	4-хлор-1-((3аS,4R,6аR)-2,2-диметил-6-винил-4,6а-дигидро-3аН-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин и 7-бром-3-метил-имидазо[1,2-а]пиридин	LCMS масса/заряд = 450,04 (M ⁺ , 100%)

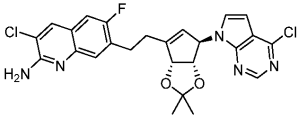
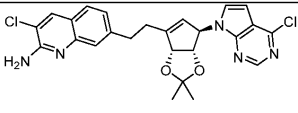
3-Хлор-7-(2-((3аS,4R,6аR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)этил)-5-фторхинолин-2-амин

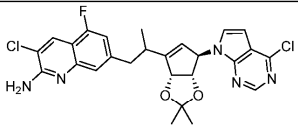
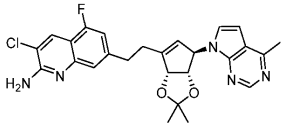


4-Хлор-7-((3аS,4R,6аR)-2,2-диметил-6-винил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин (0,242 г, 0,762 ммоль) в 9-BBN (0,5 М, 4,36 мл, 2,178 ммоль) нагревали при 50°C в течение 1 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до 25°C, затем добавляли трехосновный фосфат калия (0,578 г, 2,72 ммоль) в воде (0,5 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Добавляли раствор 7-бром-3-хлор-5-фторхинолин-2-амин (0,150 г, 0,544 ммоль) в THF (0,5 мл) с последующим добавлением дихлор[1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]палладия(II) (0,035 г, 0,054 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Слои разделяли, органический слой промывали солевым раствором (10 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. Органический слой фильтровали и концентрировали in vacuo с получением 0,345 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 35%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (0,16 г, 57,5%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,09-6,96 (m, 4H), 6,44 (d, J=3,6 Гц, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,56-5,51 (m, 1H), 5,35 (d, J=5,7 Гц, 1H), 4,52 (d, J=5,7 Гц, 1H), 3,05-2,98 (m, 2H), 2,74-2,56 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); LCMS масса/заряд=514,2 (M⁺, 100%).

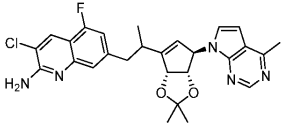
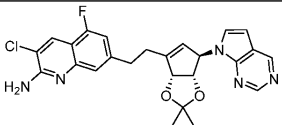
Промежуточные соединения в табл. 6 синтезировали в соответствии с аналогичным протоколом реакции, применяемым для получения 3-хлор-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этил)-5-фторхинолин-2-амин, с применением подходящих исходных материалов.

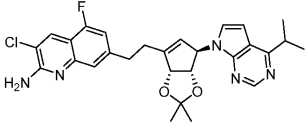
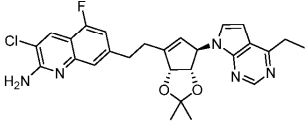
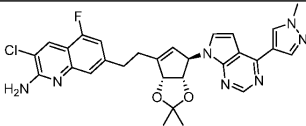
Таблица 6

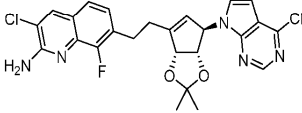
Структура и название по IUPAC	Применяемые промежуточные соединения	Данные ¹ H ЯМР и LCMS
 3-хлор-7-(2-((3аS,4R,6аR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этил)-6-фторхинолин-2-амин	4-хлор-7-(2-((3аS,4R,6аR)-2,2-диметил-6-винил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин и 7-бром-3-хлор-6-фторхинолин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,65 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,56-7,44 (m, 2H), 7,14 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6,73 (s, 2H), 6,50 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,60-5,52 (m, 1H), 5,42-5,31 (m, 1H), 4,53 (dd, J = 5,7, 2,8 Гц, 1H), 3,08-3,01 (m, 2H), 2,66-2,62 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); LCMS масса/заряд = 515 (M+1, 100%)
 3-3-хлор-7-(2-((3аS,4R,6аR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этил)хинолин-2-амин	4-хлор-7-(2-((3аS,4R,6аR)-2,2-диметил-6-винил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин и 7-бром-3-хлорхинолин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,65 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 8,1, 1,7 Гц, 1H), 6,96 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,72 (s, 2H), 6,41 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,52 (s, 1H),

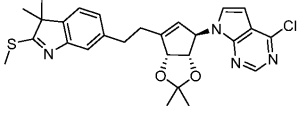
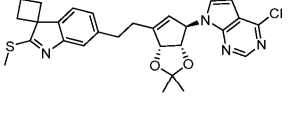
		5,34 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 4,49 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 3,10-2,96 (m, 2H), 2,79-2,60 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); LCMS масса/заряд = 496,05 (M^+ , 100%)
 3-хлор-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[<i>d</i>][1,3]диоксол-6-ил)пропил)-5-фторхинолин-2-амин	4-хлор-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-6-(проп-1-ен-2-ил)-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[<i>d</i>][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин и 7-бром-3-хлор-5-фторхинолин-2-амин	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,64 (d, $J = 6,1$ Гц, 1H), 8,22-8,16 (m, 1H), 7,29-7,14 (m, 2H), 7,00-6,95 (m, 3H), 6,56 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 5,67 (d, $J = 14,7$ Гц, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,40-5,34 (m, 1H), 4,54 (dd, $J = 15,1, 5,7$ Гц, 1H), 3,04 (q, $J = 9,6, 7,8$ Гц, 1H), 2,87 (s, 2H), 1,30 (d, $J = 9,7$ Гц, 3H), 1,19 (d, 6H); LCMS масса/заряд = 528,32 (M^+ , 100%)
 3-хлор-7-(2-((3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метил-7Н-	7-((3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-6-винил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[<i>d</i>][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин и 7-бром-3-	^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,83 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 0,8$ Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,92 (dd, $J = 10,6, 1,5$ Гц, 1H),

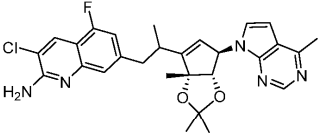
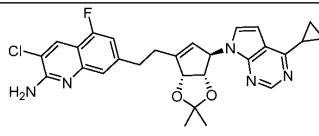
пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этил)-5-фторхинолин-2-амин	хлор-5-фторхинолин-2-амин	6,68 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6,38 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,52-5,47 (m, 2H), 4,55 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 3,12-3,06 (m, 2H), 2,77-2,74 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,38 (s, 3H); LCMS масса/заряд = 494,3 (M^+, 80%)
3-хлор-7-(2-((3аS,4R,6аR)-4-(2-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этил)хинолин-2-амин	2-хлор-7-((3аS,4R,6аR)-2,2-диметил-6-винил-4,6а-дигидро-3аН-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин и 7-бром-3-хлорхинолин-2-амин	^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,76 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,22 (dd, $J = 8,1, 1,7$ Гц, 1H), 6,52 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6,28 (d, $J = 3,7$ Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,42 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 5,34 (d, $J = 10,9$ Гц, 3H), 4,52 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 3,18-3,07 (m, 2H), 2,81-2,76 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,38 (s, 3H); LCMS масса/заряд = 496,24 (M^+, 60%)

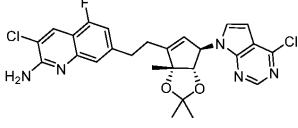
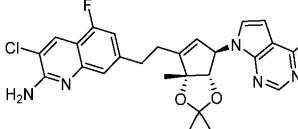
 3-хлор-7-(2-((3аS,4R,6аR)-2,2-диметил-4-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)пропил)-5-фторхинолин-2-амин	7-((3аS,4R,6аR)-2,2-диметил-6-(проп-1-ен-2-ил)-4,6а-дигидро-3аН-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин и 7-бром-3-хлор-5-фторхинолин-2-амин	LCMS масса/заряд = 508,31 (M⁺, 100%)
 3-хлор-7-(2-((3аS,4R,6аR)-2,2-диметил-4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)этил)-5-фторхинолин-2-амин	7-((3аS,4R,6аR)-2,2-диметил-6-винил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин и 7-бром-3-хлор-5-фторхинолин-2-амин	¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,93 (d, J = 10,4 Гц, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,94 (dd, J = 10,8, 1,4 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,37 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,72 (s, 2H), 5,50 (s, 1H), 5,31 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 4,56 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 3,16-3,04 (m, 2H), 2,78-2,76 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,38 (s, 3H); LCMS масса/заряд = 480,2 (M⁺, 70%)

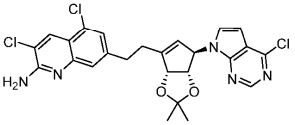
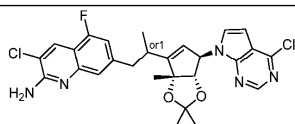
 3-хлор-5-фтор-7-(2-((3аS,4R,6аR)-4-(4-изопропил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)этил)хинолин-2-амин	7-((3аS,4R,6аR)-2,2-диметил-6-винил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-4-изопропил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин и 7-бром-3-хлор-5-фторхинолин-2-амин	LCMS масса/заряд = 522,32 (M⁺, 100%)
 3-хлор-7-(2-((3аS,4R,6аR)-4-(4-этил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)этил)-5-фторхинолин-2-амин	7-((3аS,4R,6аR)-2,2-диметил-6-винил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-4-этил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин и 7-бром-3-хлор-5-фторхинолин-2-амин	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,68 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,05 (dd, J = 11,0, 1,4 Гц, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,85 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,49 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,34 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 4,46 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 3,05-2,93 (m, 4H), 2,66-2,59 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,31-1,24 (m, 6H); LCMS масса/заряд = 508,31 (M⁺, 100%)
	7-((3аS,4R,6аR)-2,2-диметил-6-винил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,70 (s, 1H), 8,60 (s, 1H),

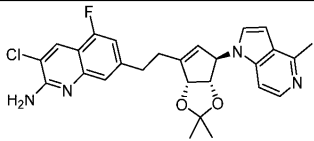
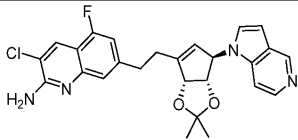
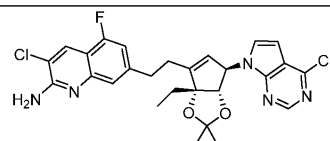
3-хлор-7-(2-((3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,6a-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этил)-5-фторхинолин-2-амин	ил)-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин и 7-бром-3-хлор-5-фторхинолин-2-амин	8,23 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,10-6,95 (m, 4H), 6,79 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,36 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 4,50 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,10-2,94 (m, 2H), 2,71-2,60 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,29 (s, 3H); LCMS масса/заряд = 560,33 (M⁺, 100%)
 3-хлор-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,6a-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этил)-8-фторхинолин-2-амин	4-хлор-7-(2-((3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-6-винил-3a,6a-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин и 7-бром-3-хлор-8-фторхинолин-2-амин	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,65 (s, 1H), 8,26 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,27-7,15 (m, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,51 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,36 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 4,54 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 3,12-3,0 (m, 2H), 2,66-2,58 (m, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); LCMS масса/заряд = 515,57

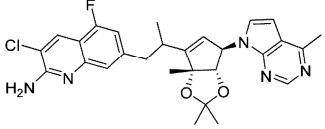
		(M+1, 40%)
 4-хлор-7-((3аS,4R,6аR)-6-(2-(3,3-диметил-2-(метилтио)-3Н-индол-6-ил)этил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин	4-хлор-7-((3аS,4R,6аR)-2,2-диметил-6-винил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин и 6-бром-3,3-диметил-2-(метилтио)-3Н-индол	¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,67 (s, 1H), 7,42-7,28 (m, 2H), 7,17-6,99 (m, 2H), 6,51 (d, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,36 (d, <i>J</i> = 5,7 Гц, 1H), 4,52 (d, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 3,07-2,85 (m, 2H), 2,71-2,56 (m, 5H), 1,38 (s, 3H), 1,29 (d, <i>J</i> = 3,4 Гц, 9H); LCMS масса/заряд = 510,31 (M+1, 60%)
 6'-(2-((3аS,4R,6аR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)этил)-2'-(метилтио)спиро[циклобутан-1,3'-индол]	4-хлор-1-((3аS,4R,6аR)-2,2-диметил-6-винил-4,6а-дигидро-3аН-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиримидин и 6'-бром-2'-(метилтио)спиро[циклобутан-1,3'-индол]	¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,66 (s, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 1,4 Гц, 1H), 7,09 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,01 (d, <i>J</i> = 3,7 Гц, 1H), 6,46 (d, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,35 (d, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 4,52 (d, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 3,02-

		2,86 (m, 2H), 2,69-2,56 (m, 5H), 2,48-2,39 (m, 4H), 2,39-2,18 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,29 (s, 3H); LCMS масса/заряд = 521,19 (M ⁺ , 30%)
 3-хлор-5-фтор-7-(2-((3aS,4R,6aR)-2,2,6a-триметил-4-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)пропил)хинолин-2-амин	4-метил-7-((3aS,4R,6aR)-2,2,6a-триметил-6-(проп-1-ен-2-ил)-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин и 7-бром-3-хлор-5-фторхинолин-2-амин	LCMS масса/заряд = 522,32 (M ⁺ , 100%)
 3-хлор-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-циклопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этил)-5-фторхинолин-2-амин	4-циклопропил-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-6-винил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин и 7-бром-3-хлор-5-фторхинолин-2-амин	LCMS масса/заряд = 520,14 (M ⁺ , 100%)

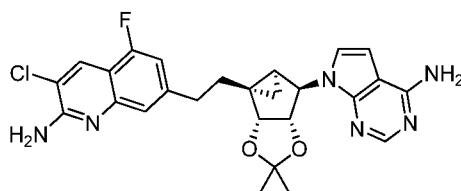
 3-хлор-7-(2-((3аS,4R,6аR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7-ил)-2,2,6а- триметил-3а,6а-дигидро-4Н- циклопента[<i>d</i>][1,3]диоксол-6- ил)этил)-5-фторхинолин-2-амин	4-хлор-7-((3аS,4R,6аR)-2,2,6а- триметил-6-винил-3а,6а- дигидро-4Н- циклопента[<i>d</i>][1,3]диоксол-4- ил)-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин и 7-бром-3-хлор-5- фторхинолин-2-амин	¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) δ 8,72 (s, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 0,8 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 6,96-6,89 (m, 1H), 6,55 (d, <i>J</i> = 3,7 Гц, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,58-5,46 (m, 3H), 4,18-4,13 (m, 1H), 3,20-3,05 (m, 2H), 2,77-2,62 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,42 (s, 3H); LCMS масса/заряд = 528,19 (M⁺, 100%)
 3-хлор-5-фтор-7-(2- ((3аS,4R,6аR)-2,2,6а-триметил-4- (4-метил-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7-ил)-3а,6а- дигидро-4Н- циклопента[<i>d</i>][1,3]диоксол-6- ил)этил)хинолин-2-амин	4-метил-7-((3аS,4R,6аR)- 2,2,6а-триметил-6-винил- 3а,6а-дигидро-4Н- циклопента[<i>d</i>][1,3]диоксол-4- ил)-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин и 7-бром-3- хлор-5-фторхинолин-2-амин	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,68 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,12-7,03 (m, 2H), 6,96 (s, 2H), 6,66-6,51 (m, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,14-3,02 (m, 2H), 2,74-2,59 (m, 5H), 1,39 (s, 3H), 1,30 (d, <i>J</i> = 3,5 Гц, 6H); LCMS масса/заряд = 508,31

		(M+, 100%)
 3,5-дихлор-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)этил)хинолин-2-амин	4-хлор-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-6-винил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин и 3,5-дихлор-7-йодхинолин-2-амин	LCMS масса/заряд = 532,19 (M+1, 90%)
 3-хлор-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,6а-триметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)пропил)-5-фторхинолин-2-амин	4-хлор-7-((3aS,4R,6aR)-2,2,6а-триметил-6-(проп-1-ен-2-ил)-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин и 7-бром-3-хлор-5-фторхинолин-2-амин	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,07 (dd, <i>J</i> = 11,1, 1,3 Гц, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,69 (d, <i>J</i> = 3,7 Гц, 1H), 6,35 (d, <i>J</i> = 3,7 Гц, 1H), 5,77 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1H), 5,60 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,10-2,93 (m, 2H), 2,92-2,80 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,25 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 3H), 1,11 (s, 3H). LCMS масса/заряд =

		542,20 (M ⁺ , 100%)
 3-хлор-7-(2-((3аS,4R,6аR)-2,2-диметил-4-(4-метил-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ил)-3а,6а-дигидро-4H-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)этил)-5-фторхинолин-2-амин	1-((3аS,4R,6аR)-2,2-диметил-6-винил-3а,6а-дигидро-4H-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-1H-пирроло[3,2-с]пиридин, 1-((3аS,4R,6аR)-2,2-диметил-6-винил-3а,6а-дигидро-4H-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин и 7-бром-3-хлор-5-фторхинолин-2-амин	LCMS масса/заряд = 493,36 (M ⁺ , 100%)
	1-((3аS,4R,6аR)-2,2-диметил-6-винил-3а,6а-дигидро-4H-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-1H-пирроло[3,2-с]пиридин, 1-((3аS,4R,6аR)-2,2-диметил-6-винил-3а,6а-дигидро-4H-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин и 7-бром-3-хлор-5-фторхинолин-2-амин	LCMS масса/заряд = 479,30 (M ⁺ , 100%)
	4-хлор-7-((3аS,4R,6аR)-6а-этил-2,2-диметил-6-винил-4,6а-дигидро-3аH-циклопента[д][1,3]диоксол-4-	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,70 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 3,7 Гц,

3-хлор-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-6а-этил-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)этил)-5-фторхинолин-2-амин	ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин и 7-бром-3-хлор-5-фторхинолин-2-амин	1H), 7,28 (s, 1H), 7,07 (dd, J = 11,1, 1,4 Гц, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,60 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,58 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,18-2,98 (m, 2H), 2,67-2,53 (m, 2H), 1,68-1,52 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 0,70-0,61 (m, 3H); LCMS масса/заряд = 542,3 (M ⁺ , 100%)
 Химическая формула: C₂₈H₂₉ClFN₅O₂ 3-хлор-5-фтор-7-(2-((3aS,4R,6aR)-2,2,6а-триметил-4-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)пропил)хинолин-2-амин	4-метил-7-((3aS,4R,6aR)-2,2,6а-триметил-6-(проп-1-ен-2-ил)-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин и 7-бром-3-хлор-5-фторхинолин-2-амин	LCMS масса/заряд = 522,32 (M ⁺ , 100%).

7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)-3-хлор-5-фторхинолин-2-амин

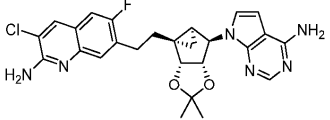
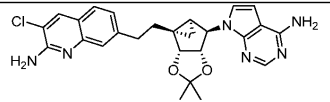


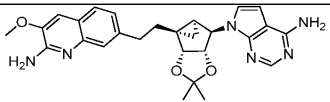
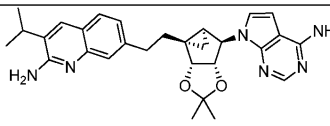
7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-диметил-3b-винилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (1 г, 3,20 ммоль) в 9-BBN (0,5 М, 25,6 мл, 12,81 ммоль) нагревали при 60°C в течение 1 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до 25°C, затем добавляли трехосновный фосфат калия (3,40 г, 16,01 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Добавляли раствор 7-бром-3-хлор-5-фторхинолин-2-амин (0,882 г, 3,20 ммоль) в THF (12 мл) с последующим добавлением PdCl₂(dppf) (0,234 г, 0,320 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Слои разделяли, органический слой промывали соевым раствором (10 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. Органический слой фильтровали и концентрировали in vacuo с получением 1,5 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 5%) метанолом в дихлорметане с получением

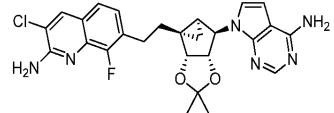
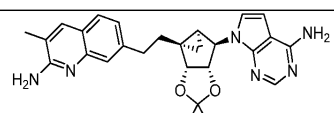
указанного в заголовке соединения (1,3 г, 80%) в виде бледно-желтого полутвердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,16 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,12 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,05 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,94 (s, 2H), 6,61 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 5,20 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,52 (dd, $J=7,3$, 1,5 Гц, 1H), 2,85-2,80 (m, 2H), 2,32-2,26 (m, 1H), 1,72-1,56 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,46-1,41 (m, 1H), 1,19 (s, 3H), 0,94-0,92 (m, 1H), 0,77-0,68 (m, 1H); LCMS масса/заряд = 509,06 (M^+ , 20%).

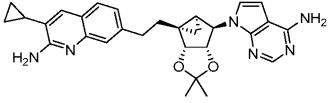
Промежуточные соединения в табл. 7 синтезировали в соответствии с аналогичным протоколом реакции, применяемым для получения 7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)-3-хлор-5-фторхинолин-2-амин, с применением подходящих исходных материалов и при подходящей температуре.

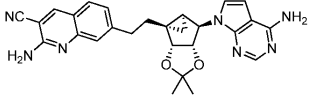
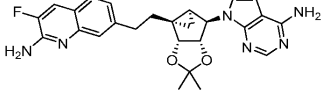
Таблица 7

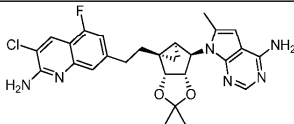
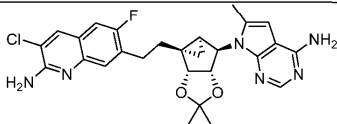
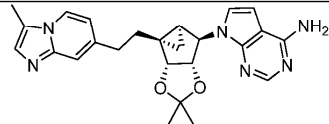
Структура и название по IUPAC	Применяемые промежуточные соединения	Данные ^1H ЯМР и LCMS
 7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)-3-хлор-6-фторхинолин-2-амин	7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-Диметил-3b-винилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин и 7-бром-3-хлор-6-фторхинолин-2-амин	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,16 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,14 (d, $J = 3,5$ Гц, 1H), 7,09-7,01 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 6,62 (dd, $J = 6,0$, 3,6 Гц, 1H), 5,20 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,54 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 2,97-2,76 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 1H), 1,68-1,60 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,20-1,14 (m, 1H), 0,97-0,94 (m, 1H), 0,76-0,70 (m, 1H); LCMS масса/заряд = 509,06 (M^+ , 30%)
 7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)-3-хлор-5-фторхинолин-2-амин	7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-Диметил-3b-винилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин и 7-бром-3-хлорхинолин-2-амин	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,15 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 7,01 (s, 2H), 6,73-6,57 (m, 3H), 5,21 (dd, $J = 7,1$, 1,3 Гц, 1H), 5,01 (s,

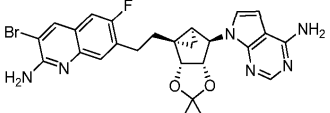
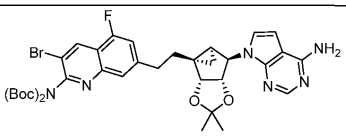
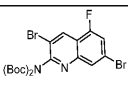
d[[1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)- 3-хлорхинолин-2-амин	амин	¹ H), 4,52 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,5 Гц, 1H), 2,86-2,81 (m, 2H), 2,32-2,21 (m, 1H), 1,69-1,65 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,47-1,42 (m, 1H), 1,20 (s, 3H), 0,97-0,91 (m, 1H), 0,80-0,72 (m, 1H); LCMS масса/заряд = 491,06 (M ⁺ , 100%)
 7-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин и 7-бром-3-метоксихинолин-2-амин	7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-Диметил-3b-винилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин и 7-бром-3-метоксихинолин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,08 (s, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 7,40-7,24 (m, 2H), 7,18-7,05 (m, 2H), 7,01 (s, 2H), 6,61 (d, <i>J</i> = 3,5 Гц, 1H), 6,29 (s, 2H), 5,21 (dd, <i>J</i> = 7,2, 1,3 Гц, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,52 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,5 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,88-2,74 (m, 2H), 2,30-2,18 (m, 1H), 1,72-1,60 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,46-1,41 (m, 1H), 1,20 (s, 3H), 0,98-0,91 (m, 1H), 0,79-0,73 (m, 1H); LCMS масса/заряд = 487,2 (M+1, 50%)
 7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-Диметил-3b-винилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин	7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-Диметил-3b-винилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,08 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> =

7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)-3-изопропилхинолин-2-амин	опа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин и 7-бром-3-изопропилхинолин-2-амин	8,1 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,14 (dd, J = 7,6, 2,5 Гц, 2H), 7,02 (s, 2H), 6,69-6,59 (m, 3H), 5,27-5,16 (m, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,53 (dd, J = 7,3, 1,5 Гц, 1H), 3,10-3,0 (m, 1H), 2,91-2,76 (m, 2H), 2,32-2,19 (m, 1H), 1,72-1,60 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,45-1,41 (m, 1H), 1,25-1,23 (m, 6H), 1,20 (s, 3H), 0,96-0,91 (m, 1H), 0,77-0,73 (m, 1H); LCMS масса/заряд = 499,3 (M+1, 75%)
 7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)-3-хлор-8-фторхинолин-2-амин	7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-Диметил-3b-винилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин и 7-бром-3-хлор-8-фторхинолин-2-амин	LCMS масса/заряд = 509,12 (M+, 60%)
 7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)-3-изопропилхинолин-2-амин	7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-Диметил-3b-винилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин и 7-бром-3-хлор-8-фторхинолин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,08 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,13-7,07 (m,

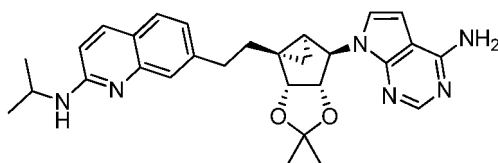
Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)-3-метилхинолин-2-амин	пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин и 7-бром-3-метилхинолин-2-амин	2H), 7,01 (s, 2H), 6,61 (d, $J = 3,5$ Гц, 1H), 6,40 (s, 2H), 5,21 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,53 (dd, $J = 7,2, 1,4$ Гц, 1H), 2,90-2,76 (m, 2H), 2,31-2,20 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,72-1,61 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,47-1,41 (m, 1H), 1,23 (s, 3H), 0,97-0,91 (m, 1H), 0,80-0,73 (m, 1H); LCMS масса/заряд = 471,3 (M+1, 90%)
 7-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)-3-циклопропилхинолин-2-амин	7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-Диметил-3b-винилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин и 7-бром-3-циклопропилхинолин-2-амин	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,07 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,17-7,05 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,61 (d, $J = 3,5$ Гц, 1H), 6,46 (s, 2H), 5,21 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,52 (dd, $J = 7,3, 1,5$ Гц, 1H), 2,90-2,73 (m, 2H), 2,30-2,18 (m, 1H), 1,86-1,74 (m, 1H), 1,73-1,60 (m, 1H), 1,51-1,41 (m, 4H), 1,26-1,22 (m, 4H), 1,00-0,90 (m, 3H), 0,79-0,71 (m, 1H), 0,68-0,60 (m, 2H); LCMS масса/заряд = 497,11 (M+1, 15%)

 2-Амино-7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)хинолин-3-карбонитрил	7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-Диметил-3b-винилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин и 2-амино-7-бромхинолин-3-карбонитрил	¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,61 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,29-7,19 (m, 1H), 7,12 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,89 (s, 2H), 6,61 (dd, J = 8,7, 3,5 Гц, 1H), 5,21 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,52 (dd, J = 7,0, 1,6 Гц, 1H), 2,89-2,83 (m, 2H), 2,31-2,22 (m, 1H), 1,72-1,60 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,45-1,40 (m, 1H), 1,20 (s, 3H), 0,97-0,90 (m, 1H), 0,80-0,60 (m, 1H); LCMS масса/заряд = 482,36 (M+1, 15%)
 7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)-3-фторхинолин-2-амин	7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-Диметил-3b-винилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин и 7-бром-3-фторхинолин-2-амин	¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,07 (s, 1H), 7,77 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,20-7,09 (m, 2H), 7,01 (s, 2H), 6,71 (s, 2H), 6,60 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,21 (dd, J = 7,2, 1,3 Гц, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,52 (dd, J = 7,4, 1,5 Гц, 1H), 2,87-2,77 (m, 2H), 2,31-2,20 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,46-1,43 (m, 1H),

	7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-Диметил-3b-винилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-ил)-6-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин и 7-бром-3-хлор-5-фторхинолин-2-амин	1,20 (s, 3H), 0,96-0,92 (m, 1H), 0,82-0,69 (m, 1H); LCMS масса/заряд = 475,3 (M+1, 100%)
	7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-Диметил-3b-винилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-ил)-6-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин и 7-бром-3-хлор-6-фторхинолин-2-амин	LCMS масса/заряд = 522,94 (M+, 10%)
	7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-Диметил-3b-винилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-	LCMS масса/заряд = 445,3 (M+1, 70%)

метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)этил)гексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин	d]пиримидин-4-амин и 7-бром-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин	
 7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)-3-бром-6-фторхинолин-2-амин	7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-Диметил-3b-винилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин и 3-бром-6-фтор-7-йодхинолин-2-амин	LCMS масса/заряд = 553,20 (M ⁺ , 100%)
	 7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-Диметил-3b-винилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин	LCMS масса/заряд = 755,59 (M ⁺ , 100%).

7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)-N-изопропилхинолин-2-амин

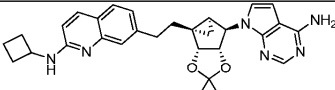
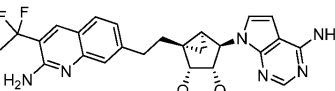


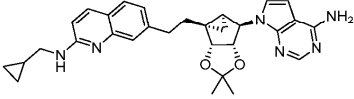
7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-диметил-3b-винилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (150 мг, 0,480 ммоль) в 9-BBN (0,5 М, 3,84 мл, 1,921 ммоль) нагревали при 50°C в течение 1 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до 25°C, затем добавляли трехосновный фосфат калия (510 мг, 2,401 ммоль) в воде (0,5 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Добавляли раствор 7-бром-N-изопропилхинолин-2-амина (0,127 г, 0,480 ммоль) в THF (3 мл) с последующим добавлением дихлор[1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]палладия(II) (6,26 мг, 9,60 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Слои разделяли, органический слой промывали соевым раствором (10 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. Органический слой фильтровали и концентрировали in vacuo с получением 1,5 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 10%) 50% 7 н. NH₃/MeOH в дихлорметане с получением указанного в заголовке соединения (0,12 г, 50,1%) в виде бледно-желтого полутвердого вещества. LCMS масса/заряд=499,2 (M⁺, 40%).

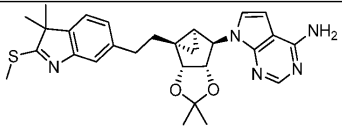
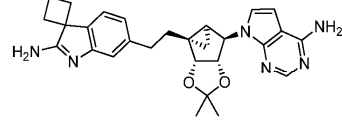
Промежуточные соединения в табл. 8 синтезировали согласно протоколу реакции, аналогичному применяемому для получения 7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-

ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)-N-изопропилхинолин-2-амин, с применением соответствующих исходных материалов и при подходящей температуре.

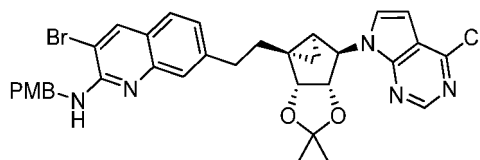
Таблица 8

Структура и название по IUPAC	Применяемые промежуточные соединения	Данные ^1H ЯМР и LCMS
 7-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)-N-циклобутилхинолин-2-амин	7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-Диметил-3b-винилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин и 7-бром-N-циклобутилхинолин-2-амин	LCMS масса/заряд = 511,3 (M+1, 40%)
 7-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)-3-(1,1-дифторэтил)хинолин-2-амин	7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-Диметил-3b-винилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин и 7-бром-3-(1,1-дифторэтил)хинолин-2-амин	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,15 (s, 1H), 8,08 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,22-7,11 (m, 2H), 7,01 (s, 2H), 6,61 (dd, J = 3,6, 1,4 Гц, 1H), 6,23 (s, 2H), 5,22 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,53 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 2,92-2,78 (m, 2H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,08 (t, J = 19,1 Гц, 3H), 1,74-1,60 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,46-1,41 (m, 1H), 1,24

		(s, 3H), 0,97-0,92 (m, 1H), 0,79-0,71 (m, 1H); LCMS масса/заряд = 520,94 (M ⁺ , 50%)
 7-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)-N-(циклопропилметил)хинолин-2-амин	7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-Диметил-3b-винилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин и 7-бром-N-(циклопропилметил)хинолин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,08 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,19-7,05 (m, 3H), 7,02 (s, 2H), 6,73 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,61 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,21 (dd, J = 7,2, 1,3 Гц, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,52 (dd, J = 7,3, 1,5 Гц, 1H), 3,26 (t, J = 6,1 Гц, 2H), 2,90-2,74 (m, 2H), 2,34-2,22 (m, 1H), 1,75-1,59 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,48-1,44 (m, 1H), 1,20 (s, 3H), 0,94 (t, J = 4,6 Гц, 1H), 0,77-0,70 (m, 1H), 0,51-0,43 (m, 2H), 0,29-0,22 (m, 2H); LCMS масса/заряд = 511,12 (M ⁺ , 100%)

 7-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-3b-(2-(3,3-Диметил-2-(метилтио)-3Н-индол-6-ил)этил)-2,2-диметилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин	7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-Диметил-3b-винилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин и 6-бром-3,3-диметил-2-(метилтио)-3Н-индол	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,08 (s, 1H), 7,34-7,26 (m, 2H), 7,12 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,08-6,94 (m, 3H), 6,61 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,22-5,15 (m, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,52 (dd, J = 7,2, 1,5 Гц, 1H), 2,81-2,69 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,29-2,16 (m, 1H), 1,68-1,56 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,45-1,41 (m, 1H), 1,27 (s, 6H), 1,20 (s, 3H), 0,94 (t, J = 4,7 Гц, 1H), 0,80-0,71 (m, 1H); LCMS масса/заряд = 504,31 (M+1, 100%)
 6'-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)спиро[циклобутан-1,3'-индол]-2'-амин	7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-Диметил-3b-винилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин и 6'-бромспиро[циклобутан-1,3'-индол]-2'-амин	LCMS масса/заряд = 485,3 (M+1, 70%)

3-Бром-7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин

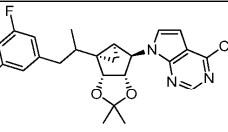
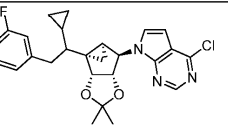


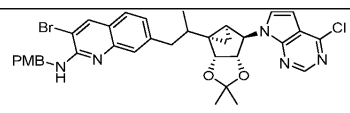
4-Хлор-7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-диметил-3b-винилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (2,9 г, 8,74 ммоль) в 9-BBN (0,5 М, 87 мл, 43,7 ммоль) перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 25°C, затем добавляли трехосновный фосфат калия (5,57 г, 26,2 ммоль) в воде (45 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Добавляли раствор 3-бром-7-йод-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин (4,72 г, 10,05 ммоль) в THF (60 мл) с последующим добавлением PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,357 г, 0,437 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Слои разделяли, органический слой промывали соевым раствором (50 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. Органический слой фильтровали и концентрировали in vacuo с получением 3,5 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке

Redisp® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 30%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (3,1 г, 52,5%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,68 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,73 (d, J=3,7 Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,43 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,25-7,12 (m, 1H), 7,15 (dd, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 6,90-6,83 (m, 2H), 6,70 (d, J=3,7 Гц, 1H), 5,27 (dd, J=7,2, 1,3 Гц, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,71-4,56 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,90-2,75 (m, 2H), 2,38-2,26 (m, 1H), 1,63-1,58 (m, 1H), 1,55-1,51 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,95 (t, J=4,7 Гц, 1H), 0,79-0,72 (m, 1H); LCMS масса/заряд=674,1 (M-1, 100%).

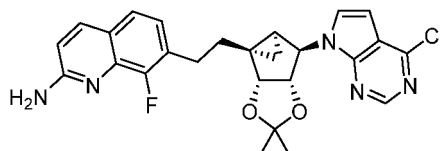
Промежуточные соединения в табл. 9 синтезировали согласно протоколу реакции, аналогичному применяемому для получения 3-бром-7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин, с применением соответствующих исходных материалов.

Таблица 9

Структура и название по ИУПАС	Применяемые промежуточные соединения	Данные ^1H ЯМР и LCMS
 3-Хлор-7-(2- ((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-хлор- 7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7- ил)-2,2- диметилтетрагидроциклопропа[3 ,4]циклопента[1,2- d][1,3]диоксол-3b(3aH)- ил)пропил)-5-фтор-N-(4- метоксибензил)хинолин-2-амин	4-Хлор-7- ((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-2,2- диметил-3b-(проп-1-ен-2- ил)гексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2- d][1,3]диоксол-5-ил)-7Н- пирроло[2,3-d]пиримидин и 7-бром-3-хлор-5-фтор- N-(4- метоксибензил)хинолин- 2-амин	LCMS масса/заряд = 662,10 (M^+, 100%)
 3-Хлор-7-(2- ((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-хлор- 7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7- ил)-2,2- диметилтетрагидроциклопропа[3 ,4]циклопента[1,2- d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)-2- циклопропилэтил)-5-фтор-N-(4-	4-Хлор-7- ((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-3b- (1-циклопропилвинил)- 2,2- диметилгексагидроциклоп ропа[3,4]циклопента[1,2- d][1,3]диоксол-5-ил)-7Н- пирроло[2,3-d]пиримидин и 7-бром-3-хлор-5-фтор- N-(4- метоксибензил)хинолин-	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,62 (s, 1H), 8,16 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,78-7,71 (m, 1H), 7,61 (dd, J = 10,1, 5,1 Гц, 1H), 7,40-7,30 (m, 3H), 7,09-7,03 (m, 1H), 6,86 (dd, J = 8,6, 3,2 Гц, 2H), 6,78-6,74 (m, 1H), 5,53 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 5,34 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 5,16 (s,

метоксибензил)хинолин-2-амин	2-амин	1H), 4,63 (d, $J = 6,5$ Гц, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,98-2,88 (m, 2H), 1,73-1,68 (m, 1H), 1,53 (d, $J = 7,4$ Гц, 4H), 1,26-1,22 (m, 4H), 0,91-0,86 (m, 1H), 0,63-0,55 (m, 1H), 0,43-0,33 (m, 2H), 0,22-0,12 (m, 2H)
 3-Бром-7-(2-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-д][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)пропил)-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	4-Хлор-7-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-2,2-диметил-3b-(проп-1-ен-2-ил)гексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-д][1,3]диоксол-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин и 3-бром-7-йод-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	LCMS масса/заряд = 687,98 (M-1, 80%); 689,98 (M+1, 100%)

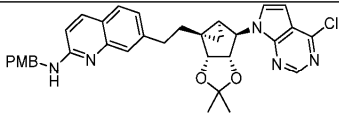
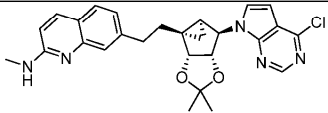
7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-д][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)-8-фторхинолин-2-амин

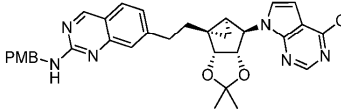


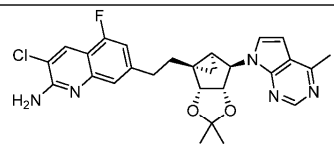
4-Хлор-7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-диметил-3b-винилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-д][1,3]диоксол-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин (0,38 г, 1,145 ммоль) в 9-BBN (0,5 М, 9,16 мл, 4,58 ммоль) перемешивали при 70°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до 25°C, затем добавляли трехосновный фосфат калия (0,729 г, 3,44 ммоль) в воде (6 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Добавляли раствор 7-бром-8-фторхинолин-2-амин (0,304 г, 1,26 ммоль) в THF (30 мл) с последующим добавлением [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (0,022 г, 0,034 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 7 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Слои разделяли, органический слой промывали солевым раствором (20 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. Органический слой фильтровали и концентрировали in vacuo с получением 0,5 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisepr® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 50%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (0,12 г, 21,21%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,67 (s, 1H), 7,87 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,75 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,14-7,05 (m, 1H), 6,79-6,70 (m, 2H), 6,64 (s, 2H), 5,27 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,69 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 2,96-2,77 (m, 2H), 2,31-2,22 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,59-1,54 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 0,99 (t, $J=4,7$ Гц, 1H), 0,83-0,77 (m, 1H); LCMS масса/заряд=494 (M⁺, 100%).

Промежуточные соединения в табл. 10 синтезировали согласно протоколу реакции, аналогичному применяемому для получения 7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-д][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)-8-фторхинолин-2-амин, с применением соответствующих исходных материалов и при подходящей температуре.

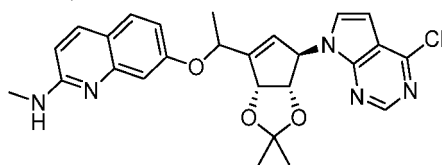
Таблица 10

Структура и название по IUPAC	Применяемые промежуточные соединения	Данные ^1H ЯМР и LCMS
 7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	4-Хлор-7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-винилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин и 7-бром-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,68 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,41-7,33 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 2H), 6,97-6,84 (m, 2H), 6,65-6,57 (m, 2H), 5,23 (dd, J = 7,3, 1,4 Гц, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,70-4,62 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,11-2,86 (m, 2H), 2,48-2,37 (m, 1H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,50 (dd, J = 4,8, 1,5 Гц, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,16 (t, J = 5,0 Гц, 1H), 0,86-0,78 (m, 1H); LCMS масса/заряд = 596,20 (M^+ , 100%)
 7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	4-Хлор-7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-винилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин и 7-бром-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,69 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 7,51 (d,

d]пиримидин-7-ил)-2,2- диметилтетрагидроциклопропа[3, 4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол- 3b(3aH)-ил)этил)-N- метилхинолин-2-амин	d][1,3]диоксол-5-ил)-7H- пирроло[2,3-d]пиримидин и 7-бром-N- метилхинолин-2-амин	$J = 8,1$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,07 (dd, $J = 8,1$, 1,7 Гц, 1H), 6,93 (d, J $= 5,9$ Гц, 1H), 6,71 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6,67 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 5,27 (dd, $J = 7,2$, 1,3 Гц, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,67 (dd, $J = 7,3$, 1,5 Гц, 1H), 2,88 (d, J $= 4,7$ Гц, 3H), 2,85- 2,74 (m, 2H), 2,36-2,30 (m, 1H), 1,71-1,65 (m, 1H), 1,57-1,52 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 0,96 (t, $J = 4,7$ Гц, 1H), 0,82-0,76 (m, 1H); LCMS масса/заряд = 490,24 (M ⁺ , 60%)
 7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4- Хлор-7H-пирроло[2,3- d]пиримидин-7-ил)-2,2- диметилтетрагидроциклопропа[3, 4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол- 3b(3aH)-ил)этил)-N-(4- метоксибензил)хиназолин-2-амин	4-Хлор-7- ((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2- диметил-3b- винилгексагидроциклопро па[3,4]циклопента[1,2- d][1,3]диоксол-5-ил)-7H- пирроло[2,3-d]пиримидин и 7-бром-N-(4- метоксибензил)хиназолин -2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,04 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,74 (d, $J =$ 3,7 Гц, 1H), 7,69 (d, J $= 8,2$ Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,30 (d, $J =$ 8,2 Гц, 2H), 7,17 (dd, J $= 8,3$, 1,6 Гц, 1H), 6,89-6,83 (m, 2H), 6,71 (d, $J = 3,7$ Гц, 1H), 5,27 (d, $J = 7,1$ Гц,

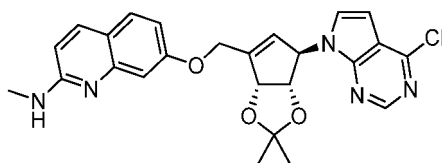
		1H), 5,13 (s, 1H), 4,71-4,64 (m, 1H), 4,52 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,37-2,27 (m, 1H), 1,67-1,62 (m, 1H), 1,56-1,52 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,95 (t, J = 4,6 Гц, 1H), 0,79-0,74 (m, 1H); LCMS масса/заряд = 597,3 (M^+ , 100%)
 3-Хлор-7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-2,2-диметил-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)-5-фторхинолин-2-амин	7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-Диметил-3b-винилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин и 7-бром-3-хлор-5-фторхинолин-2-амин	LCMS масса/заряд = 508,19 (M^+ , 80%)

7-(1-((3aS,4R,6aR)-4-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этокси)-N-метилхинолин-2-амин



К перемешиваемому раствору 1-((3aS,4R,6aR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этан-1-ола (0,2 г, 0,596 ммоль), 2-(метиламино)хинолин-7-ола (0,145 г, 0,834 ммоль) и трифенилфосфина (0,469 г, 1,787 ммоль) при 0°C медленно добавляли DEAD (0,283 мл, 1,787 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 20%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (0,1 г, 34,1%) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS масса/заряд=492,2 (M^+ , 100%).

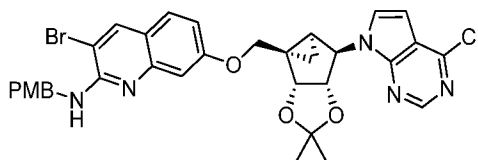
7-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)метокси)-N-метилхинолин-2-амин



К перемешиваемому раствору ((3aR,6R,6aS)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-6,6а-дигидро-3аН-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метанола (0,25 г, 0,777 ммоль), 2-(метиламино)хинолин-7-ола (0,338 г, 1,942 ммоль) и трифенилфосфина (0,611 г, 2,331 ммоль) в THF (20

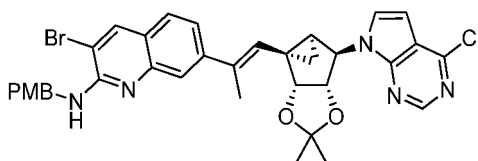
мл) добавляли по каплям DEAD (0,369 мл, 2,331 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 20 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 70%) этилацетатом в петролейном эфире с получением (0,2 г, 53,9%) грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,66 (s, 1H), 7,74 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,53 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,51 (d, J=3,5 Гц, 1H), 7,07 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,95 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,85 (dd, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 6,69-6,51 (m, 2H), 5,87 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,55-5,42 (m, 1H), 5,04-4,85 (m, 2H), 4,74-4,63 (m, 1H), 2,89 (d, J=4,7 Гц, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); LCMS масса/заряд=479,3 (M+1, 100%).

3-Бром-7-(((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)метокси)-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин



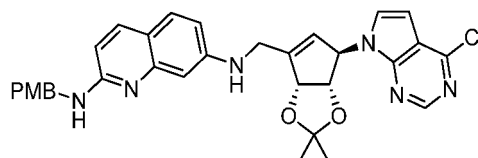
К перемешиваемому раствору ((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)метанола (0,09 г, 0,268 ммоль), 3-бром-2-((4-метоксибензил)амино)хинолин-7-ола (0,106 г, 0,295 ммоль) и трифенилфосфина (0,176 г, 0,670 ммоль) в THF (8 мл) добавляли по каплям DEAD (0,106 мл, 0,670 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 14 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 60%) этилацетатом в петролейном эфире с получением (0,12 г, 66,1%) грязно-белого твердого вещества. LCMS масса/заряд=677,97 (M+1, 100%).

3-Бром-7-((E)-1-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)проп-1-ен-2-ил)-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин



Смесь 4-хлор-7-(((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-3b-((E)-2-йодпроп-1-ен-1-ил)-2,2-диметилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (0,12 г, 0,254 ммоль), трифенилфосфина (6,67 мг, 0,025 ммоль), 3-бром-N-(4-метоксибензил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолин-2-амин (0,179 г, 0,382 ммоль), карбоната натрия (0,054 г, 0,509 ммоль) и Pd(OAc)₂ (2,86 мг, 0,013 ммоль) в DMF (4 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Слои разделяли, органический слой промывали соевым раствором (20 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. Органический слой фильтровали и концентрировали in vacuo с получением 0,3 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 15%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (0,13 г, 74,4%) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS масса/заряд=687,98 (M+1, 100%).

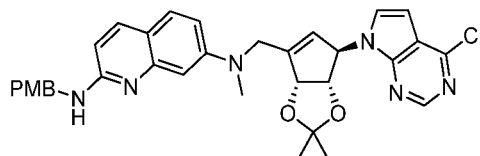
N7-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-Хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,6a-дигидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)метил)-N2-(4-метоксибензил)хинолин-2,7-диамин



К перемешиваемому раствору (3aS,4R,6aR)-4-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,6a-дигидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-6-карбальдегида (0,18 г, 0,563 ммоль) и N2-(4-метоксибензил)хинолин-2,7-диамина (0,157 г, 0,563 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли уксусную кислоту (0,1 мл) при 25°C и перемешивали в течение 2 ч. Добавляли цианоборогидрид натрия (0,106 г, 1,689 ммоль), перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили с помощью добавления нас. раствора NH₄Cl (15 мл). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли этилацетатом (40 мл). Органическую фазу последовательно промывали водой (30 мл), насыщенным

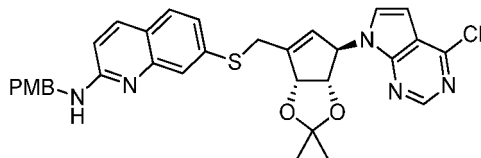
водным раствором бикарбоната натрия (30 мл) и соевым раствором (30 мл). Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 0,2 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f 200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 15%) метанолом в дихлорметане с получением указанного в заголовке соединения (0,15 г, 45,7%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,66 (s, 1H), 7,59 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,10 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 6,92-6,86 (m, 2H), 6,65 (dd, $J=8,6, 2,3$ Гц, 1H), 6,57 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,51 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 6,45 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,38 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,65-4,52 (m, 1H), 4,55 (d, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,13-3,93 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,30 (s, 3H); LCMS масса/заряд=583,4 (M^+ , 100%).

N7-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,6a-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)метил)-N2-(4-метоксибензил)-N7-метилхинолин-2,7-диамин



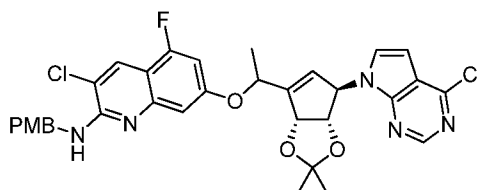
К перемешиваемому раствору N2-(4-метоксибензил)-N7-метилхинолин-2,7-диамина в DMF (2 мл) медленно добавляли K_2CO_3 (0,058 г, 0,420 ммоль) при 0°C с последующим добавлением ((3aS,4R,6aR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,6a-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (0,1 г, 0,210 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Слои разделяли, органический слой промывали соевым раствором (20 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4 . Органический слой фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 0,3 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f 200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 7%) этилацетатом в петroleйном эфире с получением указанного в заголовке соединения (0,025 г, 19,93%) в виде бесцветного масла. LCMS масса/заряд=597,29 (M^+ , 80%).

7-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,6a-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)метилтио)-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин



К перемешиваемому раствору 2-((4-метоксибензил)амино)хинолин-7-тиола (125 мг, 0,422 ммоль) в DMSO (3 мл) при 0°C добавляли Cs_2CO_3 (302 мг, 0,928 ммоль) и ((3aS,4R,6aR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,6a-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (201 мг, 0,422 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Слои разделяли, органический слой промывали соевым раствором (20 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4 . Органический слой фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 0,3 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f 200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 20%) этилацетатом в петroleйном эфире с получением указанного в заголовке соединения (0,112 г, 44,3%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 1H), 7,85 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,60-7,48 (m, 3H), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,19 (dd, $J=8,3, 1,9$ Гц, 1H), 6,85-6,79 (m, 3H), 6,48 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 6,06 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,43 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,54 (d, $J=5,7$ Гц, 2H), 4,48 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,22 (d, $J=15,3$ Гц, 1H), 3,77-3,70 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); LCMS масса/заряд=600,21 (M^+ , 100%).

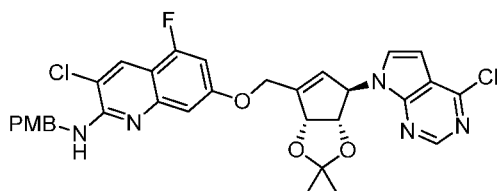
3-Хлор-7-(1-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,6a-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этокси)-5-фтор-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин



К перемешиваемому раствору 1-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-

диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)этан-1-ола (0,7 г, 2,085 ммоль), 3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксибензил)амино)хинолин-7-ола (0,416 г, 1,251 ммоль) и трифенилфосфина (1,640 г, 6,25 ммоль) в THF (10 мл), добавляли по каплям DEAD (0,990 мл, 6,25 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с помощью градиентного элюирования (от 0 до 15%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (0,5 г, выход 36,9%) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS масса/заряд=650,3 (M⁺, 100%).

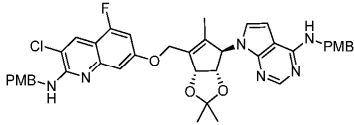
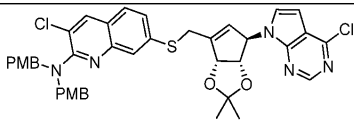
3-Хлор-7-(((3аS,4R,6аR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)метокси)-5-фтор-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин

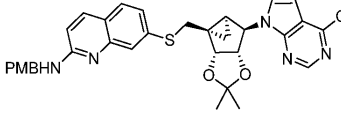


Карбонат цезия (558 мг, 1,713 ммоль) добавляли к раствору ((3аS,4R,6аR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (272 мг, 0,571 ммоль) и 3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксибензил)амино)хинолин-7-ола (190 мг, 0,571 ммоль) в DMF (4 мл) при 0°C и перемешивали при 25°C в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли ледяную воду (20 мл) и перемешивали в течение 10 мин, осажденное твердое вещество фильтровали, промывали с помощью воды и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 83%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,64 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,65 (t, J=6,1 Гц, 1H), 7,50 (d, J=3,7 Гц, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 6,94 (d, J=2,3 Гц, 1H), 6,89-6,79 (m, 3H), 6,60 (d, J=3,7 Гц, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,48 (d, J=5,7 Гц, 1H), 5,05-4,89 (m, 2H), 4,70 (d, J=5,7 Гц, 1H), 4,64 (d, J=6,1 Гц, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,30 (s, 3H); LCMS масса/заряд=636,34 (M⁺, 100%).

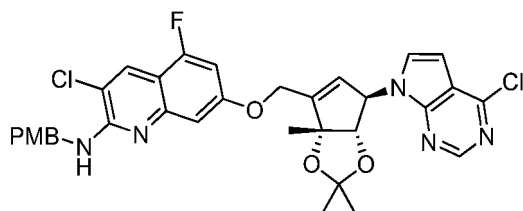
Промежуточные соединения в табл. 11 синтезировали согласно протоколу реакции, аналогичному применяемому для получения 3-хлор-7-(((3аS,4R,6аR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)метокси)-5-фтор-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин, с применением соответствующих исходных материалов и при подходящей температуре.

Таблица 11

Структура и название по IUPAC	Применяемые промежуточные соединения	Данные ¹ H ЯМР и LCMS
 3-Хлор-5-фтор-N-(4-метоксибензил)-7-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-((4-метоксибензил)амино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,5-триметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)метокси)хинолин-2-амин	((3aS,4R,6aR)-4-(4-((4-Метоксибензил)амино)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,5-триметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)метил-4-метилбензолсульфонат и 3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксибензил)амино)хинолин-7-ол	LCMS масса/заряд = 751,61 (M⁺, 100%)
 3-Хлор-7-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)метил)тио)-N,N-бис(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	((3aS,4R,6aR)-4-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)метил-4-метилбензолсульфонат и 2-(бис(4-метоксибензил)амино)-3-хлорхинолин-7-тиол	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,53 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,26-7,20 (m, 4H), 6,81-6,75 (m, 4H), 6,38 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 5,98 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,44 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 4,57-4,42 (m, 5H), 4,28 (d, J = 15,4 Гц, 1H),

		3,82-3,76 (m, 1H), 3,64 (s, 6H), 1,42 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); LCMS масса/заряд = 754,49 (M+, 100%)
 7-(((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)метилтио)-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)метил-4-метилбензолсульфонат и 2-((4-метоксибензил)амино)хинолин-7-тиол	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,68 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 6,93-6,87 (m, 2H), 6,59 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,55 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,39 (dd, J = 7,2, 1,5 Гц, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,65 (d, J = 5,3 Гц, 2H), 4,64-4,60 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,62 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 3,43 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 1,76-1,73 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,33-1,30 (m, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,12-1,06 (m, 1H); LCMS масса/заряд = 614,21 (M+, 100%)

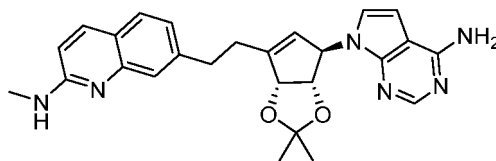
3-Хлор-7-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,6a-триметил-3a,6a-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)метокси)-5-фтор-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин



К перемешиваемому раствору ((3aS,4R,6aR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,6a-триметил-3a,6a-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)метанола (250 мг, 0,745 ммоль) и 3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксибензил)амино)хинолин-7-ола (297 мг, 0,893 ммоль) в толуоле (2 мл) добавляли трифенилфосфин (234 мг, 0,893 ммоль) и перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли по каплям DEAD (0,118 мл, 0,745 ммоль) при 25°C и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли in vacuo и полученный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 50%) этилацетатом в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (420 мг, 87%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,70 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,69 (t, J=6,1 Гц, 1H), 7,48 (d, J=3,7 Гц, 1H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 6,97 (d, J=2,2 Гц, 1H), 6,88-6,86 (m, 2H), 6,62 (d, J=3,6 Гц, 1H),

5,86 (d, J=2,8 Гц, 1H), 5,68 (d, J=2,5 Гц, 1H), 5,08 (d, J=15,5 Гц, 1H), 4,89 (d, J=15,5 Гц, 1H), 4,65 (d, J=6,0 Гц, 2H), 4,25 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); LCMS масса/заряд=650,34 (M^+ , 100%).

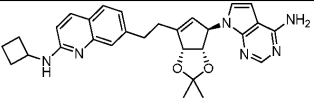
7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этил)-N-метилхинолин-2-амин

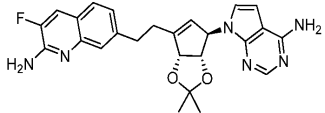
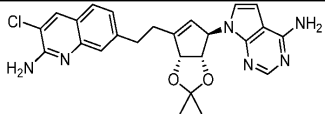


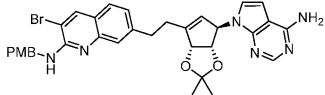
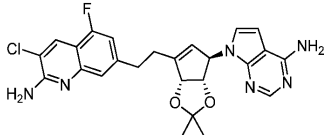
В смесь 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этил)-N-метилхинолин-2-амин (0,100 г, 0,210 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли водн. аммиак (0,227 мл, 10,50 ммоль) при 25°C и реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли солевым раствором (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Слои разделяли, органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали in vacuo с получением 0,15 г неочищенного соединения. Полученный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R₂200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 5%) метанолом в дихлорметане с получением указанного в заголовке соединения (0,07 г, 73%) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS масса/заряд=457,2 ($M+1$; 40%).

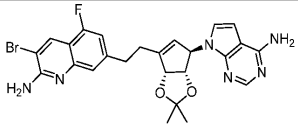
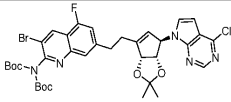
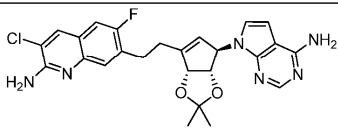
Промежуточные соединения в табл. 12 синтезировали согласно протоколу реакции, аналогичному применяемому для получения 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этил)-N-метилхинолин-2-амин, с применением соответствующих исходных материалов (вместо водн. NH_3 также может применяться 7 н. NH_3 в MeOH).

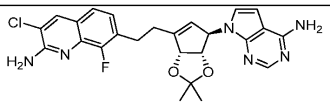
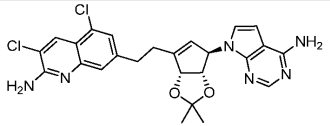
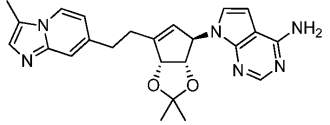
Таблица 12

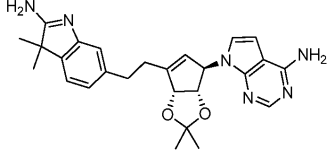
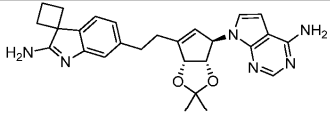
Структура и название по IUPAC	Применяемое промежуточное соединение	Данные 1H ЯМР и LCMS
 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этил)-N-циклобутилхинолин-2-амин	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этил)-N-циклобутилхинолин-2-амин	1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,35 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 8,2, 1,7 Гц, 1H), 6,62 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,31 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,09 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,51-5,45 (m, 2H), 5,26 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,47 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 4,45-4,37 (m,

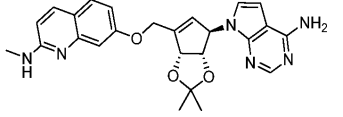
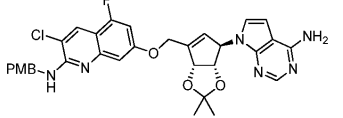
		1H), 3,19-3,01 (m, 2H), 2,87-2,68 (m, 2H), 2,57-2,46 (m, 2H), 2,02-1,93 (m, 2H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,37 (s, 3H); LCMS масса/заряд = 497,3 (M+1; 70%)
 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этил)-3-фторхинолин-2-амин	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этил)-3-фторхинолин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,05 (s, 1H), 7,79 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,72 (s, 2H), 6,35-6,31 (m, 2H), 5,54 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,29 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 4,35 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 3,10-2,93 (m, 2H), 2,70-2,60 (m, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); LCMS масса/заряд = 461,3 (M+1; 60%)
 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этил)-3-хлорхинолин-2-амин	3-Хлор-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этил)хинолин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,17 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,19 (dd, J = 8,2, 1,7 Гц, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,69 (s, 2H), 6,41 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,35 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,29 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 4,36 (d, J =

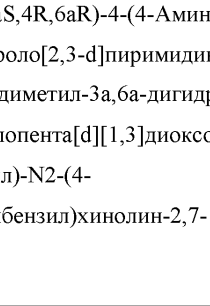
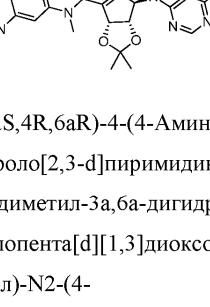
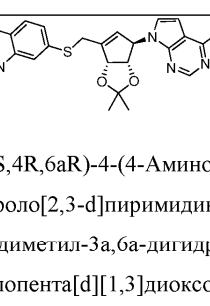
		5,7 Гц, 1H), 3,09-2,94 (m, 2H), 2,72-2,56 (m, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); LCMS масса/заряд = 477,05 (M ⁺ ; 20%)
 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)этил)-3-бром-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	3-Бром-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)этил)-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,35 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 2H), 7,01 (s, 2H), 6,88-6,82 (m, 2H), 6,52 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,40 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,30 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 4,66-4,61 (m, 2H), 4,38 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,06-2,93 (m, 2H), 2,70-2,59 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,27 (s, 3H); LCMS масса/заряд = 641,97 (M ⁺ ; 60%)
 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)этил)-3-хлор-5-фторхинолин-2-амин	3-Хлор-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)этил)-5-фторхинолин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,17 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,05 (dd, J = 11,1, 1,4 Гц, 1H), 7,01-6,91 (m, 4H), 6,41 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,35 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,30 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 4,37 (d, J = 5,7 Гц,

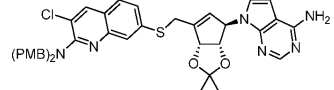
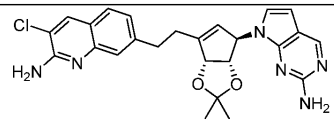
2-амин		¹ H), 3,07-2,95 (m, 2H), 2,71-2,56 (m, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,27 (s, 3H); LCMS масса/заряд = 495,05 (M ⁺ ; 40%)
 7-(2-((3аS,4R,6аR)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)этил)-3-бром-5-фторхинолин-2-амин		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,34 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,04 (dd, J = 11,0, 1,4 Гц, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,86 (s, 2H), 6,43 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,37 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,30 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 4,38 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 3,08-2,95 (m, 2H), 2,71-2,58 (m, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); LCMS масса/заряд = 541,20 (M+2; 100%)
 7-(2-((3аS,4R,6аR)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)этил)-3-хлор-6-фторхинолин-2-амин	3-Хлор-7-(2-((3аS,4R,6аR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)этил)-6-фторхинолин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,17 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,53-7,44 (m, 2H), 6,99 (s, 2H), 6,71 (s, 2H), 6,52 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,40 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,32 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 4,40 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 3,12-2,99 (m, 2H), 2,70-2,56 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); LCMS масса/заряд = 494,99 (M ⁺ ;

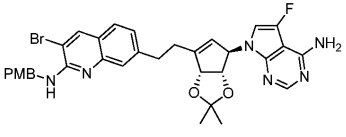
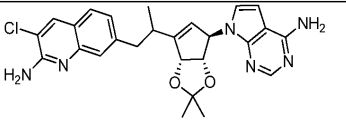
 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этил)-3-хлор-8-фторхинолин-2-амин	3-Хлор-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этил)-8-фторхинолин-2-амин	20%) LCMS масса/заряд = 495,30 (M⁺; 70%)
 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этил)-3,5-дихлорхинолин-2-амин	3,5-Дихлор-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этил)хинолин-2-амин	LCMS масса/заряд = 511,2 (M⁺; 100%)
 7-((3aS,4R,6aR)-2,2-Диметил-6-(2-(3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)этил)-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин	4-Хлор-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-6-(2-(3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)этил)-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,19 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,31 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,91 (dd, J = 7,1, 1,7 Гц, 1H), 6,44 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,35 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,32 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 4,38 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 3,02-2,91 (m,

d]пиримидин-4-амин		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 2,71-2,57 (m, 2H), 2,45 (d, J = 1,0 Гц, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); LCMS масса/заряд = 430,98 (M ⁺ ; 30%)
 7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(2-Амино-3,3-диметил-3H-индол-6-ил)этил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-амин	4-Хлор-7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(3,3-диметил-2-(метилтио)-3Н-индол-6-ил)этил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,42 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,32 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,10-6,95 (m, 4H), 6,45 (s, 2H), 5,56 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,28 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 4,37 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 3,02-2,84 (m, 2H), 2,65-2,54 (m, 2H), 1,46 (s, 6H), 1,36 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); LCMS масса/заряд = 459,36 (M+1; 20%)
 6'-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)этил)спиро[циклобутан-1,3'-индол]-2'-амин	6'-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)этил)-2'-(метилтио)спиро[циклобутан-1,3'-индол]	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,06 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,09-6,97 (m, 4H), 6,47-6,40 (m, 2H), 5,55 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,28 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 4,37 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 2,99-2,87 (m, 2H), 2,83-2,71 (m, 2H), 2,64-2,53 (m, 2H), 2,36-2,29 (m, 2H), 2,27-2,16 (m, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); LCMS масса/заряд = 472,3 (M+2; 100%)

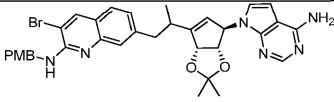
 7-(((3аS,4R,6аR)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)метокси)-N-метилхинолин-2-амин	7-(((3аS,4R,6аR)-4-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)метокси)-N-метилхинолин-2-амин	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,08 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,90 (dd, J = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,64 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,52 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,42 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,53 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 2,93 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,30 (s, 3H); LCMS масса/заряд = 459,40 (M+1; 30%)
 7-(((3аS,4R,6аR)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)метокси)-3-хлор-5-фтор-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	3-Хлор-7-(((3аS,4R,6аR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)метокси)-5-фтор-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,11 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,67 (t, J = 6,2 Гц, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,01 (s, 2H), 6,94 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6,90-6,81 (m, 4H), 6,51 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,42 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 4,94 (q, J = 15,3 Гц, 2H), 4,65 (d, J = 6,1 Гц, 2H), 4,55 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,29 (s, 3H); LCMS масса/заряд = 617,34 (M+; 100%)

 N7-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)метил)-N2-(4-метоксибензил)хинолин-2,7-диамин	N7-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)метил)-N2-(4-метоксибензил)хинолин-2,7-диамин	LCMS масса/заряд = 564,40 (M+1; 100%)
 N7-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)метил)-N2-(4-метоксибензил)-N7-метилхинолин-2,7-диамин	N7-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)метил)-N2-(4-метоксибензил)-N7-метилхинолин-2,7-диамин	LCMS масса/заряд = 576,95 (M-1; 100%)
 7-((((3aS,4R,6aR)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)метил)тио)-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	7-((((3aS,4R,6aR)-4-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)метил)тио)-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,03 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,36-7,26 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,84 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 6,82-6,76 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,76 (s, 2H), 5,71 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,55 (s,

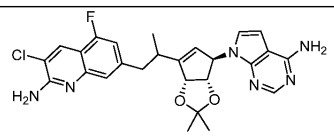
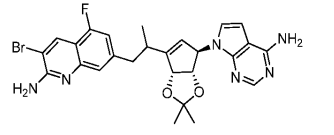
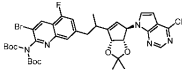
		1H), 4,34 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 4,19 (d, J = 15,2 Гц, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,27 (s, 3H); LCMS масса/заряд = 580,83 (M ⁺ ; 100%)
 7-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)метил)тио)-3-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	3-Хлор-7-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)метил)тио)-N,N-бис(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	LCMS масса/заряд = 735,61 (M ⁺ ; 80%)
 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(2-Амино-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)этил)-3-хлорхинолин-2-амин	3-Хлор-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(2-хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)этил)хинолин-2-амин	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,43 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,19 (dd, J = 8,3, 1,7 Гц, 1H), 6,69 (s, 2H), 6,23 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6,03 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,46 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 5,33 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 4,36 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 3,10-2,93 (m, 2H), 2,67-2,56 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); LCMS масса/заряд = 476,98 (M ⁺ ;

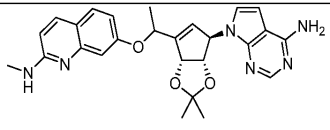
		100%)
 7-(2-((3аS,4R,6аR)-4-(4-Амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)этил)-3-бром-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	3-Бром-7-(2-((3аS,4R,6аR)-4-(4-хлор-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)этил)-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,35 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,21-7,16 (m, 2H), 6,95 (s, 2H), 6,86-6,82 (m, 2H), 6,35 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 5,28 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 4,37 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 4,27 (d, J = 4,1 Гц, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,05-2,97 (m, 2H), 2,67-2,57 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 1,27 (s, 3H); LCMS масса/заряд = 660,97 (M+1; 25%)
 7-(2-((3аS,4R,6аR)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)пропил)-3-хлорхинолин-2-амин	3-Хлор-7-(2-((3аS,4R,6аR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)пропил)хинолин-2-амин	Диастереомерную смесь разделяли с помощью хиральной препаративной HPLC. Время прогона (мин.): 10,00, объем вводимой пробы: 5,00 мкл, длина волны: 225 нм. HEX_0,1% DEA_IPA_DCM_60_40_A_C_1,2 МЛ_10 МИН. Скорость потока: 1,2 мл/мин. Колонка: CHIRALPAK IA CRL-027

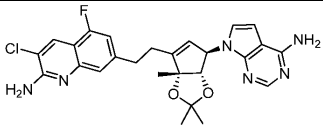
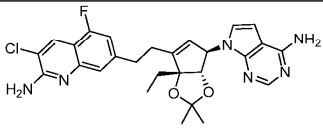
		OLD, температура колонки: 25,0°C. Подвижная фаза A: HEX_0,1% DEA, подвижная фаза C: IPA:DCM, подвижная фаза B: NA, подвижная фаза D: NA. Диастереомер 1: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,17 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,16 (dd, J = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,67 (s, 2H), 6,32 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,29 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,41 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 4,35 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 3,12-3,03 (m, 1H), 2,96-2,90 (m, 1H), 2,88-2,81 (m, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,17 (d, J = 6,8 Гц, 3H); LCMS масса/заряд = 491,36 (M⁺; 80%). Диастереомер 2: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,17 (s, 1H),
--	--	---

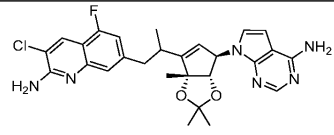
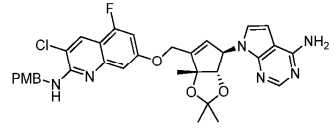
		8,06 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,15 (dd, J = 8,3, 1,6 Гц, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,67 (s, 2H), 6,56 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,44 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,60-5,56 (m, 1H), 5,52 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 5,34 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 4,40 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 3,13-3,04 (m, 1H), 2,93 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 2,83 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,14 (d, J = 6,8 Гц, 3H); LCMS масса/заряд = 491,36 (M ⁺ ; 80%)
 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)пропил)-3-бром-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	3-Бром-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)пропил)-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	Диастереомерную смесь разделяли с помощью хиральной препаративной HPLC. Время прогона (мин.): 10,00 Объем вводимой пробы: 5,00 мкл, длина волны: 251 нм, HEX_0,1% DEA_IPA-DCM_50_50_A_C_1,0 МЛ_10 МИН._251 нм. Скорость потока: 1,0 мл/мин. Колонка: CHIRALPAK IG CRL-071, температура колонки:

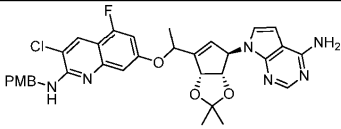
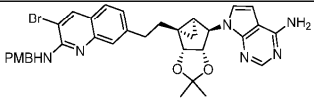
		25,0°C. Подвижная фаза A: HEX_0,1% DEA, подвижная фаза C: IPA- DCM_1-1, подвижная фаза B: NA, подвижная фаза D: NA. Диастереомер 1: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,36 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,19- 7,13 (m, 2H), 6,99 (s, 2H), 6,87-6,83 (m, 2H), 6,63 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,46 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,32 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 4,65 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 4,40 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,11-3,04 (m, 1H), 2,86- 2,76 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,14 (d, J = 6,5 Гц, 3H); LCMS масса/заряд = 657,47 (M+2; 45%). Диастереомер 2: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,35 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,18-7,13 (m, 2H), 7,00 (s, 2H), 6,84 (d, J = 8,6 Гц,
--	--	---

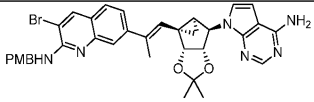
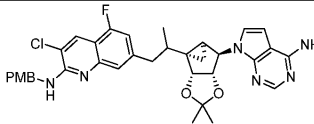
		2H), 6,43 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,38 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,42 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 4,63 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 4,38 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,10-3,05 (m, 1H), 2,96-2,90 (m, 2H), 1,32 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,16 (d, J = 6,8 Гц, 3H); LCMS масса/заряд = 655,47 (M ⁺ ; 35%)
 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)пропил)-3-хлор-5-фторхинолин-2-амин	3-Хлор-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)пропил)-5-фторхинолин-2-амин	LCMS масса/заряд = 509,3 (M ⁺ ; 60%)
 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)пропил)-3-бром-5-фторхинолин-2-амин	 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)пропил)-3-хлор-5-фторхинолин-2-амин	Диастереомерную смесь разделяли с помощью хиральной препаративной HPLC. Время прогона (мин.): 15,00, объем вводимой пробы: 10,00 мкл, длина волны: 254 нм, скорость потока: 1,50 мл/мин.,

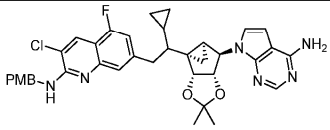
фторхинолин-2-амин		температура колонки: 30,0°C, инструментальный метод анализа: ACN_DEA_100_B_1,5 МЛ _15 МИН. _254 НМ, колонка: CHIRALPAK ОХ-Н CRL-061, подвижная фаза А: NA, подвижная фаза В: ACN_0,1% DEA. Диастереомер 1: LCMS масса/заряд = 553,20, 555,20 (M⁺; M+2; 100%). Диастереомер 2: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,35 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,00-6,96 (m, 3H), 6,86 (s, 2H), 6,57 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,45 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,34 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 4,41 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 3,09-3,01 (m, 2H), 2,85-2,83 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,15 (d, J = 6,0 Гц, 3H); LCMS масса/заряд = 555,20 (M+2; 100%)
	7-((1-((3aS,4R,6aR)-4-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-	LCMS масса/заряд = 473,11 (M+1; 20%)

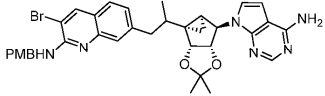
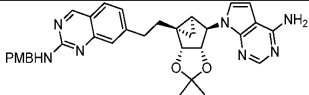
7-(1-((3aS,4R,6aR)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этокси)-N-метилхинолин-2-амин	дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этокси)-N-метилхинолин-2-амин	
 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,6а-триметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этил)-3-хлор-5-фторхинолин-2-амин	3-Хлор-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,6а-триметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этил)-5-фторхинолин-2-амин	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,17 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,09-7,01 (m, 3H), 6,95 (s, 2H), 6,65 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,47 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,63-5,58 (m, 1H), 5,49-5,44 (m, 1H), 4,00 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 3,06 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,70-2,59 (m, 1H), 2,59-2,53 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); LCMS масса/заряд = 509,2 (M ⁺ ; 90%)
 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-6а-этил-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этил)-3-хлор-5-фторхинолин-2-амин	3-Хлор-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-6а-этил-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этил)-5-фторхинолин-2-амин	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,18 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,06 (dd, J = 11,1, 1,4 Гц, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,95 (s, 2H), 6,68 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,45 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,73 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 5,47-5,43 (m, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,07 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,70-2,54 (m, 2H), 1,84 (dq, J = 14,9, 7,4 Гц, 1H), 1,59 (dq, J =

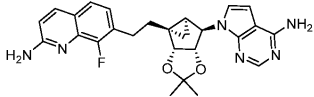
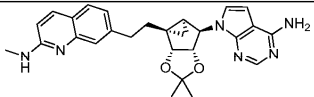
		14,7, 7,4 Гц, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 0,68 (t, J = 7,4 Гц, 3H); LCMS масса/заряд = 523,44 (M ⁺ ; 95%)
 7-((3aS,4R,6aR)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-2,2,6а-триметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)пропил)-3-хлор-5-фторхинолин-2-амин	3-Хлор-7-(2-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-2,2,6а-триметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)пропил)-5-фторхинолин-2-амин	Диастереомер 1: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,20 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,06 (dd, J = 11,1, 1,4 Гц, 1H), 6,96 (s, 4H), 6,21 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,97 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,69 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 5,45 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,10-2,97 (m, 2H), 2,93-2,84 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,24 (d, J = 3,0 Гц, 3H), 1,19 (s, 3H); LCMS масса/заряд = 523,32 (M⁺; 50%). Примечание: выделяли только необходимый изомер
 7-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-2,2,6а-триметил-3а,6а-дигидро-	3-Хлор-7-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-2,2,6а-триметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диок	LCMS масса/заряд = 631,30 (M ⁺ ; 60%)

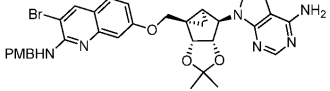
4Н-циклопента[<i>d</i>][1,3]диоксол-6-ил)метокси)-3-хлор-5-фтор-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	сол-6-ил)метокси)-5-фтор-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	
 7-(1-((3аS,4R,6аR)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[<i>d</i>][1,3]диоксол-6-ил)этокси)-3-хлор-5-фтор-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	3-Хлор-7-(1-((3аS,4R,6аR)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[<i>d</i>][1,3]диоксол-6-ил)этокси)-5-фтор-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	Диастереомер 1 LCMS масса/заряд = 631,34 (M⁺; 100%) Диастереомер 2 LCMS масса/заряд = 631,34 (M⁺; 100%)
 7-(2-((3аR,3bR,4аS,5R,5аS)-5-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-<i>d</i>][1,3]диоксол-3b-ил)этил)-3-бром-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	3-Бром-7-(2-((3аR,3bR,4аS,5R,5аS)-5-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2- <i>d</i>][1,3]диоксол-3b-ил)этил)-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) δ 8,33 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,19 (t, <i>J</i> = 6,1 Гц, 1H), 7,16 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> = 3,5 Гц, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,90-6,84 (m, 2H), 6,61 (d, <i>J</i> = 3,5 Гц, 1H), 5,21 (d, <i>J</i> = 7,3 Гц, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,62 (d, <i>J</i> = 6,1 Гц, 2H), 4,51 (dd, <i>J</i> = 7,4, 1,5 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,88-2,79 (m, 2H), 2,36-2,24 (m, 1H), 1,67-1,58 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,46-1,41

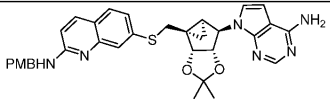
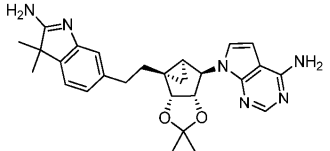
		(m, 1H), 1,19 (s, 3H), 0,92 (t, J = 4,7 Гц, 1H), 0,74-0,68 (m, 1H); LCMS масса/заряд = 656,2 (M+1; 40%)
 7-((E)-1-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)проп-1-ен-2-ил)-3-бром-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	3-Бром-7-((E)-1-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)проп-1-ен-2-ил)-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,38 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,16 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,12 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,87 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 6,63 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,26 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,70 (dd, J = 14,7, 6,0 Гц, 1H), 4,59 (dd, J = 14,7, 6,0 Гц, 1H), 4,48 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,46-1,39 (m, 1H), 1,19 (s, 3H), 0,90 (t, J = 5,1 Гц, 1H), 0,26-0,18 (m, 1H); LCMS масса/заряд = 668,97 (M+1; 30%)
 7-(2-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)проп-1-ен-2-ил)-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	3-Хлор-7-(2-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)проп-1-ен-2-ил)-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	Диастереомерную смесь разделяли с помощью хиральной препаративной HPLC. Длина волны: 225 нм,

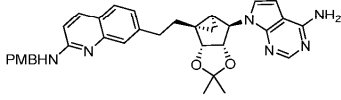
d]пиримидин-7-ил)-2,2- диметилтетрагидроциклопропа[3 ,4]циклопента[1,2- d][1,3]диоксол-3b(3aH)- ил)пропил)-3-хлор-5-фтор-N-(4- метоксибензил)хинолин-2-амин	диметилтетрагидроцик лопропа[3,4]циклопент a[1,2-d][1,3]диоксол- 3b(3aH)-ил)пропил)-5- фтор-N-(4- метоксибензил)хиноли н-2-амин	<i>инструментальный метод</i> <i>анализа:</i> HEX-0,1% DEA_IPA-DCM_50_50_ A_C_1,2 МЛ_8 МИН. <i>Скорость потока:</i> 1,2 мл/мин., <i>колонок:</i> CHIRALPAK IG CRL-071, <i>температура колонки:</i> 25°C, подвижная фаза A: HEX_0,1% DEA, подвижная фаза C: IPA- DCM, подвижная фаза B: NA, подвижная фаза D: NA. Первый диастереомер: LCMS масса/заряд = 643,09 (M ⁺ ; 30%) Второй диастереомер: LCMS масса/заряд = 643,09 (M ⁺ ; 30%)
 7-(2-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4- Амино-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7-ил)-2,2- диметилтетрагидроциклопропа[3 ,4]циклопента[1,2- d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)-2- циклопропилэтил)-3-хлор-5-	3-Хлор-7-(2- ((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)- 5-(4-хлор-7Н- пирроло[2,3- d]пиримидин-7-ил)- 2,2- диметилтетрагидроцик лопропа[3,4]циклопент a[1,2-d][1,3]диоксол- 3b(3aH)-ил)-2- циклопропилэтил)-5- фтор-N-(4-	LCMS масса/заряд = 669,10 (M ⁺ ; 20%)

фтор-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	метоксибензил)хинолин-2-амин	
 7-(2-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)пропил)-3-бром-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	3-Бром-7-(2-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)пропил)-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	LCMS масса/заряд = 670,97 (M+1; 20%)
 7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)-N-(4-метоксибензил)хиназолин-2-амин	7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)-N-(4-метоксибензил)хиназолин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,04 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,79 (t, J = 6,3 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,17 (dd, J = 8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,90-6,84 (m, 2H), 6,61 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,21 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,57-4,48 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,91-2,80 (m, 2H), 2,35-2,24 (m, 1H), 1,69-1,58 (m, 1H), 1,48 (s, 3H),

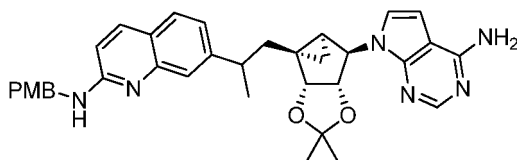
		1,47-1,42 (m, 1H), 1,20 (s, 3H), 0,93 (t, J = 4,7 Гц, 1H), 0,75-0,69 (m, 1H); LCMS масса/заряд = 578,3 (M+1; 90%)
 7- (2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3аН)-ил)этил)-8-фторхинолин-2-амин	7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3аН)-ил)этил)-8-фторхинолин-2-амин	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,07 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 7,09 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,75 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,65 (s, 2H), 6,61 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,21 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,55 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 2,93-2,79 (m, 2H), 2,29-2,20 (m, 1H), 1,68-1,58 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,47-1,43 (m, 1H), 1,21 (s, 3H), 0,96 (t, J = 4,8 Гц, 1H), 0,75 (dd, J = 9,0, 5,0 Гц, 1H); LCMS масса/заряд = 475,2 (M+1; 30%)
 7- (2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3аН)-ил)этил)-8-фторхинолин-2-амин	7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3аН)-ил)этил)-8-фторхинолин-2-амин	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,08 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,16-7,10 (m, 2H), 7,06 (s, 2H), 6,72 (d, J = 8,9 Гц,

,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b-ил)этил)-N-метилхинолин-2-амин	диметилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b-ил)этил)-N-метилхинолин-2-амин	1H), 6,62 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,22 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,52 (dd, J = 7,3, 1,5 Гц, 1H), 2,91 (d, J = 4,7 Гц, 3H), 2,88-2,77 (m, 2H), 2,32-2,24 (m, 1H), 1,70-1,61 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,48-1,44 (m, 1H), 1,20 (s, 3H), 0,94 (t, J = 4,7 Гц, 1H), 0,74 (dd, J = 9,2, 5,0 Гц, 1H); LCMS масса/заряд = 471,23 (M+1; 15%)
 7-(((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)метокси)-3-бром-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	3-Бром-7-(((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)метокси)-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,30 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,38 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,16 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 7,04 (s, 2H), 7,00 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 6,97-6,92 (m, 1H), 6,91-6,84 (m, 2H), 6,65 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,30 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,63 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 4,50 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 4,35 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 4,21 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 1,78-1,71 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,11-1,06 (m, 1H), 0,88-0,83 (m, 1H); LCMS масса/заряд = 659,3 (M+2;

		100%)
 7-((((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)метил)тио)-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	7-((((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)метил)тио)-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,09 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,46 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,23 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,12 (dd, J = 8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,91-6,86 (m, 2H), 6,75 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,58 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,23 (dd, J = 7,3, 1,4 Гц, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,55 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 4,51 (dd, J = 7,4, 1,5 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,67 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,32 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 1,71-1,63 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,06 (t, J = 4,8 Гц, 1H), 1,01-0,95 (m, 1H); LCMS масса/заряд = 595,21 (M⁺; 70%)
 7-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-3b-(2-(2-Амино-3,3-диметил-3Н-индол-6-ил)этил)-2,2-диметилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-	7-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-3b-(2-(3,3-Диметил-2-(метилтио)-3Н-индол-6-ил)этил)-2,2-диметилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,07 (s, 1H), 7,18 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,88 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,61 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,18 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 5,00 (s, 1H),

диметилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин	ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин	4,52 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 2,77-2,65 (m, 2H), 2,22-2,12 (m, 1H), 1,66-1,55 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,44 (dd, J = 9,2, 4,3 Гц, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 0,93 (t, J = 4,7 Гц, 1H), 0,75 (dd, J = 9,1, 5,0 Гц, 1H); LCMS масса/заряд = 473,4 (M+1; 80%)
 7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b-ил)этил)-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b-ил)этил)-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,34 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 6,65 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,39 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,19 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,67-4,62 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,06-2,93 (m, 2H), 2,41-2,36 (m, 1H), 2,06-2,01 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,51 (dd, J = 8,7, 4,2 Гц, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,15 (t, J = 4,8 Гц, 1H), 0,78 (dd, J = 5,5, 3,2 Гц, 1H); LCMS масса/заряд = 577,5 (M+1; 60%)

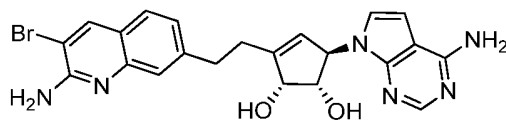
7-(1-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)пропан-2-ил)-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин



Смесь 7-((E)-1-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)проп-1-ен-2-ил)-3-бром-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин (0,05 г, 0,075 ммоль), формиата аммония (0,331 г, 5,24 ммоль) и Pd/C (0,024 г, 0,225 ммоль) в EtOH (15 мл) нагревали при 75°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до 25°C, фильтровали через целит и концентрировали in vacuo с получением 0,06 г неочищенного соединения. Полученный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 5%) метанолом в дихлорметане с получением указанного в заголовке соединения (0,042 г, 95%) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS масса/заряд=591,29 (M+1, 100%).

Примеры

Пример 1. (1S,2R,5R)-3-(2-(2-Амино-3-бромхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединение-1)

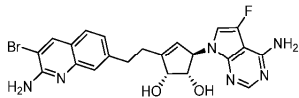
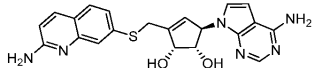


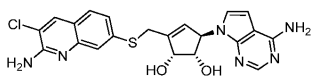
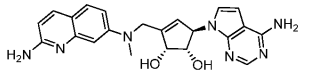
Смесь 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этил)-3-бром-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин (0,220 г, 0,343 ммоль) в TFA (3,96 мл, 51,4 ммоль) перемешивали при 50°C в течение 1,5 ч. Полученную смесь концентрировали in vacuo и полученный остаток растворяли в MeOH (5 мл). Добавляли K₂CO₃ (0,142 г, 1,029 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 0,27 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 7%) метанолом в дихлорметане с получением указанного в заголовке соединения (0,03 г, 18%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,35 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,61 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,36 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,16 (dd, J=8,2, 1,7 Гц, 1H), 7,08 (s, 2H), 6,67 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,61 (s, 2H), 6,45 (d, J=3,5 Гц, 1H), 5,50 (d, J=4,4 Гц, 1H), 5,44 (t, J=1,7 Гц, 1H), 4,98 (d, J=6,4 Гц, 2H), 4,45 (t, J=5,9 Гц, 1H), 3,97 (d, J=5,0 Гц, 1H), 3,04-2,87 (m, 2H), 2,61-2,53 (m, 2H); LCMS масса/заряд=483,01 (M+2, 90%).

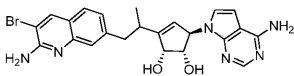
Примеры в табл. 13 синтезировали согласно следующему протоколу реакции, аналогичному применяемому для получения (1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-бромхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола, с применением соответствующих исходных материалов (вместо TFA также может применяться 3 н. HCl/MeOH).

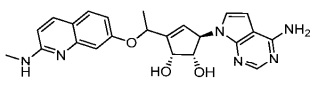
Таблица 13

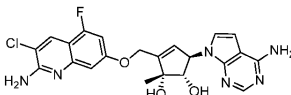
Структура и название по IUPAC	Применяемое промежуточное соединение	Данные ¹ H ЯМР и LCMS
Соединение 2 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этил)-3-хлор-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,17 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,16 (dd, J = 8,3, 1,7 Гц, 1H), 6,75-6,66 (m, 3H), 6,49 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,50 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 5,43 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 5,01 (d, J = 6,7 Гц, 2H), 4,45 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 3,96 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 2,94 (ddt, J = 21,4, 14,1, 7,2 Гц, 2H), 2,58-2,55 (m, 2H); LCMS

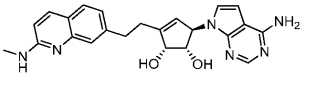
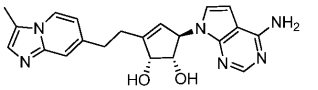
		масса/заряд = 436,92 (M ⁺ , 20%)
Соединение 3  (1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-бромхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-Амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этил)-3-бром-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,39 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 8,2, 1,6 Гц, 3H), 6,72 (d, J = 27,4 Гц, 2H), 6,55 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,40 (q, J = 1,7 Гц, 1H), 5,10-4,91 (m, 2H), 4,43 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 3,92 (q, J = 5,2 Гц, 1H), 3,04-2,87 (m, 2H) 2,65-2,52 (m, 2H); LCMS масса/заряд = 501 (M+1, 30%)
Соединение 4  (1S,2R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-(((2-аминохинолин-7-ил)тио)метил)циклопент-3-ен-1,2-диол	7-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)метилтио)-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,00 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,15 (dd, J = 8,3, 1,9 Гц, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,72 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,48 (s, 2H), 6,26 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,21 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,11 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 5,04 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,01 (d, J = 14,7 Гц, 1H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,75-3,66 (m, 1H); LCMS масса/заряд

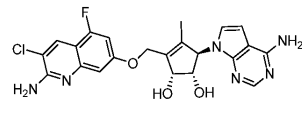
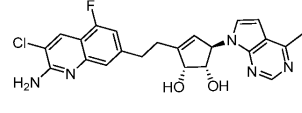
		= 420,85 (M ⁺ , 100%)
Соединение 5  (1S,2R,5R)-3-(((2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)тио)метил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол	7-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)метил)тио)-3-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,19 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,23 (dd, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,82 (s, 2H), 6,28 (q, J = 3,5 Гц, 2H), 5,61 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,09 (dd, J = 24,6, 6,5 Гц, 2H), 4,57 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 4,04 (d, J = 14,9 Гц, 1H), 3,87 (q, J = 5,7 Гц, 1H), 3,74 (d, J = 15,0 Гц, 1H); LCMS масса/заряд = 455,50 (M⁺, 50%)
Соединение 6  (1S,2R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-(((2-аминохинолин-7-ил)(метил)амино)метил)циклопент-3-ен-1,2-диол	N7-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)метил)-N2-(4-метоксибензил)-N7-метилхинолин-2,7-диамина	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,02 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,95-6,86 (m, 3H), 6,81 (dd, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 6,61 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 6,49 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,41 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,09 (s, 2H), 5,51 (s, 1H), 5,41 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 5,06 (dd, J = 6,5, 2,5 Гц, 2H), 4,44 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 4,17 (d, J = 4,9 Гц, 2H), 4,11-4,04 (m, 1H), 3,05 (s, 3H); LCMS масса/заряд = 417,10 (M⁺,

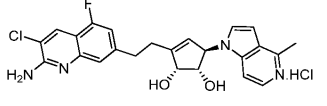
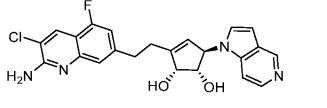
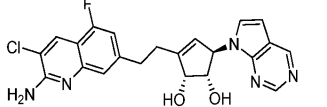
		100%)
Соединения 7a и 7b  (1S,2R,5R)-3-(1-(2-амино-3-бромхинолин-7-ил)пропан-2-ил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,6a-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)пропил)-3-бром-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	Первый диастереомер (соединение 7a): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,35 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,78 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,59 (s, 2H), 6,49 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,53 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,01-4,88 (m, 2H), 4,46 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 3,99 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 3,03 (dd, J = 11,9, 4,4 Гц, 1H), 2,73 (q, J = 10,6, 8,9 Гц, 2H), 1,24 (s, 3H); LCMS масса/заряд = 497,30 (M+2, 100%). Второй диастереомер (соединение 7b): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,36 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,21-7,02 (m, 3H), 6,61 (s, 2H), 6,50 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,43 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,52 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,91 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 4,56 (s, 1H), 3,90 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 3,07-2,99 (m, 1H), 2,83-2,74 (m, 2H) 1,09 (d, J = 5,8 Гц,

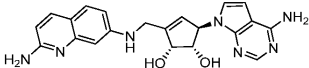
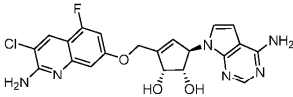
		3H); LCMS масса/заряд = 495,24 (M ⁺ , 40%)
(Соединения 8a и 8b)  (1S,2R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-(1-((2-(метиламино)хинолин-7-ил)окси)этил)циклопент-3-ен-1,2-диол	7-(1-((3aS,4R,6aR)-4-(4-Амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,6a-дигидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этокси)-N-метилхинолин-2-амин	Диастереомерную смесь разделяли с помощью хиральной препаративной HPLC. <i>Длина волны:</i> 225 нм, <i>инструментальный метод анализа:</i> IPA_0,1% DEA_МеОН_0,1% DEA_50_50_0,7 МЛ_12 М ИН., <i>скорость потока:</i> 0,70 мл/мин. <i>Колонка:</i> CHIRALPAK IB CRL-043 OLD, <i>температура колонки:</i> 30°C, подвижная фаза А: IPA_0,1% DEA, подвижная фаза В: МеОН_0,1% DEA Первый диастереомер (соединение 8a): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,04 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 4,2 Гц, 2H), 6,84-6,80 (m, 2H), 6,57 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,44 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,70 (t, J = 1,7 Гц, 1H), 5,60-5,56 (m, 1H), 5,21 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 5,14-5,08 (m,

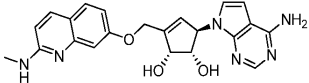
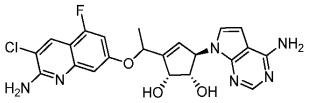
		1H), 5,04-4,99 (m, 1H), 4,62-4,58 (m, 1H), 4,15-4,11 (m, 1H), 3,19-3,16 (m, 1H), 2,90 (d, J = 4,7 Гц, 3H), 1,54 (d, J = 6,3 Гц, 3H); LCMS масса/заряд = 433,04 (M+1, 30%) Второй диастереомер (соединение 8b): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,02 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 6,94 (d, J = 3,5 Гц, 3H), 6,81 (dd, J = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 6,57 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,54 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,72 (t, J = 1,5 Гц, 1H), 5,57 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 5,26 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 5,15 (s, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,36 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 3,94 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 2,91 (d, J = 4,7 Гц, 3H), 1,57 (d, J = 6,5 Гц, 3H); LCMS (масса/заряд) = 433,04 (M+, 30%)
Соединение 9	 7-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)-2,2,6а-триметил-3а,6а-дигидро-4Н-	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,37 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,71 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,97 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,90 (d, J =

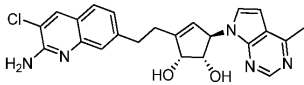
(1S,2R,5R)-3-((2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)окси)метил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-метилциклопент-3-ен-1,2-диол	циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)метокси)-3-хлор-5-фтор-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	2,2 Гц, 1H), 6,79 (dd, J = 11,5, 2,2 Гц, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,89-4,77 (m, 2H), 4,76-4,63 (m, 3H), 1,82 (s, 3H); LCMS масса/заряд = 471,07 (M ⁺ , 100%)
Соединение 10  (1S,2R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-(2-(2-(метиламино)хинолин-7-ил)этил)циклопент-3-ен-1,2-диол	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,6a-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этил)-N-метилхинолин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,03 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,07 (dd, J = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,72-6,64 (m, 2H), 6,41 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,43 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 4,95 (dd, J = 10,7, 6,5 Гц, 2H), 4,45 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 4,01-3,90 (m, 1H), 3,12-3,08 (m, 2H), 2,90 (d, J = 4,7 Гц, 3H), 2,60-2,52 (m, 2H); LCMS масса/заряд = 416,48 (M ⁺ , 60%)
Соединение 11  (1S,2R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-(2-(3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)этил)циклопент-3-ен-1,2-диол	7-((3aS,4R,6aR)-2,2-Диметил-6-(2-(3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)этил)-3a,6a-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,20 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,00-6,86 (m, 3H), 6,66 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,42 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,53-5,41 (m, 2H), 4,98 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 4,46 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 3,98 (q, J = 5,5 Гц, 1H), 3,40 (d, J =

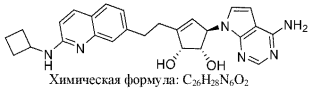
диол		7,0 Гц, 2H), 2,99-2,82 (m, 2H), 2,45 (s, 3H); LCMS масса/заряд = 390,91 (M ⁺ , 90%)
Соединение 12  (1S,2R,5R)-3-(((2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)окси)метил)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-4-метилциклопент-3-ен-1,2-диол	3-Хлор-5-фтор-N-(4-метоксибензил)-7-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-((4-метоксибензил)амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,5-триметил-3a,6a-дигидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)метокси)хинолин-2-амин	LCMS масса/заряд = 471,23 (M ⁺ , 60%)
Соединение 13  (1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол	3-Хлор-7-(2-((3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,6a-дигидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этил)-5-фторхинолин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,62 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,13-6,90 (m, 4H), 6,55 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,61 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 5,46 (t, J = 1,7 Гц, 1H), 5,02 (dd, J = 6,5, 4,3 Гц, 2H), 4,47 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 4,08-3,98 (m, 1H), 3,04-2,85 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,60-2,54 (m, 2H); LCMS масса/заряд = 454,17 (M ⁺ , 100%)
Соединение 14	3-Хлор-7-(2-((3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метил-1H-	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 14,95 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,26 (t, J = 5,9 Гц, 1H),

 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-метил-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола гидрохлорид	пирроло[3,2-с]пиридин-1-ил)-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)этил)-5-фторхинолин-2-амин	7,94 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,43-7,29 (m, 2H), 7,29-7,03 (m, 3H), 5,64 (s, 1H), 5,58 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 4,41 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 3,88 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 3,10-2,99 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,62-2,50 (m, 2H); LCMS масса/заряд = 453,11 (M+1, 100%)
Соединение 15  (1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол	3-Хлор-7-(2-((3аS,4R,6аR)-2,2-диметил-4-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ил)-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)этил)-5-фторхинолин-2-амин	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,91 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,09 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,11 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,60 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 5,58 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 5,39 (s, 1H), 5,18 (dd, J = 17,2, 6,7 Гц, 2H), 4,41 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 3,84 (q, J = 5,9 Гц, 1H), 3,11-2,91 (m, 2H), 2,68-2,58 (m, 2H); LCMS (масса/заряд) = 439,23 (M⁺, 100%)
Соединение 16  (1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-	3-Хлор-7-(2-((3аS,4R,6аR)-2,2-диметил-4-(7H-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)этил)-5-фторхинолин-2-амин	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,98 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,11 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,02 (dd, J = 11,1, 1,4 Гц, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,49 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,65 (s, 1H),

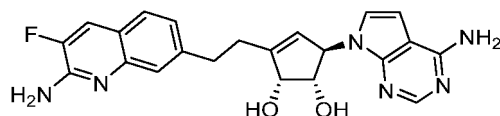
ил)этил)-5-(7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7-ил)циклопент- 3-ен-1,2-диол	ол-6-ил)этил)-5- фторхинолин-2-амин	5,47 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 5,03 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 4,48 (t, J = 6,1 Гц, 1H), 4,06-4,02 (m, 1H), 3,02-2,93 (m, 2H), 2,60-2,55 (m, 2H); LCMS масса/заряд = 440,17 (M+, 60%)
Соединение 17  (1S,2R,5R)-5-(4-амино-7Н- пирроло[2,3-d]пиримидин-7- ил)-3-(((2-аминохинолин-7- ил)амино)метил)циклопент-3- ен-1,2-диол	N7-(((3aS,4R,6aR)-4-(4- Амино-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7-ил)-2,2- диметил-3a,6a-дигидро- 4Н- циклопента[d][1,3]диокс ол-6-ил)метил)-N2-(4- метоксибензил)хинолин -2,7-диамин	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- d6) δ 8,04 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,96-6,91 (m, 3H), 6,64 (dd, J = 8,7, 2,3 Гц, 1H), 6,51 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,48 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6,37 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,20 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 6,08 (s, 2H), 5,61 (q, J = 1,8 Гц, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,09-5,04 (m, 2H), 4,52 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 4,11 (q, J = 5,8 Гц, 1H), 3,90 (s, 2H); LCMS масса/заряд = 404,16 (M+, 100%)
Соединение 18  (1S,2R,5R)-3-(((2-амино-3- хлор-5-фторхинолин-7- ил)окси)метил)-5-(4-амино-7Н- пирроло[2,3-d]пиримидин-7-	7-(((3aS,4R,6aR)-4-(4- Амино-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7-ил)-2,2- диметил-3a,6a-дигидро- 4Н- циклопента[d][1,3]диокс ол-6-ил)метокси)-3- хлор-5-фтор-N-(4- метоксибензил)хинолин	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- d6) δ 8,58 (bs, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,32 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,99 (bs, 2H), 6,89-6,83 (m, 2H), 6,81 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 5,82 (q, J = 1,8 Гц, 1H), 5,63 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,27 (bs, 2H), 4,93-4,80 (m, 2H), 4,56 (d, J

ил)циклопент-3-ен-1,2-диол	-2-амин	= 5,7 Гц, 1H), 4,21 (t, J = 5,6 Гц, 1H); LCMS масса/заряд = 457,17 (M ⁺ , 70%)
Соединение 19  (1S,2R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-(((2-(метиламино)хинолин-7-ил)окси)метил)циклопент-3-ен-1,2-диол	7-(((3aR,6R,6aS)-6-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-6,6а-дигидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)-N-метилхинолин-2-амин	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,12 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 13,8 Гц, 3H), 7,12 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,80 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,64 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,82 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,30-5,08 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,60 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 4,28-4,04 (m, 2H), 3,05 (d, J = 4,6 Гц, 3H); LCMS масса/заряд = 419,16 (M⁺, 100%)
Соединения 20a и 20b  (1S,2R,5R)-3-(1-((2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)окси)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол	7-(1-((3aS,4R,6aR)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,6а-дигидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этокси)-3-хлор-5-фтор-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	Диастереомерную смесь разделяли с помощью хиральной препаративной HPLC. Первый диастереомер (соединение 20a): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,12 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,36 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,83 (s, 2H), 6,65-6,35 (m, 3H), 5,96 (t, J

		= 9,7 Гц, 1H), 5,82-5,54 (m, 2H), 5,07-4,91 (m, 2H), 4,61-4,36 (m, 2H), 4,18 (dd, J = 9,6, 4,8 Гц, 1H), 1,65 (ddd, J = 26,6, 6,9, 2,5 Гц, 3H); LCMS масса/заряд = 471,23 (M⁺, 90%). Второй диастереомер (соединение 20b): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,08 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 6,93 (s, 5H), 6,87-6,75 (m, 2H), 6,54 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,62 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 5,53-5,49 (m, 1H), 5,26 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 5,23-5,13 (m, 2H), 4,55 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 4,15-4,00 (m, 1H), 1,57 (d, J = 6,5 Гц, 3H); LCMS масса/заряд = 471,23 (M⁺, 80%)
Соединение 21  (1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)этил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол	3-Хлор-7-(2-((3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,6a-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этил)хинолин-2-амин	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,62 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,70 (s, 2H), 5,62 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,47 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 4,14-3,91 (m, 1H), 3,06-2,87 (m, 2H) 2,58 (d, J = 32,3 Гц, 5H); LCMS масса/заряд = 436,23 (M⁺,

Соединение 22	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)этил)-N-циклобутилхинолин-2-амин	90%)
 Химическая формула: C₃₈H₃₈N₆O₂ (1S,2R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-3-(2-(2-(циклобутиламино)хинолин-7-ил)этил)циклопент-3-ен-1,2-диол		¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,15 (s, 1H), 8,05 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,77-7,51 (m, 4H), 7,24 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,82 (dd, J = 17,2, 6,4 Гц, 2H), 6,57 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,55-4,43 (m, 2H), 4,01 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 3,06-2,87 (m, 2H), 2,59-2,54 (m, 2H), 2,41 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 2,01 (q, J = 9,8 Гц, 2H), 1,76 (q, J = 9,4 Гц, 2H); LCMS масса/заряд = 457,3 (M ⁺ , 90%)

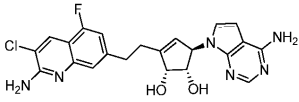
Пример 2. (1S,2R,5R)-3-(2-(2-Амино-3-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединение 23)

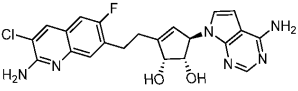
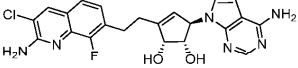


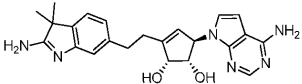
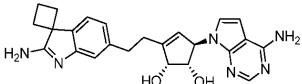
Смесь 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)этил)-3-фторхинолин-2-амин (0,060 г, 0,130 ммоль) в TFA (1,004 мл, 13,03 ммоль) перемешивали при 25°C в течение 6 ч. в атмосфере N₂. Повышали основность реакционной смеси с помощью ледяного раствора водн. насыщ. NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл). Слои разделяли, органический слой промывали соевым раствором (20 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. Органический слой фильтровали и концентрировали in vacuo с получением 0,12 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 10%) метанолом в дихлорметане с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, выход 45,6%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,05 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,79 (d, J=11,8 Гц, 1H), 7,59 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,16 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,74 (s, 2H), 6,58 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,40 (d, J=3,5 Гц, 1H), 5,50 (d, J=9,5 Гц, 1H), 5,42 (d, J=1,9 Гц, 1H), 4,97 (dd, J=6,6, 3,1 Гц, 2H), 4,45 (t, J=6,0 Гц, 1H), 3,95 (q, J=5,5 Гц, 1H), 3,04-2,85 (m, 2H), 2,60-2,53 (m, 2H); LCMS масса/заряд=420,92 (M⁺, 100%).

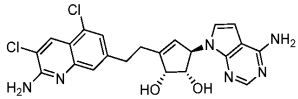
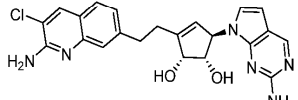
Примеры в табл. 14 синтезировали согласно следующему протоколу реакции, аналогичному применяемому для получения (1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола, с применением соответствующих исходных материалов (при подходящей температуре вместо TFA также может применяться водн. TFA или FeCl₃·DCM).

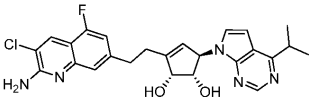
Таблица 14

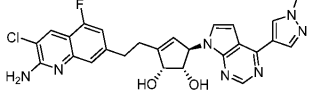
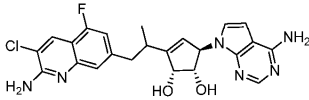
Структура и название по IUPAC	Применяемое промежуточное соединение	Данные ¹ H ЯМР и LCMS
Соединение 24  (1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол	7-(2-((3a<i>S</i>,4<i>R</i>,6a<i>R</i>)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[<i>d</i>][1,3]диоксол-6-ил)этил)-3-хлор-5-фторхинолин-2-амин	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,17 (d, <i>J</i> = 0,8 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,01 (dd, <i>J</i> = 11,0, 1,4 Гц, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,63 (d, <i>J</i> = 3,5 Гц, 1H), 6,42 (d, <i>J</i> = 3,5 Гц, 1H), 5,50 (t, <i>J</i> = 3,2 Гц, 1H), 5,45 (t, <i>J</i> = 1,7 Гц, 1H), 4,96 (dd, <i>J</i> = 6,3, 3,0 Гц, 2H), 4,45 (t, <i>J</i> = 5,8 Гц, 1H), 3,97 (q, <i>J</i> = 5,5 Гц, 1H),

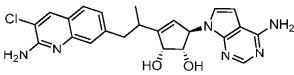
		3,03-2,87 (m, 2H), 2,56 (t, J = 7,0 Гц, 2H); LCMS масса/заряд = 454,98 (M+, 40%)
Соединение 25  (1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-6-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этил)-3-хлор-6-фторхинолин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,17 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,53-7,30 (m, 2H), 6,97 (s, 2H), 6,75-6,55 (m, 3H), 6,44 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,57-5,31 (m, 2H), 4,98 (dd, J = 6,4, 1,8 Гц, 2H), 4,45 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 3,98 (q, J = 5,6 Гц, 1H), 2,98 (q, J = 6,7 Гц, 2H), 2,59-2,52 (m, 2H); LCMS масса/заряд = 455,10 (M+, 90%)
Соединение 26  (1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-8-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этил)-3-хлор-8-фторхинолин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,24 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,17 (dd, J = 8,3, 6,5 Гц, 1H), 7,00 (bs, 4H), 6,66 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,44 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,51 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 5,42 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 4,96 (dd, J = 6,6, 4,8 Гц, 2H), 4,44 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 3,98 (q, J = 5,6 Гц, 1H), 2,98 (d, J =

		8,3 Гц, 2H), 2,49-2,40 (m, 2H); LCMS масса/заряд = 455,05 (M ⁺ , 100%)
Соединение 27  (1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3,3-диметил-3H-индол-6-ил)этил)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол	7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(2-Амино-3,3-диметил-3H-индол-6-ил)этил)-2,2-диметил-3a,6a-дигидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,04 (s, 1H), 7,02 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,97-6,85 (m, 4H), 6,81 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 6,67 (dd, J = 7,4, 1,5 Гц, 1H), 6,63 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,46 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,55-5,46 (m, 1H), 5,42 (t, J = 1,7 Гц, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,44 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 3,93 (q, J = 4,8 Гц, 1H), 2,87-2,62 (m, 2H), 2,49-2,41 (m, 2H), 1,30-1,17 (m, 6H); LCMS масса/заряд = 418,41 (M⁺, 100%)
Соединение 28  (1S,2R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3-(2-(2'-аминоспиро[циклобутан-1,3'-индол]-6'-ил)этил)циклопент-3-ен-1,2-диол	6'-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-Амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,6a-дигидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этил)спиро[циклобутан-1,3'-индол]-2'-амин	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,04 (s, 1H), 7,39 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,77 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 6,71 (dd, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 6,62 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,45 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,49 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 5,41 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 4,93

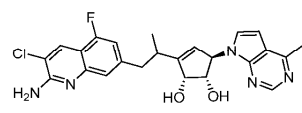
		(d, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4,45 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 3,93 (q, $J = 5,3$ Гц, 1H), 2,87-2,64 (m, 2H), 2,62-2,49 (m, 4H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,24-2,13 (m, 3H); LCMS масса/заряд = 431,23 (M^+ , 50%)
Соединение 29  (1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3,5-дихлорхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этил)-3,5-дихлорхинолин-2-амин	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,20 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,14-6,88 (m, 4H), 6,62 (d, $J = 3,5$ Гц, 1H), 6,43 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,98 (dd, $J = 11,2$, 6,4 Гц, 2H), 4,46 (t, $J = 5,9$ Гц, 1H), 3,96 (q, $J = 5,5$ Гц, 1H), 3,04-2,85 (m, 2H), 2,62-2,56 (m, 2H); LCMS масса/заряд = 471,30 (M^+, 50%)
Соединение 30  (1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)этил)-5-(2-	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(2-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этил)-3-хлорхинолин-	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,69 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,26 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,95 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 6,46 (d, $J =$

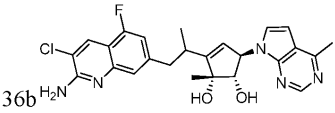
амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол	2-амин	3,8 Гц, 1H), 5,42 (dd, J = 10,5, 3,3 Гц, 2H), 5,30-4,81 (m, 2H), 4,47 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 4,22-3,88 (m, 1H), 3,09-2,87 (m, 2H) 2,57 (d, J = 7,7 Гц, 2H); LCMS масса/заряд = 437,21 (M+1, 70%)
Соединение 31  (1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол	3-Хлор-5-фтор-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2,2-диметил-3a,6a-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этил)хинолин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,68 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,05 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 7,02 (dd, J = 11,0, 1,4 Гц, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,57 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,63 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 5,46 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 5,01 (d, J = 6,5 Гц, 2H), 4,47 (t, J = 6,1 Гц, 1H), 4,10-3,98 (m, 1H), 3,40 (dt, J = 13,9, 6,9 Гц, 1H), 3,04-2,89 (m, 2H), 2,57 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 1,32 (d, J = 2,1 Гц, 3H), 1,30 (d, J = 2,1 Гц, 3H); LCMS масса/заряд = 483,92 (M ⁺ , 30%)
Соединение 32	3-Хлор-7-(2-((3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,68 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,21

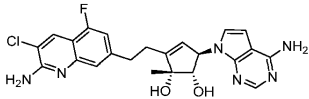
 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол	пирроло[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7-ил)-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[<i>d</i>][1,3]диоксол-6-ил)этил)-5-фторхинолин-2-амин	(<i>d</i>, <i>J</i> = 19,9 Гц, 2Н), 7,26-7,17 (<i>m</i>, 2Н), 7,03 (<i>dd</i>, <i>J</i> = 11,0, 1,4 Гц, 2Н), 6,98 (<i>s</i>, 1Н), 6,87 (<i>d</i>, <i>J</i> = 3,7 Гц, 1Н), 5,66 (<i>d</i>, <i>J</i> = 4,6 Гц, 1Н), 5,50 (<i>t</i>, <i>J</i> = 1,7 Гц, 1Н), 5,04 (<i>d</i>, <i>J</i> = 6,1 Гц, 2Н), 4,48 (<i>s</i>, 1Н), 4,08 (<i>d</i>, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1Н), 3,97 (<i>s</i>, 3Н), 3,06-2,88 (<i>m</i>, 2Н), 2,60-2,55 (<i>m</i>, 2Н); LCMS масса/заряд = 520,32 (<i>M</i>⁺, 100%)
Соединения 33а и 33b  (1S,2R,5R)-3-(1-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)пропан-2-ил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол	7-(2-((3аS,4R,6аR)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[<i>d</i>][1,3]диоксол-6-ил)пропил)-3-хлор-5-фторхинолин-2-амин	Диастереомерную смесь разделяли с помощью хиральной препаративной HPLC. Первый диастереомер (соединение 33а) : ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>6) δ 8,18 (<i>s</i>, 1Н), 8,03 (<i>s</i>, 1Н), 7,18 (<i>s</i>, 1Н), 7,14-6,83 (<i>m</i>, 5Н), 6,50 (<i>d</i>, <i>J</i> = 3,5 Гц, 1Н), 6,42 (<i>d</i>, <i>J</i> = 3,5 Гц, 1Н), 5,51 (<i>d</i>, <i>J</i> = 5,1 Гц, 1Н), 5,36 (<i>d</i>, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1Н), 5,00 (<i>d</i>, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1Н), 4,89 (<i>d</i>, <i>J</i> = 6,2 Гц, 1Н), 4,56 (<i>t</i>, <i>J</i> = 5,8 Гц, 1Н), 3,91 (<i>d</i>, <i>J</i> = 5,5 Гц,

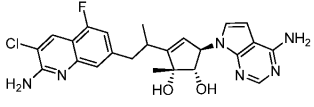
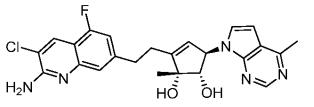
		1H), 3,08-2,94 (m, 1H), 2,79 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 1,09 (d, J = 6,7 Гц, 3H); LCMS масса/заряд = 469,36 (M⁺, 30%). Второй диастереомер (соединение 33b) : ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,18 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,08-6,86 (m, 5H), 6,78 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,50 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,56-5,47 (m, 1H), 5,43 (t, J = 1,4 Гц, 1H), 4,97 (t, J = 5,5 Гц, 2H), 4,51-4,42 (m, 1H), 3,98 (q, J = 6,1, 5,3 Гц, 1H), 3,09-2,96 (m, 1H), 2,75 (s, 2H), 1,08 (d, J = 6,3 Гц, 3H); LCMS масса/заряд = 469,36 (M⁺, 30%)
Соединения 34a и 34b  (1S,2R,5R)-3-(1-(2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)пропан-2-ил)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-Амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3a,6a-дигидро-4H-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)пропил)-3-хлорхинолин-2-амин	Диастереомерную смесь разделяли с помощью хиральной препаративной HPLC. Первый диастереомер (соединение 34a) : ¹H ЯМР (400 МГц,

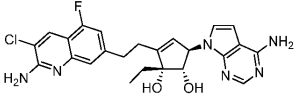
ен-1,2-диол		DMSO-d6) δ 8,17 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,13 (dd, J = 8,2, 1,6 Гц, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,67 (s, 2H), 6,47 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,39 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,56-5,46 (m, 1H), 5,35 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 4,98 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 4,88 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 4,57 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 3,90 (q, J = 5,7 Гц, 1H), 3,10-2,96 (m, 1H), 2,84-2,73 (m, 2H), 1,13-1,09 (m, 3H); LCMS масса/заряд = 451,2 (M⁺, 100%). Второй диастереомер (соединение 34b) : ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,17 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,13 (dd, J = 8,2, 1,6 Гц, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,77 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,67 (s, 2H), 6,49 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,59-5,49 (m, 1H), 5,47-5,38 (m, 1H), 4,95
-------------	--	--

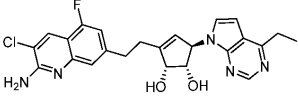
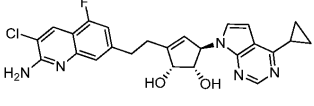
		(t, J = 7,2 Гц, 2H), 4,47 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 3,98 (q, J = 5,5 Гц, 1H), 3,04 (dd, J = 12,0, 4,5 Гц, 1H), 2,82-2,64 (m, 2H), 1,07 (d, J = 6,3 Гц, 3H); LCMS масса/заряд = 452,98 (M+1, 80%)
Соединения 35a и 35b  (1S,2R,5R)-3-(1-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)пропан-2-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол	3-Хлор-7-(2-((3aS,4R,6aR)-2,2-диметил-4-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,6a-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)пропил)-5-фторхинолин-2-амин	Диастереомерную смесь разделяли с помощью хиральной препаративной HPLC. Первый диастереомер (соединение 35a): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,63 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,27-7,12 (m, 2H), 6,96 (s, 3H), 6,64 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,64 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 5,46 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,01 (dd, J = 6,5, 3,4 Гц, 2H), 4,46 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 4,03 (q, J = 5,7 Гц, 1H), 3,02 (q, J = 9,1 Гц, 1H), 2,86-2,68 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,09 (d, J = 7,0 Гц, 3H); LCMS масса/заряд = 468,36 (M+, 80%). Второй диастереомер (соединение 35b): ¹H

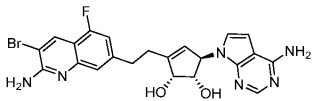
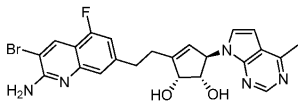
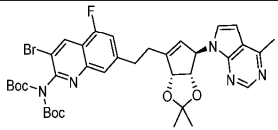
		ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,60 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,04-6,89 (m, 4H), 6,52 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,63 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 5,39 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 5,08-5,00 (m, 1H), 4,95 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 4,58 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 3,98 (dt, J = 6,8, 5,4 Гц, 1H), 3,03 (q, J = 10,1 Гц, 1H), 2,81 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,11 (d, J = 5,3 Гц, 3H); LCMS масса/заряд = 468,36 (M⁺, 80%).
Соединения 36a и 36b  □ (1S,2R,5R)-3-(1-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)пропан-2-ил)-2-метил-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол	3-Хлор-5-фтор-7-(2-((3aS,4R,6aR)-2,2,6a-триметил-4-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,6a-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)пропил)хинолин-2-амин	Диастереомерную смесь разделяли с помощью хиральной препаративной HPLC. Первый диастереомер (соединение 36a): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,63 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,22-7,12 (m, 2H), 7,03-6,90 (m, 3H), 6,66 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 5,64-5,54 (m, 2H), 5,05 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,66 (t, J = 6,5 Гц,

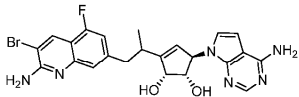
		1H), 2,96 (dd, J = 13,2, 7,1 Гц, 1H), 2,85-2,68 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,13 (d, J = 6,5 Гц, 3H); LCMS масса/заряд = 482,2 (M⁺, 40%). Второй диастереомер (соединение 36b): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,43 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,00 (dd, J = 11,1, 1,3 Гц, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,69 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,68-5,61 (m, 1H), 5,46 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 5,18 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,90 (t, J = 6,9 Гц, 1H), 3,23-3,16 (m, 1H), 2,73 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 0,99 (d, J = 6,6 Гц, 3H); LCMS масса/заряд = 482,2 (M⁺, 40%)
Соединение 37 	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-2,2,6а-триметил-3а,6а-дигидро-4Н-	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,17 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,34 (s, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,07-6,92 (m, 4H), 6,65-

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхиолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-метилциклопент-3-ен-1,2-диол	циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этил)-3-хлор-5-фторхиолин-2-амин	6,57 (m, 1H), 5,56-5,41 (m, 2H), 5,15-4,99 (m, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,83 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 2,99-2,86 (m, 2H), 2,46-2,31 (m, 2H), 1,27 (s, 3H); LCMS масса/заряд = 469,30 (M ⁺ , 40%)
Соединение 38  (1S,2R,5R)-3-(1-(2-амино-3-хлор-5-фторхиолин-7-ил)пропан-2-ил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-метилциклопент-3-ен-1,2-диол	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,6a-триметил-3a,6a-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)пропил)-3-хлор-5-фторхиолин-2-амин	Первый диастереомер: ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,18 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,01-6,90 (m, 5H), 6,70 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,47 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,55 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 5,47 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 5,06 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,63 (dd, J = 7,0, 5,8 Гц, 1H), 2,97 (dd, J = 12,9, 6,7 Гц, 1H), 2,82-2,68 (m, 2H), 1,24 (s, 3H), 1,11 (s, 3H); LCMS масса/заряд = 482,67 (M ⁺ , 80%)
Соединение 39 	3-Хлор-5-фтор-7-(2-((3aS,4R,6aR)-2,2,6a-триметил-4-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3a,6a-дигидро-4Н-	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,63 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,38 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,02 (dd, J =

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-2-метил-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол	циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этил)хинолин-2-амин	11,0, 1,5 Гц, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,67 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,64-5,57 (m, 1H), 5,50-5,45 (m, 1H), 5,07 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,89 (dd, J = 7,4, 6,1 Гц, 1H), 2,94 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,57-2,53 (m, 2H), 1,28 (s, 3H); LCMS масса/заряд = 468,36 (M ⁺ , 60%)
Соединение 40  (1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-этилциклопент-3-ен-1,2-диол	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-6a-этил-2,2-диметил-3a,6a-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)этил)-3-хлор-5-фторхинолин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,16 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,07-6,89 (m, 6H), 6,56 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,57-5,43 (m, 2H), 5,04 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,56 (s, 1H), 3,95 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 2,94 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 2,48-2,42 (m, 2H), 1,69 (dq, J = 14,4, 7,2 Гц, 1H), 1,56 (dq, J = 14,4, 7,2 Гц, 1H), 0,85 (t, J = 7,2 Гц, 3H); LCMS масса/заряд = 482,67 (M ⁺ , 80%)
Соединение 41	3-Хлор-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-этил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,22

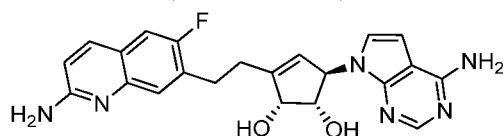
 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-этил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол	диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)этил)-5-фторхинолин-2-амин	(s, 1H), 7,11-6,91 (m, 4H), 6,56 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,46 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 5,02 (dd, J = 6,5, 4,3 Гц, 2H), 4,47 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 4,08-4,00 (m, 1H), 2,96 (q, J = 7,7 Гц, 4H), 2,57 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 1,31 (d, J = 7,6 Гц, 3H); LCMS масса/заряд = 468,08 (M⁺, 100%)
Соединение 42  (1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-циклопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол	3-Хлор-7-(2-((3аS,4R,6аR)-4-(4-циклопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)этил)-5-фторхинолин-2-амин	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,63 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,30 (d, J = 36,5 Гц, 3H), 7,18 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 5,62 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 5,47 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 4,47 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 4,06 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 3,07-2,88 (m, 2H), 2,62-2,54 (m, 3H), 1,27-1,14 (m, 4H); LCMS масса/заряд = 479,86 (M⁺, 100%)

Соединение 43  (1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-бром-5-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[д][1,3]диоксол-6-ил)этил)-3-бром-5-фторхинолин-2-амин	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,34 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,06-6,94 (m, 3H), 6,86 (s, 2H), 6,65 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,43 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,49 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 5,45 (t, J = 1,7 Гц, 1H), 4,96 (dd, J = 6,5, 2,1 Гц, 2H), 4,45 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 3,97 (q, J = 5,5 Гц, 1H), 3,04-2,86 (m, J = 7,4 Гц, 2H), 2,55 (d, J = 6,4 Гц, 2H); LCMS масса/заряд = 499,30, 501,24 (M⁺, M+2, 100%)
Соединение 44  (1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-бром-5-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол		¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,61 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,06 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,87 (s, 2H), 6,54 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,61 (t, J = 3,3 Гц, 1H), 5,46 (q, J = 1,6 Гц, 1H), 5,01 (dd, J = 6,5, 5,2 Гц, 2H), 4,47 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 4,08-3,99 (m, 1H),

		3,07-2,86 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,57 (t, J = 8,3 Гц, 2H); LCMS масса/заряд = 498,24, 500,24 (M ⁺ , M+2, 100%)
Соединения 45a и 45b  (1S,2R,5R)-3-(1-(2-амино-3-бром-5-фторхинолин-7-ил)пропан-2-ил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметил-3а,6а-дигидро-4Н-циклопента[d][1,3]диоксол-6-ил)пропил)-3-бром-5-фторхинолин-2-амин	Первый диастереомер (соединение 45a): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,34 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,11-6,68 (m, 5H), 6,52 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 6,41 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 5,51 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,00 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 4,89 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 4,56 (s, 1H), 3,91 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 3,01 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 2,88-2,71 (m, 2H), 1,10 (d, J = 7,1 Гц, 3H). LCMS масса/заряд = 514,19 (M+1, 100%) Второй диастереомер (соединение 45b): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,34 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,02-6,92 (m,

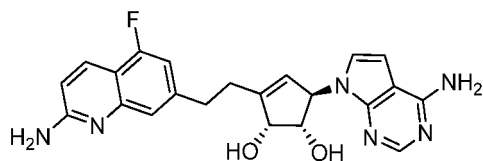
		3H), 6,86 (s, 2H), 6,78 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,50 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,52 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,97 (dd, J = 6,5, 3,6 Гц, 2H), 4,46 (t, J = 6,1 Гц, 1H), 3,98 (q, J = 5,6 Гц, 1H), 3,01 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 2,84-2,65 (m, 2H), 1,07 (d, J = 5,9 Гц, 3H). LCMS масса/заряд = 514,19 (M+1, 100%)
--	--	---

Пример 3. (1S,2R,5R)-3-(2-(2-Амино-6-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединение 46)



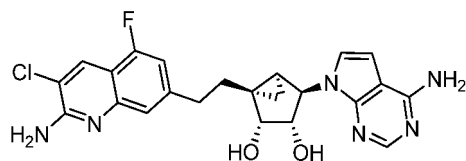
Смесь (1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-6-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола (311 мг, 0,684 ммоль) и гидроксида палладия (168 мг, 0,239 ммоль) в этаноле (40 мл) перемешивали при 25°C в течение 8 ч. в атмосфере водорода (60 фунтов/кв. дюйм). Полученную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением 0,32 г неочищенного соединения. Полученный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 10%) метанольным аммиаком в дихлорметане с получением указанного в заголовке соединения (7 мг, выход 2,4%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,03 (s, 1H), 7,85 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,40 (t, J=9,3 Гц, 2H), 6,91 (s, 2H), 6,75 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,65 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,43 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,36 (s, 2H), 5,51 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,97 (d, J=6,3 Гц, 2H), 4,46 (s, 1H), 3,97 (d, J=5,7 Гц, 1H), 3,05-2,88 (m, 2H), 2,48-2,26 (m, 2H). LCMS масса/заряд=420,98 (M⁺, 50%).

Пример 4. (1S,2R,5R)-3-(2-(2-Амино-5-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диол (соединение 47)



Смесь (1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола (30 мг, 0,066 ммоль), Pd-C (1,755 мг, 1,649 мкмоль) и формиата аммония (16,63 мг, 0,264 ммоль) в MeOH (2 мл) перемешивали при 78°C в течение 8 ч. Полученную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением 0,32 г неочищенного соединения. Полученный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 10%) метанольным аммиаком в дихлорметане с получением указанного в заголовке соединения (9 мг, 32,5%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,03 (s, 1H), 7,97 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,94-6,87 (m, 3H), 6,77 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,64-6,59 (m, 3H), 6,41 (d, J=3,5 Гц, 1H), 5,49 (d, J=3,9 Гц, 1H), 5,44 (t, J=1,7 Гц, 1H), 4,97 (d, J=5,5 Гц, 2H), 4,46 (s, 1H), 3,96 (q, J=5,3 Гц, 1H), 3,00-2,86 (m, 2H), 2,54 (d, J=10,1 Гц, 2H); LCMS масса/заряд=420,98 (M⁺, 90%).

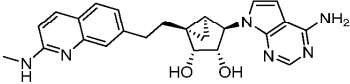
Пример 5. (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-Амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол (соединение 48)

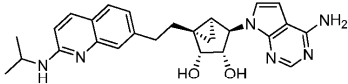


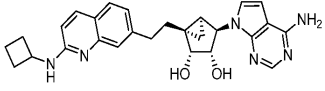
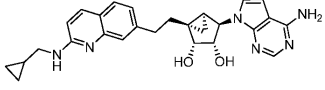
TFA (44,3 мл, 575 ммоль) добавляли к 7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)-3-хлор-5-фторхинолин-2-амину (4,5 г, 8,84 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. в атмосфере N₂. Растворитель удаляли in vacuo при 30°C. Полученный остаток растворяли с помощью этилацетата (100 мл) и повышали основность с помощью водн. нас. раствора NaHCO₃. Слои разделяли, органический слой промывали соевым раствором (50 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. Органический слой фильтровали и концентрировали in vacuo с получением 5,1 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 10%) метанолом в дихлорметане с получением указанного в заголовке соединения (2,8 г, 67,5%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,16 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,04 (d, J=3,6 Гц, 1H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,99-6,90 (m, 4H), 6,58 (d, J=3,5 Гц, 1H), 5,12 (d, J=3,8 Гц, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,52 (d, J=4,1 Гц, 2H), 3,72 (s, 1H), 2,96-2,80 (m, 2H), 2,14 (ddd, J=16,1, 11,3, 5,3 Гц, 1H), 1,84 (ddd, J=13,7, 11,2, 5,6 Гц, 1H), 1,24 (d, J=5,3 Гц, 2H), 0,57 (q, J=5,9 Гц, 1H); LCMS масса/заряд=469,23 (M+1, 50%)

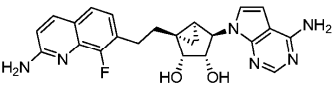
Примеры в табл. 15 синтезировали согласно следующему протоколу реакции, аналогичному применяемому для получения (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1-(2-(2-аминохинолин-7-ил)этил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диола, с применением соответствующих исходных материалов.

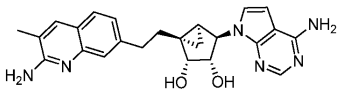
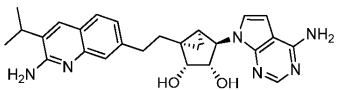
Таблица 15

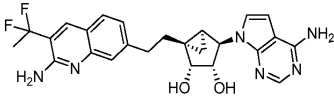
Структура и название по IUPAC	Применяемое промежуточное соединение	Данные ¹ H ЯМР и LCMS
 (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1-(2-(2-(метиламино)хинолин-7-ил)этил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол	7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b-	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,09 (s, 1H), 7,91 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,52(s, 1H), 7,16 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,12-7,03 (m, 2H), 6,77 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,61 (d, J

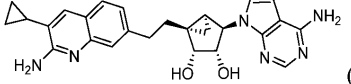
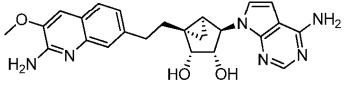
ил)этил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол.	ил)этил)-N-метилхинолин-2-амин	= 3,5 Гц, 1H), 5,12 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,53 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 3,74 (t, J = 5,0 Гц, 1H), 2,95 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 2,87-2,84 (m, 2H), 2,21-2,05 (m, 1H), 1,88 (ddd, J = 13,7, 11,5, 5,5 Гц, 1H), 1,32-1,19 (m, 2H), 0,61-0,58 (m, 1H); LCMS масса/заряд = 431,06 (M+1; 60%)
Соединение 50  (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1-(2-(2-(изопропиламино)хинолин-7-ил)этил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол	7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)-N-изопропилхинолин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,13 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,70-7,53 (m, 2H), 7,27 (d, J = 38,6 Гц, 3H), 7,10 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,83 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,14 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 4,91 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 4,54 (d, J = 3,2 Гц, 2H), 4,31-4,18 (m, 1H) 3,75 (s, 1H), 3,03-2,80 (m, 2H), 2,14 (ddd, J = 17,0, 11,9, 6,1 Гц, 1H), 1,94-1,79 (m, 1H), 1,27-1,23 (m, 8H), 0,64-0,54 (m, 1H); LCMS масса/заряд = 459,3 (M+1; 100%)

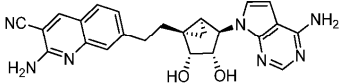
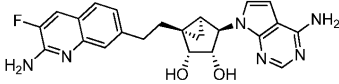
Соединение 51  (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-1-(2-(2-(циклобутиламино)хиолин-7-ил)этил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол	7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-д][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)-N-циклобутилхиолин-2-амин	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,13 (s, 1H), 7,96 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 6,65 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,13 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 4,91 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 4,57-4,45 (m, 3H), 3,75 (s, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,45-2,33 (m, 2H), 2,13 (ddd, J = 13,4, 11,3, 5,2 Гц, 1H), 2,06-1,81 (m, 2H), 1,74 (ddd, J = 15,3, 10,1, 7,1 Гц, 2H), 1,33-1,21 (m, 2H), 0,64-0,55 (m, 1H); LCMS масса/заряд = 471,3 (M+1; 100%)
Соединение 52  (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-1-(2-(2-((циклопропилметил)амино)хиолин-7-ил)этил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол	7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-д][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)-N-(циклопропилметил)хин	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10 (s, 1H), 7,89 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,18-7,04 (m, 4H), 6,81 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,61 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,12 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 4,91 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 4,53 (d, J

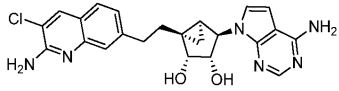
ил)этил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол	олин-2-амин	= 5,6 Гц, 2H), 3,74 (t, J = 4,8 Гц, 1H), 3,31-3,28 (m, 1H), 2,94-2,83 (m, 2H), 2,12 (ddd, J = 13,7, 11,5, 5,2 Гц, 1H), 1,88 (ddd, J = 13,7, 11,5, 5,4 Гц, 1H), 1,28-1,23 (m, 3H), 1,19-1,08 (m, 1H), 0,59 (q, J = 5,9 Гц, 1H), 0,53-0,45 (m, 2H), 0,33-0,22 (m, 2H); LCMS масса/заряд = 471,05 (M+1; 90%)
Соединение 53  (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1-(2-(2-амино-8-фторхинолин-7-ил)этил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол	7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)-8-фторхинолин-2-амин	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 9,0, 1,6 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,30-7,00 (m, 4H), 6,77 (d, J = 9,1 Гц, 3H), 6,62 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,15 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,53 (d, J = 3,0 Гц, 2H), 3,75 (s, 1H), 2,97 (td, J = 12,6, 5,1 Гц, 1H), 2,84 (td, J = 12,6, 5,3 Гц, 1H), 2,19-2,01 (m, 1H), 1,82 (td, J = 12,7, 5,2 Гц, 1H), 1,28 (d, J = 3,5 Гц, 2H), 0,63-0,54 (m, 1H); LCMS масса/заряд = 435,04

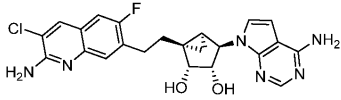
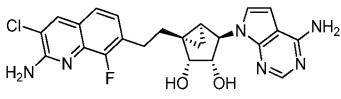
		(M+1; 40%)
Соединение 54  1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-метилхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бicyclo[3.1.0]гексан-2,3-диол	7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)-3-метилхинолин-2-амин	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,07 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,08 (dd, J = 8,2, 1,7 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,58 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,36 (s, 2H), 5,12 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 4,90 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 4,59-4,46 (m, 2H), 3,72 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 2,92-2,83 (m, 2H), 2,20 (d, J = 1,1 Гц, 3H), 2,10 (ddd, J = 12,7, 11,0, 5,2 Гц, 1H), 1,88 (ddd, J = 13,8, 11,5, 5,5 Гц, 1H), 1,23 (d, J = 3,5 Гц, 2H), 0,58 (q, J = 5,5 Гц, 1H); LCMS масса/заряд = 431,08 (M+1; 100%).
Соединение 55  1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-изопропилхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бicyclo[3.1.0]гексан-2,3-диол	7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)-3-метилхинолин-2-амин	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,09 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 7,74 (d, J = 8,2 Гц, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,07 (dd, J = 9,1, 3,6 Гц, 3H), 6,61 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,16 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 4,90

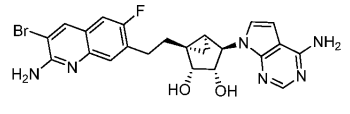
ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол	изопропилхинолин-2-амин	(d, J = 1,2 Гц, 1H), 4,53 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 3,74 (t, J = 5,1 Гц, 1H), 3,10 (p, J = 6,7 Гц, 1H), 3,01-2,83 (m, 2H), 2,14 (ddd, J = 15,8, 12,1, 6,4 Гц, 1H), 1,85 (ddd, J = 13,6, 11,1, 5,9 Гц, 1H), 1,26 (d, J = 6,6 Гц, 8H), 0,56 (q, J = 6,0 Гц, 1H); LCMS масса/заряд = 459,3 (M ⁺ ; 40%).
Соединение 56  (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-(1,1-дифторэтил)хинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол	7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)-3-(1,1-дифторэтил)хинолин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,15 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,10-7,00 (m, 3H), 6,61 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,25 (s, 2H), 5,11 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,53 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 3,74 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 2,83-2,91 (m, 2H), 2,18-1,98 (m, 4H), 1,88 (td, J = 12,4, 5,5 Гц, 1H), 1,28-1,25 (m, 2H), 0,58 (q, J = 5,9 Гц, 1H); LCMS масса/заряд = 481,2 (M+1; 90%)
Соединение 57	7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,09 (s,

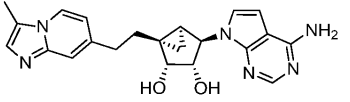
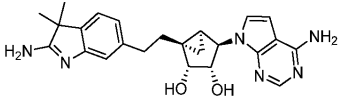
 (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-циклопропилхиолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол	(4-Амино-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2- d][1,3]диоксол-3b(3аН)-ил)этил)-3-циклопропилхиолин-2-амин	¹H), 7,91 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,67 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,27 (dd, J = 8,2, 1,5 Гц, 1H), 7,11 (s, 2H), 7,06 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,61 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,17 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 4,90 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 4,53 (d, J = 4,3 Гц, 2H), 3,73 (s, 1H), 2,95-2,87 (m, 2H), 2,12 (ddd, J = 13,8, 11,0, 5,4 Гц, 1H), 1,90-1,74 (m, 2H), 1,23 (d, J = 3,4 Гц, 2H), 1,08-0,96 (m, 2H), 0,78-0,68 (m, 2H), 0,55 (q, J = 5,8 Гц, 1H); LCMS масса/заряд = 457,13 (M⁺; 50%).
Соединение 58  (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-метоксифинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол	7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2- d][1,3]диоксол-3b(3аН)-ил)этил)-3-метоксифинолин-2-амин	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,08 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,40-7,31 (m, 2H), 7,15-7,05 (m, 3H), 7,04 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,67 (d, J = 18,5 Гц, 2H), 6,60 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,12 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 4,90 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 4,52 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,79-3,66 (m, 1H), 2,90-2,80 (m,

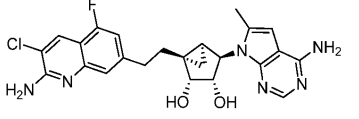
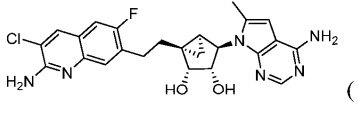
		2H), 2,09 (ddd, J = 13,7, 11,2, 5,4 Гц, 1H), 1,88 (ddd, J = 13,8, 11,5, 5,7 Гц, 1H), 1,24 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 0,58 (q, J = 5,8 Гц, 1H). LCMS масса/заряд = 447,01 (M+1; 90%).
Соединение 59  2-амино-7-(2-((1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-д][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)хинолин-3-карбонитрил.	2-Амино-7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-д][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)хинолин-3-карбонитрил.	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,62 (s, 1H), 8,06 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,22 (dd, J = 8,3, 1,6 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,89 (s, 2H), 6,58 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,11 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,57-4,48 (m, 2H), 3,73 (t, J = 5,3 Гц, 1H), 3,0-2,81 (m, 2H), 2,21-2,04 (m, 1H), 1,93-1,81 (m, 1H), 1,26-1,23 (m, 2H), 0,57 (q, J = 5,9 Гц, 1H); LCMS масса/заряд = 442,23 (M+1; 80%).
Соединение 60  1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-	7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-2,2-	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,15 (s, 1H), 7,78 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,49 (s,

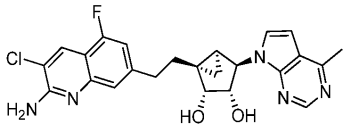
фторхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол	диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)-3-фторхинолин-2-амин	2H), 7,37 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,15 (dd, J = 8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,77 (s, 2H), 6,67 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,14 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 4,90 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 4,54 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 3,74 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 2,92-2,82 (m, 2H), 2,10 (ddd, J = 13,8, 11,2, 5,4 Гц, 1H), 1,87 (ddd, J = 13,8, 11,6, 5,6 Гц, 1H), 1,27-1,23 (m, 2H), 0,63-0,55 (m, 1H). LCMS масса/заряд = 435,3 (M ⁺ ; 80%).
Соединение 61  (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол	7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)-3-хлорхинолин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,15 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,15 (dd, J = 8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,08-6,89 (m, 3H), 6,66 (s, 2H), 6,58 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,11 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,55-4,50 (m, 2H), 3,73 (t, J = 5,3 Гц, 1H), 2,96-2,80 (m, 2H), 2,11 (ddd, J = 13,7, 11,3, 5,3 Гц, 1H), 1,87 (ddd, J = 13,9, 11,6, 5,6 Гц, 1H), 1,26-1,23

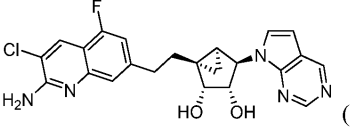
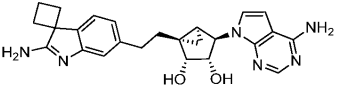
		(m, 2H), 0,58 (q, J = 5,9 Гц, 1H); LCMS масса/заряд = 451,3 (M+1; 80%).
Соединение 62  1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-хлор-6-фторхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол	7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)-3-хлор-6-фторхинолин-2-амин	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,15 (d, J = 6,2 Гц, 2H), 7,56-7,35 (m, 4H), 7,13 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,68 (d, J = 3,1 Гц, 3H), 5,16 (s, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,53 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 3,75 (s, 1H), 2,98 (t, J = 12,0 Гц, 1H), 2,91-2,78 (m, 1H), 2,13 (q, J = 8,2, 4,7 Гц, 1H), 1,89-1,76 (m, 1H), 1,25 (d, J = 11,4 Гц, 2H), 0,59 (q, J = 6,0 Гц, 1H); LCMS масса/заряд = 451,3 (M+1; 80%)
Соединение 63  1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-хлор-8-фторхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол	7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)-3-хлор-	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,23 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,17 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,01-6,92 (m, 4H), 6,58 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,16 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 4,90 (s,

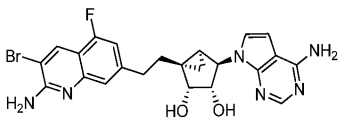
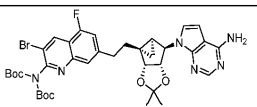
	8-фторхинолин-2-амин	¹ H), 4,59-4,44 (m, 2H), 3,73 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 3,09-2,92 (m, 1H), 2,92-2,77 (m, 1H), 2,13 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 1,87-1,74 (m, 1H), 1,27 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 0,58 (d, J = 5,6 Гц, 1H); LCMS масса/заряд = 468,68 (M ⁺ ; 80%)
Соединение 64  1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-бром-6-фторхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол	7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)-3-бром-6-фторхинолин-2-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,35 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,96 (d, J = 30,9 Гц, 2H), 7,45 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,80 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,91 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,40 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 3,78 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 3,04-2,80 (m, 2H), 2,15 (s, 1H), 1,82 (s, 1H), 1,30-1,27 (m, 2H), 0,60-0,55 (m, 1H); LCMS масса/заряд = 514,19 (M+1; 80%)
Соединение 65	7-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-2,2-Диметил-3b-(2-(3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,16 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,28

 (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7-ил)-1-(2-(3-метилимидазо[1,2-<i>a</i>]пиридин-7-ил)этил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол	ил)этил)гексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-<i>d</i>]пиримидин-4-амин	(<i>s</i>, 1H), 7,08-6,85 (<i>m</i>, 4H), 6,58 (<i>d</i>, <i>J</i> = 3,4 Гц, 1H), 5,12 (<i>d</i>, <i>J</i> = 4,5 Гц, 1H), 4,90 (<i>s</i>, 1H), 4,52 (<i>s</i>, 2H), 3,72 (<i>s</i>, 1H), 3,29 (<i>s</i>, 1H), 2,95-2,75 (<i>m</i>, 2H), 2,61-2,53 (<i>m</i>, 1H), 2,44 (<i>s</i>, 3H), 2,21-2,03 (<i>m</i>, 1H), 1,97-1,74 (<i>m</i>, 1H), 0,61-0,47 (<i>m</i>, 1H); LCMS масса/заряд = 405,16 (<i>M</i>+1; 100%)
Соединение 66  (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3,3-диметил-3Н-индол-6-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол	7-((3<i>a</i>R,3<i>b</i>R,4<i>a</i>S,5<i>R</i>,5<i>a</i>S)-3<i>b</i>-(2-(2-Амино-3,3-диметил-3Н-индол-6-ил)этил)-2,2-диметилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил)-7Н-пирроло[2,3-<i>d</i>]пиримидин-4-амин	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,06 (<i>s</i>, 1H), 7,09 (<i>d</i>, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 7,01 (<i>d</i>, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 6,98 (<i>s</i>, 2H), 6,87 (<i>d</i>, <i>J</i> = 1,4 Гц, 1H), 6,79-6,74 (<i>m</i>, 1H), 6,58 (<i>d</i>, <i>J</i> = 3,5 Гц, 1H), 5,11 (<i>s</i>, 1H), 4,90 (<i>d</i>, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1H), 4,49 (<i>s</i>, 2H), 3,71 (<i>s</i>, 1H), 2,82-2,59 (<i>m</i>, 2H), 2,09-1,96 (<i>m</i>, 1H), 1,81 (<i>td</i>, <i>J</i> = 12,7, 5,3 Гц, 1H), 1,30 (<i>s</i>, 6H), 1,26-1,19 (<i>m</i>, 2H), 0,63-0,51 (<i>m</i>, 1H); LCMS масса/заряд = 433,40 (<i>M</i>+1; 80%)
Соединение 67	7-(2-((3<i>a</i>R,3<i>b</i>R,4<i>a</i>S,5<i>R</i>,5<i>a</i>S)-5-	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,15 (<i>s</i>,

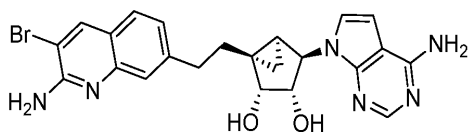
 (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-6-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол	(4-Амино-6-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)-3-хлор-5-фторхинолин-2-амин	¹H), 8,03 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,06-6,87 (m, 5H), 6,36-6,29 (m, 1H), 4,93 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,74 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 4,51 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 4,41 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 4,28 (s, 1H), 2,95 (td, J = 12,6, 11,3, 4,9 Гц, 1H), 2,82 (td, J = 12,8, 12,1, 5,7 Гц, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,14-1,98 (m, 1H), 1,79 (ddd, J = 13,6, 11,3, 5,8 Гц, 1H), 0,99-0,79 (m, 2H), 0,58 (dd, J = 8,4, 4,7 Гц, 1H); LCMS масса/заряд = 485,05 (M+2; 40%)
Соединение 68  (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-хлор-6-фторхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-6-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол	7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-6-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)-3-хлор-6-фторхинолин-2-амин	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,15 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 6,94 (s, 2H), 6,67 (s, 2H), 6,32 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 4,98-4,91 (m, 1H), 4,76 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 4,53 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 4,42 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,08-2,94 (m, 1H), 2,84 (td, J = 13,3, 12,7, 5,3 Гц, 1H), 2,43-2,37 (m, 3H), 2,04 (dq, J = 19,8, 7,7, 6,3 Гц, 1H),

		1,86-1,72 (m, 1H), 1,32-1,26 (m, 2H), 0,59 (dd, J = 8,3, 4,7 Гц, 1H); LCMS масса/заряд = 482,30 (M; 80%)
Соединение 69  1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-4-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диола	3-Хлор-7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-2,2-диметил-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)-5-фторхинолин-2-амин	Смесь двух соединений разделяли с помощью HPLC с обращенной фазой с получением соединения X и соединения Y, как показано ниже. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,43 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,00 (dd, J = 11,1, 1,4 Гц, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,70 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,99 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 4,56 (d, J = 6,5 Гц, 2H), 3,80 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 2,97-2,80 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,22-2,09 (m, 1H), 1,91-1,81 (m, 1H), 1,31-1,25 (m, 2H), 0,60 (q, J = 5,8 Гц, 1H); LCMS масса/заряд = 468,2 (M+1; 80%).
Соединение 70	3-Хлор-7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,02 (s,

 (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)этил)-4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол	2,2-диметил-5-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)-5-фторхинолин-2-амин	¹H), 8,81 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,51 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,03-6,98 (m, 1H), 6,92 (bs, 2H), 6,67 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,02 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 4,56 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 3,81 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 2,87 (ddd, J = 19,0, 14,0, 8,5 Гц, 2H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,88 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 1,32-1,26 (m, 2H), 0,64-0,58 (m, 1H); LCMS масса/заряд = 454,11 (M+1; 40%)
Соединение 71  (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1-(2-(2'-аминоспиро[циклобутан-1,3'-индол]-6'-ил)этил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол	6'-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)этил)спиро[циклобутан-1,3'-индол]-2'-амин	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,07 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,22-7,07 (m, 4H), 7,07-6,96 (m, 3H) 6,59 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,14 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,51 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 3,74 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 2,79 (dd, J = 24,0, 14,1 Гц, 3H), 2,35 (d, J = 12,3 Гц, 2H), 2,20 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 2,04 (d, J = 17,8 Гц, 1H), 1,87-1,74 (m, 1H), 1,26-1,18 (m, 5H), 0,60-0,50 (m, 1H);

		LCMS масса/заряд = 445,03 (M+1; 90%)
Соединение 72  (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-бром-5-фторхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол		¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,33 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,17-6,96 (m, 3H), 6,84 (s, 2H), 6,60 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,11 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 4,90 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 4,52 (d, J = 2,7 Гц, 2H), 3,72 (s, 1H), 3,00-2,74 (m, 2H), 2,14 (s, 1H), 1,90-1,76 (m, 1H), 1,42-1,28 (m, 1H), 0,91-0,75 (m, 1H), 0,57 (q, J = 5,9 Гц, 1H); LCMS масса/заряд = 514,19, 516,19 (M⁺, M+2, 100%)

Пример 6. (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-Амино-3-бромхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол (соединение-73)

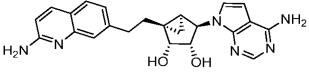
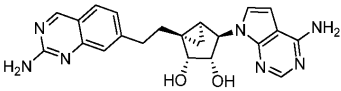


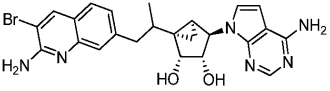
7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b-ил)этил)-3-бром-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин (2,6 г, 3,97 ммоль) в TFA (55,0 мл, 714 ммоль) перемешивали при 50°C в течение 1 ч в атмосфере N₂. Полученную смесь концентрировали *in vacuo* и полученный остаток растворяли в MeOH (50 мл).

Добавляли K₂CO₃ (0,982 г, 7,10 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2,7 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 9%) метанолом в дихлорметане с получением указанного в заголовке соединения (1,35 г, 77%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,34 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,58 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,36 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,15 (dd, J=8,2, 1,7 Гц, 1H), 7,09 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,64 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,60 (s, 2H), 5,13 (d, J=4,6 Гц, 1H), 4,97-4,83 (m, 1H), 4,53 (d, J=3,9 Гц, 2H), 3,74 (s, 1H), 2,94-2,81 (m, 2H), 2,11 (dt, J=11,2, 6,5 Гц, 1H), 1,87 (ddd, J=13,9, 11,5, 5,6 Гц, 1H), 1,33-1,12 (m, 2H); 0,60-0,57 (m, 1H). LCMS масса/заряд=494,99, 496,99 (M⁺, M+2; 100%).

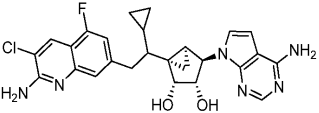
Примеры в табл. 16 синтезировали согласно следующему протоколу реакции, аналогичному применяемому для получения (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-бромхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диола, с применением соответствующих исходных материалов.

Таблица 16

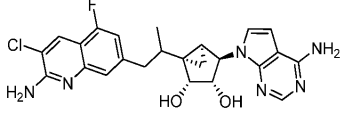
Структура и название по IUPAC	Применяемые промежуточные соединения	Данные ¹ H ЯМР и LCMS
Соединение 74  (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1-(2-(2-аминохинолин-7-ил)этил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол	7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилгексагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b-ил)этил)хинолин-2-амин	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,07 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,97 (s, 2H), 6,68 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,58 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,34 (s, 2H),
		5,11 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 4,91 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 4,55-4,49 (m, 2H), 3,73 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 2,91-2,78 (m, 2H), 2,10 (ddd, J = 13,6, 11,3, 5,3 Гц, 1H), 1,92-1,85 (m, 1H), 1,28-1,24 (m, 2H), 0,59 (td, J = 6,6, 3,2 Гц, 1H); LCMS масса/заряд = 418,17 (M+2; 40%)
Соединение 75  (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-1-(2-(2-аминохиназолин-7-ил)этил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол	N-(7-(2-((1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,3-дигидроксибицикло[3.1.0]гексан-1-ил)этил)хиназолин-2-ил)-2,2,2-трифторацетамид	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,04 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,15 (dd, J = 11,1, 5,8 Гц, 2H), 6,83 (s, 2H), 6,69 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,75 (s, 1H), 2,99-2,79 (m, 2H), 2,11 (d, J = 15,9 Гц, 1H), 1,87 (q, J = 10,9, 8,1 Гц, 1H), 1,29-1,23 (m, 2H), 0,61-0,56 (m, 1H); LCMS масса/заряд = 418,10 (M+1; 80%)

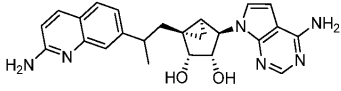
Соединения 76a и 76b  (1S,2R,3S,4R,5S)-1-((S)-1-(2-амино-3-бромхиолин-7-ил)пропан-2-ил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол	7-(2-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)пропил)-3-бром-N-(4-метоксибензил)хиолин-2-амин	Диастереомерную смесь разделяли с помощью хиральной препаративной HPLC. <i>Длина волны:</i> 225 нм, <i>инструментальный метод анализа:</i> HEX-0,1%DEA_IPA-DCM_A_C_40_60_1,2 МЛ_10 МИН. <i>Скорость потока:</i> 1,2 мл/мин., <i>колошка:</i> CHIRALPAK IA CRL-025, <i>температура колонки:</i> 25°C, подвижная фаза А: HEX_0,1% DEA, подвижная фаза С: IPA-DCM_1-1, подвижная фаза В: NA, подвижная фаза D: NA. Первый диастереомер (соединение 76a): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,33 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,01-6,87 (m, 3H), 6,64-6,47 (m, 3H), 5,13 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 4,80 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 4,61 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 4,47 (d, J =
---	--	---

		7,2 Гц, 1H), 3,96-3,85 (m, 1H), 3,22 (dd, $J = 13,2$, 3,9 Гц, 1H), 2,94-2,88 (m, 1H), 1,97-1,83 (m, 1H), 1,31-1,21 (m, 2H), 0,79 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 0,67-0,59 (m, 1H); LCMS масса/заряд = 510,94 ($M+2$; 40%). Второй диастереомер (соединение 76b): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,32 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,11 (dd, $J = 8,2$, 1,6 Гц, 1H), 7,07 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,58 (d, $J = 3,5$ Гц, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,15 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 4,80 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 4,64 (t, $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,43 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 3,97-3,88 (m, 1H), 3,07-2,97 (m, 1H), 2,97-2,88 (m, 1H), 1,70-1,55 (m, 1H), 1,31-1,21 (m, 2H), 0,98 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 0,61-0,52 (m, 1H); LCMS масса/заряд = 510,94 ($M+2$; 40%).
--	--	--

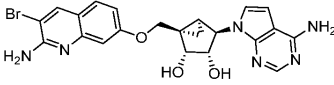
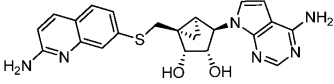
Соединения 77a и 77b  (1S,2R,3S,4R,5S)-1-((S)-2-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)-1-циклопропилэтил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол	7-(2-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)-2-циклопропилэтил)-3-хлор-5-фтор-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	Диастереомерную смесь разделяли с помощью хиральной препаративной HPLC. <i>Длина волны:</i> 225 нм, <i>инструментальный метод анализа:</i> MeOH_0,1% DEA_100_1,0 МЛ_12 М ИН. <i>Скорость потока:</i> 1,00 мл/мин. <i>Колонка:</i> CHIRALPAK IE CRL-042, <i>температура колонки:</i> 30°C, подвижная фаза А: МЕОН_0,1% DEA, подвижная фаза В: NA. Первый диастереомер (соединение 77a): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,39 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,05 (dd, J = 11,3, 1,3 Гц, 1H), 6,93 (dd, J = 11,6, 8,0 Гц, 4H), 6,52 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,28-5,08 (m, 1H), 4,82 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,61 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 3,86 (s, 1H), 2,90 (dd, J = 13,3, 8,5 Гц, 1H), 2,77 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 2,68 (q, J
--	--	---

		= 1,8 Гц, 1H), 1,37 (dd, J = 8,8, 4,0 Гц, 1H), 1,27-1,01 (m, 3H), 0,66 (dd, J = 8,6, 4,9 Гц, 1H), 0,46 (s, 1H), 0,26-0,17 (m, 1H), 0,16-0,01 (m, 1H), LCMS масса/заряд = 509,4 (M+1; 50%). Второй диастереомер (соединение 77b): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,15 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,31-7,17 (m, 2H), 7,08-6,81 (m, 5H), 6,59 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,82 (dd, J = 9,3, 4,6 Гц, 2H), 4,54 (s, 1H), 3,92 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 3,16 (q, J = 6,5 Гц, 1H), 2,99-2,89 (m, 1H), 1,22-1,06 (m, 4H), 0,57 (q, J = 8,5, 7,9 Гц, 1H), 0,50-0,34 (m, 1H), 0,26 (ddd, J = 13,1, 8,4, 4,7 Гц, 2H), 0,06 (dd, J = 9,4, 4,7 Гц, 1H); LCMS масса/заряд = 509,4 (M+1; 50%)
Соединения 78a и 78b	N-(7-(2-((1S,2R,3S,4R,5S)-4-(4-Амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,3-	Первый диастереомер (соединение 78a): ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,15 (s, 2H), 8,06

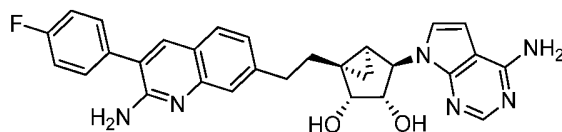
 (1S,2R,3S,4R,5S)-1-(1-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)пропан-2-ил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диола	дигидроксибицикло[3.1.0]гексан-1-ил)пропил)-3-хлор-5-фторхинолин-2-ил)-2,2,2-трифторацетамид	(s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,07 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,04-6,90 (m, 4H), 6,58 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,16 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 4,79 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 4,63 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 4,45 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 3,93 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 2,99 (dd, J = 13,3, 4,9 Гц, 1H), 2,61 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 1,63 (s, 1H), 1,17 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 0,99 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 0,57 (d, J = 4,3 Гц, 1H); LCMS масса/заряд = 485,03 (M+2; 40%). Второй диастереомер (соединение 78b): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,16 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,10 (s, 2H), 6,98 (dd, J = 10,0, 2,2 Гц, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,56 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,13 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 4,80 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 4,61 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 4,48 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,21 (dd, J = 13,3, 4,1 Гц, 1H), 2,68 (p, J = 1,9 Гц, 1H), 2,36-2,32 (m, 1H), 1,17 (t, J = 4,3 Гц, 2H), 0,79
--	---	---

		(d, J = 6,8 Гц, 3H), 0,63 (dd, J = 8,6, 4,7 Гц, 1H); LCMS масса/заряд = 483,02 (M ⁺ ; 90%)
Соединения 79a и 79b  (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)-1-(2-(2-аминохинолин-7-ил)пропил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол	7-(1-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7H-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)пропан-2-ил)-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	Диастереомерную смесь разделяли с помощью хиральной препаративной HPLC. Длина волны: 225 нм, инструментальный метод анализа: MeOH_0,1% DEA_A_1,0 МЛ_10 МИН. Скорость потока: 1,00 мл/мин., колонка: CHIRALPAK IB CRL-043, температура колонки: 30°C, подвижная фаза A: MeOH_0,1% DEA, подвижная фаза B: NA. Первый диастереомер (соединение 79a): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,13-8,03 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,53-7,43 (m, 3H), 7,31 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,93 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,84 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 6,56 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,15 (d, J =

		4,7 Гц, 1H), 4,76 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 4,49-4,32 (m, 2H), 3,70 (t, J = 5,5 Гц, 1H), 3,30-3,18 (m, 1H), 2,25 (dd, J = 14,1, 4,8 Гц, 1H), 1,82 (dd, J = 14,2, 9,1 Гц, 1H), 1,31-1,22 (m, 4H), 1,02-0,91 (m, 1H), 0,64 (dd, J = 8,5, 4,7 Гц, 1H); LCMS масса/заряд = 430,92 (M+1; 90%). Второй диастереомер (соединение 79a): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,02 (d, J = 13,7 Гц, 2H), 7,64 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,21 (dd, J = 8,2, 1,6 Гц, 3H), 6,98 (s, 2H), 6,81 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,69 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,42 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,16 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 4,83 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 4,47 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 3,68 (s, 1H), 2,37-2,27 (m, 1H), 1,68-1,57 (m, 1H), 1,39-1,26 (m, 5H), 1,04 (dd, J = 8,6, 3,8 Гц, 1H), 0,69-0,60 (m, 1H); LCMS масса/заряд =
--	--	--

		430,98 (M+1; 90%)
Соединение 80  (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(((2-амино-3-бромхинолин-7-ил)окси)метил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол	N-(7-(((1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)-2,3-дигидроксибицикло[3.1.0]гексан-1-ил)метокси)-3-бромхинолин-2-ил)-2,2,2-трифторацетамид	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,39 (bs, 2H), 8,45-8,36 (m, 3H), 7,83-7,62 (m, 2H), 7,03-7,14 (m, 3H), 6,99 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,28 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,71-4,57 (m, 2H), 3,93 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 3,72 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 1,62 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 1,53 (t, J = 4,4 Гц, 1H), 0,90-0,82 (m, 1H); LCMS масса/заряд = 499,2 (M+2; 40%)
Соединение 81  (1S,2R,3S,4R,5S)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)-1-(((2-аминохинолин-7-ил)тио)метил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол	7-(((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидроциклопропа[3,4]циклопента[1,2-d][1,3]диоксол-3b(3aH)-ил)метил)тио)-N-(4-метоксибензил)хинолин-2-амин	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,05 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,13 (dd, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,67 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,52 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,44 (s, 2H), 5,21-5,11 (m, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,68 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,71-3,60 (m, 2H), 3,38 (d, J = 13,5 Гц, 1H), 1,43-1,38
		(m, 2H), 0,84-0,77 (m, 1H); LCMS масса/заряд = 435,10 (M+2; 90%)

Пример 7. (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-Амино-3-(4-фторфенил)хинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол (соединение 82)

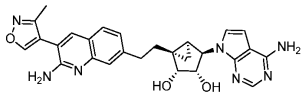


Смесь (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-бромхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диола (100 мг, 0,202 ммоль), K_2CO_3 (84 мг, 0,606 ммоль), (4-фторфенил)бороновой кислоты (42,4 мг, 0,303 ммоль) в диоксане (10 мл) дегазировали в закрытой пробирке с помощью азота при 25°C в течение 10 мин. Аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (16,49 мг, 0,020 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Полученную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением 0,15 г неочищенного соединения. Данный остаток очищали с помощью прибора Combiflash (R_f 200, Teledyne/Isco) на колонке Redisep® R_f с градиентным элюированием (от 0 до 8%) метанолом в дихлорметане с получением указанного в заголовке соединения (0,025 г, 93,81%) в виде грязно-белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) 8,07 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68-7,50 (m, 3H), 7,43-7,24 (m, 3H), 7,13 (dd, $J=8,2, 1,7$ Гц, 1H), 7,05 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,59 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 5,96 (s, 2H), 5,11 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,97-4,81 (m, 1H), 4,58-4,39 (m, 2H), 3,74 (t, $J=5,5$ Гц, 1H), 3,04-2,72 (m, 2H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,90 (td, $J=12,5, 5,6$ Гц, 1H), 1,34-1,16 (m, 2H), 0,64-0,54 (m, 1H); LCMS масса/заряд=511,09 ($M+1$; 90%).

Примеры в табл. 17 синтезировали согласно следующему протоколу реакции, аналогичному применяемому для получения (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-бромхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диола, с применением соответствующих исходных материалов.

Таблица 17

Структура и название по IUPAC	Применяемое промежуточное соединение	Данные 1H ЯМР и LCMS
Соединение 83 (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-(пиридин-3-ил)хинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол	(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-Амино-3-бромхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол	1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,07 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68-7,50 (m, 3H), 7,43-7,24 (m, 3H), 7,13 (dd, $J = 8,2, 1,7$ Гц, 1H), 7,05 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,59 (d, $J = 3,5$ Гц, 1H), 5,96 (s, 2H), 5,11 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 4,97-4,81 (m, 1H), 4,58-4,39 (m, 2H), 3,74 (t, $J = 5,5$ Гц, 1H), 3,04-2,72 (m, 2H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,90 (td, $J = 12,5, 5,6$ Гц, 1H), 1,34-1,16 (m, 2H), 0,64-0,54 (m, 1H); LCMS масса/заряд = 494,2 ($M+1$; 30%)

Соединение 84  (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-(3-метил-изоксазол-4-ил)хинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол	(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-Амино-3-бромхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диол	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,01 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,13 (dd, J = 8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,58 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,15 (s, 2H), 5,12 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 4,59-4,47 (m, 2H), 3,74 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 3,00-2,77 (m, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,89 (ddd, J = 13,9, 11,4, 5,7 Гц, 1H), 1,30-1,25 (m, 2H), 0,90-0,80 (m, 1H), 0,59 (q, J = 5,8 Гц, 1H); 498,07 (M+1;100%)
--	---	--

Биологические примеры.

Протокол проведения биохимического анализа 1.

Ингибирующий эффект соединений в отношении PRMT5 оценивали с применением технологии HTRF-обнаружения в биохимическом анализе. В качестве субстрата применяли биотинилированный H4R3 (остатки 1-21). Соединения предварительно инкубировали с 15-25 нг PRMT5:MEP50 на лунку 384-луночного планшета в течение 30 мин. при комнатной температуре в буфере для анализа, содержащем 20 mM бицина, pH 7,6, 25 mM NaCl, 2 mM DTT, 0,01% альбумин цыплят и 0,01% Tween-20. Реакцию инициировали путем добавления 1 мкМ SAM и 50 нМ биотинилированного H4R3. Общий объем для анализа составлял 15 мкл. Реакцию продолжали в течение 120 мин при комнатной температуре. Затем раствор для обнаружения, содержащий стрептавидин, меченный криптоном Eu, антитело к IgG-XL-665 кролика, поликлональное антитело к симметрично диметилированному гистону H4R3 (H4R3me2s), все из которых получены в буфере для HTRF-обнаружения, добавляли и дополнительно инкубировали в течение 30 мин. при комнатной температуре. HTRF-сигнал записывали на считывающем устройстве для микропланшетов PHERAStar. Соотношение сигнала, полученного при 665 нм и 620 нм, применяли для вычисления процента ингибирования соединения следующим образом:

% ингибирования = $100 - ((\text{соотношение для тестируемого соединения} - \text{соотношение для отрицательного контроля}) / (\text{соотношение для положительного контроля} - \text{соотношение для отрицательного контроля})) \times 100$, где

положительный контроль = PRMT5 + SAM + H4R3,

отрицательный контроль = PRMT5 + H4R3.

Протокол проведения биохимического анализа 2.

Ингибирующий эффект соединений в отношении PRMT5 оценивали с применением технологии HTRF-обнаружения в биохимическом анализе. В качестве субстрата применяли биотинилированный H4R3 (остатки 1-21). Соединения предварительно инкубировали с 2,5 нг PRMT5:MEP50 на лунку 384-луночного планшета в течение 30 мин. при комнатной температуре в буфере для анализа, содержащем 20 mM бицина, pH 7,6, 25 mM NaCl, 2 mM DTT, 0,01% альбумин цыплят и 0,01% Tween-20. Реакцию инициировали путем добавления 1 мкМ SAM и 50 нМ биотинилированного H4R3. Общий объем для анализа составлял 15 мкл. Реакцию продолжали в течение 4 ч при комнатной температуре. Затем раствор для обнаружения, содержащий стрептавидин, меченный криптоном Eu, антитело к IgG-XL-665 кролика, поликлональное антитело к симметрично диметилированному гистону H4R3 (H4R3me2s), все из которых получены в буфере для HTRF-обнаружения, добавляли и дополнительно инкубировали в течение 30 мин. при комнатной температуре. HTRF-сигнал записывали на считывающем устройстве для микропланшетов PHERAStar. Соотношение сигнала, полученного при 665 нм и 620 нм, применяли для вычисления процента ингибирования соединения следующим образом:

% ингибирования = $100 - ((\text{соотношение для тестируемого соединения} - \text{соотношение для отрицательного контроля}) / (\text{соотношение для положительного контроля} - \text{соотношение для отрицательного контроля})) \times 100$, где

положительный контроль = PRMT5 + SAM + H4R3,

отрицательный контроль = PRMT5 + H4R3.

Диапазон активности	Номера соединений
IC ₅₀ от 300 пМ до 950 пМ	43, 26, 35b, 47, 21, 38, 34b, 34a, 7a, 13, 37, 18, 33b, 33a, 76a, 23, 25, 24, 48, 1, 61, 73, 44, 2, 15, 36a, 45a, 45b, 35a

Анализ ингибирования SDMA.

Протокол.

Клетки Z-138 (ATCC, CRL-3001™) высевали при плотности 1 миллион клеток/лунку в прозрачные плоскодонные 48-луночные планшеты для культивирования тканей. Клетки обрабатывали тестируемыми соединениями в различных концентрациях в течение 48 ч. Клеточный лизат получали с применением лизисного буфера 1X CST (Cell Signaling Technology, США) и с помощью 500 нг/лука/50 мкл лизата в карбонатном буфере с pH 9,6 покрывали 96-луночный планшет Maxisorb и инкубировали в течение ночи при 4°C. Планшет промывали дважды в 1×PBS, содержащем 0,05% Tween 20, и блокировали в 1% BSA в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Кроме того, планшет инкубировали сначала с первичным антителом (антителом к SDMA; CST № 13222s) при температуре окружающей среды в течение 2 ч, а затем с вторичным антителом, конъюгированным с HRP, при температуре окружающей среды в течение 1 ч с 2 перерывами между стадиями промывки.

Для обнаружения на основе люминесценции добавляли субстраты HRP (субстрат А+субстрат В в соотношении 1:1) с последующим считыванием люминесценции через 30 мин. в устройстве для считывания Synergy 2 (Biotek, США).

Для обнаружения на основе поглощения добавляли субстрат ТМВ с последующим добавлением раствора STOP (2 н. H₂SO₄) после проявления цвета и измеряли поглощение (возбуждение при 450 нм и излучение при 540 нм) в устройстве для считывания Synergy™ 2 (Biotek, США).

% ингибирования SDMA рассчитывали относительно образцов контроля со средой-носителем, содержащих среду только с 0,1% DMSO, в соответствии с формулой, представленной ниже.

(Сред. знач. для необработанного контроля-сред. знач. для тестируемого соединения)×100.

Сред. знач. для необработанного контроля.

Значения IC₅₀ отдельных соединений рассчитывали с помощью нелинейного регрессионного анализа с применением Graph Pad Prism (Graph Pad software, Inc, США).

Диапазон активности	Номера соединений
IC ₅₀ от 1 пМ до 1 нМ	7b, 13, 37, 33b, 46, 76b, 23, 24, 2, 48, 1, 61, 73, 47, 38, 34b, 30, 41, 31, 72, 29, 34a, 21, 35a, 26, 43
IC ₅₀ от 1,1 нМ до 50 нМ	32, 64, 33a, 76a, 25, 62, 35b

Анализ противораковой активности.

Клетки Z-138 высевали при плотности 2000-3000 клеток на лунку в питательной среде (IMDM+10% FBS). Клетки PANC-1 (ATCC, CRL-1469™) и MIA PaCa-2 (ATCC, CRL-1420™) высевали при плотности 200-300 клеток на лунку в питательной среде (DMEM+10% FBS). Клетки высевали в непрозрачные 96-луночные планшеты с плоским дном для культивирования тканей и клетки Z-138 (сuspension) высевали и обрабатывали в тот же день тестируемыми соединениями в различных концентрациях. Клетки PANC-1 и MIA PaCa-2 являются адгезивными, их хранили в течение ночи при стандартных условиях культивирования клеток (37°C, 5% CO₂). На следующий день клетки обрабатывали тестируемыми соединениями в различных концентрациях. Клетки обрабатывали тестируемыми соединениями в течение периода 96 ч, 7 дней и 10 дней для клеток Z-138, клеток PANC-1 и клеток MIA PaCa-2 соответственно. Жизнеспособность клеток оценивали с применением CellTiterGlo™ (Promega, США) в соответствии с инструкциями производителя. Относительные световые единицы (RLU) считывали в устройстве для считывания Synergy 2 (Biotek, США). В анализе измеряется клеточная АТФ как показатель жизнеспособности клеток. RLU является пропорциональным количеству жизнеспособных клеток в соответствующей лунке.

% ингибирования жизнеспособности клеток рассчитывали относительно образцов контроля со средой-носителем, содержащих среду только с 0,1% DMSO, в соответствии с формулой, представленной ниже.

(Сред. знач. для необработанного контроля-сред. знач. для тестируемого соединения)×100.

Сред. знач. для необработанного контроля.

Значения IC₅₀ отдельных соединений рассчитывали с помощью нелинейного регрессионного анализа с применением Graph Pad Prism (Graph Pad software, Inc, США).

Анализ в отношении противоракового действия (Z-138)

Диапазон активности	Номера соединений
IC ₅₀ от 0,1 пМ до 100 пМ	43, 35a, 47, 21, 40, 38, 34a, 13, 37, 18, 33b, 46, 76b, 24, 2, 48, 1, 54, 61, 73, 34b, 7a, 25, 33a, 44, 72
IC ₅₀ от 101 пМ до 1 нМ	26, 64, 39, 7b, 76a, 62, 20b

Анализ в отношении противоракового действия (Panc-1)

Диапазон активности	Номера соединений
IC ₅₀ от 300 пМ до 20 нМ	41, 47, 64, 40, 21, 38, 34b, 34a, 7b, 13, 37, 33b, 46, 25, 24, 48, 61, 73, 18, 30, 7a, 2, 1, 54, 35a, 43
IC ₅₀ от 20 нМ до 100 нМ	39, 29, 33a, 76b, 62

Анализ в отношении противоракового действия (MiaPaCa-2)

Диапазон активности	Номера соединений
IC ₅₀ от 1 пМ до 40 нМ	21, 38, 34b, 34a, 13, 37, 33b, 25, 24, 2, 48, 1, 61, 73, 18, 30, 40, 64, 62, 33a, 35a, 43, 26

Эксперименты в отношении эффективности *in vivo*.

Опухолевый ксенотрансплантат лимфомы из клеток мантийной зоны вводили путем инъекции клеток в правый бок самок мышей NOD.CB17-Prkdc^{scid}/J возрастом 7-11 недель, полученных от The Jackson Laboratory, США. Все предложения по исследованию на животных были рассмотрены и одобрены Институциональным комитетом по этике отношений к животным (IAEC) до начала экспериментов.

Ксенотрансплантат Z-138.

Для мышиной модели с ксенотрансплантатом Z-138 клетки Z-138 (ATCC® CRL-3001™) выращивали в среде IMDM с добавлением 10% FBS. Клетки инкубировали при стандартных условиях при 37°C и 5% CO₂. Для создания опухолей клетки Z-138 в среде IMDM смешивали с Matrigel (матрикс базальной мембраны Corning® Matrigel®) в соотношении 1:1. 10×10⁶ клеток в объеме 200 мкл инъецировали подкожно каждой мыши для введения опухолей. Мышей рандомизировали в группы обработки из 8-10 мышей, как только опухоли достигали среднего объема от 100 до 120 мм³. Обработку начинали в день рандомизации и продолжали до конца исследования. Группам обработки средой-носителем и тестируемым соединением дважды в день перорально вводили соответствующие средства обработки с применением зонда для зондирования при объеме введения, составляющем 10 мл/кг на мышшь.

Мышей содержали в клетках с индивидуальной вентиляцией (IVC) при комнатной температуре, составляющей 22±3°C, влажности 50±20% и цикле свет/темнота 12/12 ч. Все экспериментальные действия проводились внутри боксов микробиологической безопасности для обеспечения стерильности.

Размер опухоли измеряли с помощью электронно-цифрового штангенциркуля (Mitutoyo, Япония), когда опухоли становились пальпируемыми. Объем опухоли (T. V.) рассчитывали с применением формулы

$$\text{объем опухоли (мм}^3\text{)} = (L \times W^2) / 2,$$

где L: длина опухоли,

W: ширина опухоли в миллиметрах.

Процент ингибирования роста опухоли (% TGI) рассчитывали с применением формулы

$$\% \text{ TGI} = [1 - (T_f - T_i) / (C_f - C_i)] \times 100,$$

где T_f и T_i представляют собой конечный и начальный объемы опухоли (тестируемое соединение), и C_f и C_i представляют собой конечный и начальный средние объемы опухоли (группа со средой-носителем) соответственно.

Процент регрессии опухоли рассчитывали следующим образом

$$\% \text{ TR} = (T_i - T_f) / (T_i) \times 100,$$

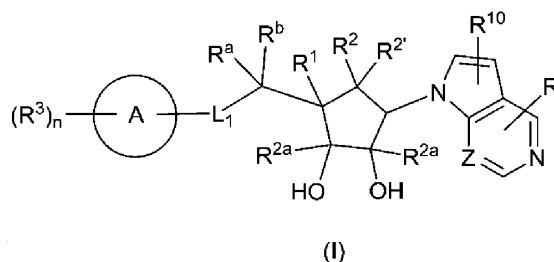
где T_f и T_i представляют собой конечный и начальный объемы опухоли соответственно.

Соединения 24, 33b и 13 тестировали в отношении ингибирования роста опухоли на модели с ксено-трансплантатом Z-138 с применением аналитической процедуры, приведенной выше; при этом обнаружили, что % ингибирования роста опухоли через 38 дней при дозе 1 мг/кг составлял 100% и регрессия опухоли составляла 67-74%.

Соединение 48 тестировали при дозе 5 мг/кг, оно демонстрировало 100% ингибирование роста опухоли и 63% регрессию опухоли.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, характеризующееся общей формулой (I), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль,

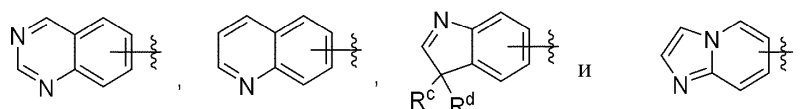


где L_1 выбран из $-CR^aR^b-$, $-NR^a-$, S и O;

Z выбран из CH и N;

R^a и R^b независимо выбраны в каждом случае из водорода, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

кольцо A выбрано из



R^c и R^d выбраны из замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила или вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкильное кольцо;

R выбран из $-NR^4R^5$, водорода, галогена, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, замещенного или незамещенного C_5 - C_6 гетероарила, имеющего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, и C_3 - C_6 циклоалкила;

R^1 и R^2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют связь с образованием $-C=C-$; или R^1 и R^2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропановое кольцо;

$R^{2'}$ и R^{2a} , которые могут быть одинаковыми или разными, независимо выбраны из водорода и замещенного или незамещенного C_1 - C_4 алкила;

R^3 независимо выбран в каждом случае из галогена, циано, нитро, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила, $-OR^6$, $-NR^7R^8$, C_3 - C_6 циклоалкила, $-C(O)OH$, $-C(O)O-C_1-C_6$ алкила, $-C(O)R^9$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NR^7C(O)R^9$, замещенного или незамещенного C_5 - C_{10} арила, где в случае замещения заместитель представляет собой галоген, замещенного или незамещенного C_5 - C_{10} гетероарила, имеющего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, и замещенного или незамещенного C_5 - C_{10} гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R^4 и R^5 независимо выбраны из водорода, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

R^6 выбран из водорода, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

R^7 и R^8 независимо выбраны из водорода, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

R^9 выбран из замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

R^{10} выбран из водорода, галогена и замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила;

"n" представляет собой целое число, находящееся в диапазоне от 0 до 4 включительно;

если алкильная группа является замещенной, то она замещена 1-4 заместителями, независимо выбранными из оксо ($=O$), галогена, циано, C_3 - C_6 циклоалкила, C_5 - C_{10} арила, C_5 - C_{10} гетероарила, имеющего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, C_5 - C_{10} гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, $-OR^{7a}$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(C_1-C_4$ алкил), $-NR^{8a}R^{8b}$, $-NR^{8a}C(=O)R^{9a}$ и $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$;

если гетероарильная группа является замещенной, то она замещена 1-4 заместителями, независимо выбранными из галогена, нитро, циано, C_1 - C_6 алкила, галоген C_1 - C_6 алкила, пергалоген C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, C_5 - C_{10} гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, C_5 - C_{10} арила, C_5 - C_{10} гетероарила, имеющего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, $-OR^{7a}$, $-NR^{8a}R^{8b}$, $-NR^{7a}C(=O)R^{9a}$, $-C(=O)R^{9a}$, $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$, $-SO_2-C_1-C_6$ алкила, $-C(=O)OH$ и $-C(=O)O-C_1-C_6$ алкила;

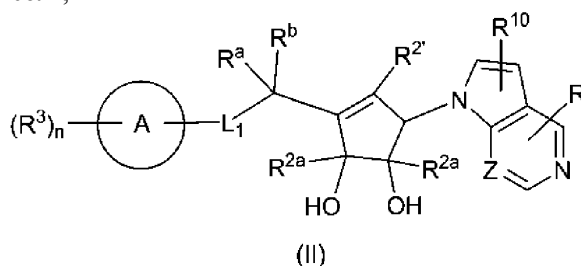
если гетероциклическая группа является замещенной, то она замещена либо по атому углерода в кольце, либо по гетероатому в кольце, и если она замещена по атому углерода в кольце, то она замещена 1-4 заместителями, независимо выбранными из оксо ($=O$), галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, пергалоген C_1 - C_6 алкила, $-OR^{7a}$, $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_1$ - C_4 алкила, $-N(H)C(=O)(C_1$ - C_4 алкил), $-N(H)R^{8a}$ и $-N(C_1$ - C_4 алкил) $_2$; и если гетероциклическая группа замещена по атому азота в кольце, то она замещена заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, C_5 - C_{10} арила, C_5 - C_{10} гетероарила, имеющего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, $-SO_2(C_1$ - C_4 алкил), $-C(=O)R^{9a}$ и $-C(=O)O(C_1$ - C_4 алкил); если гетероциклическая группа замещена по атому серы в кольце, то она замещена 1 или 2 оксогруппами ($=O$);

R^{7a} выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, пергалоген C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила; и

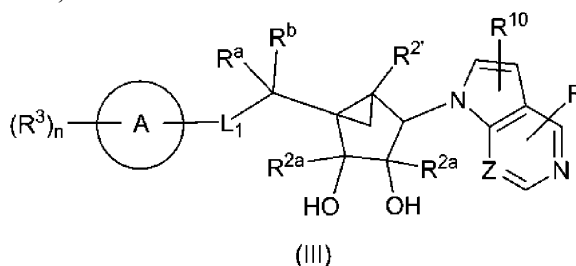
R^{9a} выбран из C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила.

2. Соединение по п.1, характеризующееся структурой формулы (II), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль,



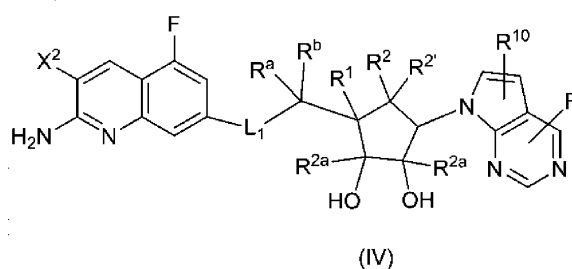
где кольцо A, Z, L_1 , R^a , R^b , R^2 , R, R^{2a} , R^3 , R^{10} и "n" определены в п.1.

3. Соединение по п.1, характеризующееся структурой формулы (III), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль,



где кольцо A, Z, L_1 , R^a , R^b , R^2 , R, R^{2a} , R^3 , R^{10} и "n" определены в п.1.

4. Соединение по п.1, характеризующееся структурой формулы (IV), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль,

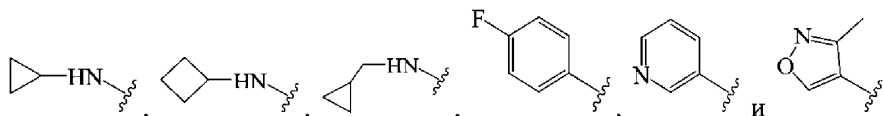


где X^2 представляет собой Br или Cl;

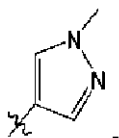
L_1 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R, R^{2a} и R^{10} определены в п.1.

5. Соединение по любому из пп.1-4, где L_1 выбран из $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-NH-$, $-N(CH_3)-$, S и O.

6. Соединение по любому из пп.1-3, где R^3 выбран из F, Cl, Br, CN, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-NHCH(CH_3)_2$, $-CH_3$, циклопропила, $-CH(CH_3)_2$, $-CF_2CH_3$, $-OCH_3$, CF_3 ,



7. Соединение по любому из пп.1-4, где R выбран из водорода, $-NH_2$, Cl, $-CH(CH_3)_2$, метила, этила, циклопропила и

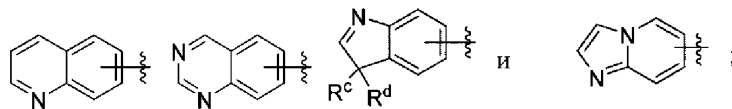


8. Соединение по любому из пп.1-4, где R^a и R^b независимо выбраны из водорода, метила и циклопропила.

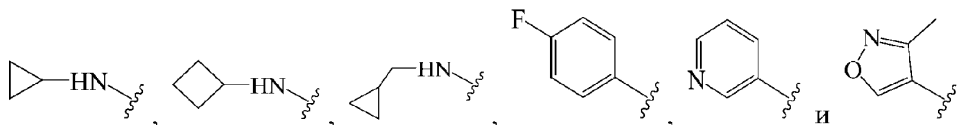
9. Соединение по любому из пп.1-4, где $R^{2'}$ и R^{2a} независимо выбраны из водорода и метила.

10. Соединение по любому из пп.1-4, где R^{10} выбран из водорода, -F и метила.

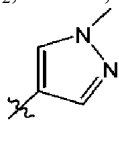
11. Соединение по п.1, где кольцо А выбрано из



L_1 выбран из $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)-$, S и O; R^3 выбран из F, Cl, Br, CN, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_3$, циклопропила, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, CF_3 ,



R выбран из водорода, $-\text{NH}_2$, Cl, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, метила, этила, циклопропила и



R^a и R^b независимо выбраны из водорода, метила и циклопропила;

$R^{2'}$ и R^{2a} независимо выбраны из водорода и метила;

R^{10} выбран из водорода, -F и метила.

12. Соединение формулы (I), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где соединение выбрано из

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-бромхиолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола;

(1S,2R,5R)-3-(((2-амино-3-хлорхиолин-7-ил)тио)метил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола;

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-амино-3-бромхиолин-7-ил)пропан-2-ил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола;

(1S,2R,5R)-3-(((2-амино-3-хлор-5-фторхиолин-7-ил)окси)метил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-метилциклопент-3-ен-1,2-диола (соединение 9);

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-амино-3-хлор-5-фторхиолин-7-ил)пропан-2-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола;

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхиолин-7-ил)этил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола;

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-амино-3-хлор-5-фторхиолин-7-ил)окси)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола;

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлорхиолин-7-ил)этил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола;

(2-(2-амино-3-фторхиолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола;

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхиолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола;

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-6-фторхиолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола;

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-8-фторхиолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола;

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3,5-дихлорхиолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола;

(1S,2R,5R)-3-(((2-амино-3-хлор-5-фторхиолин-7-ил)окси)метил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола;

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-хлор-5-фторхиолин-7-ил)этил)-5-(4-изопропил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола;

[illegible]

(1S,2R,5R)-3-(((2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)окси)метил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола;
 (1S,2R,5R)-3-(1-(2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)пропан-2-ил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола;
 (1S,2R,5R)-3-(1-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)пропан-2-ил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола;
 (1S,2R,5R)-3-(1-(2-амино-3-хлор-5-фторхинолин-7-ил)пропан-2-ил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-метилциклопент-3-ен-1,2-диола;
 (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-хлорхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диола;
 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-бром-5-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола;
 (1S,2R,5R)-3-(1-(2-амино-3-бром-5-фторхинолин-7-ил)пропан-2-ил)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола;
 (1S,2R,5R)-3-(2-(2-амино-3-бром-5-фторхинолин-7-ил)этил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)циклопент-3-ен-1,2-диола;
 (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-бром-5-фторхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диола и
 (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-амино-3-бром-6-фторхинолин-7-ил)этил)-4-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,3-диола.

14. Фармацевтическая композиция, способная ингибировать белок аргинин-N-метил-трансферазу-5 (фермент PRMT5), содержащая по меньшей мере одно соединение по любому из пп.1-13, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

15. Способ лечения заболеваний, нарушений, синдромов или состояний, ассоциированных с ингибированием фермента PRMT5, у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающий введение субъекту эффективного количества соединения по п.12 или его фармацевтически приемлемой соли.

16. Способ по п.15, где указанные заболевания, нарушения, синдромы или состояния, ассоциированные с ингибированием фермента PRMT5, представляют собой мультиформную глиобластому, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, лимфому из клеток мантийной зоны, неходжкинские лимфомы и диффузную В-крупноклеточную лимфому, острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, множественную миелому, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы, рак желудка, колоректальный рак, рак яичника, рак мочевого пузыря, гепатоцеллюлярный рак, меланому, саркому, орофарингеальную плоскоклеточную карциному, хронический миелогенный лейкоз, эпидермальную плоскоклеточную карциному, назофарингеальную карциному, нейробластому, карциному эндометрия и рак шейки матки.

17. Способ по п.15, где указанные заболевания, нарушения, синдромы или состояния, ассоциированные с ингибированием фермента PRMT5, представляют собой рак.

18. Применение соединения по п.12 для получения лекарственного препарата для лечения заболеваний, нарушений, синдромов или состояний, ассоциированных с ингибированием PRMT5, у субъекта, нуждающегося в этом.

19. Применение по п.18, где заболевания, нарушения, синдромы или состояния, ассоциированные с ингибированием PRMT5, выбраны из группы, состоящей из мультиформной глиобластомы, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, лимфомы из клеток мантийной зоны, неходжкинских лимфом и диффузной В-крупноклеточной лимфомы, острого миелоидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, множественной миеломы, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, рака молочной железы, трижды негативного рака молочной железы, рака желудка, колоректального рака, рака яичника, рака мочевого пузыря, гепатоцеллюлярного рака, меланомы, саркомы, орофарингеальной плоскоклеточной карциномы, хронического миелогенного лейкоза, эпидермальной плоскоклеточной карциномы, назофарингеальной карциномы, нейробластомы, карциномы эндометрия и рака шейки матки.

20. Применение по п.18, где заболевания, нарушения, синдромы или состояния, ассоциированные с ингибированием PRMT5, представляют собой рак.

