



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **118315** (13) **C2**
(51) МПК (2018.01)

C07H 19/14 (2006.01)

C07H 19/167 (2006.01)

C07H 19/24 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2017 08102**
(22) Дата подання заявки: **15.02.2016**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **26.12.2018**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **62/119,932, 62/213,801, 62/279,209**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **24.02.2015, 03.09.2015, 15.01.2016**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US, US, US**
(41) Публікація відомостей про заявку: **11.12.2017, Бюл.№ 23**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **26.12.2018, Бюл.№ 24**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/IB2016/050803, 15.02.2016**

(72) Винахідник(и):
Тетлок Джон Говард (US),
МакАлпайн Індраван Джеймз (US),
Тран-Д'юб Мішелл Біч (US),
Жуй Юджін Юаньдзінь (US),
Вайтс Мартін Джеймс (US),
Кампф Роберт Арнолд (US),
МакТігу Мішель Енн (US)
(73) Власник(и):
ПФАЙЗЕР ІНК.,
235 East 42nd Street, New York, NY 10017,
United States of America (US)
(74) Представник:
Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
ERICA W VAN TILBURG ET AL: "5'-O-ALKYL
ETHERS OF N,2-SUBSTITUTED ADENOSINE
DERIVATIVES: PARTIAL AGONISTS FOR THE
ADENOSINE A1 AND A3 RECEPTORS", JOURNAL
OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 44, no. 18, 2001,
pages 2966 - 2975
WO 2010/108140 A1
US 2012/0070411 A1
US 2012/0165286 A1
MATTHIJS VAN HAREN ET AL: "Synthesis and
evaluation of protein arginine N-methyltransferase
inhibitors designed to simultaneously occupy both
substrate binding sites", ORGANIC &
BIOMOLECULAR CHEMISTRY, vol. 13, no. 2, 23
October 2014 (2014-10-23), pages 549 - 560
DONGHANG CHENG ET AL: "Small Molecule
Regulators of Protein Arginine Methyltransferases",
JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 279,
no. 23, 2004, pages 23892 - 23899
WO 2015/200680 A2
US 6 492 348 B1

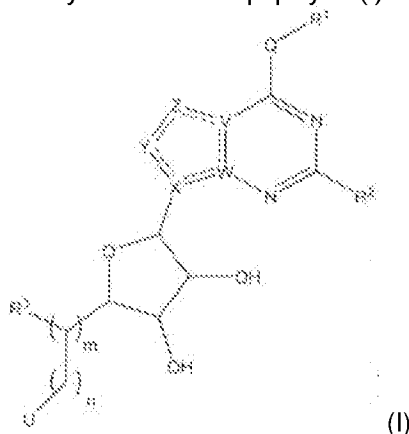
UA 118315 C2

- (56) CHRISTA E MÜLLER ET AL: "Recent developments in adenosine receptor ligands and their potential as novel drugs", BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA (BBA) - BIOMEMBRANES, vol. 1808, no. 5, 2010, pages 1290 - 1308
US 2004/043960 A1
KANCHAN DEVKOTA ET AL: "Analogues of the Natural Product Sinefungin as Inhibitors of EHMT1 and EHMT2", ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 5, no. 4, 2014, pages 293 - 297
RITESH KUMAR ET AL: "Activation and inhibition of DNA methyltransferases by S-adenosyl-l-homocysteine analogues", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 16, no. 5, 2007, pages 2276 - 2285
PEI-PEI KUNG ET AL: "Design, synthesis, and biological evaluation of novel human 5'-deoxy-5'-methylthioadenosine phosphorylase (MTAP) substrates", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 15, no. 11, 2005, pages 2829 - 2833

(54) ЗАМІЩЕНІ НУКЛЕОЗИДНІ ПОХІДНІ, ПРИЙНЯТНІ ЯК ПРОТИРАКОВІ АГЕНТИ

(57) Реферат:

Сполуки загальної формули (I):



способи отримання даних сполук, композиції, що містять ці сполуки, та їх застосування.

Галузь винаходу

Винахід стосується нових нуклеозидних похідних, прийнятних для лікування ненормального клітинного росту, такого як рак, у ссавців. Винахід також стосується способу застосування таких сполук в лікуванні ненормального клітинного росту у ссавців, зокрема людей, та

фармацевтичних композицій як протиракових агентів.

Передумови створення винаходу

Посттрансляційна модифікація залишків аргініну метилюванням має важливе значення для багатьох критичних клітинних процесів, включаючи повторне моделювання хроматину, транскрипцію генів, трансляцію протеїнів, трансдукцію сигналу, сплайсинг РНК та проліферацію клітин. Метилювання аргініну каталізується ферментами протеїнової аргінінметилтрансферази (PRMT). Всього існує дев'ять членів PRMT, та для восьми повідомлялось про ферментативну активність щодо цільових субстратів.

Родина ферментів протеїнової аргінінметилтрансферази (PRMT) використовує S-аденозилметіонін (SAM) для перенесення метильних груп до аргінінових залишків на цільових протеїнах. Тип I PRMT стимулює утворення монометиларгініну та асиметричних диметиларгінінів, тоді як PRMT типу II каталізують монометиларгінін та симетричні диметиларгініни. PRMT5 є ферментом типу II, що двічі переносить метильну групу з SAM до двох ω -гуанідинових атомів нітрогену аргініну, що призводить до дисиметричного ω -NG, N'G метилювання протеїнових субстратів.

Протеїн PRMT5 зустрічається як в ядрі, так і в цитоплазмі, та має декілька протеїнових субстратів, таких як гістони, фактори транскрипції та протеїни спліціосоми. PRMT5 має зв'язуючий партнер, Мер50 (метилосомний протеїн 50) та функціонує в декількох протеїнових комплексах. PRMT5 асоціюється з комплексами повторного моделювання хроматину (SWI/SNF, NuRD) та епігенетично контролює гени, які беруть участь у розвитку, проліферації клітин та диференціюванні, включаючи супресори пухлин, через метилювання гістонів (Karkhanis, V. et al., Versatility of PRMT5 Induced Methylation in Growth Control and Development, Trends Biochem Sci 36(12) 633-641 (2011)). PRMT5 також контролює експресію генів через зв'язок з протеїновими комплексами, які набирають PRMT5 для метилювання декількох транскрипційних факторів p53 (Jansson, M. et al., Arginine Methylation Regulates the p53 Response, Nat. Cell Biol. 10, 1431-1439 (2008)); E2F1 (Zheng, S. et al., Arginine Methylation-Dependent Reader-Writer Interplay Governs Growth Control by E2F-1, Mol Cell 52(1), 37-51 (2013)); HOXA9 (Bandyopadhyay, S. et al., HOXA9 Methylation by PRMT5 is Essential for Endothelial Cell Expression of Leukocyte Adhesion Molecules, Mol. Cell. Biol. 32(7):1202-1213 (2012)); та NF κ B (Wei, H. et al., PRMT5 dimethylates R30 of the p65 Subunit до Activate NF κ B, PNAS 110(33), 13516-13521 (2013)). В цитоплазмі PRMT5 має різноманітний набір субстратів, які входять до інших клітинних функцій, включаючи сплайсинг РНК (протеїни Sm), асоціацію Гольджі (gm130), біогенезис рибосом (RPS10), опосередкований p1PHK сайленсинг гена (протеїни Piwi) та EGFR сигналінг (Karkhanis, 2011).

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

PRMT5 надмірно експресується при багатьох ракових захворюваннях та спостерігається в зразках пацієнтів та клітинних лініях, включаючи В-клітинну лімфому та лейкоз (Wang, 2008) та наступні солідні пухлини: шлунку (Kim 2005), стравоходу (Aggarwal, 2010), молочної залози (Powers, 2011), легенів (Gu, 2012), передміхурової залози (Gu, 2012), меланому (Nicholas 2012), товстої кишки (Cho, 2012) та яєчника (Bao, 2013). В багатьох з даних видів раку, надмірне

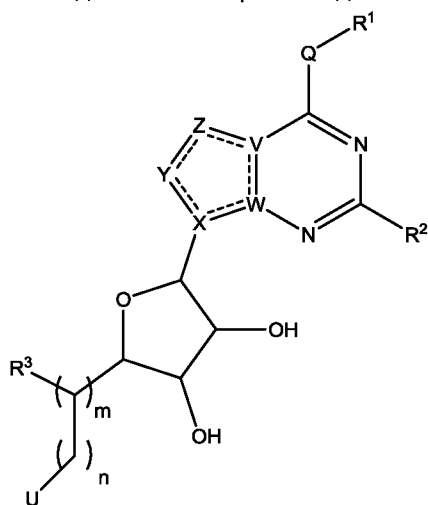
експресування PRMT5 корелювало з поганим прогнозом. Аберантне метилювання аргініну субстратів PRMT5 пов'язане з іншими симптомами на додаток до раку, такими як порушення обміну речовин, запальні та аутоімунні захворювання та гемаглобінопатії.

Суть винаходу

Зважаючи на його роль в регулюванні різних біологічних процесів, PRMT5 є привабливою мішенню для модуляції з низькомолекулярними інгібіторами. На сьогоднішній день було розроблено небагато ефективних інгібіторів PRMT5, та ніяких інгібіторів PRMT5 не вводились в клініку.

Кожен з варіантів здійснення сполук за представленим винаходом, описаний нижче, може бути поєднаним з будь-яким іншим варіантом здійснення сполук за представленим винаходом, описаним в даному документі, який не суперечить варіанту здійснення, з яким він поєднується. Крім того, кожен з варіантів здійснення винаходу нижче, який описує даний винахід, передбачає в межах свого обсягу фармацевтично прийнятні солі сполук за винаходом. Відповідно, вираз "або його фармацевтично прийнятна сіль" передбачається в описі для всіх сполук, описаних в даному документі.

Винахід включає варіанти здійснення, в яких передбаченою є сполука формули (I):



(I)

або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій:

R¹ вибирають з групи, яка складається з (C₁-C₈)алкілу, (C₁-C₈)галогеналкілу, гідрокси, (C₁-C₈)алкокси, (C₅-C₁₂)арилу, 5-12 членного гетероарилу, (C₃-C₁₀)циклоалкілу, 3-12 членного гетероциклілу, OR⁴, SR⁴ та N(R⁴)₂, де кожен R⁴ незалежно є A-R¹⁴, в якому A відсутній або є (C₁-C₃)алкілом, -C(O)- або -SO₂-, та R¹⁴ — гідроген, (C₁-C₈)алкіл, (C₅-C₁₂)арил, 5-12 членний гетероарил, (C₃-C₁₀)циклоалкіл або 3-12 членний гетероцикліл, або два R⁴ сполучаються з утворенням 4-6 членного гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S;

R² — гідроген, галоген, (C₁-C₈)алкіл, гідрокси, (C₁-C₈)алкокси або N(R⁵)₂, де кожен R⁵ незалежно є гідрогеном або (C₁-C₈)алкілом, або два R⁵ сполучаються з утворенням 4-6 членного гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S;

R³ — гідроген, гідрокси або NH₂, або R³ відсутній, якщо m є 0;

Q відсутній або є двовалентним фрагментом, вибраним з O, S, NH та (C₁-C₈)алкілену;

U вибрано з групи, яка складається з OR⁶, SR⁶, N(R⁶)₂, (C₁-C₈)алкіл-N(R⁶)₂, (C₅-C₁₂)арилу, 5-12 членного гетероарилу, (C₃-C₁₀)циклоалкілу, 3-12 членного гетероциклілу, (C₁-C₈)алкілу, (C₁-C₈)гетероалкілу та (C₁-C₈)галогеналкілу, де U не є CH₂-гідрокси, якщо m+n=0, та де U не є гідрокси, якщо m+n=1, та R³ — гідроген, де U є необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками, де кожен є незалежно вибраним з (C₁-C₈)алкілу, (C₁-C₈)алкіл-N(R⁶)₂, O(C₂-C₈)алкіл-N(R⁶)₂, (C₁-C₈)галогеналкілу, гідрокси, (C₁-C₈)алкокси, галогену, (C₅-C₁₂)арилу, 5-12 членного гетероарилу, (C₃-C₁₀)циклоалкілу, 3-12 членного гетероциклілу, OR⁶, N(R⁶)₂ та SO₂R⁶, та де кожен R⁶ незалежно є гідрогеном, (C₁-C₈)алкілом, (C₁-C₈)алкіл-N(R⁷)₂, де кожен R⁷ — гідроген або (C₁-C₈)алкіл, (C₅-C₁₂)арил, 5-12 членний гетероарил, (C₃-C₁₀)циклоалкіл або 3-12 членний гетероцикліл, або два R⁶ сполучаються з утворенням 4-6 членного гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S;

V є N або C, де, якщо V утворює подвійний зв'язок, V є карбоном;

W є N або C, де, якщо W утворює подвійний зв'язок, W є карбоном;

X є N або C де, якщо X утворює подвійний зв'язок, X є карбоном;

Y є CR¹⁰, N, NR¹⁰, O або S, де кожен R¹⁰ незалежно є вибраним з гідрогену, (C₁-C₈)алкілу, гідрокси, (C₁-C₈)алкокси, галогену, SH, S-(C₁-C₈)алкілу та N(R¹¹)₂, якщо Y є CR¹⁰, де Y утворює подвійний зв'язок із суміжним кільцевим членом, де Y є CR¹⁰ або N, та де кожен R¹¹ незалежно є гідрогеном, (C₁-C₈)алкілом, (C₅-C₁₂)арилом або 5-12 членним гетероарилом, або два R¹¹ сполучаються з утворенням 4-6 членного гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, або Y є C(R¹⁰)₂ та два R¹⁰ та карбон, з якими вони є зв'язаними, утворюють карбоніл або тіокарбоніл;

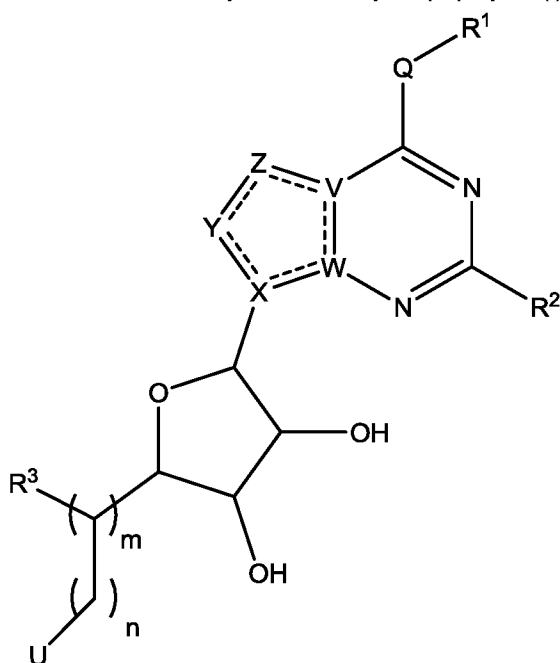
Z є CR¹², N, NR¹², O або S, де кожен R¹² незалежно є вибраним з гідрогену, (C₁-C₈)алкілу, гідрокси, (C₁-C₈)алкокси, флуору, хлору, бром, SH, S-(C₁-C₈)алкілу та N(R¹³)₂, де Z утворює подвійний зв'язок із суміжним кільцевим членом, якщо він є CR¹² або N, де кожен R¹³ незалежно є гідрогеном, (C₁-C₈)алкілом, (C₅-C₁₂)арилом або 5-12 членним гетероарилом, або два R¹³ сполучаються з утворенням 4-6 членного гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, та де Z не є NR¹², якщо X є N, V є C, W є C, та Y є CR¹⁰, або Z є C(R¹²)₂ та два R¹² та карбон, з якими вони є зв'язаними, утворюють карбоніл або тіокарбоніл;

кожен ----- є необов'язковим зв'язком, де не більше, ніж два несуміжних ----- можуть бути присутніми;

m є 0-1; та

n є 0-1.

Винахід також стосується сполуки формули (I):



(I)

або її фармацевтично прийнятної солі, в якій:

R¹ вибрано з групи, яка складається з (C₁-C₈)алкілу, (C₁-C₈)галогеналкілу, гідрокси, (C₁-C₈)алкокси, (C₅-C₁₂)арилу, 5-12 членного гетероарилу, (C₃-C₁₀)циклоалкілу, 3-12 членного гетероциклілу, OR⁴, SR⁴ та N(R⁴)₂, де кожен R⁴ незалежно є A-R¹⁴, де A відсутній або є (C₁-C₃)алкілом, -C(O)- або -SO₂-, та R¹⁴ — гідроген, (C₁-C₈)алкіл, (C₅-C₁₂)арил, 5-12 членний гетероарил, (C₃-C₁₀)циклоалкіл або 3-12 членний гетероцикліл, або два R⁴ сполучаються з утворенням 4-6 членного гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S;

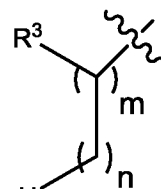
R² — гідроген, галоген, (C₁-C₈)алкіл, гідрокси, (C₁-C₈)алкокси або N(R⁵)₂, де кожен R⁵ незалежно є гідрогеном або (C₁-C₈)алкілом, або два R⁵ сполучаються з утворенням 4-6 членного гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S;

R³ — гідроген, гідрокси або NH₂, або R³ відсутній, якщо m є 0;

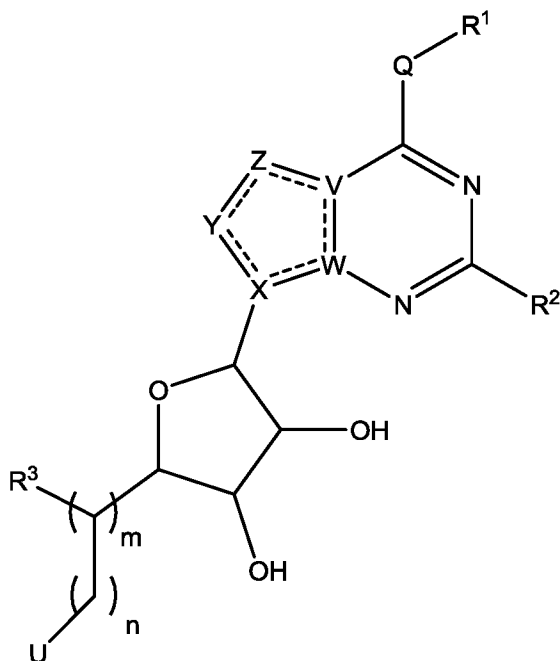
Q відсутній або є двовалентним фрагментом, вибраним з O, S, NH та (C₁-C₈)алкілену;

U вибрано з групи, яка складається з OR⁶, SR⁶, N(R⁶)₂, (C₁-C₈)алкіл-N(R⁶)₂, (C₅-C₁₂)арилу, 5-12 членного гетероарилу, (C₃-C₁₀)циклоалкілу, 3-12 членного гетероциклілу, (C₁-C₈)алкілу, (C₁-C₈)гетероалкілу та (C₁-C₈)галогеналкілу, де U не є CH₂-гідрокси, якщо m+n=0, та, де U не є

- гідрокси, якщо $m+n=1$, та R^3 — гідроген, де U є необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками, де кожен є незалежно вибраним з (C_1-C_8) алкілу, (C_1-C_8) алкіл- $N(R^6)_2$, $O(C_2-C_8)$ алкіл- $N(R^6)_2$, (C_1-C_8) галогеналкілу, гідрокси, (C_1-C_8) алкокси, галоген, (C_5-C_{12}) арил, 5-12 членного гетероарил, (C_3-C_{10}) циклоалкілу, 3-12 членного гетероциклілу, OR^6 , $N(R^6)_2$ та SO_2R^6 , та де кожен R^6 незалежно є гідрогеном, (C_1-C_8) алкілом, (C_1-C_8) алкіл- $N(R^7)_2$, де кожен R^7 — гідроген або (C_1-C_8) алкіл, (C_5-C_{12}) арил, 5-12 членний гетероарил, (C_3-C_{10}) циклоалкіл або 3-12 членний гетероцикліл, або два R^6 сполучаються з утворенням 4-6 членного гетероциклічного кільця, яке



- містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, де, якщо $-Q-R^1$ є NH_2 або H, CH_2-SH , $-CH_2-S-(C_1-C_8)$ алкіл, $-CH_2-NH_2$, $-CH_2(H)(C_1-C_8)$ алкіл або $-CH_2-(C_1-C_8)$ алкіл) $_2$; не є -
- 10 V є N або C, де, якщо V утворює подвійний зв'язок, V є карбоном;
 W є N або C, де, якщо W утворює подвійний зв'язок, W є карбоном;
 X є N або C, де, якщо X утворює подвійний зв'язок, X є карбоном;
 Y є CR^{10} , N, NR^{10} , O або S, де кожен R^{10} незалежно є вибраним з гідрогену, (C_1-C_8) алкілу, гідрокси, (C_1-C_8) алкокси, галогену, SH, S- (C_1-C_8) алкілу та $N(R^{11})_2$, якщо Y є CR^{10} , де Y утворює
- 15 подвійний зв'язок із суміжним кільцевим членом, де Y є CR^{10} або N, та, де кожен R^{11} незалежно є гідрогеном, (C_1-C_8) алкілом, (C_5-C_{12}) арилом або 5-12 членним гетероарилом, або два R^{11} сполучаються з утворенням 4-6 членного гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, або Y є $C(R^{10})_2$, та два R^{10} та карбон, з якими вони є зв'язаними, утворюють карбоніл або тіокарбоніл;
- 20 Z є CR^{12} , N, NR^{12} , O або S, де кожен R^{12} незалежно є вибраним з гідрогену, (C_1-C_8) алкілу, гідрокси, (C_1-C_8) алкокси, флуору, хлору, броду, SH, S- (C_1-C_8) алкілу та $N(R^{13})_2$, де Z утворює подвійний зв'язок із суміжним кільцевим членом, якщо він є CR^{12} або N, де кожен R^{13} незалежно є гідрогеном, (C_1-C_8) алкілом, (C_5-C_{12}) арилом або 5-12 членним гетероарилом, або два R^{13} сполучаються з утворенням 4-6 членного гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми,
- 25 вибрані з N, O та S, та, де Z не є NR^{12} , якщо X є N, V є C, W є C, та Y є CR^{10} , або Z є $C(R^{12})_2$, та два R^{12} та карбон, з якими вони є зв'язаними, утворюють карбоніл або тіокарбоніл;
кожен ----- є необов'язковим зв'язком, де не більше, ніж два несуміжних ----- можуть бути присутніми;
 m є 0-1; та
- 30 n є 0-1.
Винахід, крім того, стосується сполуки формули (I):



(I)

або її фармацевтично прийнятної солі, в якій:

R¹ вибрано з групи, яка складається з (C₁-C₈)алкілу, (C₁-C₈)галогеналкілу, гідрокси, (C₁-C₈)алкокси, (C₅-C₁₂)арилу, 5-12 членного гетероарилу, (C₃-C₁₀)циклоалкілу, 3-12 членного гетероциклілу, OR⁴, SR⁴ та N(R⁴)₂, де кожен R⁴ незалежно є A-R¹⁴, де A відсутній або є (C₁-C₃)алкілом, -C(O)- або -SO₂-, та R¹⁴ — гідроген, (C₁-C₈)алкіл, (C₅-C₁₂)арил, 5-12 членного гетероарил, (C₃-C₁₀)циклоалкіл або 3-12 членний гетероцикліл, або два R⁴ сполучаються з утворенням 4-6 членного гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S;

R² — гідроген, галоген, (C₁-C₈)алкіл, гідрокси, (C₁-C₈)алкокси або N(R⁵)₂, де кожен R⁵ незалежно є гідрогеном або (C₁-C₈)алкілом, або два R⁵ сполучаються з утворенням 4-6 членного гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S;

R³ — гідроген, гідрокси або NH₂, або R³ відсутній, якщо m є 0;

Q відсутній або є двовалентним фрагментом, вибраним з O, S, NH та (C₁-C₈)алкілену;

U вибрано з групи, яка складається з OR⁶, (C₁-C₈)алкіл-N(R⁶)₂, (C₅-C₁₂)арилу, 5-12 членного гетероарилу, (C₃-C₁₀)циклоалкілу, 3-12 членного гетероциклілу, (C₁-C₈)алкілу, (C₁-C₈)гетероалкілу та (C₁-C₈)галогеналкілу, де U не є CH₂-гідрокси, якщо m+n=0, та де U не є гідрокси, якщо m+n=1, та R⁶ — гідроген, де U є необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками, де кожен є незалежно вибраним з (C₁-C₈)алкілу, (C₁-C₈)алкіл-N(R⁶)₂, O(C₂-C₈)алкіл-N(R⁶)₂, (C₁-C₈)галогеналкілу, гідрокси, (C₁-C₈)алкокси, галогену, (C₅-C₁₂)арилу, 5-12 членного гетероарилу, (C₃-C₁₀)циклоалкілу, 3-12 членного гетероциклілу, OR⁶, N(R⁶)₂ та SO₂R⁶, та де кожен R⁶ незалежно є гідрогеном, (C₁-C₈)алкілом, (C₁-C₈)алкіл-N(R⁷)₂, де кожен R⁷ — гідроген або (C₁-C₈)алкіл, (C₅-C₁₂)арил, 5-12 членний гетероарил, (C₃-C₁₀)циклоалкіл або 3-12 членний гетероцикліл, або два R⁶ сполучаються з утворенням 4-6 членного гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S;

V є N або C, де, якщо V утворює подвійний зв'язок, V є карбоном;

W є N або C, де, якщо W утворює подвійний зв'язок, W є карбоном;

X є N або C, де, якщо X утворює подвійний зв'язок, X є карбоном;

Y є CR¹⁰, N, NR¹⁰, O або S, де кожен R¹⁰ незалежно є вибраним з гідрогену, (C₁-C₈)алкілу, гідрокси, (C₁-C₈)алкокси, галогену, SH, S-(C₁-C₈)алкілу та N(R¹¹)₂, якщо Y є CR¹⁰, де Y утворює подвійний зв'язок із суміжним кільцевим членом, де Y є CR¹⁰ або N, та де кожен R¹¹ незалежно є гідрогеном, (C₁-C₈)алкілом, (C₅-C₁₂)арилом або 5-12 членним гетероарилом, або два R¹¹ сполучаються з утворенням 4-6 членного гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, або Y є C(R¹⁰)₂, та два R¹⁰ та карбон, з якими вони є зв'язаними, утворюють карбоніл або тіокарбоніл;

Z є CR¹², N, NR¹², O або S, де кожен R¹² незалежно є вибраним з гідрогену, (C₁-C₈)алкілу, гідрокси, (C₁-C₈)алкокси, флуору, хлору, броду, SH, S-(C₁-C₈)алкілу та N(R¹³)₂, де Z утворює

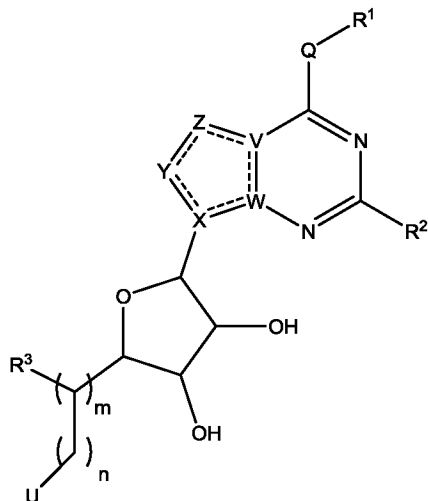
подвійний зв'язок із суміжним кільцевим членом, якщо він є CR^{12} або N, де кожен R^{13} незалежно є гідрогеном, (C_1-C_8) алкілом, (C_5-C_{12}) арилом або 5-12 членним гетероарилом, або два R^{13} сполучаються з утворенням 4-6 членного гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, та, де Z не є NR^{12} , якщо X є N, V є C, W є C та Y є CR^{10} , або Z є $C(R^{12})_2$ та два R^{12} та карбон, з якими вони є зв'язаними, утворюють карбоніл або тіокарбоніл;

кожен ----- є необов'язковим зв'язком, де не більше, ніж два несуміжних ----- можуть бути присутніми;

m є 0-1; та

n є 0-1.

Крім того, винахід стосується сполуки формули (I):



(I)

або її фармацевтично прийнятної солі, в якій:

R^1 вибрано з групи, яка складається з (C_1-C_8) алкілу, (C_1-C_8) галогеналкілу, гідрокси, (C_1-C_8) алкокси, (C_5-C_{12}) арилу, 5-12 членного гетероарилу, (C_3-C_{10}) циклоалкілу, 3-12 членного гетероциклілу, OR^4 , SR^4 та $N(R^4)_2$, де кожен R^4 незалежно є $A-R^{14}$, де A відсутній або є (C_1-C_3) алкілом, $-C(O)-$ або $-SO_2-$, та R^{14} — гідроген, (C_1-C_8) алкіл, (C_5-C_{12}) арил, 5-12 членний гетероарил, (C_3-C_{10}) циклоалкіл або 3-12 членний гетероцикліл, або два R^4 сполучаються з утворенням 4-6 членного гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S;

R^2 — гідроген, (C_1-C_8) алкіл або $N(R^5)_2$, де кожен R^5 незалежно є гідрогеном або (C_1-C_8) алкілом, або два R^5 сполучаються з утворенням 4-6 членного гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S;

R^3 — гідроген, гідрокси або NH_2 , або R^3 відсутній, якщо m є 0;

Q відсутній або є двовалентним фрагментом, вибраним з O, S, NH та (C_1-C_8) алкілену;

U — (C_5-C_{12}) арил або 5-12 членний гетероарил, де U є необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками, де кожен є незалежно вибраним з (C_1-C_8) алкілу, (C_1-C_8) алкіл- $N(R^6)_2$, $O(C_2-C_8)$ алкіл- $N(R^6)_2$, (C_1-C_8) галогеналкілу, гідрокси, (C_1-C_8) алкокси, галогену, (C_5-C_{12}) арилу, 5-12 членного гетероарилу, (C_3-C_{10}) циклоалкілу, 3-12 членного гетероциклілу, OR^6 , $N(R^6)_2$ та SO_2R^6 , де кожен R^6 незалежно є гідрогеном, (C_1-C_8) алкілом, (C_1-C_8) алкіл- $N(R^7)_2$, де кожен R^7 — гідроген або (C_1-C_8) алкіл, (C_5-C_{12}) арил, 5-12 членний гетероарил, (C_3-C_{10}) циклоалкіл або 3-12 членний гетероцикліл, або два R^6 сполучаються з утворенням 4-6 членного гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S;

V є N або C, де, якщо V утворює подвійний зв'язок, V є карбоном;

W є N або C, де, якщо W утворює подвійний зв'язок, W є карбоном;

X є N або C, де, якщо X утворює подвійний зв'язок, X є карбоном;

Y — CH, C(O), C(S), N або NR^{10} , де R^{10} — гідроген, (C_1-C_8) алкіл, гідрокси, (C_1-C_8) алкокси, галоген, SH, S- (C_1-C_8) алкіл, та де Y утворює подвійний зв'язок із суміжним кільцевим членом, де Y — CH або N;

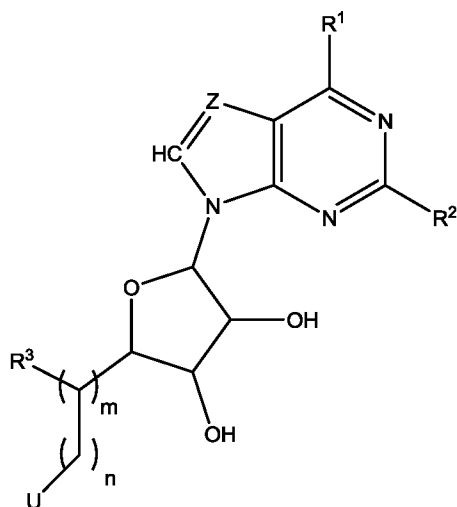
Z є CR^{12} , N, NR^{12} або O, де кожен R^{12} — гідроген, (C_1-C_8) алкіл або галоген, та де Z утворює подвійний зв'язок із суміжним кільцевим членом, якщо він є CR^{12} або N;

кожен ----- є необов'язковим зв'язком, де не більше, ніж два несуміжних ----- можуть бути присутніми;

m є 0-1; та

$n \in 0-1$.

Винахід також стосується сполуки формули (II):



(II)

або її фармацевтично прийнятної солі, в якій:

R^1 вибрано з групи, яка складається з (C_1-C_8) алкілу, $N(R^4)_2$ або (C_3-C_{10}) циклоалкілу, де кожен R^4 незалежно є гідрогеном, (C_1-C_8) алкілом, (C_5-C_{12}) арилом або 5-12 членним гетероарилом;

R^2 — гідроген, метил або NH_2 ;

R^3 — гідрокси або NH_2 ;

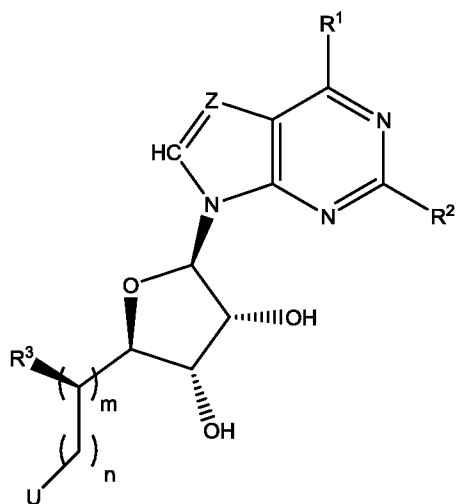
U — (C_5-C_{12}) арил або 5-12 членний гетероарил, де U є необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками, де кожен є незалежно вибраним з (C_1-C_8) алкілу, (C_1-C_8) алкіл- $N(R^6)_2$, $O(C_2-C_8)$ алкіл- $N(R^6)_2$, (C_1-C_8) галогеналкілу, гідрокси, (C_1-C_8) алкокси, галогену, (C_5-C_{12}) арилу, 5-12 членного гетероарилу, (C_3-C_{10}) циклоалкілу, 3-12 членного гетероциклілу, OR^6 , $N(R^6)_2$ та SO_2R^6 , де кожен R^6 незалежно є гідрогеном, (C_1-C_8) алкілом, (C_1-C_8) алкіл- $N(R^7)_2$, де кожен R^7 — гідроген або (C_1-C_8) алкіл, (C_5-C_{12}) арил, 5-12 членний гетероарил, (C_3-C_{10}) циклоалкіл або 3-12 членний гетероцикліл, або два R^6 сполучаються з утворенням 4-6 членного гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S;

$Z \in CR^{12}$, де кожен R^{12} — гідроген, (C_1-C_8) алкіл або галоген;

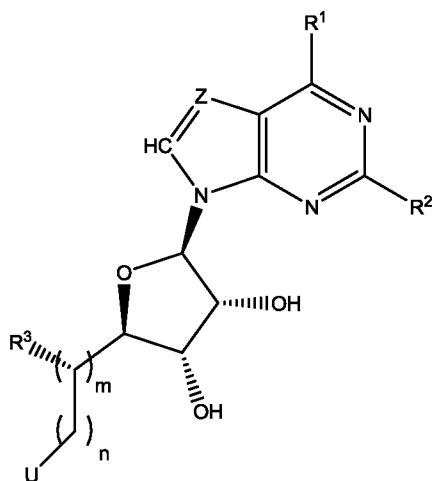
$m \in 0-1$; та

$n \in 0-1$.

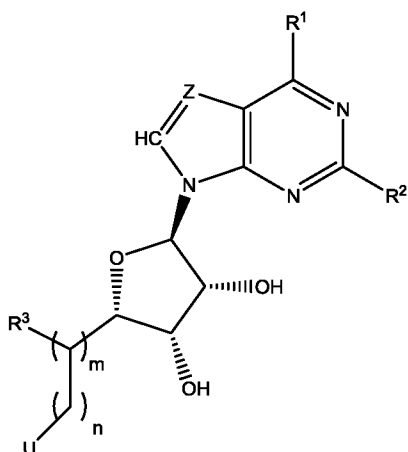
В певних варіантах здійснення, формула (II) є:



В певних варіантах здійснення, формула (II) є:



В певних варіантах здійснення, формула (II) є:



В певних варіантах здійснення винаходу передбаченою є сполука або фармацевтично прийнятна сіль формули I, в якій R^1 є NH_2 , Z є CF , R^2 — гідроген, R^3 — гідрокси, m є 1, та n є 0.

В певних варіантах здійснення винаходу передбаченою є сполука або фармацевтично прийнятна сіль формули I, в якій R^1 є NH_2 , Z є CH , R^2 — гідроген, R^3 — гідрокси, m є 1, та n є 0.

В певних варіантах здійснення винаходу передбачено є сполука або фармацевтично прийнятна сіль формули I, в якій R^1 є CH_3 , Z є CH , R^2 — гідроген, R^3 — гідрокси, m є 1, та n є 0.

В певних варіантах здійснення винаходу передбаченою є сполука або фармацевтично прийнятна сіль формули I, в якій R^1 є CH_3 , Z є CF , R^2 — гідроген, R^3 — гідрокси, m є 1, та n є 0.

В певних варіантах здійснення винаходу передбаченою є сполука або фармацевтично прийнятна сіль формули I, в якій R^1 є CH_3 , Z є CH , R^2 є NH_2 , R^3 — гідрокси, m є 1, та n є 0.

В певних варіантах здійснення винаходу передбаченою є сполука або фармацевтично прийнятна сіль формули I, в якій $R^1 \in CH_3$, $Z \in CH$, $R^2 \in CH_3$, R^3 — гідрокси, $m \in 1$, та $n \in 0$.

В певних варіантах здійснення винаходу передбаченою є сполука або фармацевтично прийнятна сіль формули II, в якій $R^1 \in NH_2$, $Z \in CF$, R^2 — гідроген, R^3 — гідрокси, $m \in 1$, та $n \in 0$.

В певних варіантах здійснення винаходу передбаченою є сполука або фармацевтично прийнятна сіль формули II, в якій $R^1 \in NH_2$, $Z \in CH$, R^2 — гідроген, R^3 — гідрокси, $m \in 1$, та $n \in 0$.

В певних варіантах здійснення винаходу передбаченою є сполука або фармацевтично прийнятна сіль формули II, в якій R^1 є CH_3 , Z є CH , R^2 — гідроген, R^3 — гідрокси, m є 1, та n є 0.

В певних варіантах здійснення винаходу передбаченою є сполука або фармацевтично прийнятна сіль формули II, в якій $R^1 \in \text{CH}_3$, $Z \in \text{CF}$, R^2 — гідроген, R^3 — гідрокси, $m \in 1$, та $n \in 0$.

В певних варіантах здійснення винаходу передбаченою є сполука або фармацевтично прийнятна сіль формули II, в якій $R^1 \in CH_3$, $Z \in CH$, $R^2 \in NH_2$, R^3 — гідрокси, $m \in 1$, та $n \in 0$.

В певних варіантах здійснення винаходу передбаченою є сполука або фармацевтично

прийнятна сіль формули II, в якій $R^1 \in CH_3$, $Z \in CH$, $R^2 \in CH_3$, R^3 — гідрокси, $m \in 1$, та $n \in 0$.

В певних варіантах здійснення винаходу передбаченою є сполука або фармацевтично прийнятна сіль формули III, в якій $R^1 \in NH_2$, $Z \in CF$, R^2 — гідроген, R^3 — гідрокси, $m \in 1$, та $n \in 0$.

В певних варіантах здійснення винаходу передбаченою є сполука або фармацевтично прийнятна сіль формули III, в якій $R^1 \in NH_2$, $Z \in CH$, R^2 — гідроген, R^3 — гідрокси, $m \in 1$, та $n \in 0$.

В певних варіантах здійснення винаходу передбаченою є сполука або фармацевтично прийнятна сіль формули III, в якій $R^1 \in CH_3$, $Z \in CH$, R^2 — гідроген, R^3 — гідрокси, $m \in 1$, та $n \in 0$.

В певних варіантах здійснення винаходу передбаченою є сполука або фармацевтично прийнятна сіль формули III, в якій $R^1 \in CH_3$, $Z \in CF$, R^2 — гідроген, R^3 — гідрокси, $m \in 1$, та $n \in 0$.

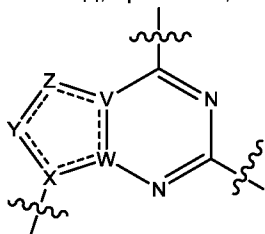
В певних варіантах здійснення винаходу передбаченою є сполука або фармацевтично прийнятна сіль формули III, в якій $R^1 \in CH_3$, $Z \in CH$, $R^2 \in NH_2$, R^3 — гідрокси, $m \in 1$, та $n \in 0$.

В певних варіантах здійснення винаходу передбаченою є сполука або фармацевтично прийнятна сіль формули III, в якій $R^1 \in CH_3$, $Z \in CH$, $R^2 \in CH_3$, R^3 — гідрокси, $m \in 1$, та $n \in 0$.

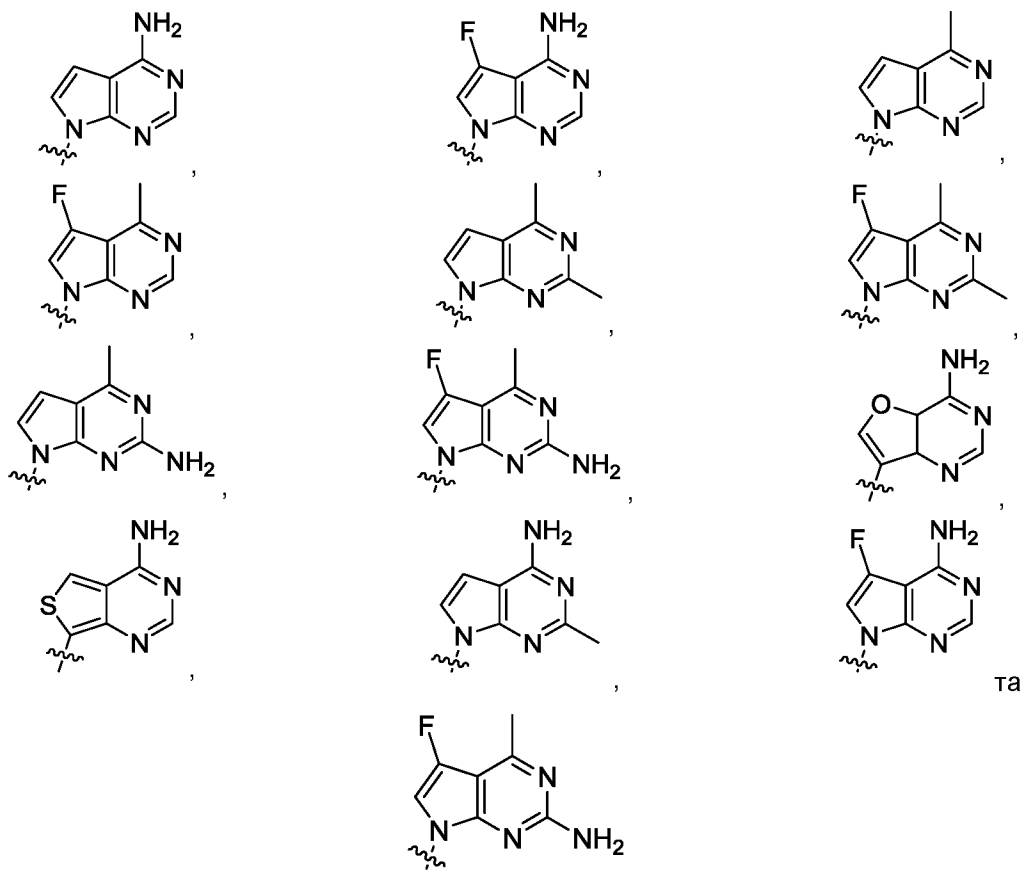
В певних варіантах здійснення винаходу передбаченою є сполука або фармацевтично прийнятна сіль формули I, в якій U — необов'язково заміщений (C_5 - C_{12})арил або 5-12 членний гетероарил.

В певних варіантах здійснення винаходу передбаченою є сполука або фармацевтично прийнятна сіль формули II, в якій U — необов'язково заміщений (C_5 - C_{12})арил або 5-12 членний гетероарил.

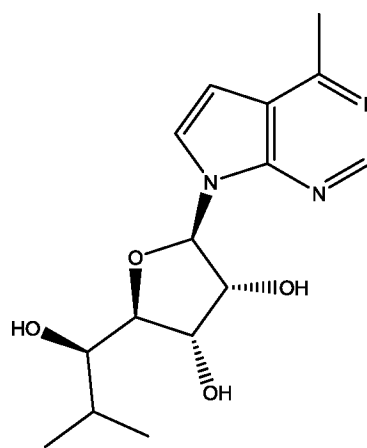
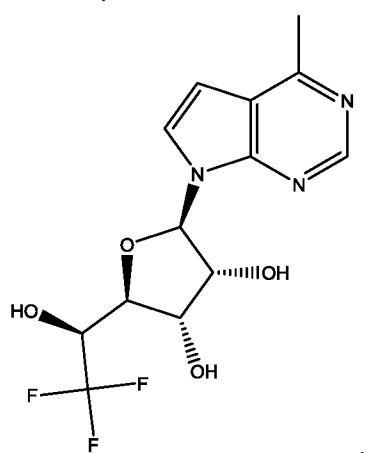
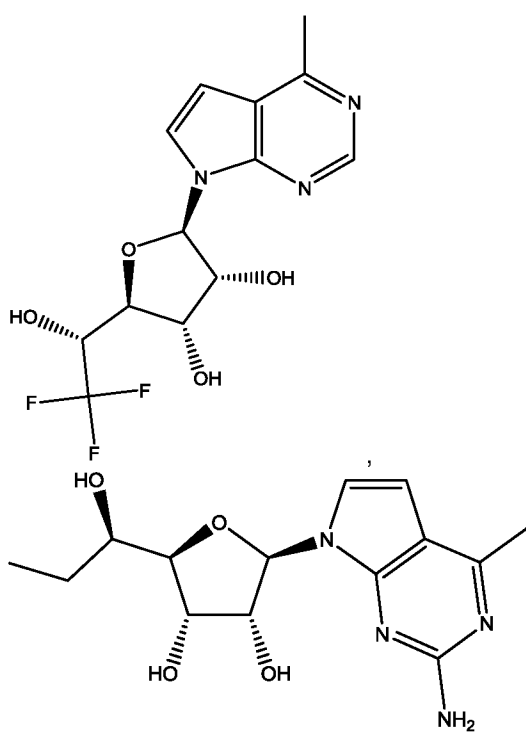
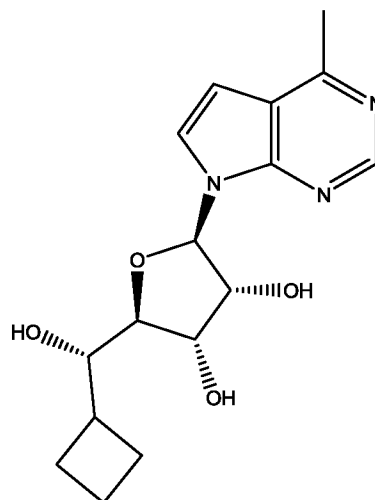
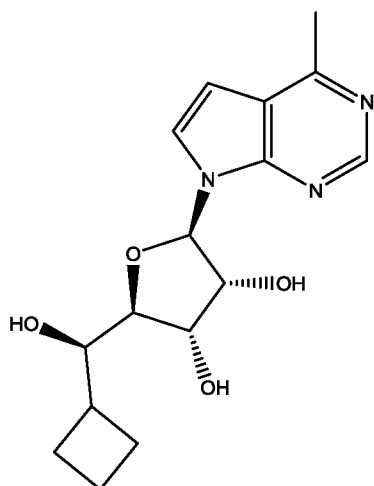
Винахід, крім того, стосується варіантів здійснення, в яких:

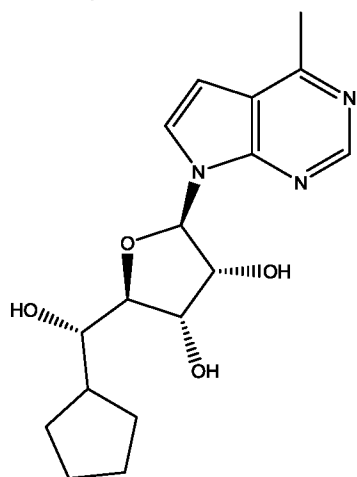
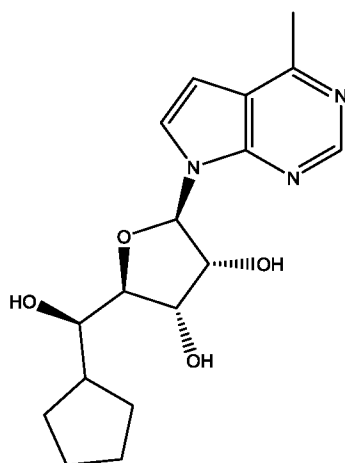
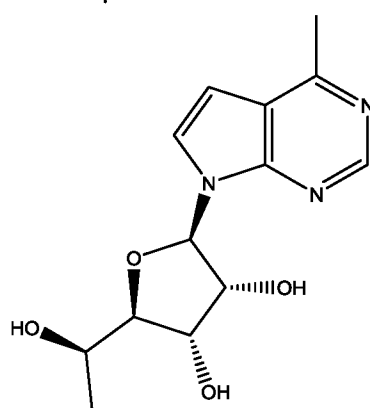
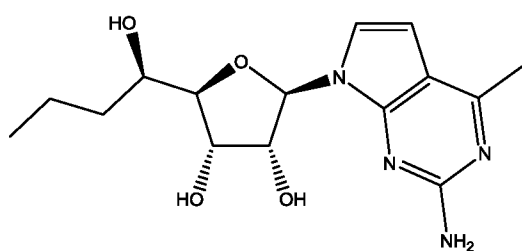
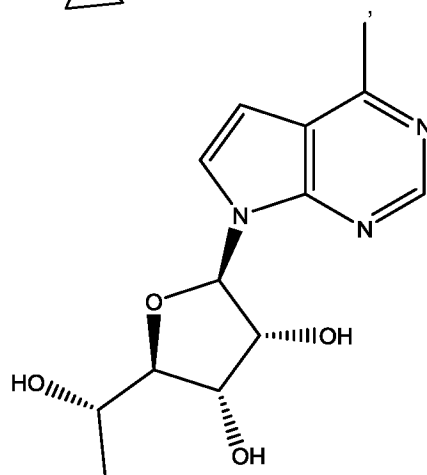
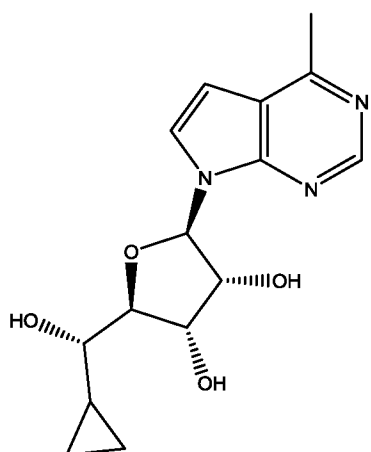
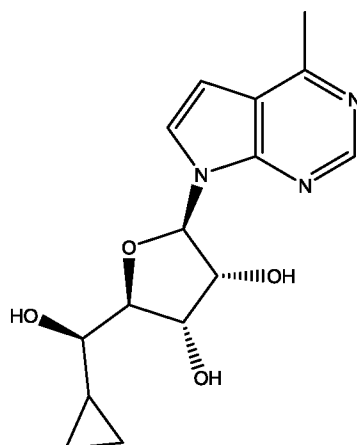
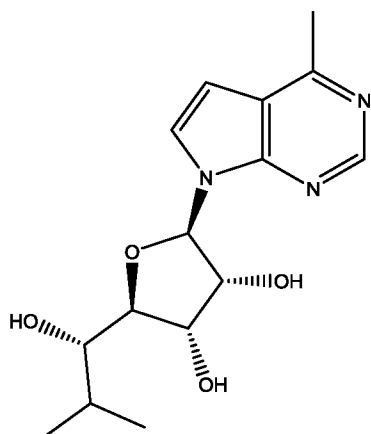


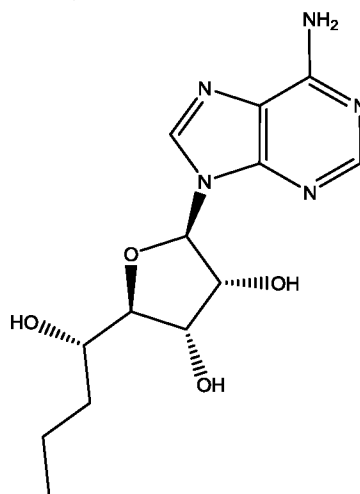
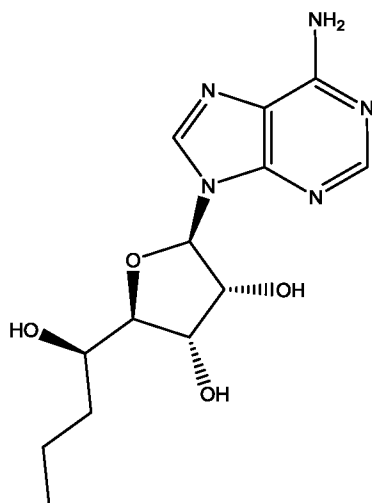
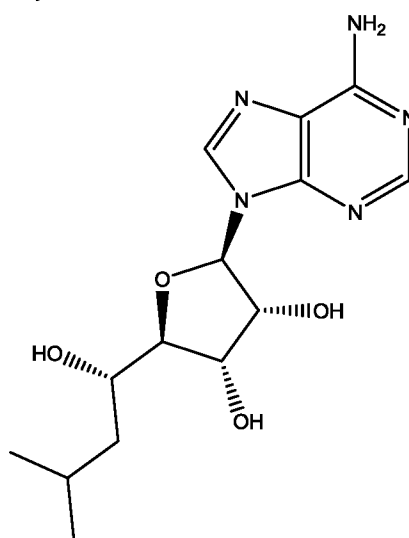
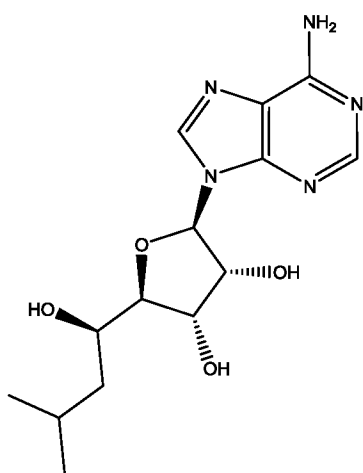
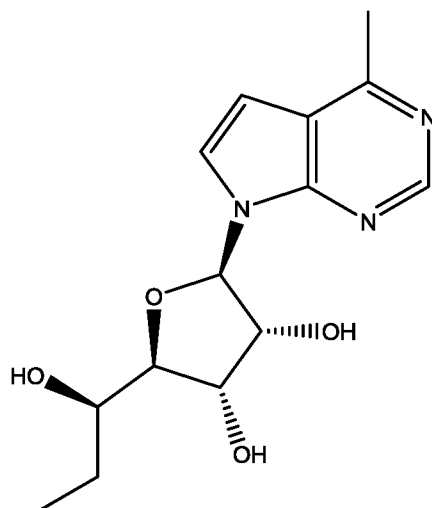
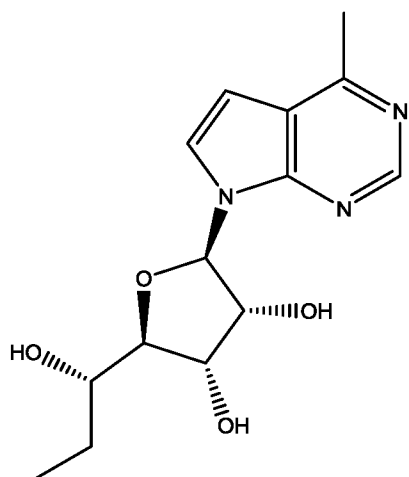
Як знайдено формула I або формула II є вибраними з:

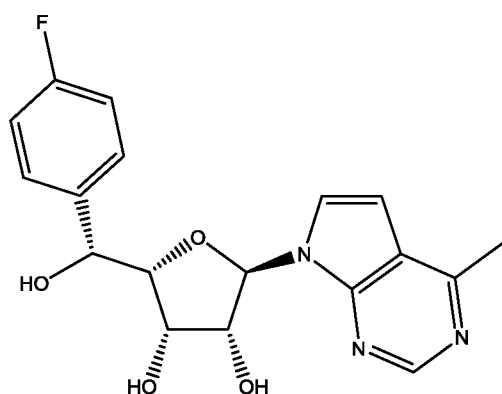
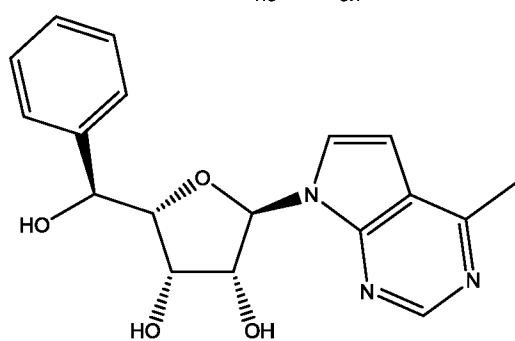
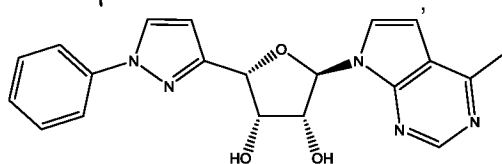
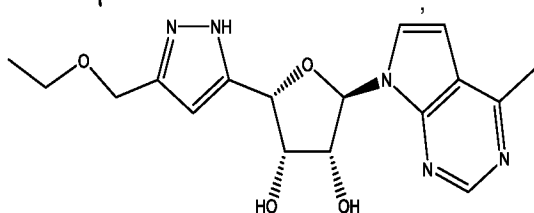
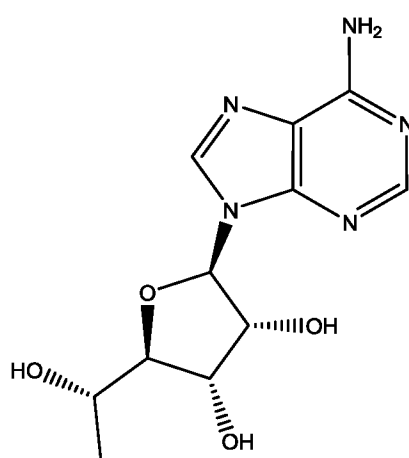
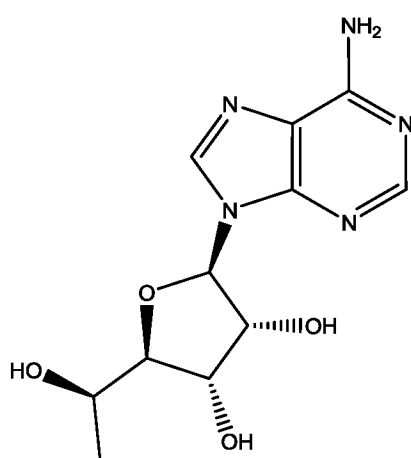
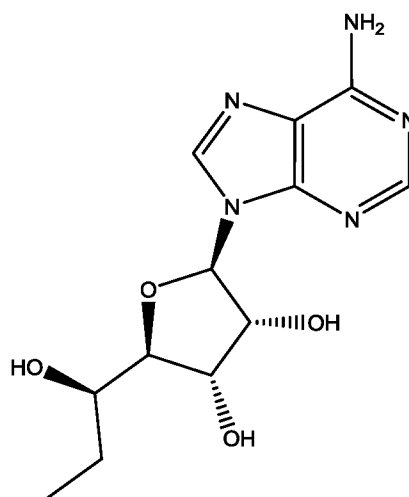
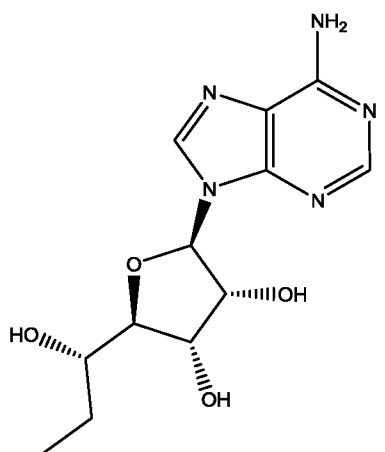


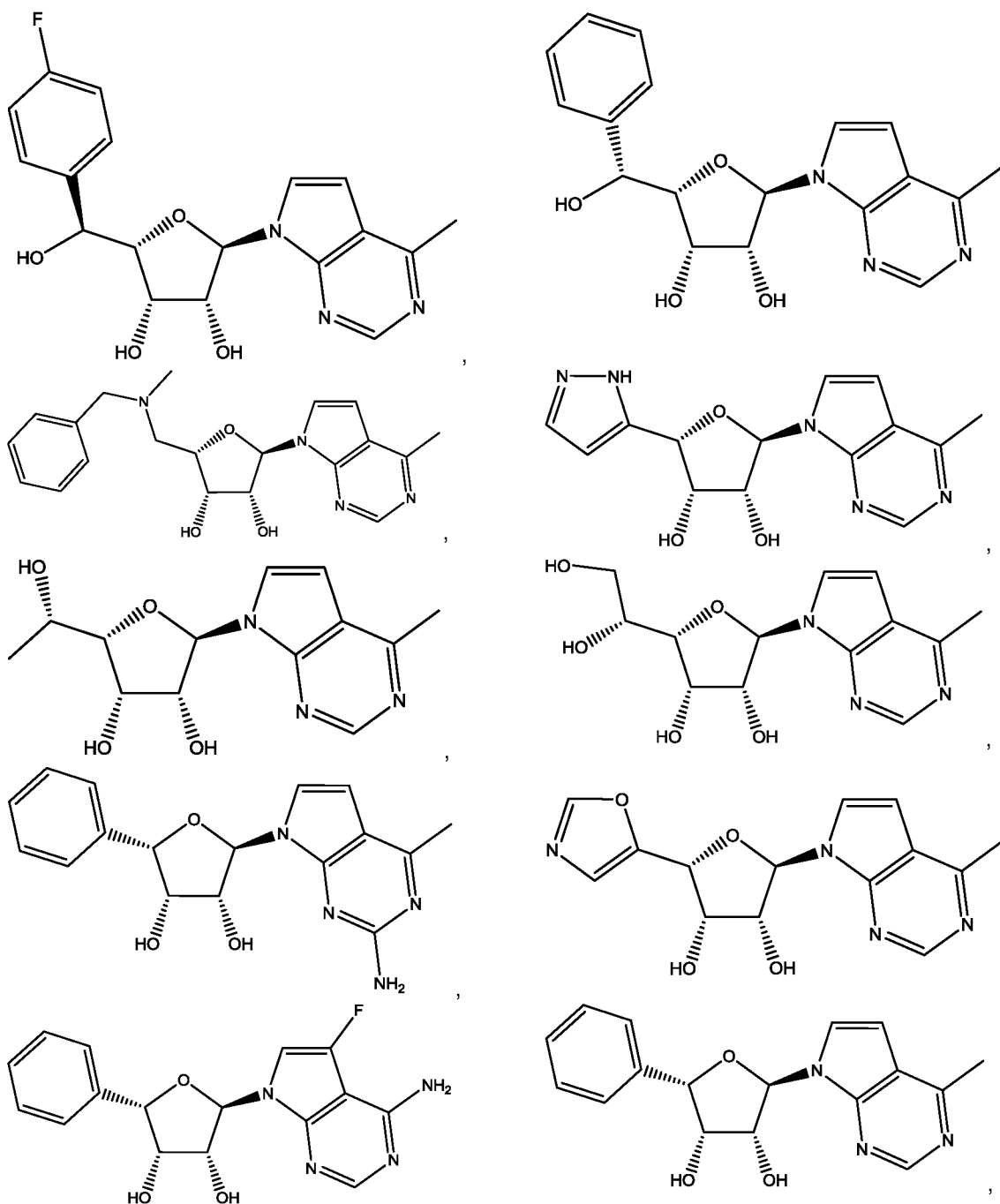
Додаткові варіанти здійснення винаходу включають одну або декілька зі сполук:

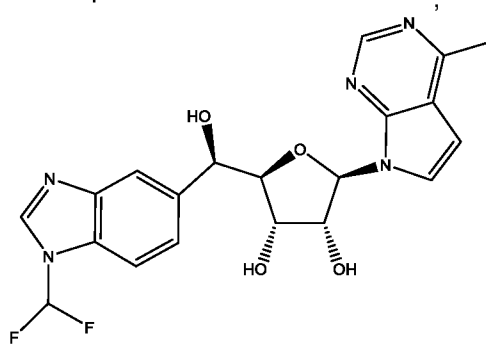
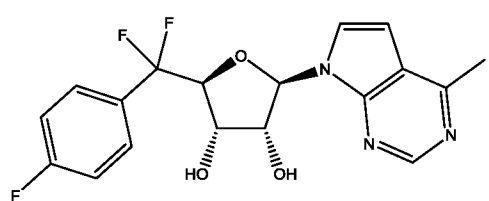
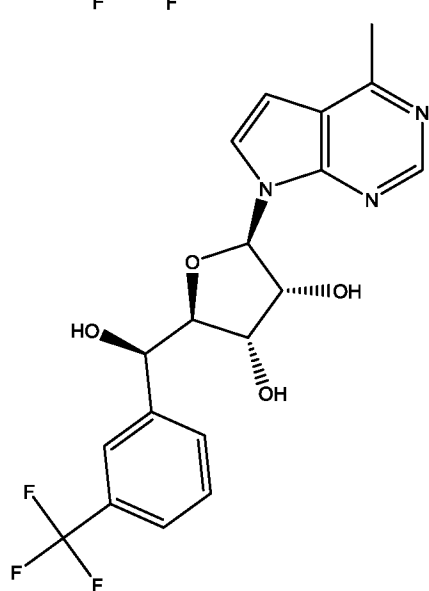
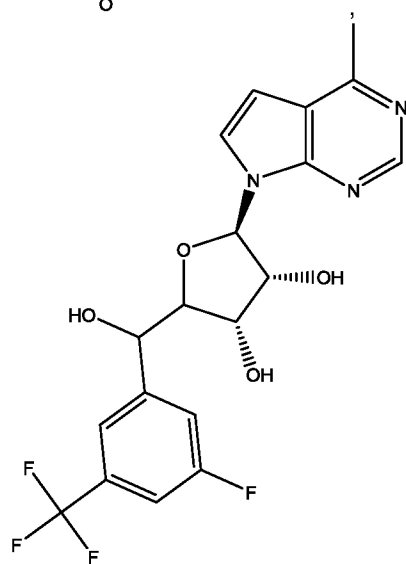
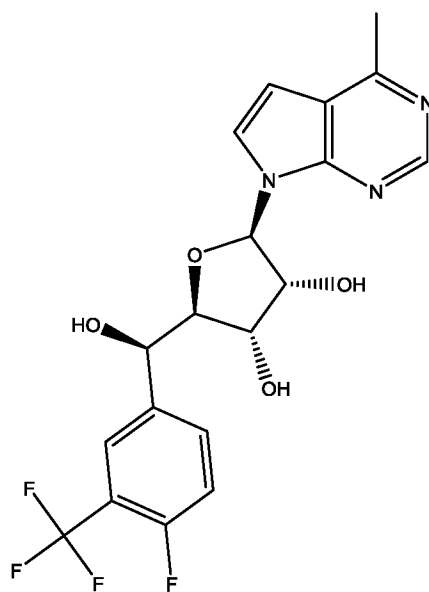
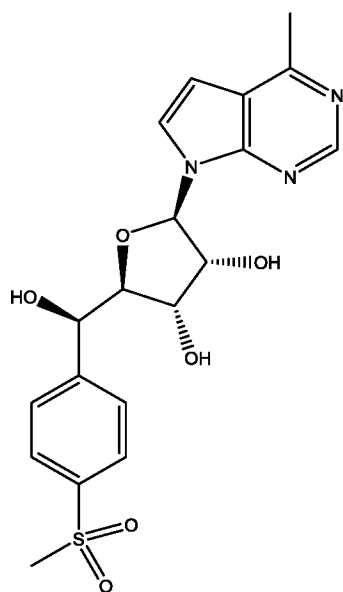


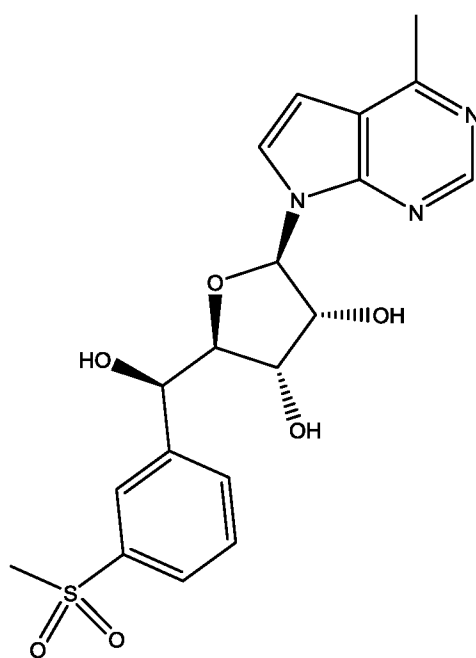
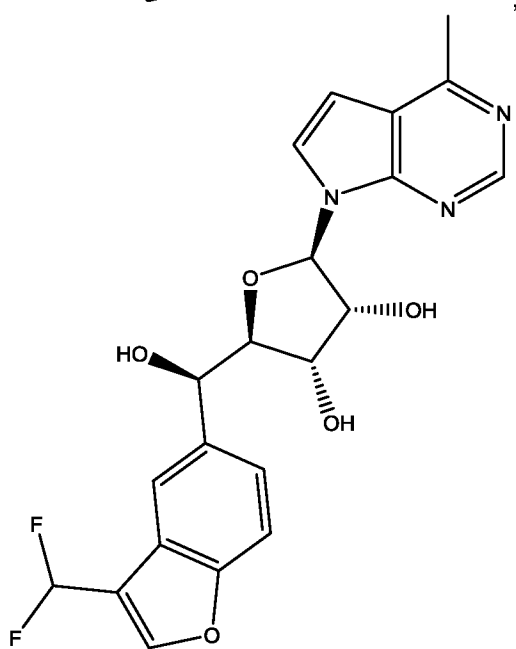
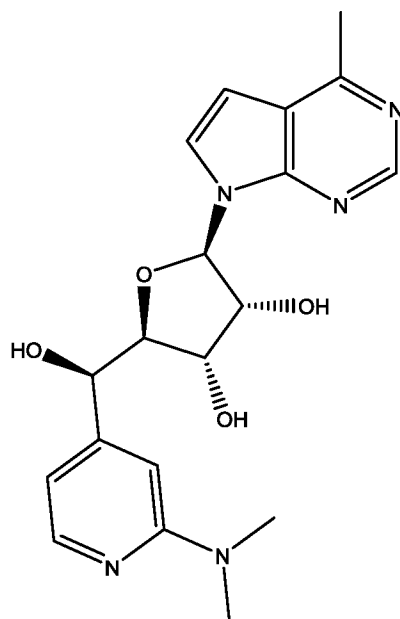
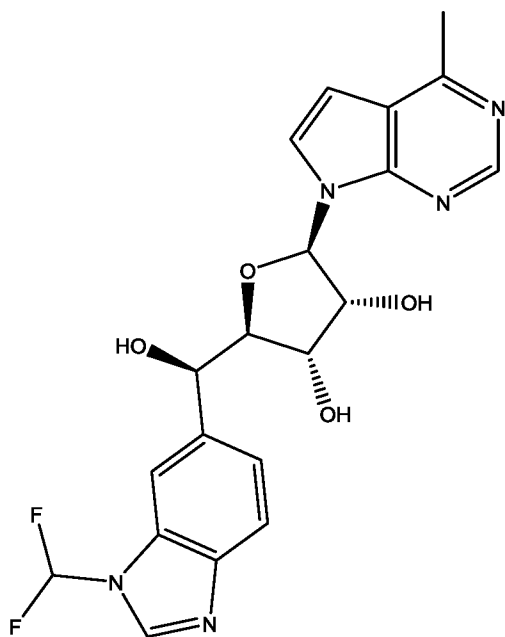


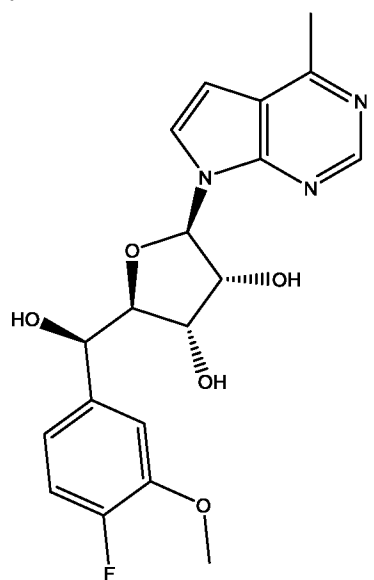
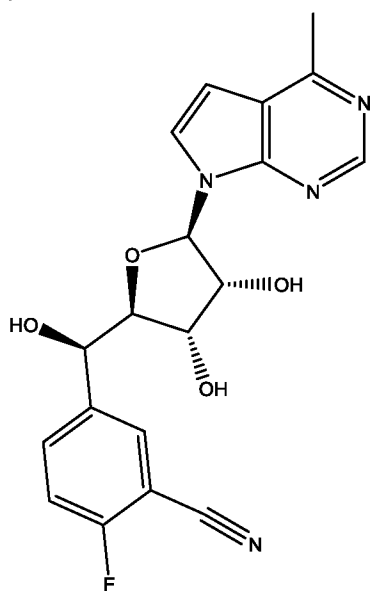
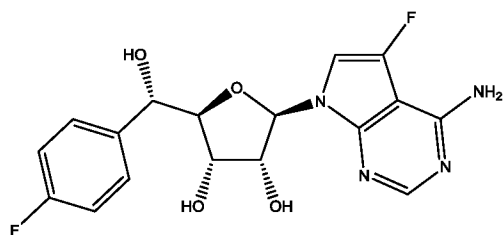
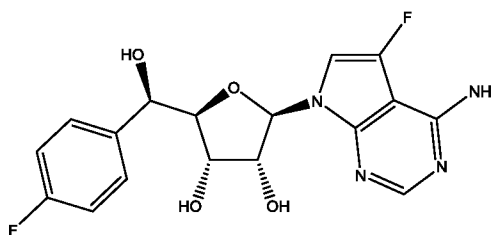
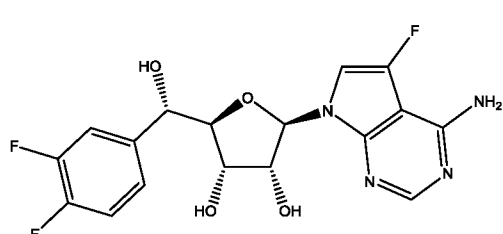
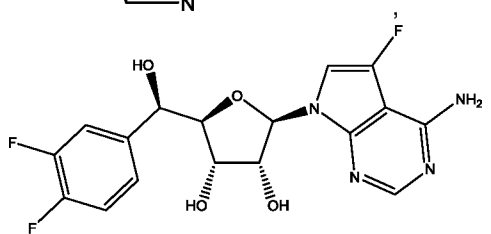
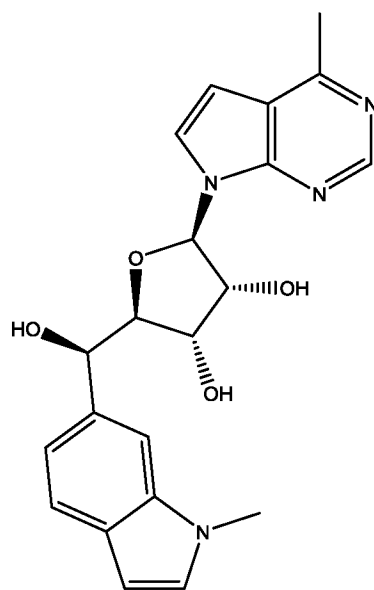
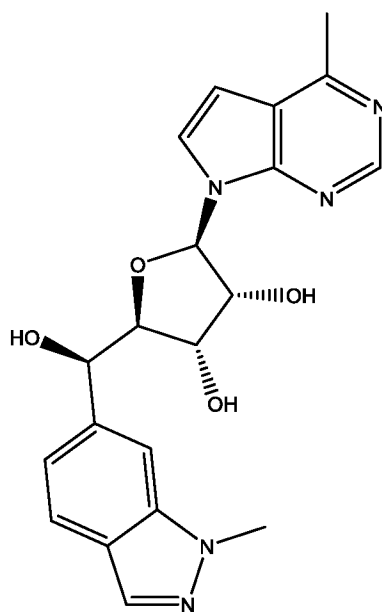


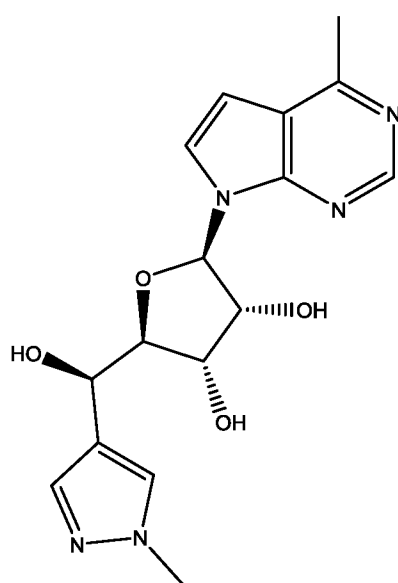
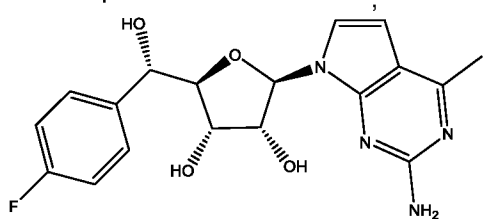
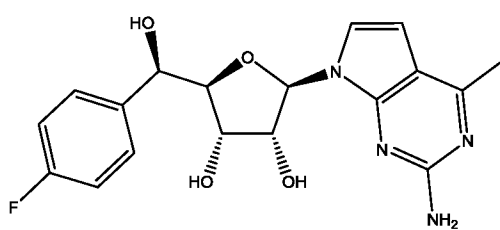
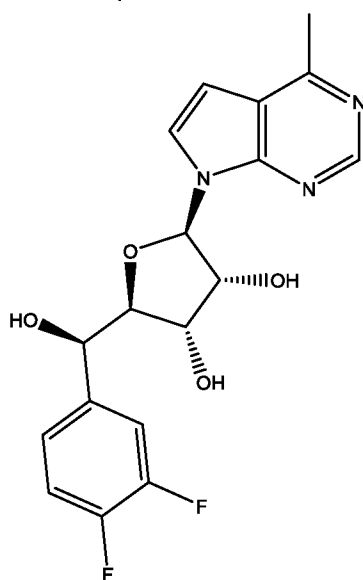
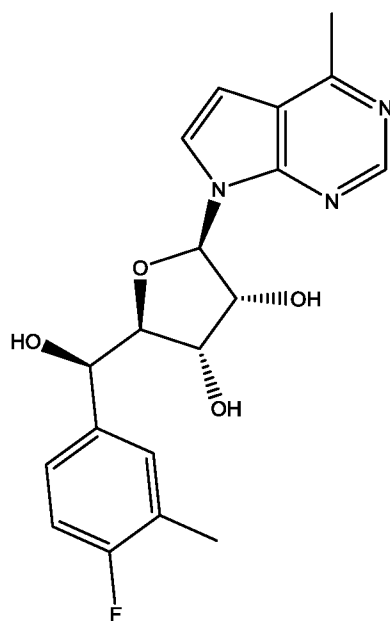
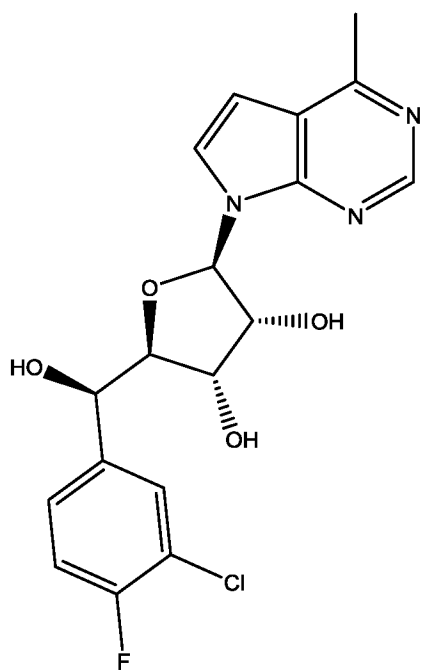


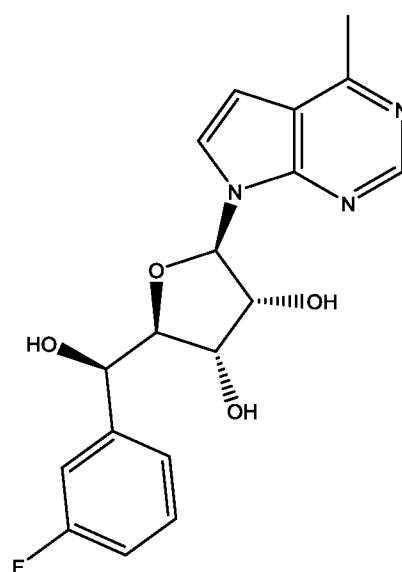
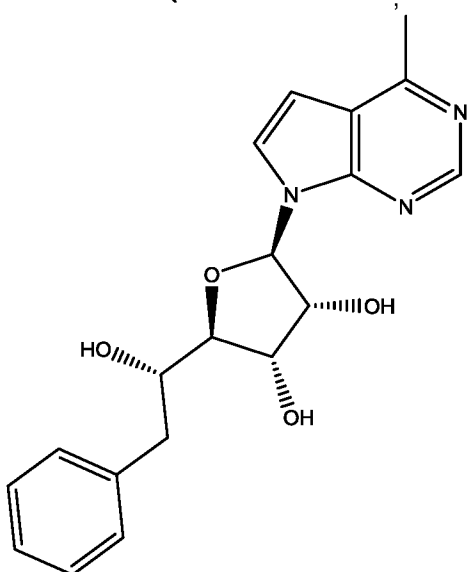
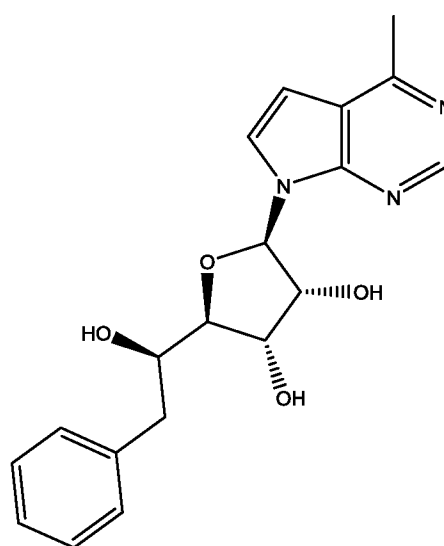
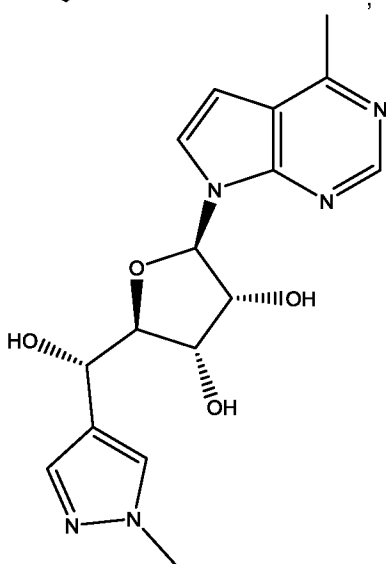
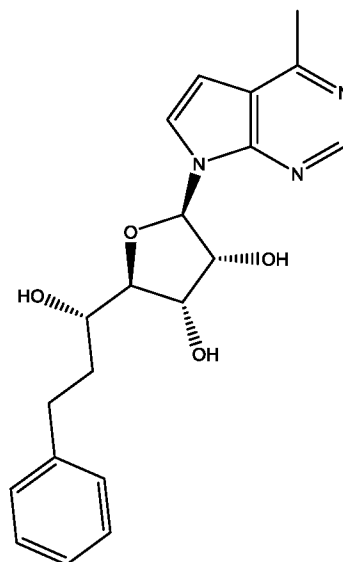
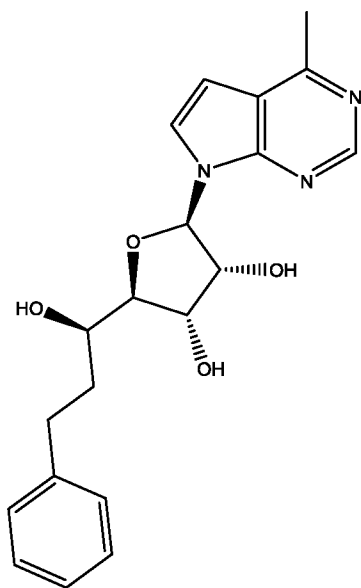


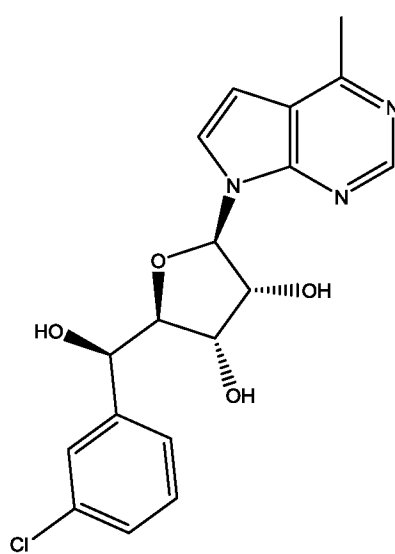
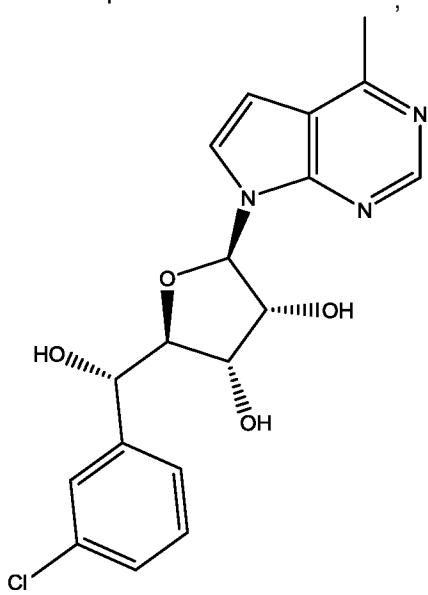
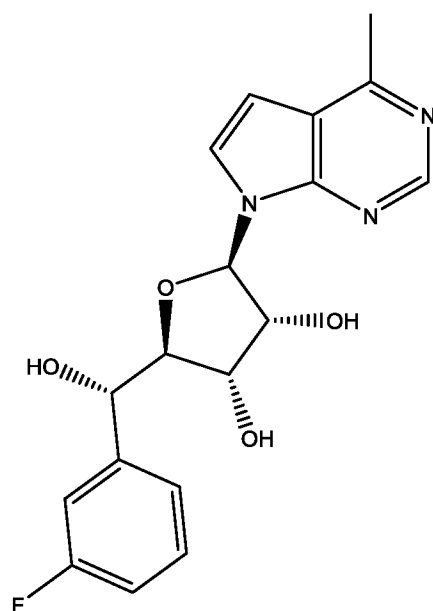
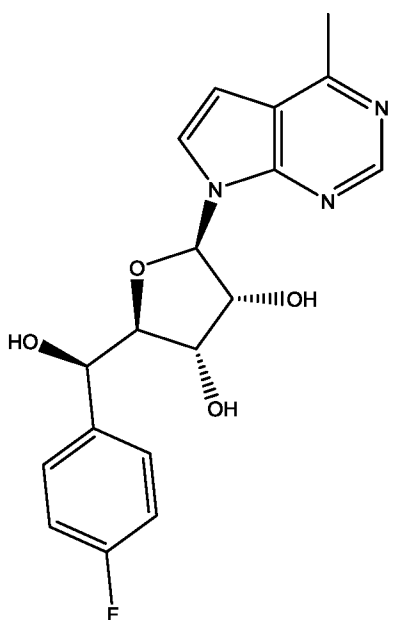
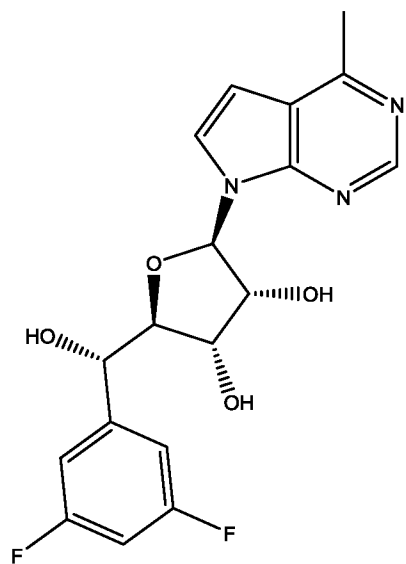
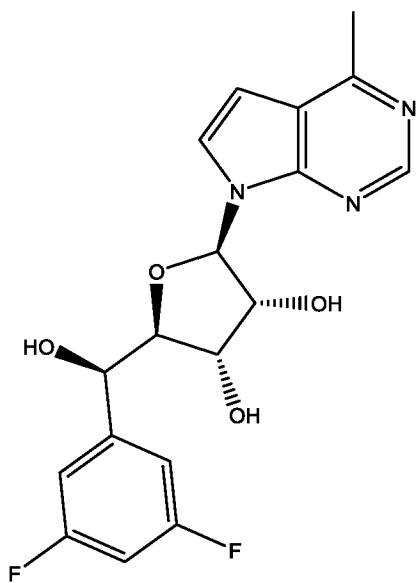


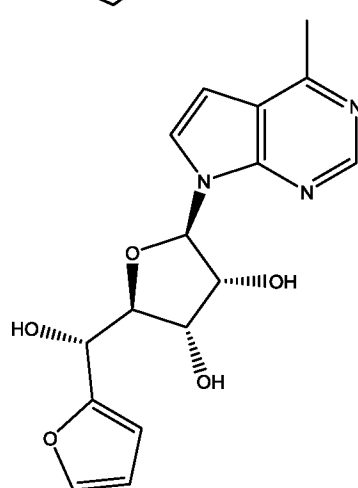
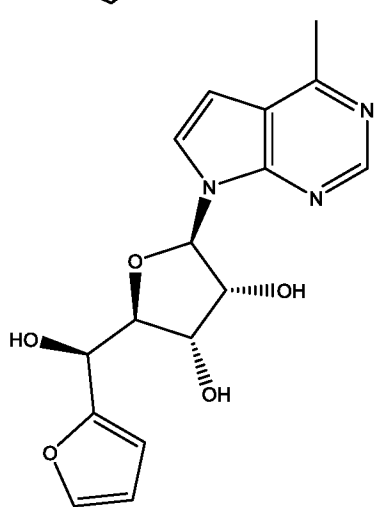
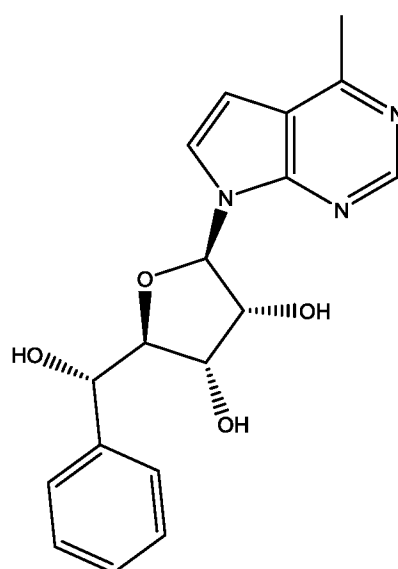
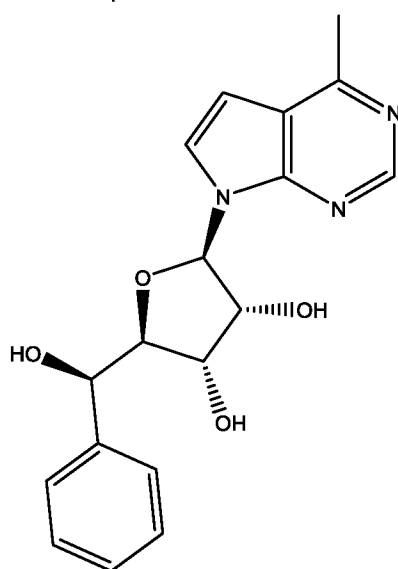
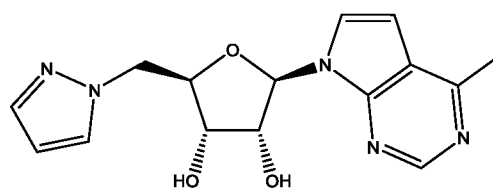
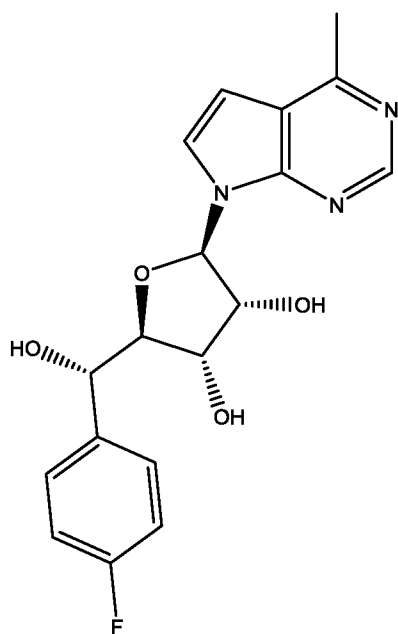


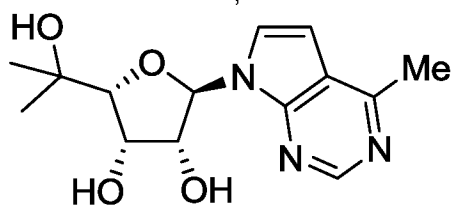
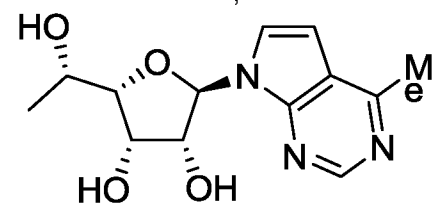
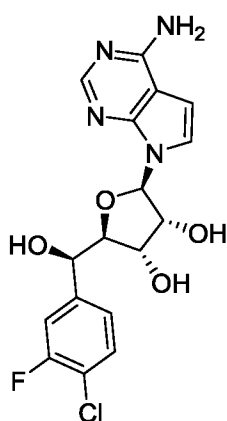
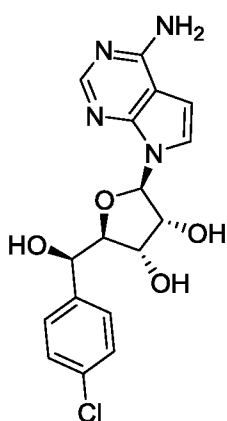
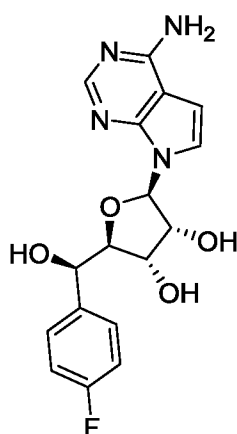
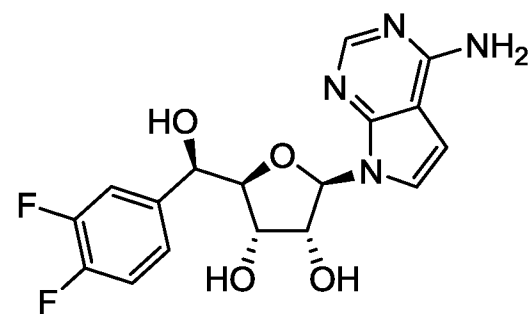
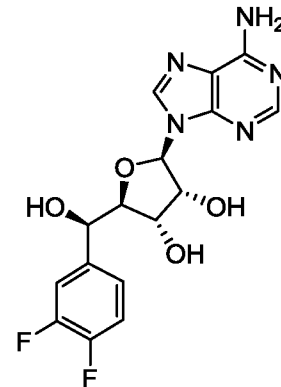
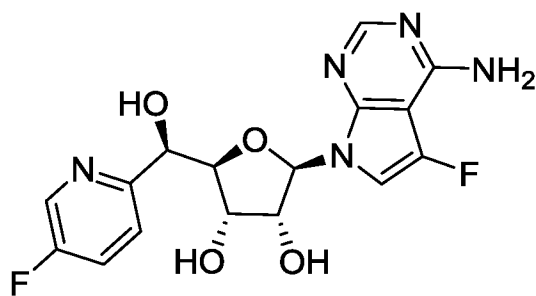
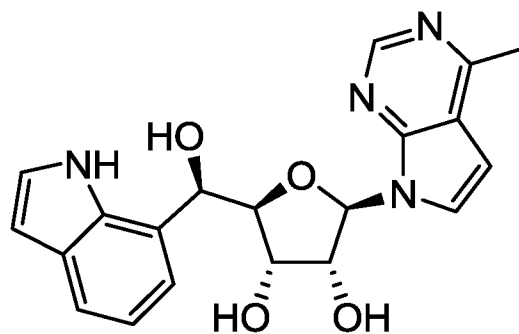
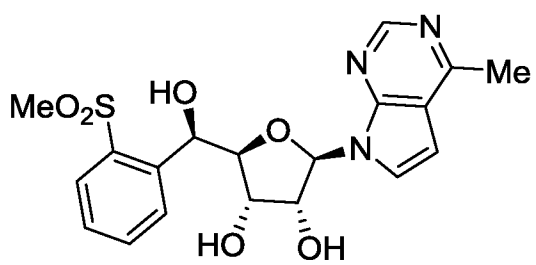


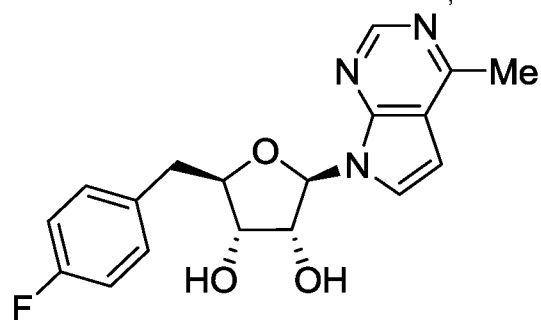
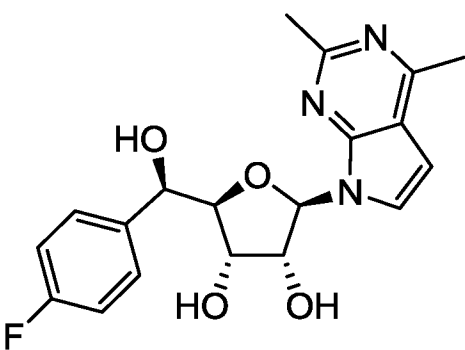
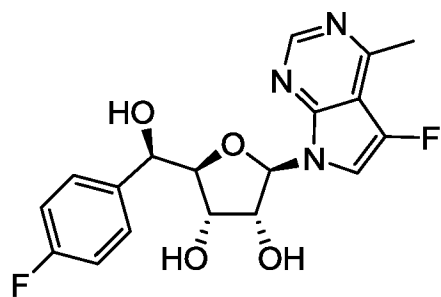
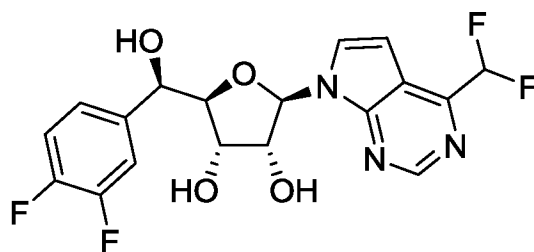
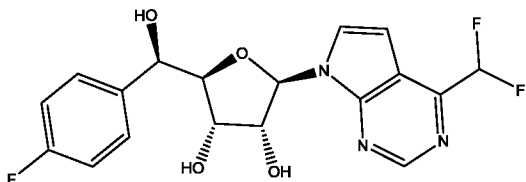
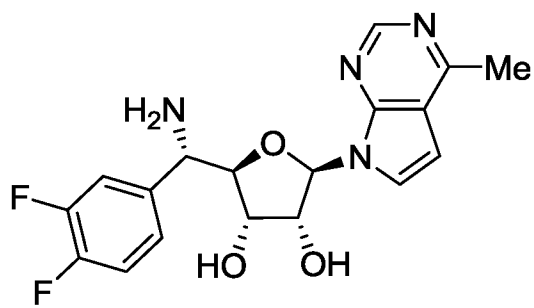
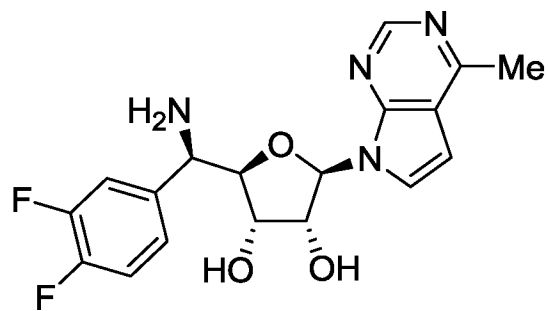
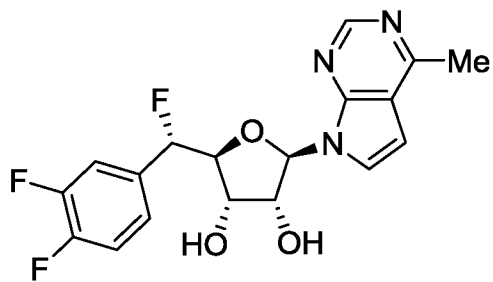
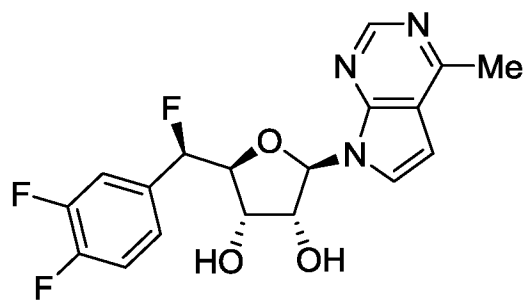
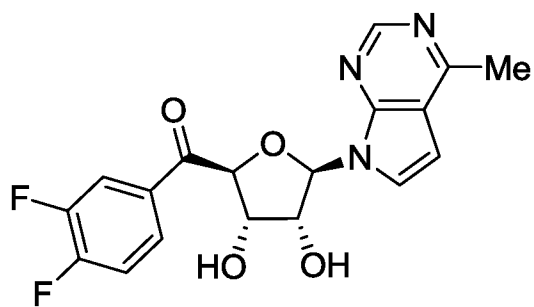


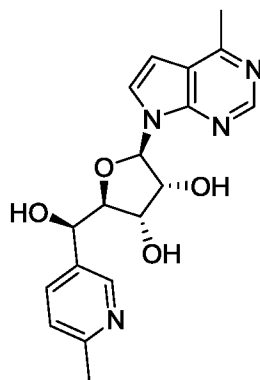
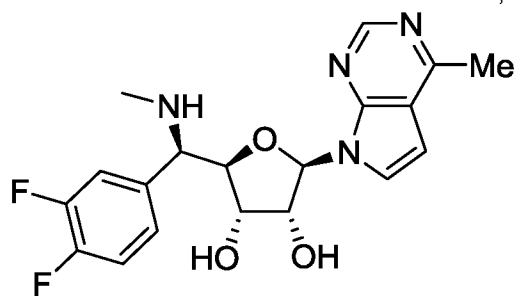
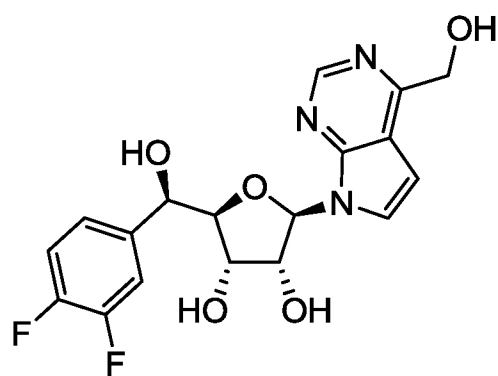
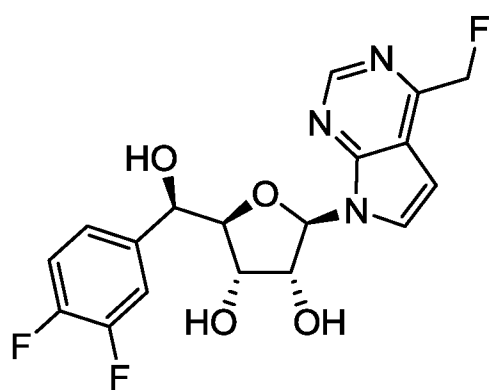
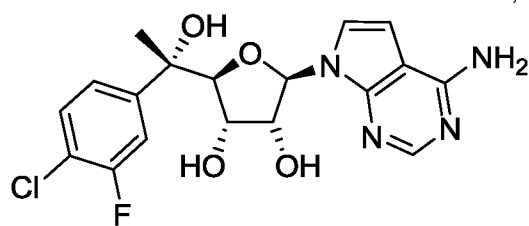
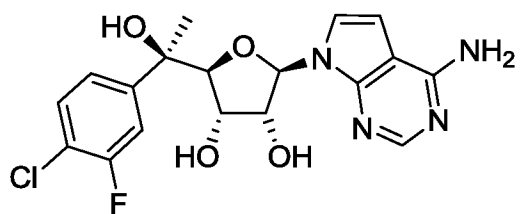
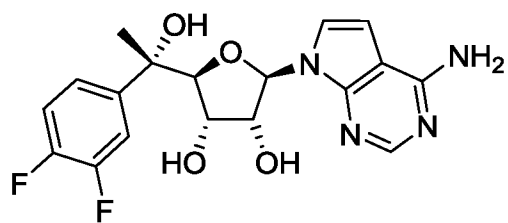
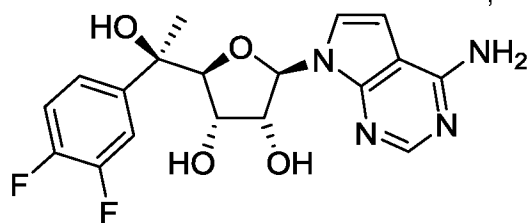
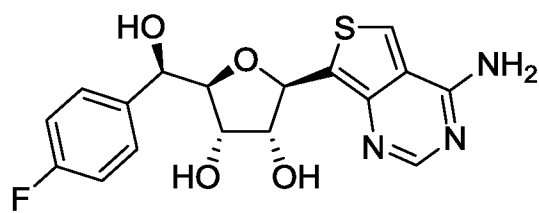
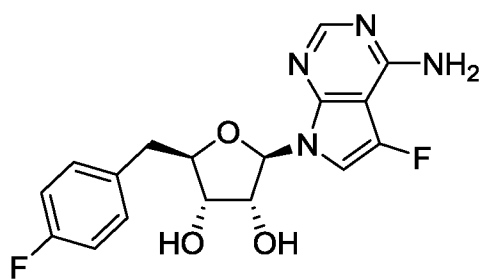


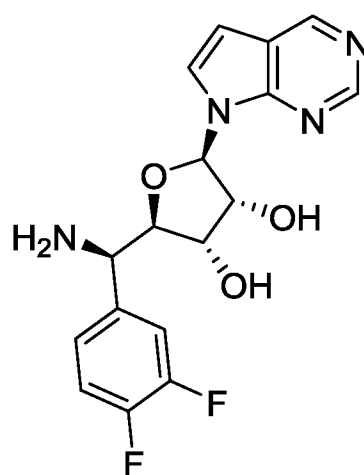
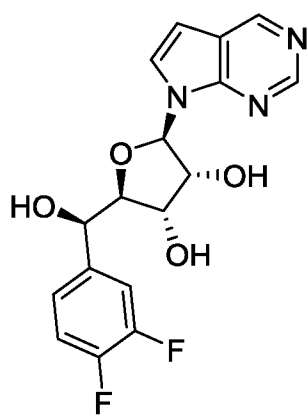
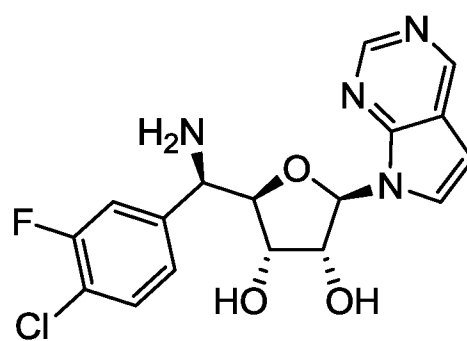
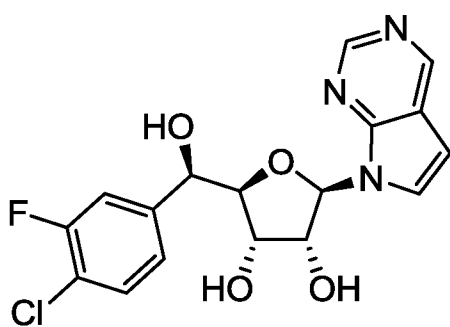
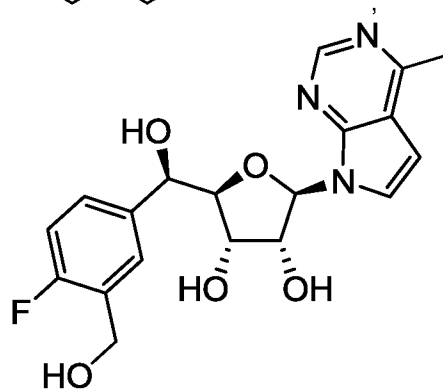
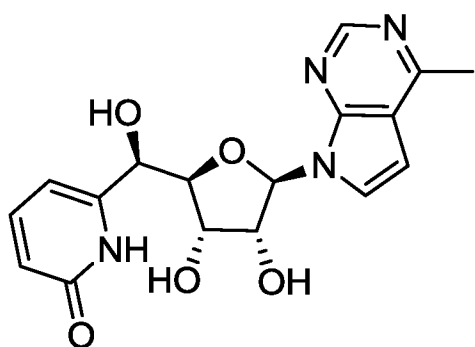
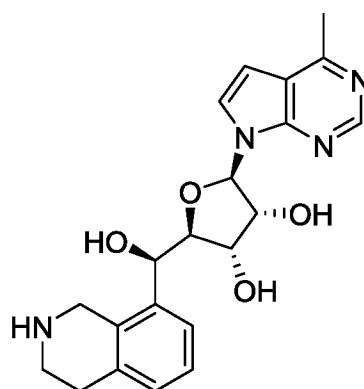
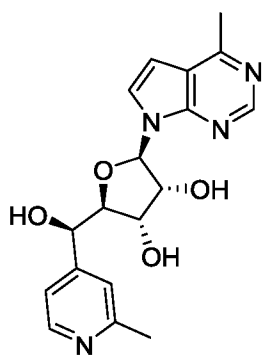


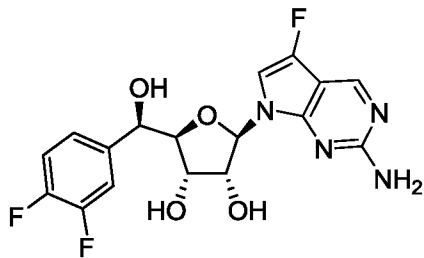
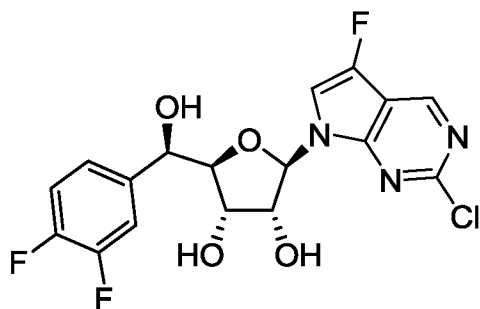
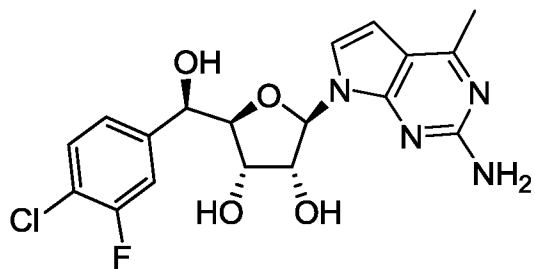
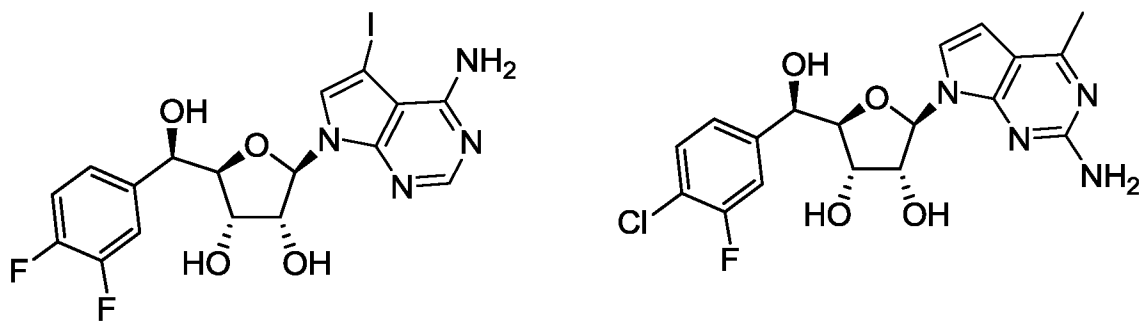




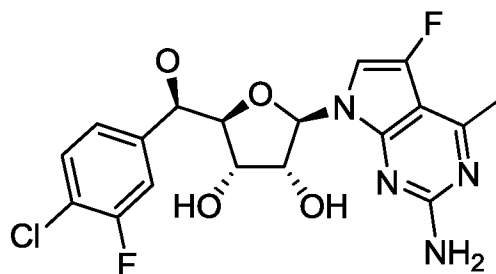






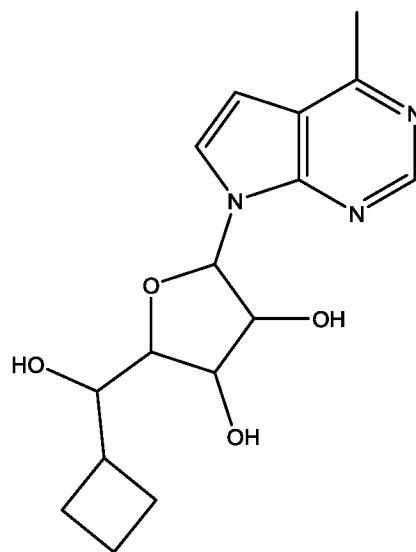
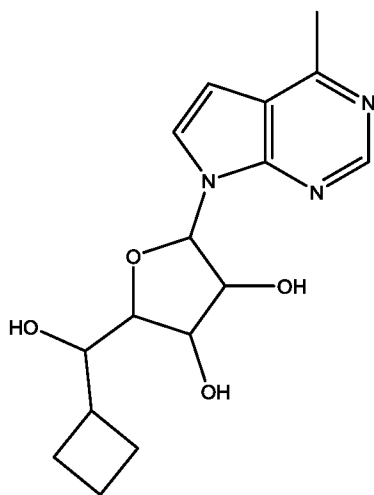


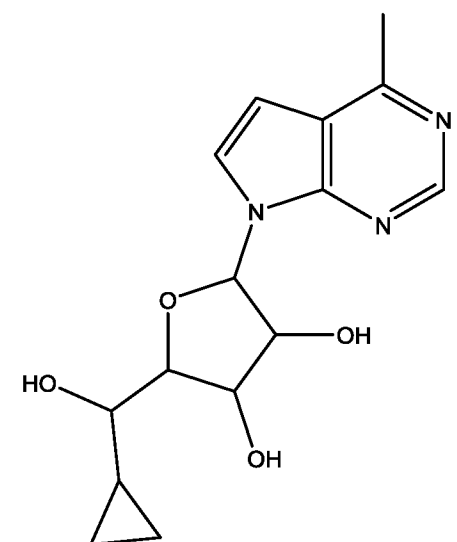
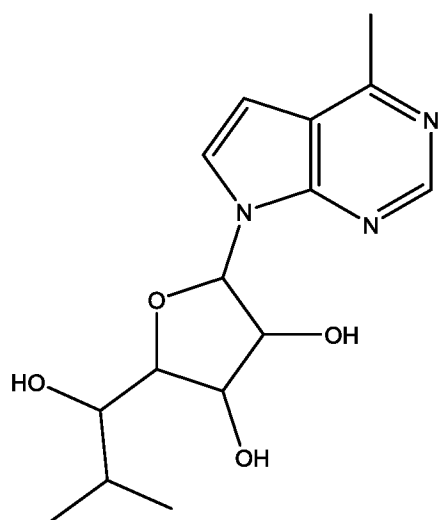
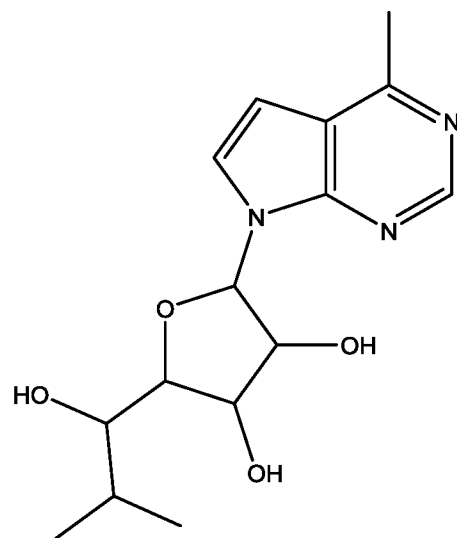
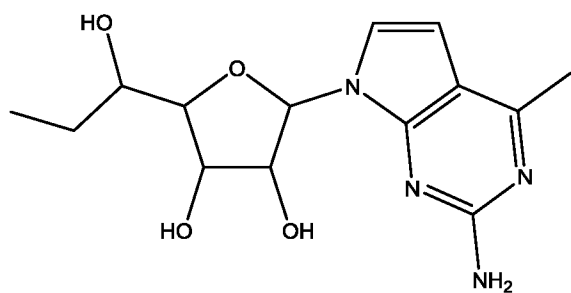
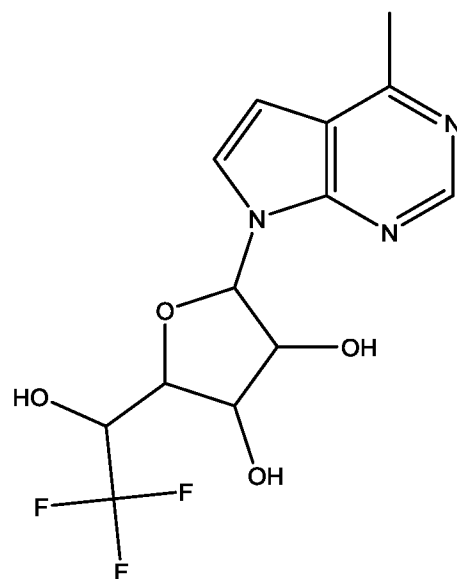
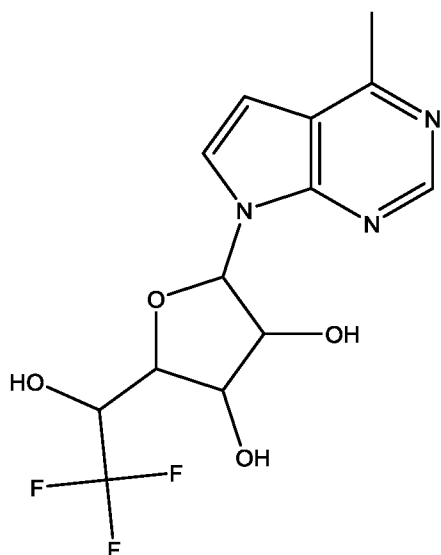
та

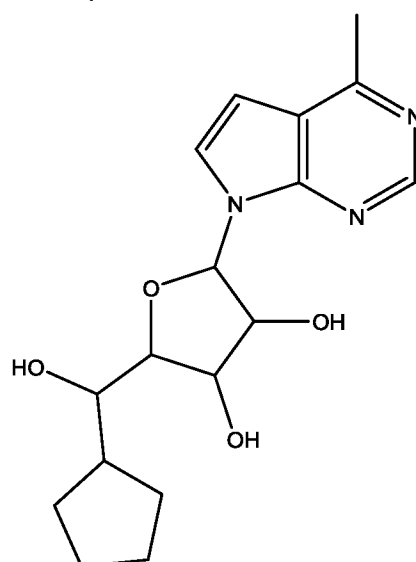
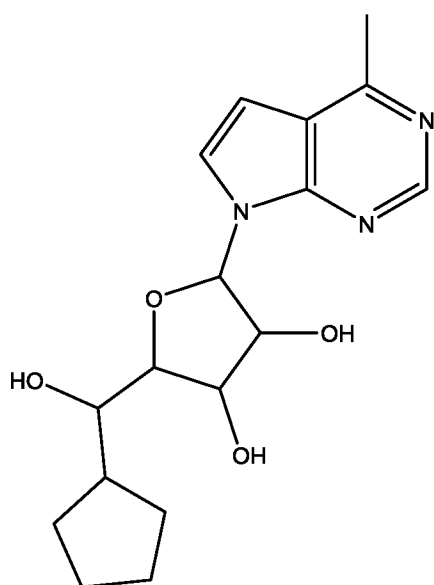
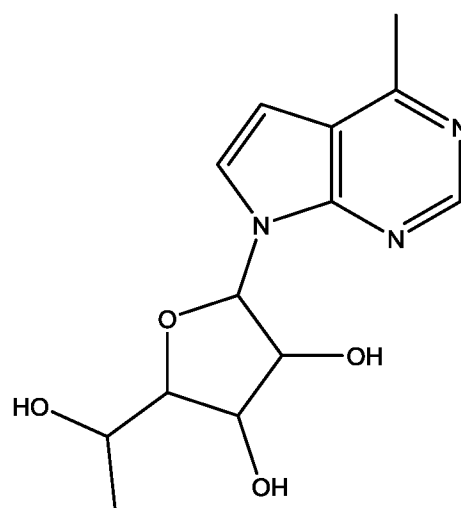
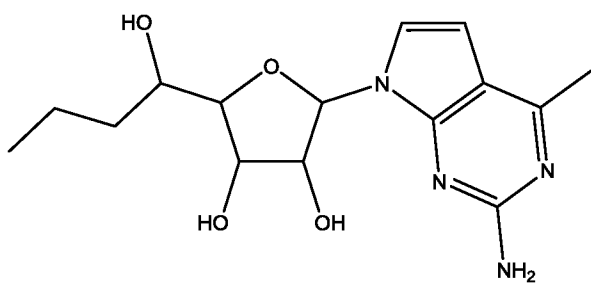
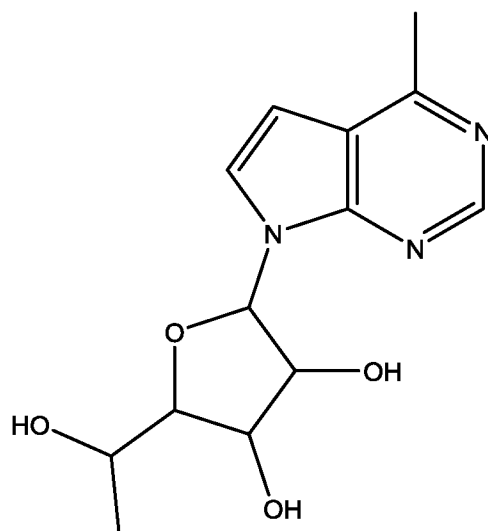
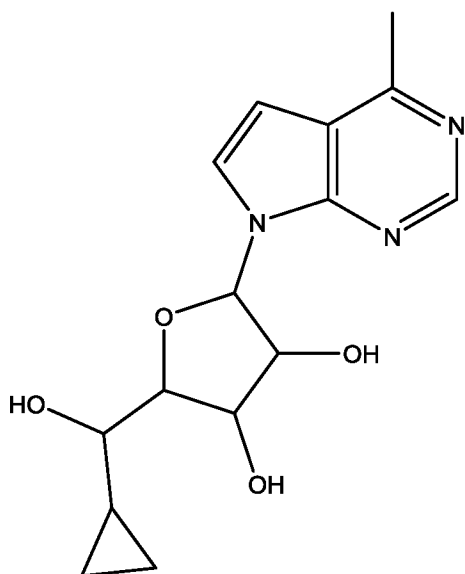


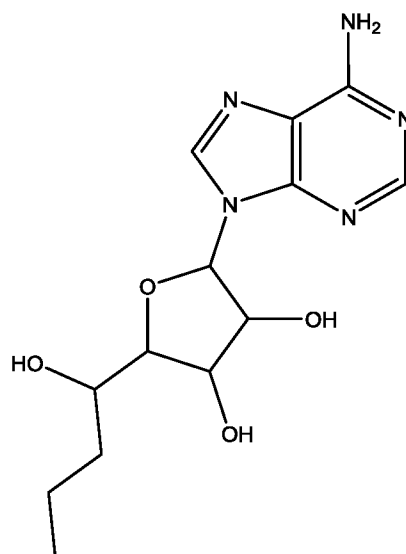
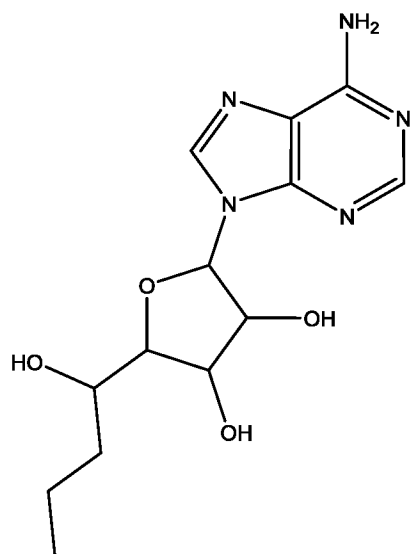
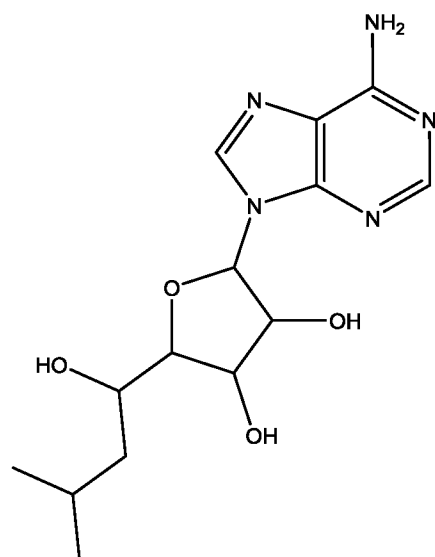
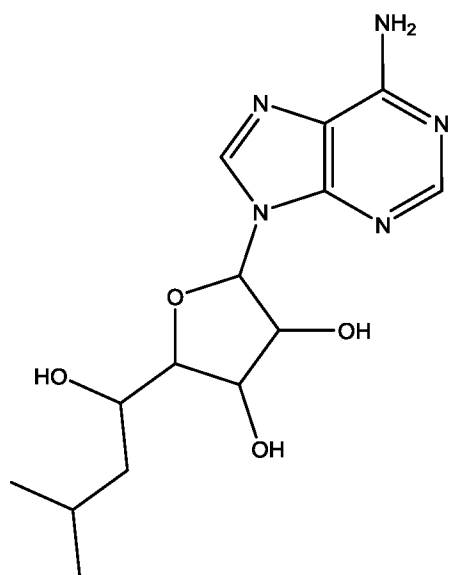
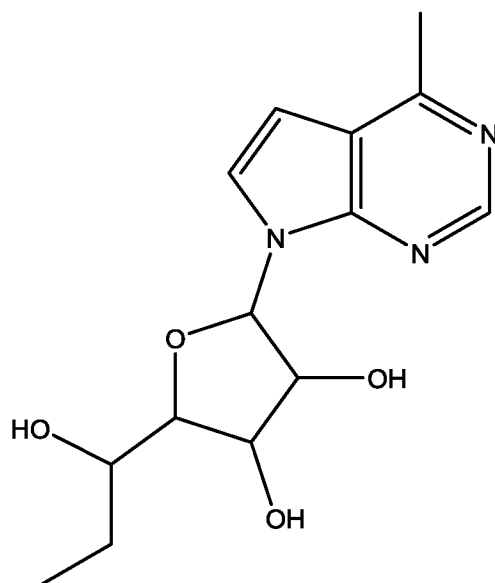
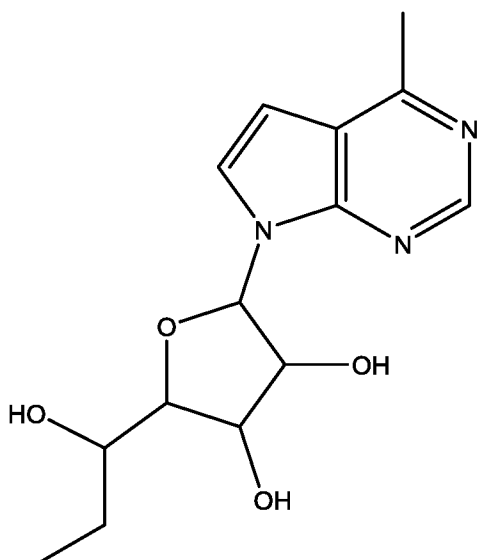
або її фармацевтично прийнятну сіль або солі.

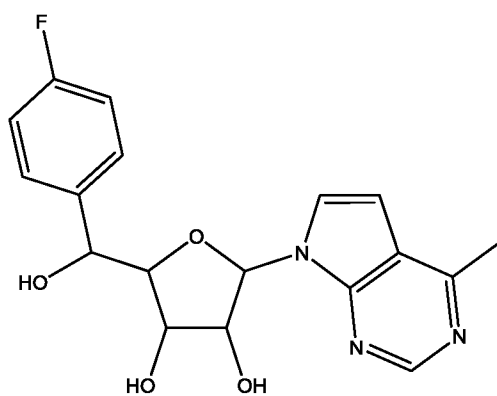
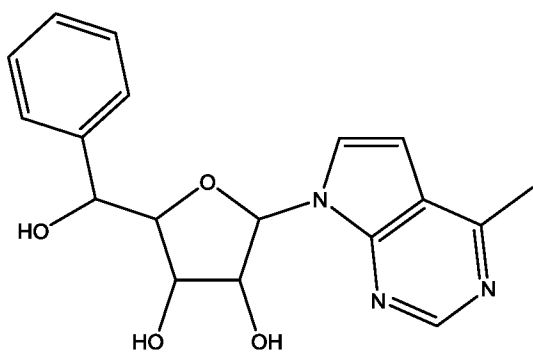
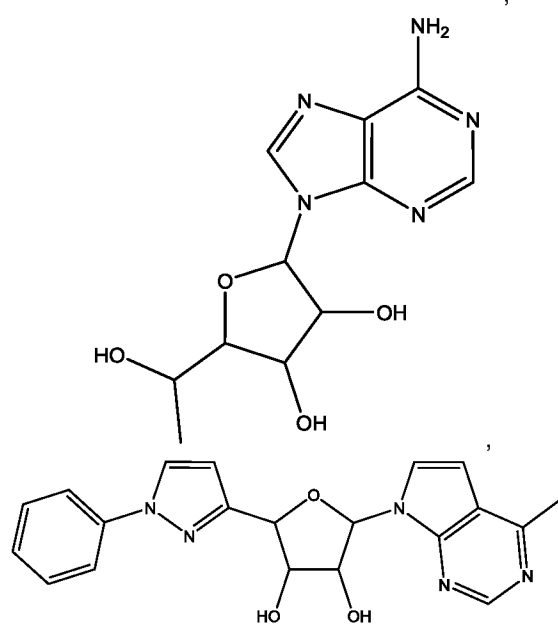
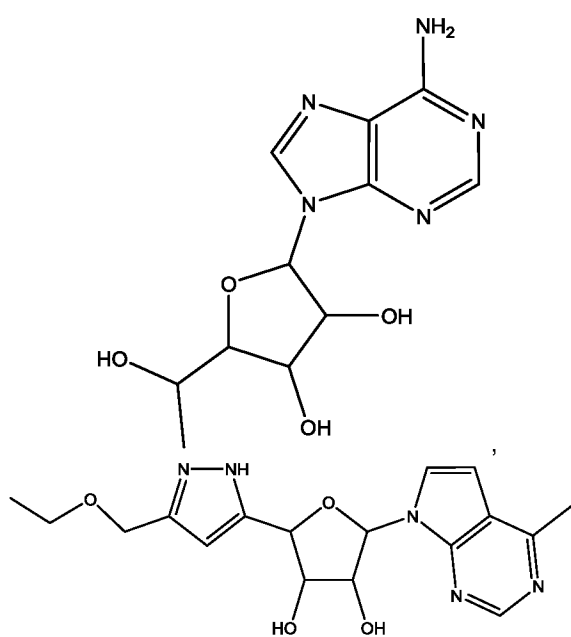
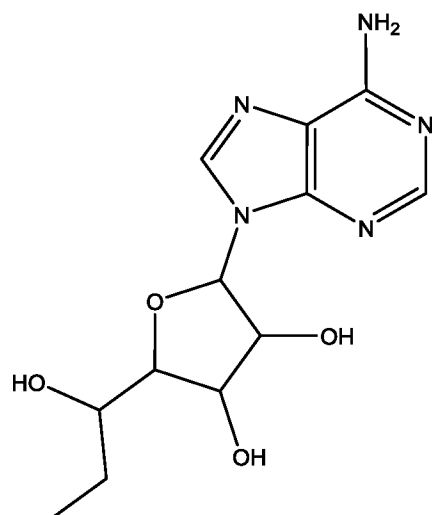
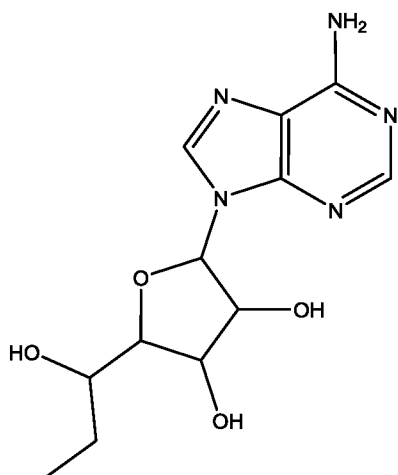
Додаткові варіанти здійснення винаходу включають одну або декілька сполук:

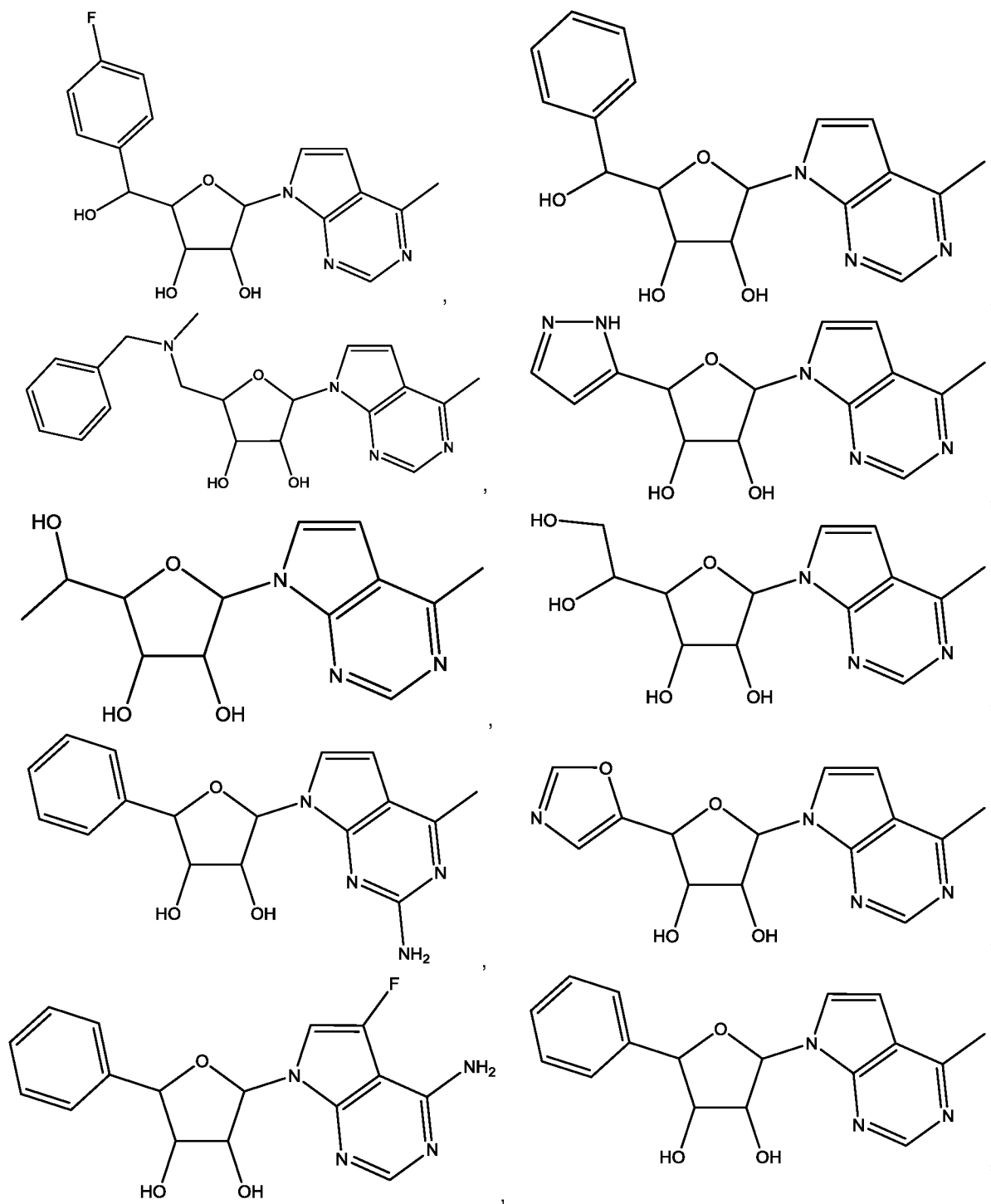


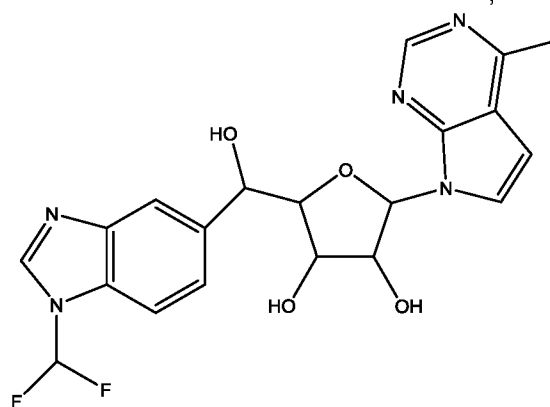
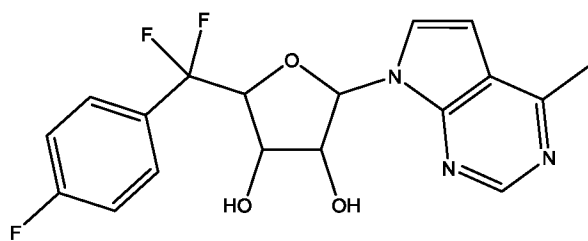
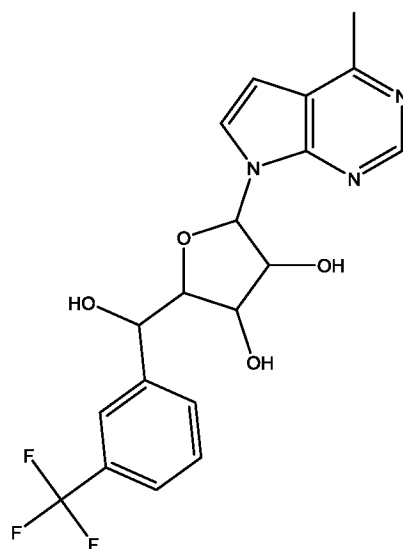
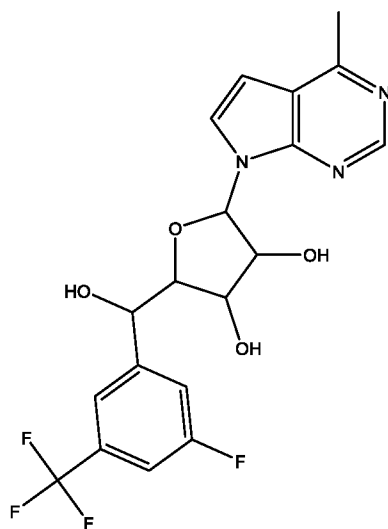
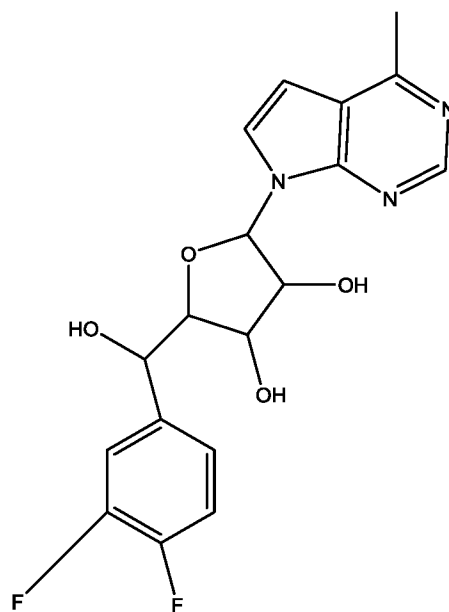
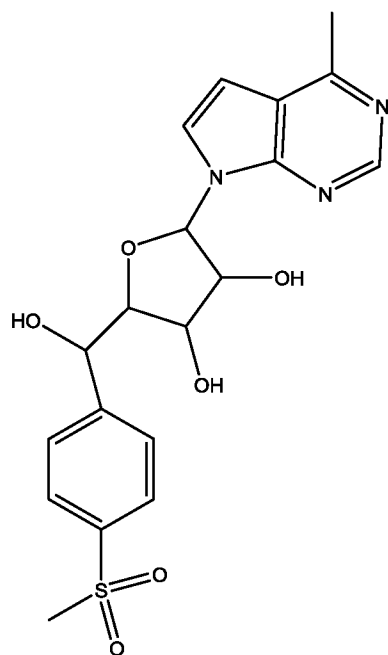


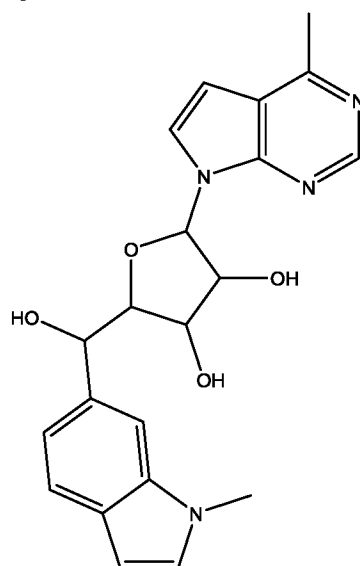
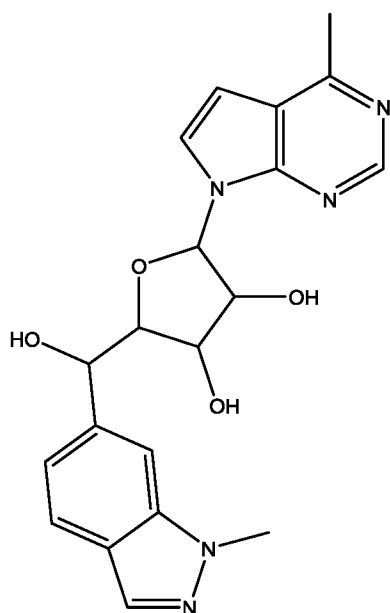
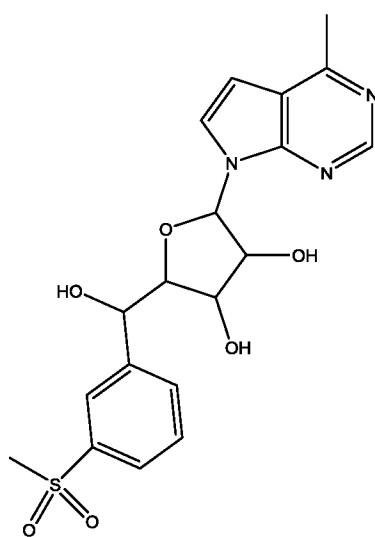
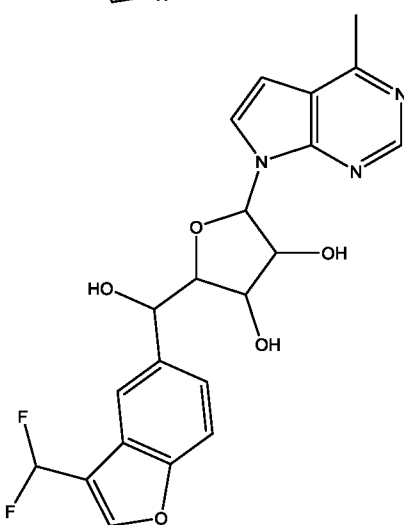
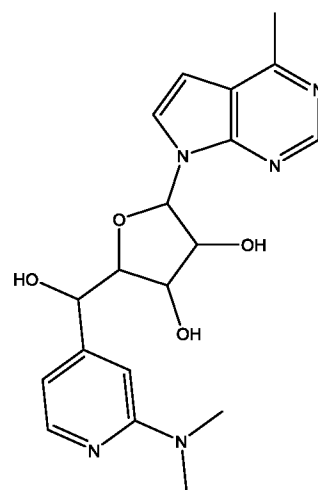
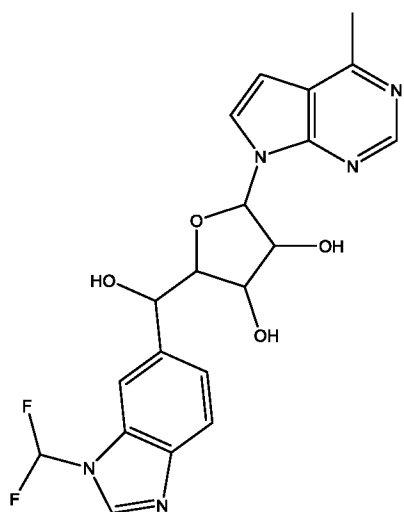


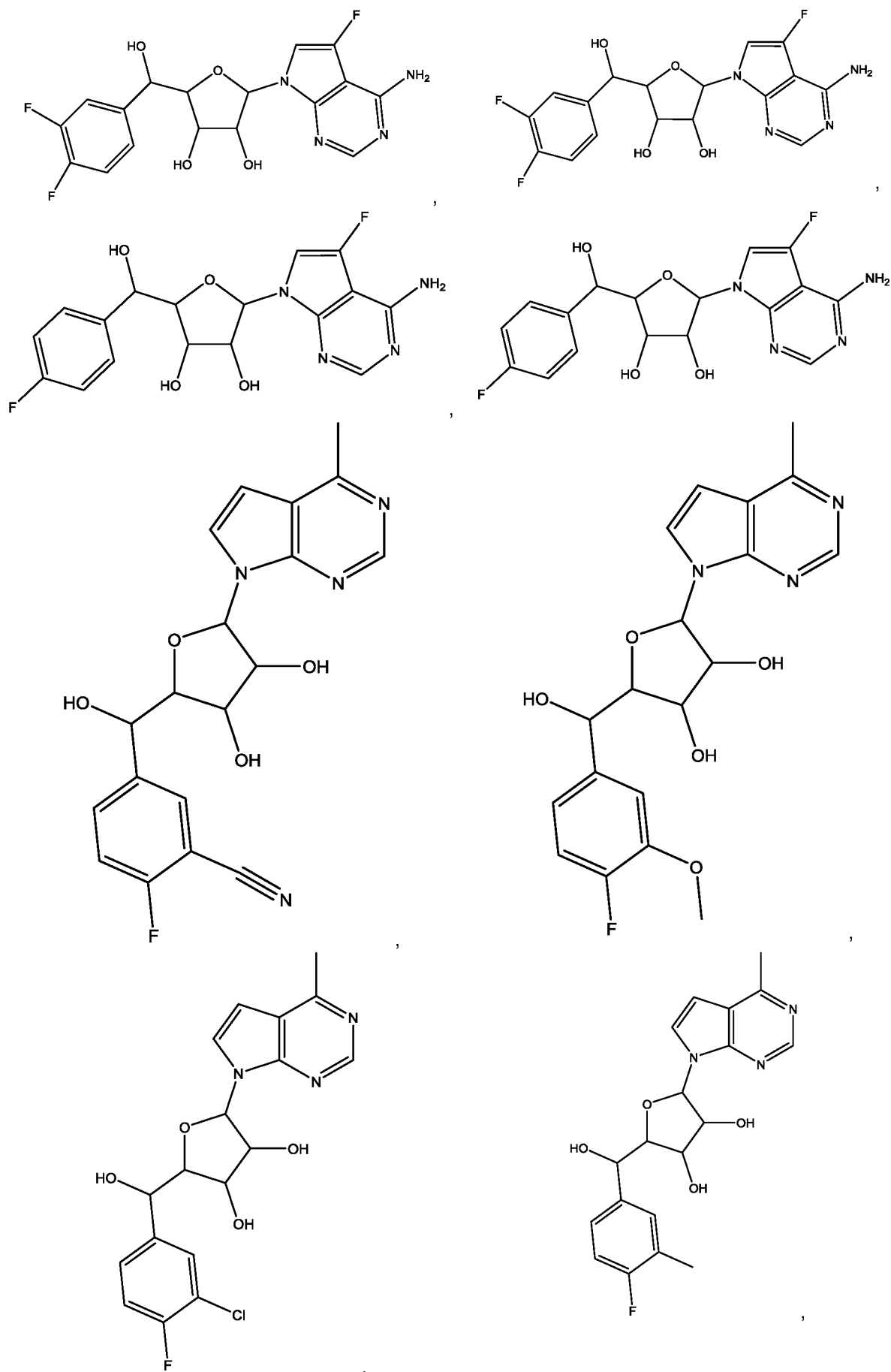


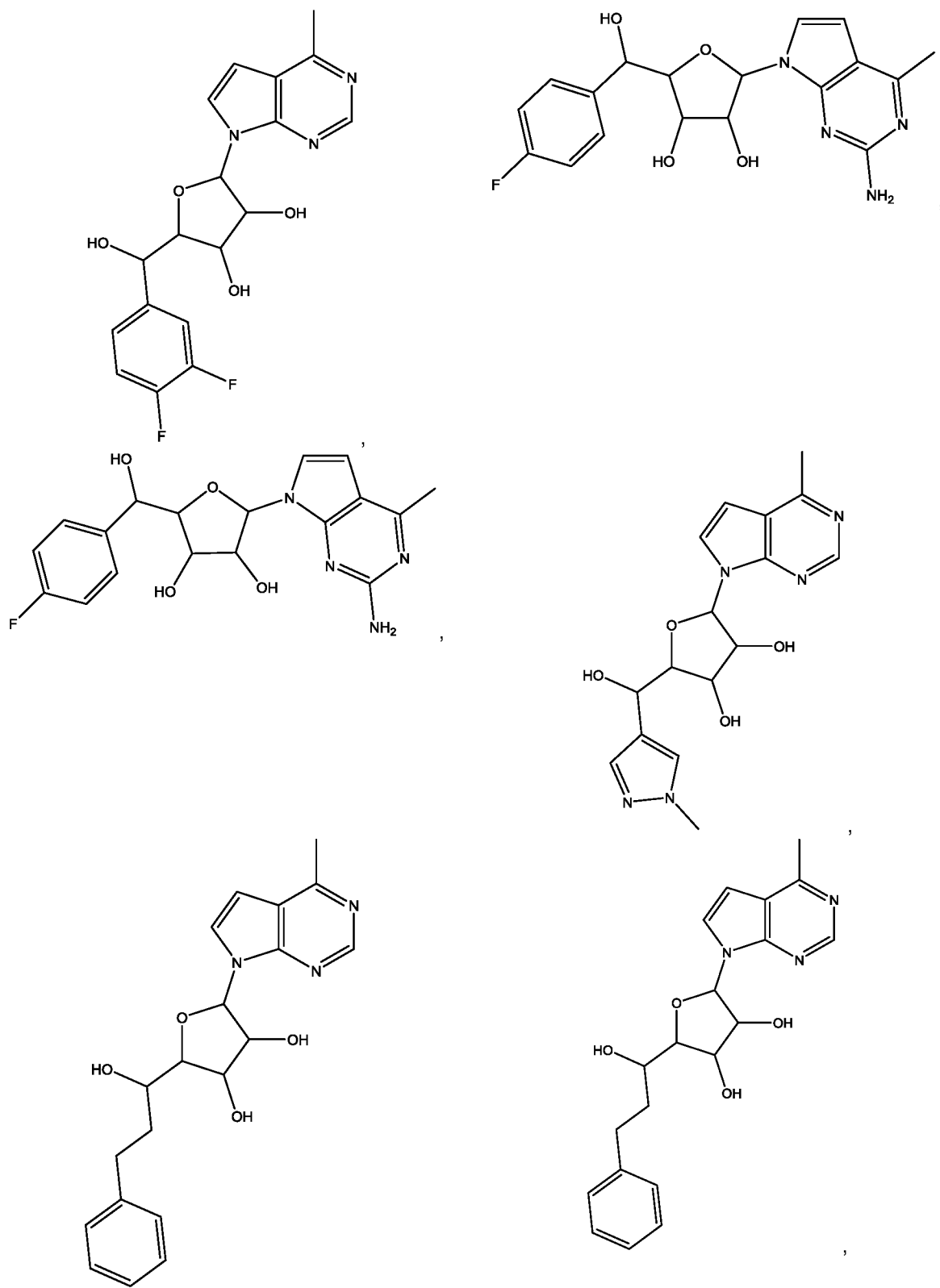


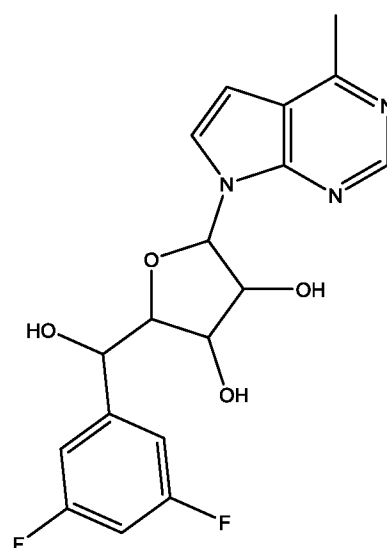
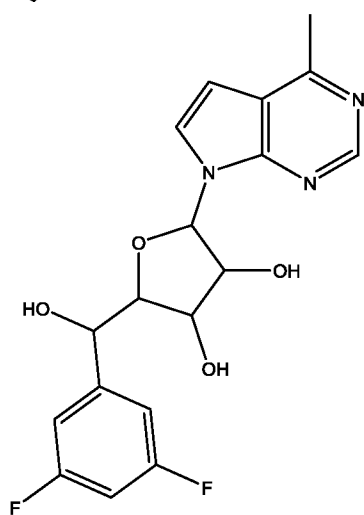
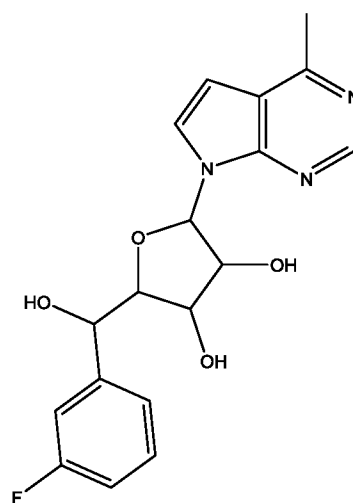
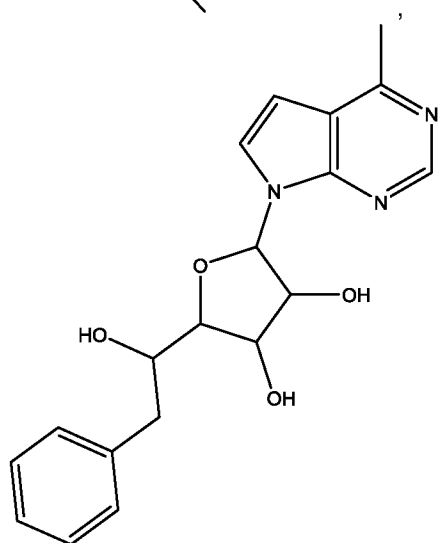
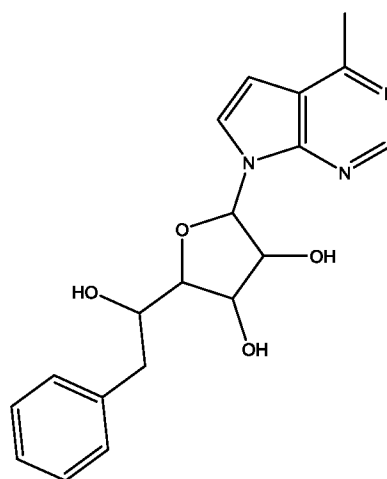
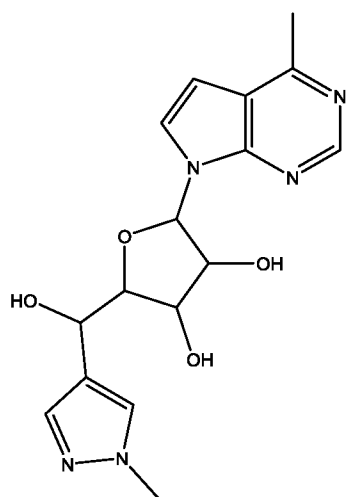


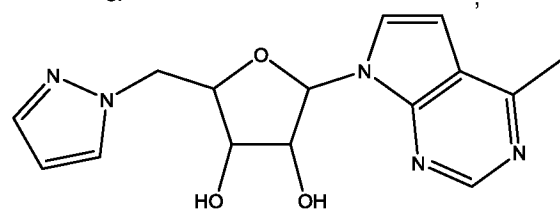
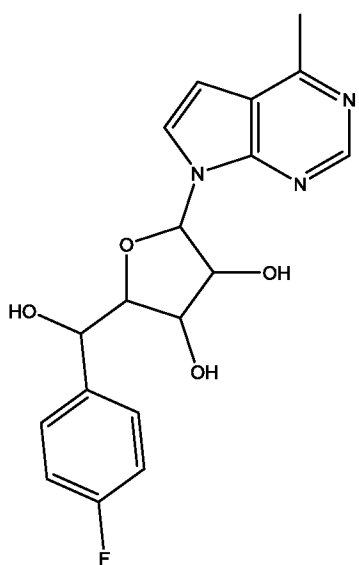
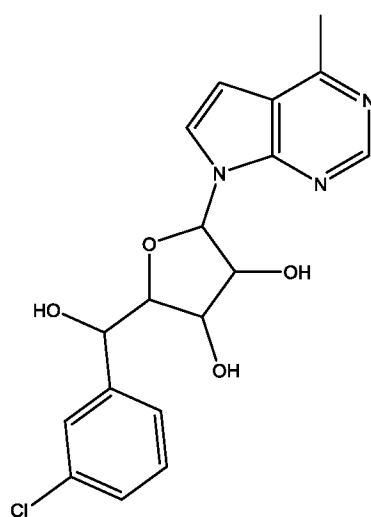
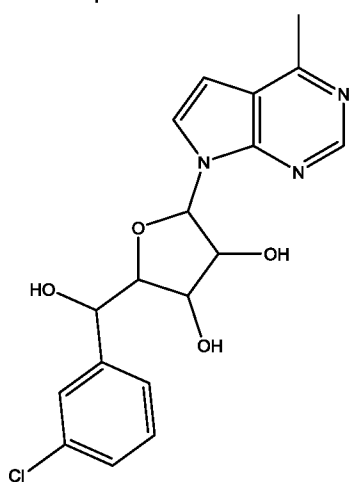
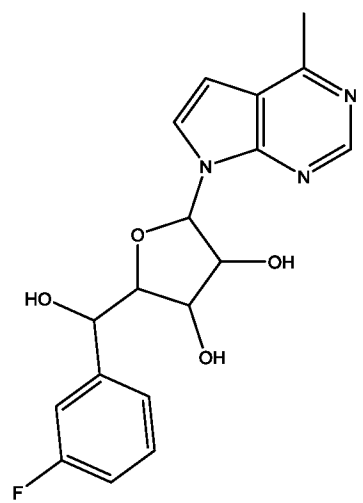
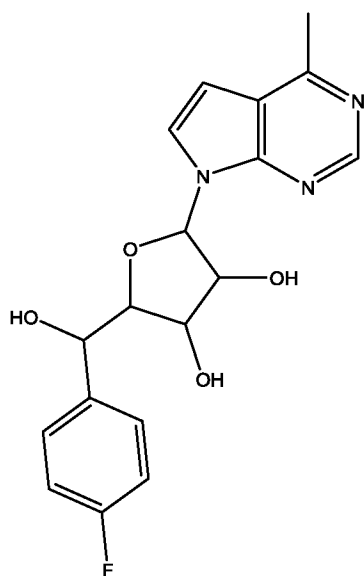


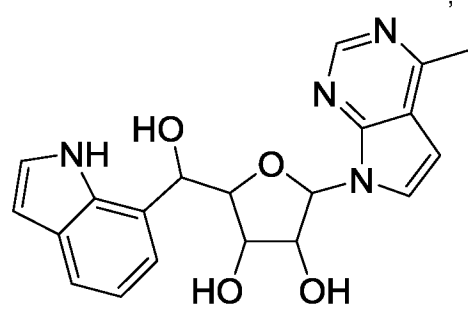
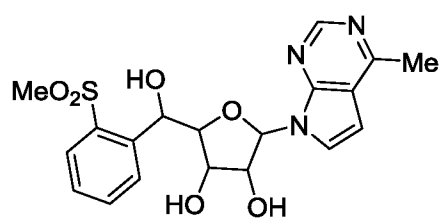
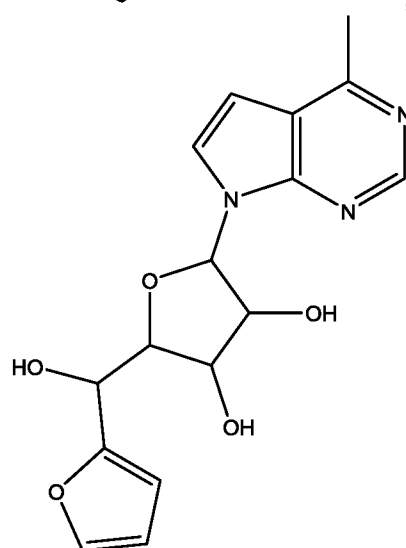
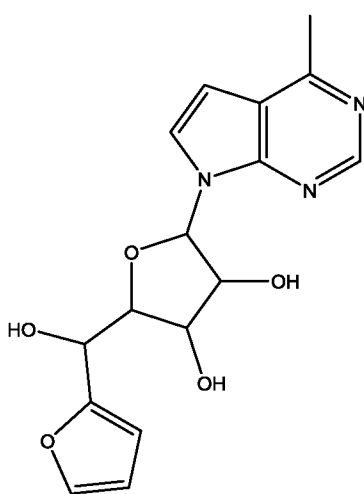
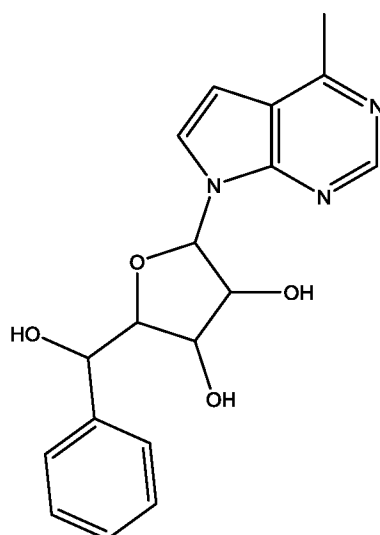
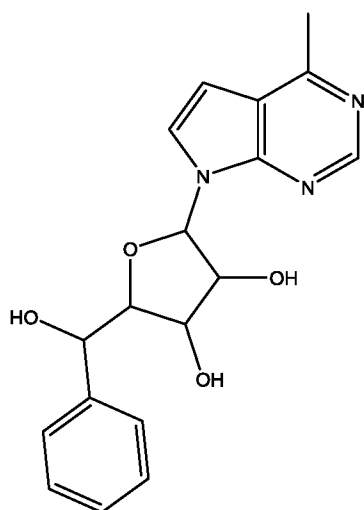


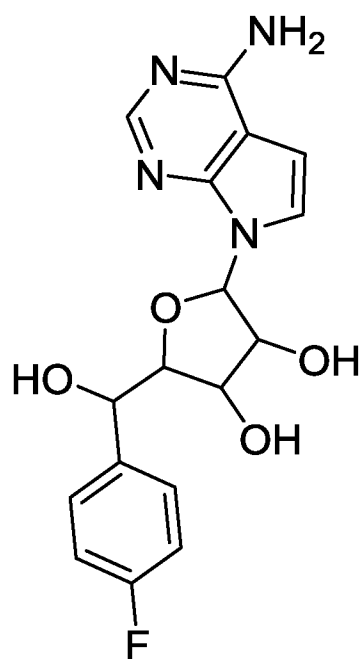
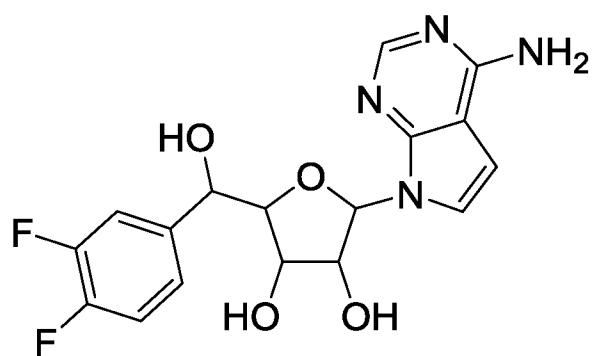
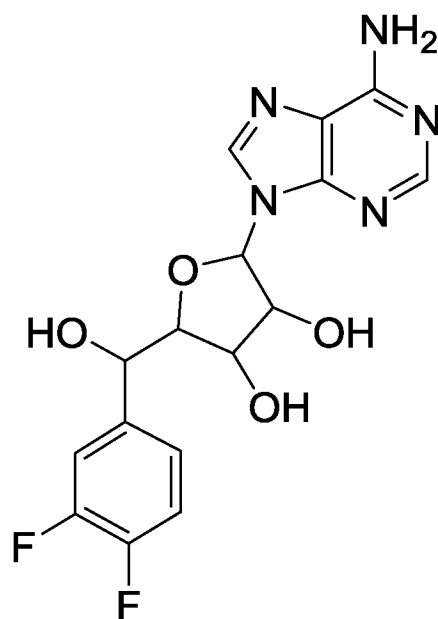
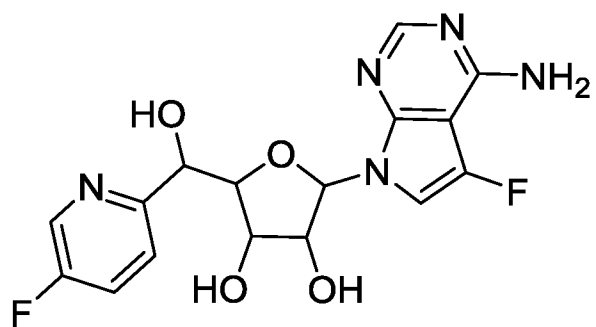


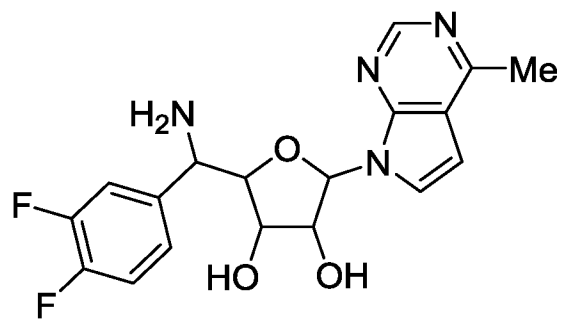
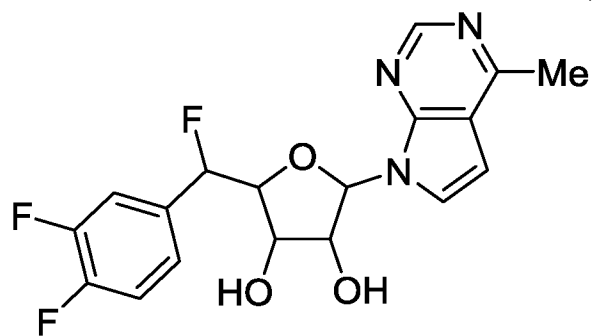
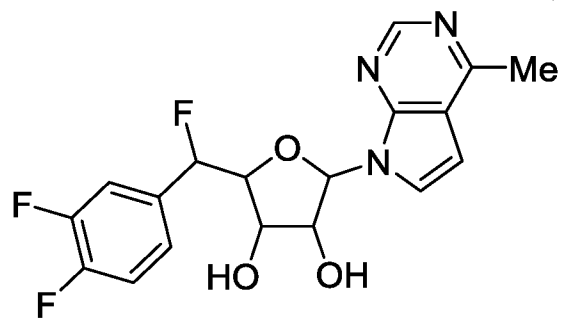
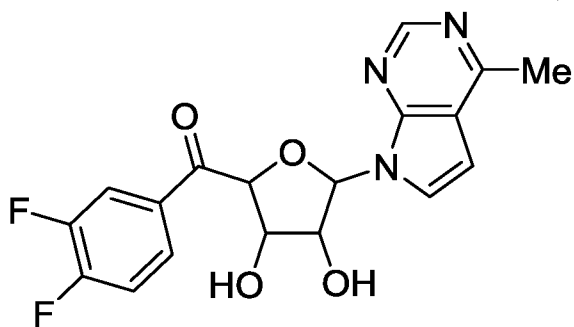
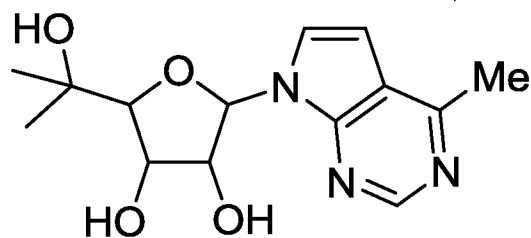
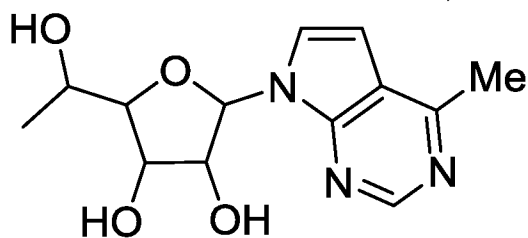
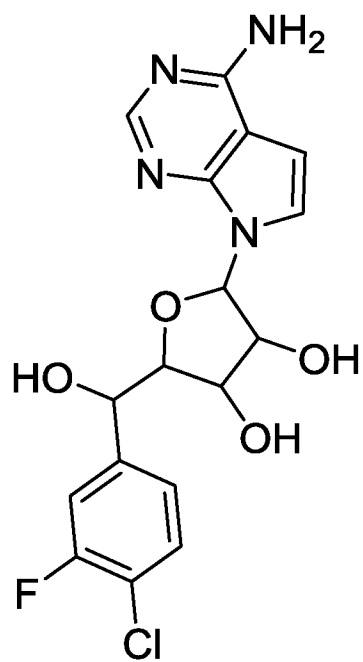
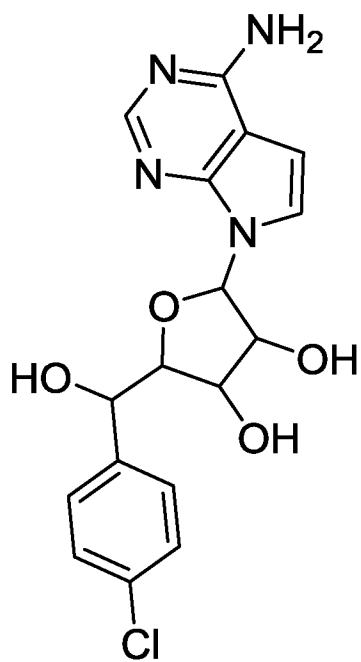


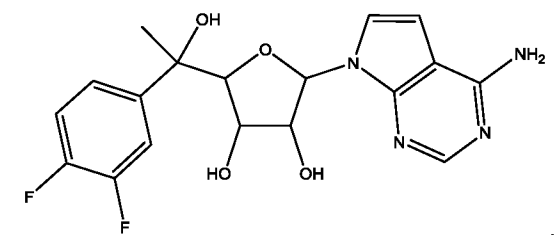
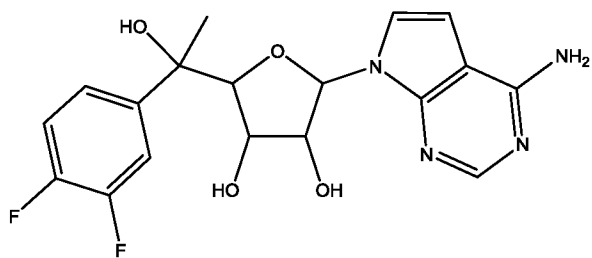
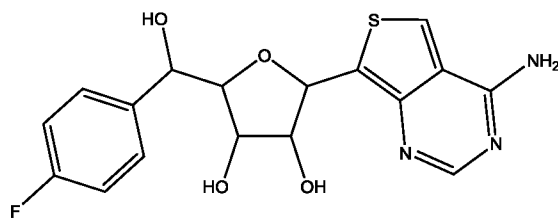
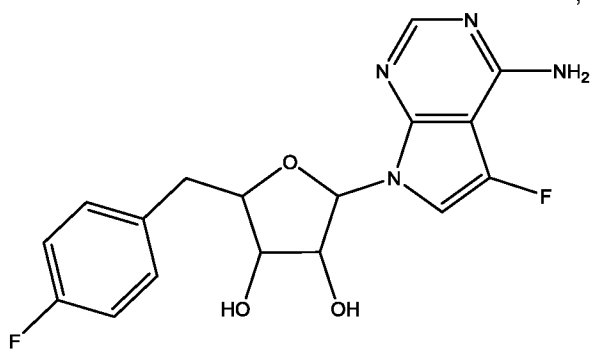
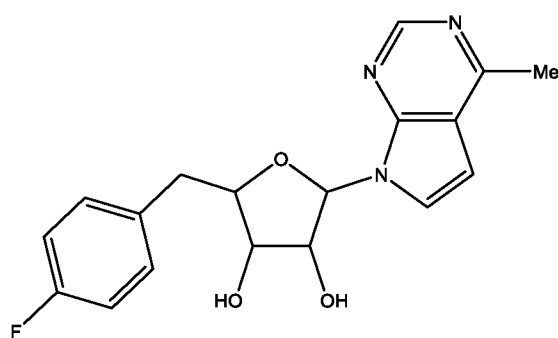
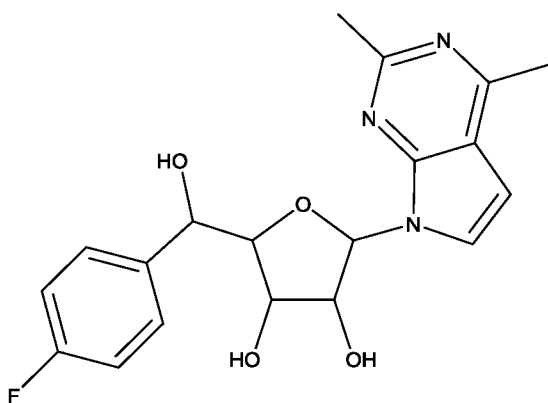
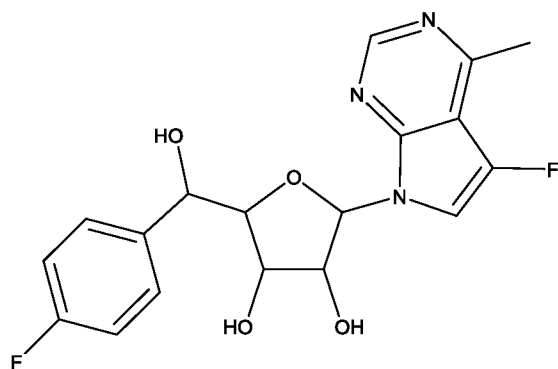
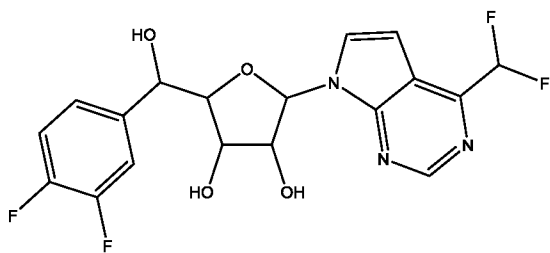
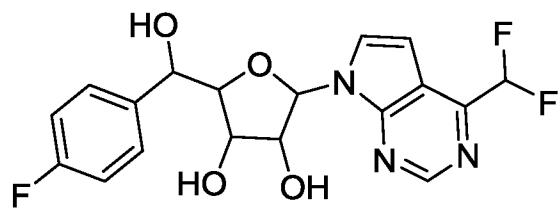
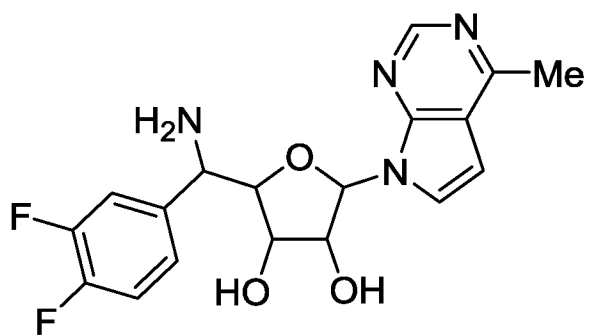


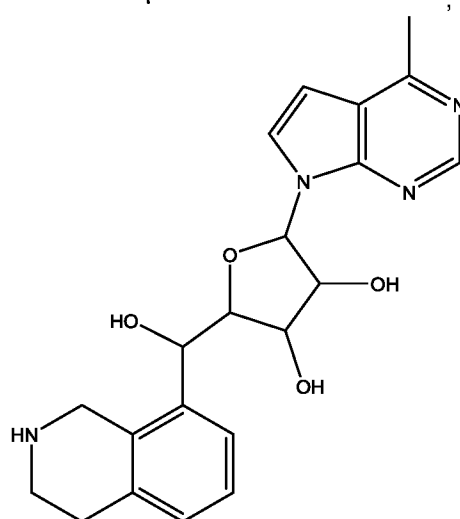
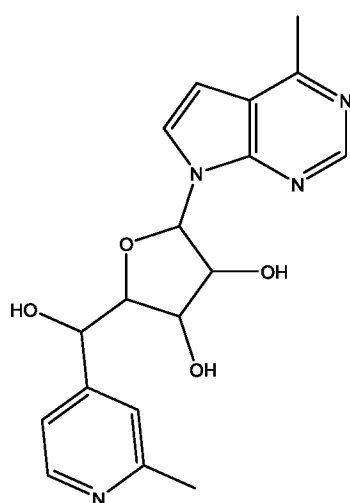
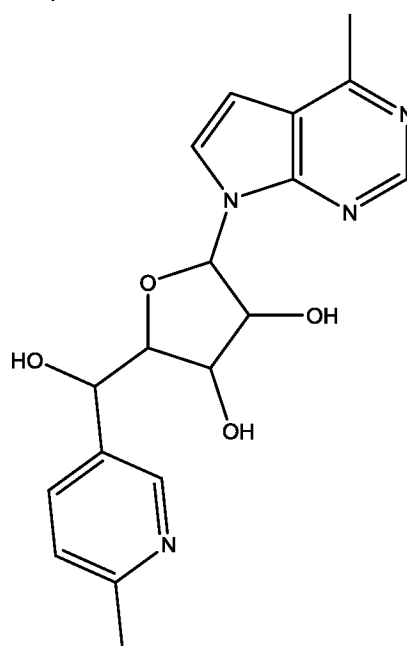
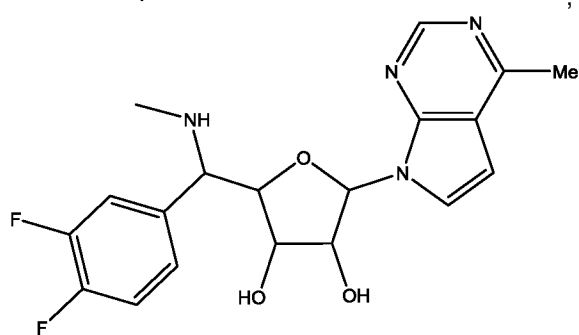
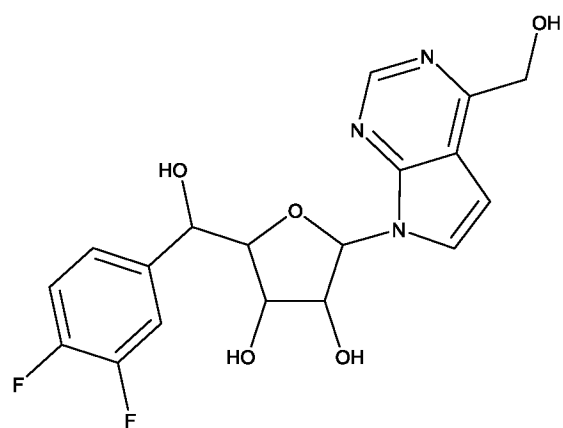
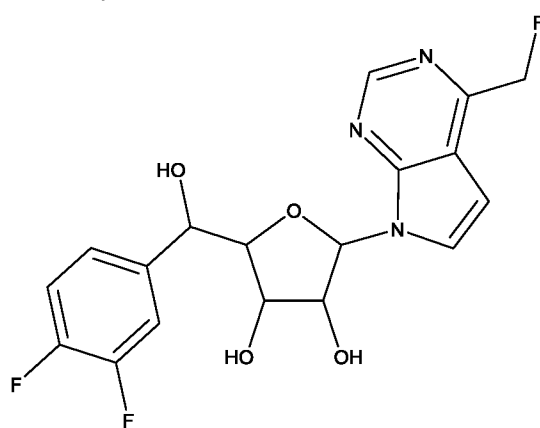
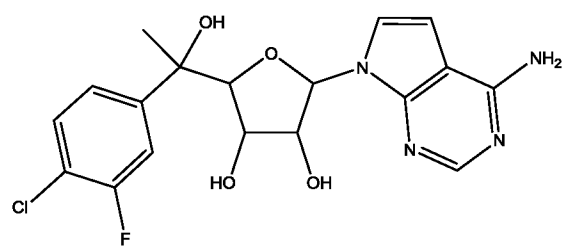
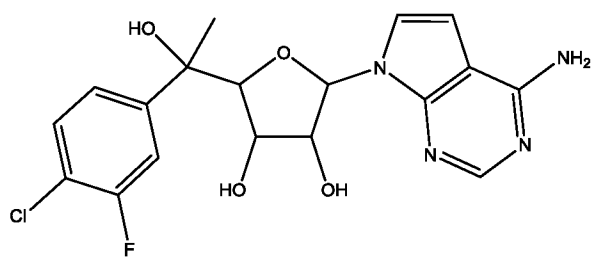


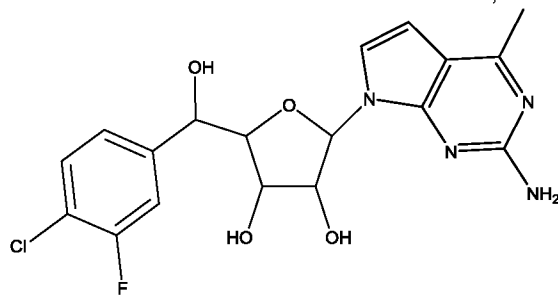
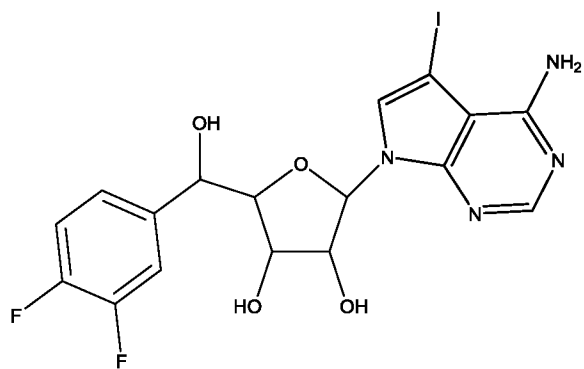
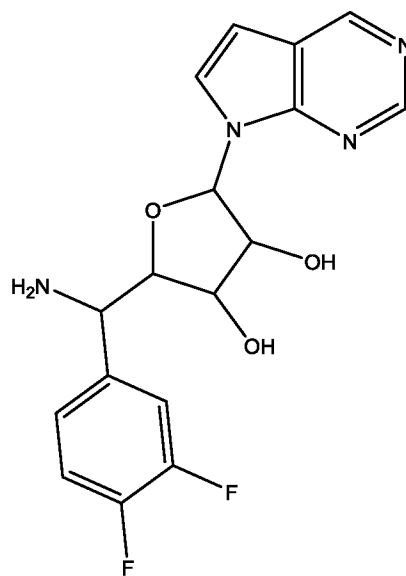
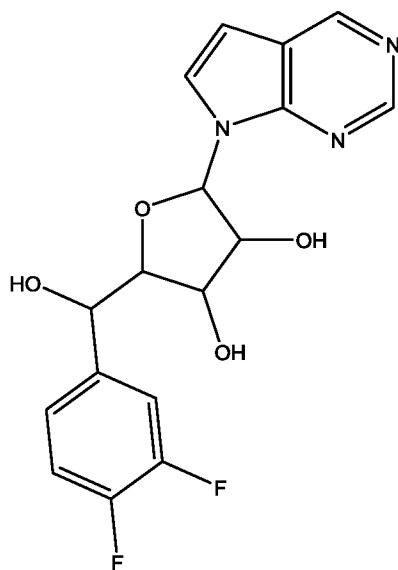
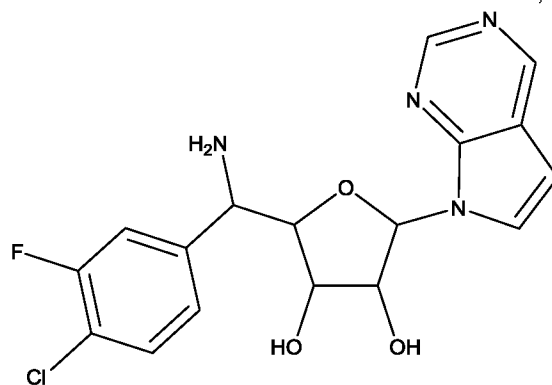
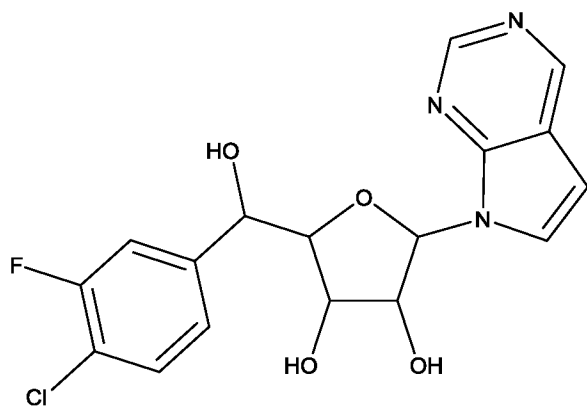
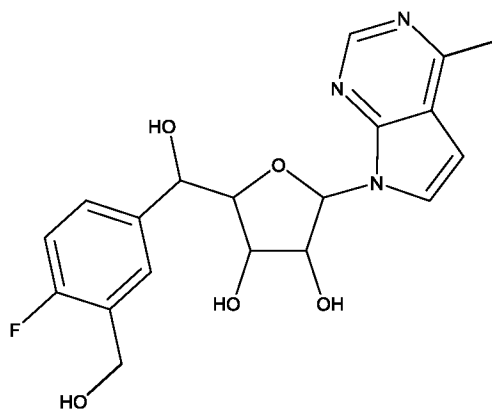
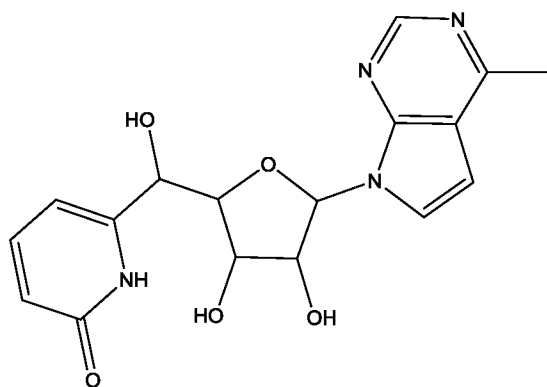


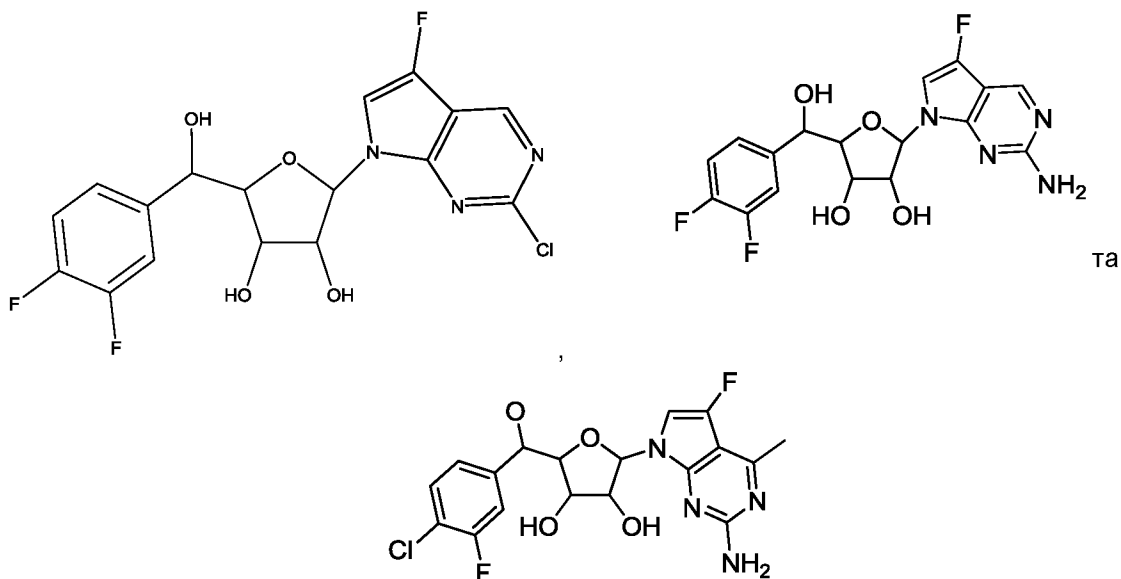












або її фармацевтично прийнятна сіль або солі.

Додаткові варіанти здійснення винаходу включають фармацевтичну композицію, що містить сполуку, описану в даному документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, та фармацевтично прийнятний носій.

Додаткові варіанти здійснення винаходу включають способи лікування ненормального клітинного росту у ссавців, спосіб, який включає введення ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки, описаної в даному документі, або її фармацевтично прийнятної солі, та фармацевтично прийнятний носій.

Додаткові варіанти здійснення винаходу включають такі способи лікування, як ті, які описані в даному документі, в яких ненормальним клітинним ростом є рак. Зокрема, такі способи, в яких захворюванням на рак є рак легенів, рак кісток, рак підшлункової залози, рак шкіри, рак голови або шиї, шкірна або внутрішньоочна меланома, рак матки, рак яєчника, рак прямої кишки, рак анальної області, рак шлунку, рак товстої кишки, рак молочної залози, рак матки, карцинома маточних труб, карцинома ендометрію, карцинома шийки, карцинома піхви, карцинома вульви, захворювання Ходжкіна, рак стравоходу, рак тонкої кишки, рак ендокриної системи, рак щитоподібної залози, рак парашитоподібної залози, рак надниркової залози, саркома м'яких тканин, рак уретри, рак пенісу, рак передміхурової залози, хронічна або гостра лейкемія, лімфоцитарні лімфоми, рак сечового міхура, рак нирки або сечоводу, нирково-клітинна карцинома, карцинома ниркової миски, новоутворення центральної нервової системи (ЦНС), первинна лімфома ЦНС, пухлини хребта, гліома стовбуру головного мозку, аденома гіпофізу.

Передбаченим також є варіант здійснення винаходу, який є застосуванням сполуки, описаної в даному документі, або її фармацевтично прийнятної солі для отримання лікарського засобу, прийнятного для лікування ненормального клітинного росту у ссавців, зокрема, де ненормальний клітинний ріст є захворюванням на рак, та більш конкретно, де захворюванням на рак є рак легенів, рак кісток, рак підшлункової залози, рак шкіри, рак голови або шиї, шкірна або внутрішньоочна меланома, рак матки, рак яєчника, рак прямої кишки, рак анальної області, рак шлунку, рак товстої кишки, рак молочної залози, рак матки, карцинома маточних труб, карцинома ендометрію, карцинома шийки, карцинома піхви, карцинома вульви, захворювання Ходжкіна, рак стравоходу, рак тонкої кишки, рак ендокриної системи, рак щитоподібної залози, рак парашитоподібної залози, рак надниркової залози, саркома м'яких тканин, рак уретри, рак пенісу, рак передміхурової залози, хронічна або гостра лейкемія, лімфоцитарні лімфоми, рак сечового міхура, рак нирки або сечоводу, нирково-клітинна карцинома, карцинома ниркової миски, новоутворення центральної нервової системи (ЦНС), первинна лімфома ЦНС, пухлини хребта, гліома стовбуру головного мозку, аденома гіпофізу.

В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає фармацевтичну композицію, що містить сполуку за винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль, та фармацевтично прийнятний носій.

В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає спосіб лікування ненормального клітинного росту у ссавців, включаючи людину, спосіб, який включає введення ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом або її фармацевтично прийнятної

солі. В іншому варіанті здійснення, ненормальний клітинний ріст — це захворювання на рак. В іншому варіанті здійснення, захворюванням на рак є рак легенів, рак кісток, рак підшлункової залози, рак шкіри, рак голови або шиї, шкірна або внутрішньоочна меланома, рак матки, рак яєчника, рак прямої кишки, рак анальної області, рак шлунку, рак товстої кишки, рак молочної залози, рак матки, карцинома маточних труб, карцинома ендометрію, карцинома шийки, карцинома піхви, карцинома вульви, захворювання Ходжкіна, рак стравоходу, рак тонкої кишки, рак ендокринної системи, рак щитоподібної залози, рак парашитоподібної залози, рак надниркової залози, саркому м'яких тканин, рак уретри, рак пенісу, рак передміхурової залози, хронічна або гостра лейкемія, лімфоцитарні лімфоми, рак сечового міхура, рак нирки або сечоводу, нирково-клітинну карцинома, карцинома ниркової миски, новоутворення центральної нервової системи (ЦНС), первинна лімфома ЦНС, пухлини хребта, гліома стовбуру головного мозку, аденома гіпофізу.

Визначення

Якщо не вказано інше, наступні терміни, використовувані в описі та формулі винаходу мають значення, які обговорюються нижче. Змінні, визначені в даному розділі, такі як R, X, n та подібні, представлені для посилання тільки в межах даного розділу, та не означає, що має таке саме значення, як може бути використане за межами даного розділу визначень. Крім того, більшість груп, визначених в даному документі, необов'язково можуть бути заміщеними. Перелік в даному розділі визначень типових замісників є ілюстративним, та не є призначеним для обмеження замісників, визначених будь-де в межах даного опису та формули винаходу.

"Алкеніл" стосується алкільної групи, як визначено в даному документі, що складається з щонайменше двох атомів карбону та щонайменше одного карбон-карбонового подвійного зв'язку. Представлені приклади включають, але не обмежуються цим, етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 1-, 2-, або 3-бутеніл, та подібні. "Алкенілен" стосується двовалентної форми алкенілу.

"Алкокси" стосується -О-алкілу, де алкіл переважно є C₁-C₈, C₁-C₇, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂ або C₁ алкілом.

"Алкіл" стосується насиченого, аліфатичного вуглеводневого радикалу, що включає лінійні ланцюгові та розгалужені ланцюгові групи з 1—20 атомів карбону ("(C₁-C₂₀)алкіл"), переважно 1—12 атомів карбону ("(C₁-C₁₂)алкіл"), більш переважно 1—8 атомів карбону ("(C₁-C₈)алкіл"), або 1—6 атомів карбону ("(C₁-C₆)алкіл"), або 1—4 атомів карбону ("(C₁-C₄)алкіл"). Приклади алкільних груп включають метил, етил, пропіл, 2-пропіл, н-бутил, ізо-бутил, трет-бутил, пентил, неопентил, та подібні. Алкіл може бути заміщеним або не заміщеним. Типові групи замісників включають циклоалкіл, арил, гетероарил, гетероаліцикліл, гідрокси, алкокси, арилокси, меркапто, алкілтію, арилтію, ціано, галоген, карбоніл, тіокарбоніл, О-карбаміл, N-карбаміл, О-тіокарбаміл, N-тіокарбаміл, С-амідо, N-амідо, С-карбоксі, О-карбоксі, нітро, силіл, аміно та -NR^xR^y, де R^x та R^y, наприклад, представляють собою гідроген, алкіл, циклоалкіл, арил, карбоніл, ацетил, сульфоніл, трифлуорметансульфоніл та, комбіноване, п'яти- або шести- членне гетероаліциклільне кільце. "Галогеналкіл", наприклад, (C₁-C₈)галогеналкіл, стосується алкілу, який має один або декілька, галогенових замісників. "Алкілен" стосується двовалентної форми алкілу.

"Алкініл" стосується алкільної групи, як визначено в даному документі, що складається з щонайменше двох атомів карбону та щонайменше одного карбон-карбонового потрійного зв'язку. Представлені приклади включають, але не обмежуються цим, етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл, 1-, 2-, або 3-бутиніл, та подібні. "Алкінілен" стосується двовалентної форми алкінілу.

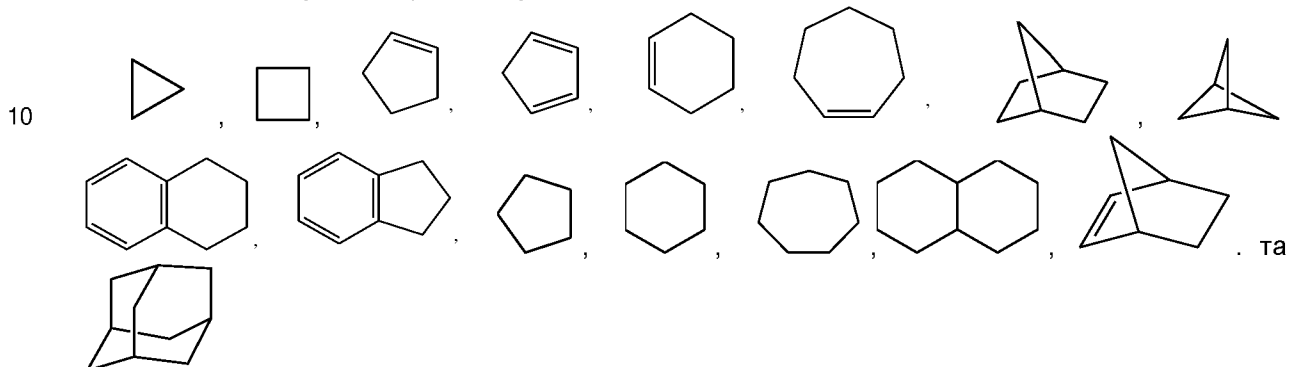
"Аміно" стосується -NR^xR^y групи, в яких R^x та R^y обидва представляють собою гідроген.

"(C₆-C₁₂)арил" стосується повністю карбонових моноциклічних або анельованих кільцевих поліциклічних груп з від 6 до 12 атомів карбону, які мають повністю кон'юговану пі-електронну систему. Приклади, без обмеження, арильних груп включають феніл, нафтеланіл та антраценіл. Арильна група може бути заміщеною або не заміщеною. Типові замісники включають галоген, тригалогенметил, алкіл, гідрокси, алкокси, арилокси, меркапто, алкілтію, арилтію, ціано, нітро, карбоніл, тіокарбоніл, С-карбоксі, О-карбоксі, О-карбаміл, N-карбаміл, О-тіокарбаміл, N-тіокарбаміл, С-амідо, N-амідо, сульфініл, сульфоніл, аміно та -NR^xR^y, з R^x та R^y, як визначено вище.

"Ціано" стосується -C≡N групи. Ціано можуть бути виражені як CN.

"(C₃-C₁₀)циклоалкіл" стосується від 3 до 10 членної повністю карбонової моноциклічної кільцевої, від 3 до 10 членної повністю карбонової біциклічної кільцевої, повністю карбонової 5-членної/6-членної або 6-членної/6-членної анельованої біциклічної кільцевої, багатоциклічної анельованої кільцевої ("анельована" кільцева система означає, що кожне кільце в системі надає в спільне користування суміжну пару атомів карбону з кожного іншого кільця в системі) системи, в яких одне або більше з кілець можуть містити один або більше подвійних зв'язків,

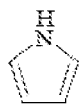
але жодне з кілець не має повністю кон'югованої пі-електронної системи, та місточною повністю карбоновою кільцевою системи. Приклади, без обмеження, циклоалкільних груп включає циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклопентен, циклогексан, циклогексадієн, адамантан, циклогептан, циклогептатрієн, та подібні. Циклоалкільні групи можуть бути заміщеними або незаміщеними. Типові групи замісників включають алкіл, арил, гетероарил, гетероаліцикліл, гідрокси, алкокси, арилокси, меркапто, алкілтіо, арилтіо, ціано, галоген, карбоніл, тіокарбоніл, С-карбоксі, О-карбоксі, О-карбаміл, N-карбаміл, С-амідо, N-амідо, нітро, аміно та $-NR^xR^y$, з R^x та R^y , як визначено вище. Ілюстративні приклади циклоалкілу є похідними від, але не обмежуючись цим, наступних:



“Галоген” або префікс “галоген” стосується флуору, хлору, бром та йоду. Переважно галоген стосується флуору або хлору.

15 “Гетероалкіл” стосується алкільної групи з лінійним ланцюгом або розгалуженим ланцюгом від 1 до 20 атомів карбону, переважно від 1 до 12 атомів карбону, більш переважно від 1 до 8 атомів карбону, або від 1 до 6 атомів карбону, або від 1 до 4 атомів карбону, в яких один, два або три атоми карбону з яких є заміщеними на гетероатом, вибраний з NR^x , O, та $S(O)_n$ (де $n \in 0, 1$ або 2). Ілюстративні гетероалкіли включають алкілові етери, вторинні та третинні алкіламіни, аміді, алкілсульфіди, та подібні. Група може бути термінальною групою або місточною групою. Як застосовано в даному документі, посилання на нормальний ланцюг, де застосовано в контексті місточної групи, стосується лінійного ланцюга атомів, які зв'язують два термінальні положення місточної групи. Як і у випадку “алкілу”, типові групи замісників на “гетероалкілі” включають циклоалкіл, арил, гетероарил, гетероаліцикліл, гідрокси, алкокси, арилокси, меркапто, алкілтіо, арилтіо, ціано, галоген, карбоніл, тіокарбоніл, О-карбаміл, N-карбаміл, О-тіокарбаміл, N-тіокарбаміл, С-амідо, N-амідо, С-карбоксі, О-карбоксі, нітро, силіл, аміно та $-NR^xR^y$, де R^x та R^y наприклад, представляють собою гідроген, алкіл, циклоалкіл, арил, карбоніл, ацетил, сульфоніл, трифлуорметансульфоніл та, комбіновані, п'яти- або шести-членне гетероаліциклільне кільце. “Гетероалкеніл” стосується гетероалкілу, який має один або більше карбон-карбонівих подвійних зв'язків. “Гетероалкілен” стосується двовалентної форми гетероалкілу. “Гетероалкенілен” стосується двовалентної форми гетероалкенілу.

35 “Гетероарил” стосується моноциклічної або анельованої кільцевої групи з від 5 до 12 кільцевих атомів карбону, що містять один, два, три або чотири кільцевих гетероатомів, вибраних з NR^x , O, та $S(O)_n$ (де $n \in 0, 1$ або 2) та, крім того, які мають повністю кон'юговану пі-електронну систему. Переважні гетероарильні групи включають (C_2-C_7) гетероарил відповідно до визначення вище. Приклади, без обмеження, незаміщених гетероарильних груп включають пірол, фуран, тіофен, імідазол, оксазол, тіазол, піразол, піридин, піримідин, хінолін, ізохінолін, пурин, тутразол, триазин, та карбазол. Гетероарильна група може бути заміщеною або незаміщеною. Типові замісники включають алкіл, циклоалкіл, галоген, тригалогенметил, гідрокси, алкокси, арилокси, меркапто, алкілтіо, арилтіо, ціано, нітро, карбоніл, тіокарбоніл, сульфонамідо, С-карбоксі, О-карбоксі, сульфініл, сульфоніл, О-карбаміл, N-карбаміл, О-тіокарбаміл, N-тіокарбаміл, С-амідо, N-амідо, аміно та $-NR^xR^y$ з R^x та R^y , як визначено вище. Фармацевтично прийнятний гетероарил є одним з тих, який є достатньо стабільним, щоб бути приєднаним до сполуки за винаходом, формульованим в фармацевтичну композицію та далі введеним пацієнту, який цього потребує. Приклади типових моноциклічних гетероарильних груп включають, але не обмежуються цим:



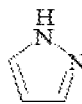
пірол
(піроліл)



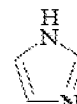
фуран
(фураніл)



тіофен
(тіофеніл)



піразол
(піразоліл)



імідазол
(імідазоліл)



ізоксазол
(ізоксазоліл)



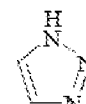
оксазол
(оксазоліл)



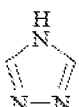
ізотіазол
(ізотіазоліл)



тіазол
(тіазоліл)



1,2,3-триазол
(1,2,3-триазоліл)



1,3,4-триазол
(1,3,4-триазоліл)



1-окса-2,3-діазол
(1-окса-2,3-діазоліл)



1-окса-2,4-діазол
(1-окса-2,4-діазоліл)



1-окса-2,5-діазол
(1-окса-2,5-діазоліл)



1-окса-3,4-діазол
(1-окса-3,4-діазоліл)



1-тіа-2,3-діазол
(1-тіа-2,3-діазоліл)



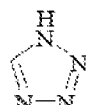
1-тіа-2,4-діазол
(1-тіа-2,4-діазоліл)



1-тіа-2,5-діазол
(1-тіа-2,5-діазоліл)



1-тіа-3,4-діазол
(1-тіа-3,4-діазоліл)



тетразол
(тетразоліл)



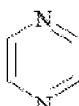
піридин
(піридиніл)



піридазин
(піридазиніл)

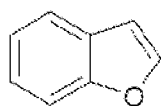


піримідин
(піримідиніл)

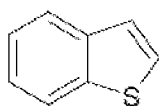


піразин
(піразиніл)

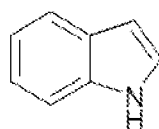
5 Приклади прийнятних анельованих кільцевих гетероарильних груп включають, але не обмежуються цим



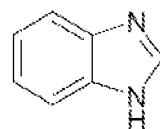
бензофуран
(бензофураніл)



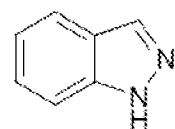
бензотіофен
(бензотіофеніл)



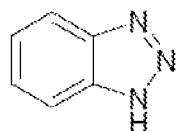
індол
(індоліл)



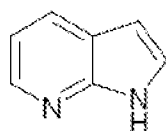
бензімідазол
(бензімідазоліл)



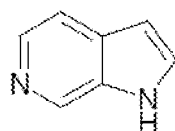
індазол
(індазоліл)



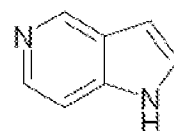
бензотриазол
(бензотриазоліл)



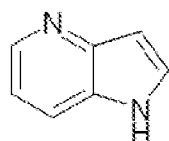
піроло[2,3-*b*]піридин
(піроло[2,3-*b*]піридиніл)



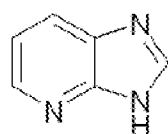
піроло[2,3-*c*]піридин
(піроло[2,3-*c*]піридиніл)



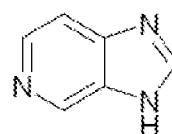
піроло[3,2-*c*]піридин
(піроло[3,2-*c*]піридиніл)



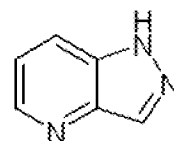
піроло[3,2-*b*]піридин
(піроло[3,2-*b*]піридиніл)



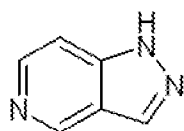
імідазо[4,5-*b*]піридин
(імідазо[4,5-*b*]піридиніл)



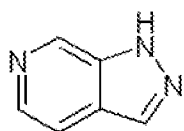
імідазо[4,5-*c*]піридин
(імідазо[4,5-*c*]піридиніл)



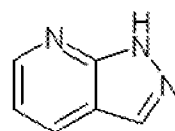
піразоло[4,3-*d*]піридин
(піразоло[4,3-*d*]піридиніл)



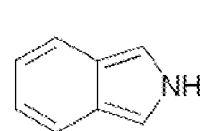
піразоло[4,3-*c*]піридин
(піразоло[4,3-*c*]піридиніл)



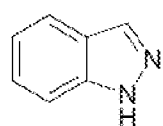
піразоло[3,4-*c*]піридин
(піразоло[3,4-*c*]піридиніл)



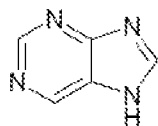
піразоло[3,4-*b*]піридин
(піразоло[3,4-*b*]піридиніл)



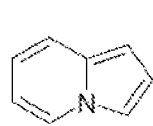
ізоіндол
(ізоіндоліл)



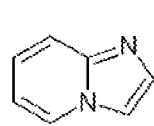
індазол
(індазоліл)



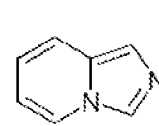
пурин
(пуриніл)



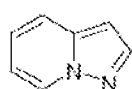
індолізін
(індолізініл)



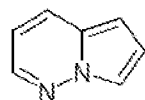
імідазо[1,2-*a*]піридин
(імідазо[1,2-*a*]піридиніл)



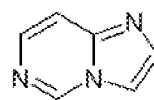
імідазо[1,5-*a*]піридин
(імідазо[1,5-*a*]піридиніл)



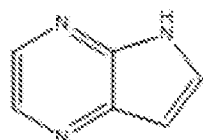
піразоло[1,5-*a*]піридин
(піразоло[1,5-*a*]піридиніл)



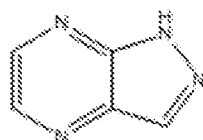
піроло[1,2-*b*]піридазин
(піроло[1,2-*b*]піридазиніл)



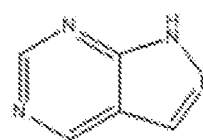
імідазо[1,2-*c*]піримідин
(імідазо[1,2-*c*]піримідиніл)



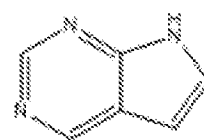
5H-піроло[3,2-*b*]піразин



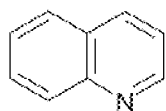
1H-піразоло[4,3-*b*]піразин



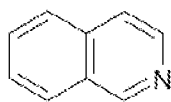
1H-піразоло[3,4-*d*]піримідин



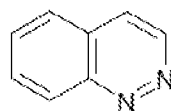
7H-піроло[2,3-*d*]піримідин



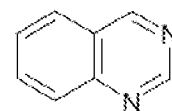
хінолін
(хінолініл)



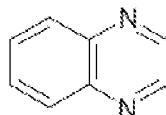
ізохінолін
(ізохінолініл)



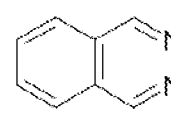
цинолін
(цинолініл)



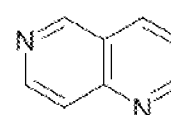
хіназолін
(азахіназолін)



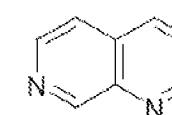
хіноксалін
(хіноксалініл)



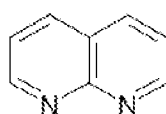
фталазин
(фталазиніл)



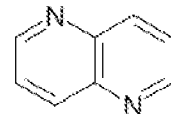
1,6-нафтиридин
(1,6-нафтиридиніл)



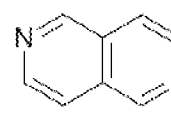
1,7-нафтиридин
(1,7-нафтиридиніл)



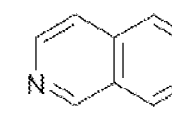
1,8-нафтиридин
(1,8-нафтиридиніл)



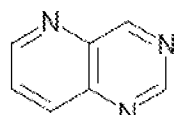
1,5-нафтиридин
(1,5-нафтиридиніл)



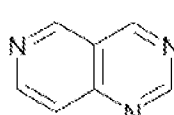
2,6-нафтиридин
(2,6-нафтиридиніл)



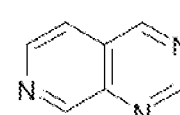
2,7-нафтиридин
(2,7-нафтиридиніл)



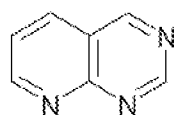
піридо[3,2-d]піримідин
(піридо[3,2-d]піримідиніл)



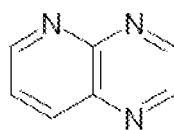
піридо[4,3-d]піримідин
(піридо[4,3-d]піримідиніл)



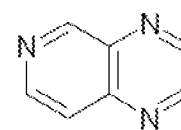
піридо[3,4-d]піримідин
(піридо[3,4-d]піримідиніл)



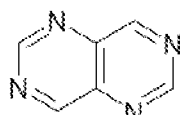
піридо[2,3-d]піримідин
(піридо[2,3-d]піримідиніл)



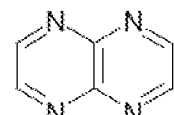
піридо[2,3-b]піразин
(піридо[2,3-b]піразиніл)



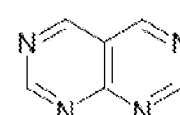
піридо[3,4-b]піразин
(піридо[3,4-b]піразиніл)



піримідо[5,4-d]піримідин
(піримідо[5,4-d]піримідиніл)

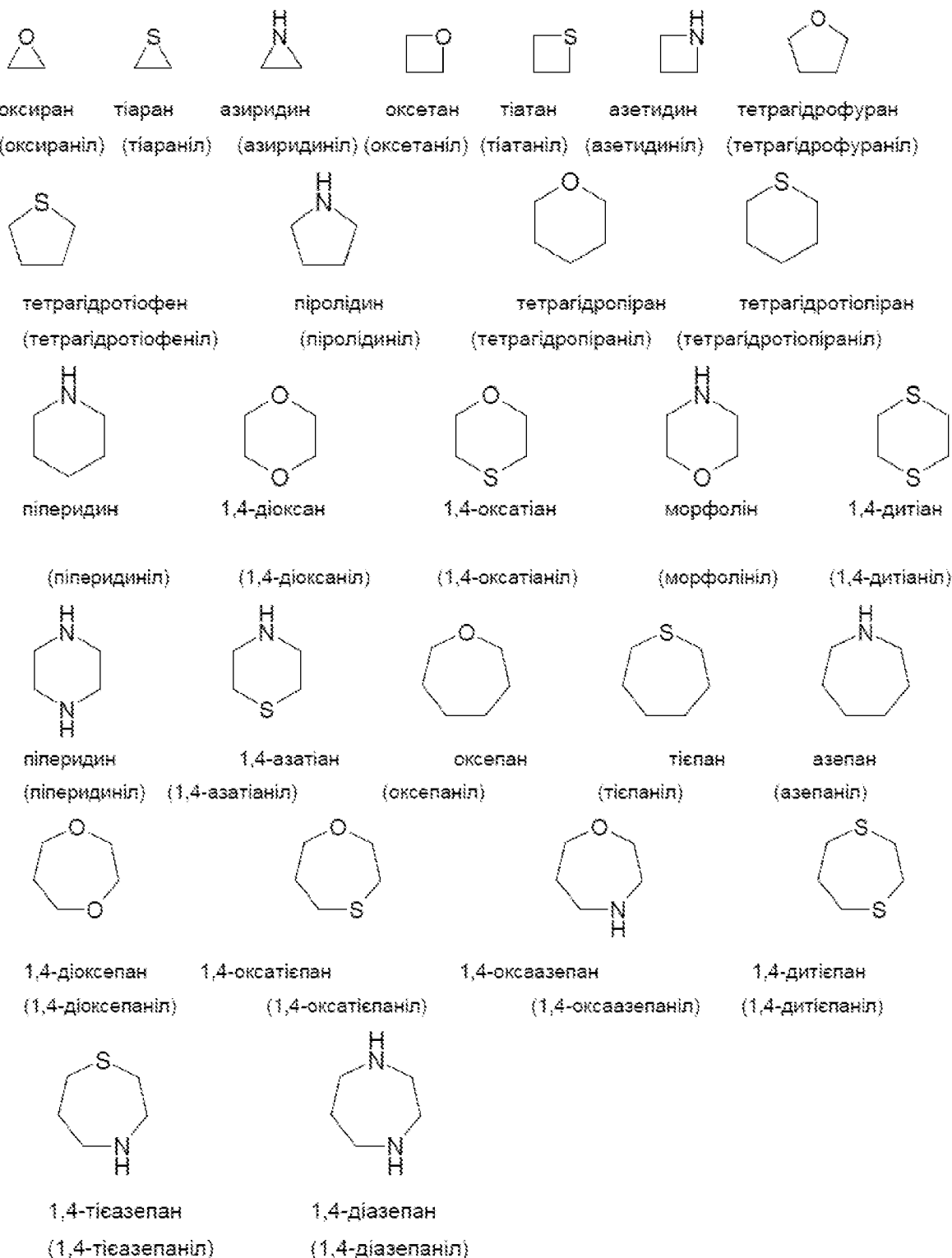


піразино[2,3-b]піразин
(піразино[2,3-b]піразиніл)

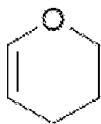


піримідо[4,5-d]піримідин
(піримідо[4,5-d]піримідиніл)

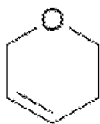
- 5 "Гетероциклі" стосується моноциклічної або анельованої кільцевої системи, яка має від 3 до 12 кільцевих атомів, що містять один, два, три або чотири кільцевих гетероатомів, вибраних з N, O, та S(O)_n (де n ∈ 0, 1 або 2), та 1-9 атомів карбону. Кільця також можуть мати один або більше подвійних зв'язків. Однак, кільця не мають повністю кон'юговану пі-електронну систему. Переважні гетероцикли включають (C₂-C₆)гетероцикли відповідно до визначення вище. Приклади прийнятих насичених гетероаліциклічних груп включають, але не обмежуються цим:
- 10



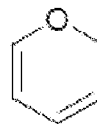
- 5 Приклади прийнятних частково ненасичених гетероаліциклічних груп включають, але не обмежуються цим:



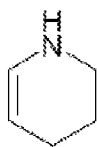
3,4-дигідро-2H-піран
(3,4-дигідро-2H-піраніл)



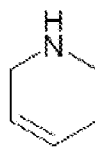
5,6-дигідро-2H-піран
(5,6-дигідро-2H-піраніл)



2H-піран
(2H-піраніл)



1,2,3,4-тетрагідропіридин
(1,2,3,4-тетрагідропіридиніл)



1,2,5,6-тетрагідропіридин
(1,2,5,6-тетрагідропіридиніл)

Гетероциклільна група є необов'язково заміщеною одним або двома замісниками, необов'язково вибраного з галогену, нижчого алкілу, нижчого алкіл, заміщеного карбокси, естером, гідрокси, або моно або діалкіламіно. Крім того, гетероцикл може містити місточкову, включаючи місточкову між несуміжними карбонами гетероциклу, де місток містить 1-2 карбонів та 0-1 гетероатоми, вибраних з NR^x , O, та $\text{S}(\text{O})_n$ (де $n \in 0, 1$ або 2).

"Гідрокси" або "гідроксил" стосується -OH групи.

"In vitro" стосується процедури, яку здійснюють в штучному навколишньому середовищі, такому як, наприклад, без обмеження, в тестовій пробірці або культуральному середовищі.

"In vivo" стосується процедури, яку здійснюють в живому організмі, такому як, без обмеження, миша, щур або кролик.

"Необов'язковий" або "необов'язково" означає, що далі описаний результат або обставина може, але не є необхідним, відбутися, та опис включає приклади, де результат або обставина здійснюється, та приклади, в яких ні. Наприклад, "гетероциклічна група необов'язково заміщена алкільною групою" означає, що алкіл може, але не є необхідним, бути присутнім, та опис включає ситуації, де гетероциклічна група є заміщеною алкільною групою, та ситуації, де гетероциклічна група не є заміщеною алкільною групою.

"Організм" стосується будь-якого живого об'єкта, який містить щонайменше одну клітину. Живий організм може бути як простим як, наприклад, одна еукаріотична клітина, або так і складним як ссавець, включаючи людину.

"Фармацевтично прийнятний ексципієнт" стосується інертної речовини, доданої до фармацевтичної композиції для подальшого полегшення введення сполуки. Приклади, без обмеження, ексципієнтів включають кальцію карбонат, кальцію фосфат, різні цукри та види крохмалю, похідні целюлози, желатин, рослинні олії та поліетиленгліколи.

Як застосовано в даному документі, термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується тих солей, які зберігають біологічну ефективність та властивості батьківської сполуки. Такі солі включають:

(i) кислотні адитивні солі, можуть одержувати за реакцією вільної основи батьківської сполуки з неорганічною кислотою, такою як гідрохлоридна кислота, гідробромідна кислота, нітратна кислота, фосфатна кислота, сульфатна кислота, та перхлорна кислота та подібні, або з органічними кислотами, такими як оцтова кислота, щавелева кислота, (D) або (L) яблучна кислота, малеїнова кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, саліцилова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бурштинова кислота або маленова кислота та подібні; або

(ii) солі, утворені, де кислотний протон, присутній в батьківській сполуці або є заміщеним на іон металу, наприклад, іон лужного металу, іон лужноземельного металу, або іон алюмінію; або координується з органічною основою, такою як етаноламін, діетаноламін, триетаноламін, трометамін, N-метилглюкамін, та подібні.

"Фармацевтична композиція" стосується суміші з однієї або більше сполук, описаних в даному документі, або їх фізіологічно/фармацевтично прийнятної солі, сольватів, гідратів або проліків, з іншими хімічними компонентами, такими як фізіологічно/фармацевтично прийнятними носіями або ексципієнтами. Метою фармацевтичної композиції є сприяти введенню сполуки в організм.

Як застосовано в даному документі, "фізіологічно/фармацевтично прийнятний носій" стосується носія або розріджувача, який не викликає значного подразнення організму та не пригнічує біологічну активність та властивості сполуки, які вводяться.

"Терапевтично ефективна кількість" стосується такої кількості сполуки, яка вводиться, що певною мірою полегшить один або більше симптомів розладу, який лікують. Стосовно лікування раку, то терапевтично ефективна кількість стосується тієї кількості, яка має щонайменше один з наступних ефектів:

(1) зменшення розміру пухлини;

(2) інгібування (тобто, в деякій мірі, уповільнення, переважно припинення) метастази пухлини;

(3) інгібування до певної міри (тобто, в деякій мірі, уповільнення, переважно припинення) росту пухлини, та

(4) послаблення до певної міри (або, переважно, усунення) одного або декількох симптомів, пов'язаних з раком.

"Лікувати", "лікуючий" та "лікування" стосуються способу полегшення або пригнічення клітинного розладу, опосередкованого метилтрансферазою, та/або його супутніх симптомів. Що стосується раку, то дані терміни просто означають, що очікувана тривалість життя індивідуума, що постраждає від раку, буде збільшена, або що один або декілька симптомів захворювання будуть зменшуватися.

Детальний опис

Загальні схеми синтезу сполук за винаходом можуть бути знайдені в розділі Приклади, наведеному в даному документі.

Якщо не зазначено інше, всі посилання в даному документі на сполуки за винаходом включають посилання на їх солі, сольвати, гідрати та комплекси, а також на сольвати, гідрати та комплекси їх солей, включаючи поліморфи, стереоізомери та їх ізотопні мічені варіанти.

Фармацевтично прийнятна солі включають кислотно-адитивні та основні солі (включаючи дисолі).

Прийнятні кислотно-адитивні солі утворюються з кислот, які утворюють нетоксичні солі. Приклади включають ацетатні, аспартатні, бензоатні, безилатні, бікарбонат/карбонатні, бісульфат/сульфатні, боратні, камзилатні, цитратні, едизилатні, езилатні, форміатні, фумаратні, глюцептатні, глюконатні, глюкуронатні, гексафлуорфосфатні, гібензатні, гідрохлорид/хлоридні, гідробромід/бромідні, гідройодид/йодидні, ізетіонатні, лактатні, малатні, малеатні, малонатні, мезилатні, метансульфонатні, метілсульфатні, нафтилатні, 2-напсилатні, нікотинатні, нітратні, оротатні, оксалатні, пальмітатні, памоатні, фосфат/гідрофосфат/дигідрофосфатні, сахаратні, стеаратні, сукцинатні, тартратні, тозилатні та трифторацетатні солі.

Прийнятні основно-адитивні солі утворюються з основ, які утворюють нетоксичні солі. Приклади включають солі алюмінію, аргініну, бензатину, кальцію, холіну, діетиламіну, діоламіну, гліцину, лізину, магнію, меглуміну, оламіну, калію, натрію, трометаміну та цинку. Для огляду прийнятних солей, дивіться "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002), розкриття яких є включеним в даний документ у вигляді посилання у всій їх повноті.

Фармацевтично прийнятну сіль сполук за винаходом можуть легко одержувати шляхом змішування разом розчинів сполуки та бажаної кислоти або основи, відповідно. Сіль може осаджуватись з розчину та бути зібраною фільтрацією, або можуть виділяти шляхом випаровування розчинника. Ступінь іонізації солі може варіювати від повністю іонізованого до майже неіонізованого.

Сполуки за винаходом можуть існувати, як в несольватованій, так і сольватованій формах. Термін 'сольват' застосовують в даному документі, щоб описати молекулярний комплекс, який містить сполуку за винаходом та одну або більше молекул фармацевтично прийнятного розчинника, наприклад, етанолу. Термін 'гідрат' застосовують, де розчинником є вода. Фармацевтично прийнятні сольвати відповідно до винаходу включають гідрати та сольвати, де розчинник кристалізації може бути ізотопно заміщеним, наприклад D₂O, d₆-ацетон, d₆-ДМСО.

Крім того, включеними в межі обсягу винаходу є комплекси, такі як хелати, комплекси включення лікарський засіб-господар, де, на відміну від зазначених вище сольватів, лікарський засіб та господар є присутніми в стехіометричних або нестехіометричних кількостях. Крім того, включеними є комплекси лікарського засобу, що містять два або більше органічних та/або неорганічних компонентів, які можуть бути в стехіометричних або нестехіометричних кількостях. Одержані в результаті комплекси можуть бути іонізованими, частково іонізованими або неіонізованими. Для огляду таких комплексів, дивись Haleblan, J. Pharm. Sci., 1975, 64 (8):1269-1288, розкриття якого є включеним в даний документ як посилання в повному обсязі.

Крім того, в межах обсягу винаходу є поліморфи, проліки, та ізомери (включаючи оптичні, геометричні та таутомерні ізомери) сполук за винаходом.

Похідні сполук за винаходом, які можуть мати невелику або не мати фармакологічну активність самі, можуть, де їх вводять пацієнту, перетворюватися в сполуки за винаходом, наприклад, шляхом гідролітичного розщеплення. Такі похідні називаються 'проліками'. Додаткова інформація щодо застосування проліків може бути знайдена в 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) та 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association), розкриття яких є включеними в даний документ як посилання в повному обсязі.

Проліки відповідно до винаходу можуть, наприклад, одержувати шляхом заміщення відповідних функціональностей, присутніх в сполуках за винаходом, на певні фрагменти, відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки як 'про-фрагменти' як описано, наприклад, в "Design of Prodrugs" by H Bundgaard (Elsevier, 1985), розкриття якого є включеним в даний документ як посилання в повному обсязі.

Деякі приклади проліків відповідно до винаходу включають:

(i) де сполука містить функціональність карбонової кислоти ($-\text{COOH}$), її естеру, наприклад, заміщення гідрогену на (C_1-C_8) алкіл;

(ii) де сполука містить спиртову функціональність ($-\text{OH}$), її етер, наприклад, заміщення гідрогену на (C_1-C_6) алканойлоксиметил; та

(iii) де сполука містить первинну або вторинну амінофункціональність ($-\text{NH}_2$ або $-\text{NHR}$, де $\text{R} \neq \text{H}$), її амід, наприклад, заміщення одного або обох гідрогенів на $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ алканойл.

Додаткові приклади заміщення груп відповідно до зазначених вище прикладів та прикладів інших типів проліків можуть бути знайдені в зазначених вище посиланнях.

Зрештою, певні сполуки за винаходом можуть самі діяти як проліки інших сполук за винаходом.

Сполуки за винаходом, які містять один або більше асиметричних атомів карбону можуть існувати як два або більше стереоізомери. Де сполуки відповідно до даного винаходу мають щонайменше один хіральний центр, вони можуть відповідно існувати як енантіомери. Де сполуки мають два або більше хіральних центрів, вони можуть, крім того, існувати як діастереомери. Аналогічним чином, де сполука за винаходом містить циклопропільну групу або іншу циклічну групу, в якій існує хіральність, та алкенільну або алкеніленову групу, можливими є геометричні цис/транс (або Z/E) ізомери. Де сполука містить, наприклад, кето або оксимну групу або ароматичний фрагмент, може виникати таутомерна ізомерія ("таутомерія"). Одна сполука може демонструвати більше ніж один вид ізомерії.

Включеними в межі обсягу винаходу є всі стереоізомери, геометричні ізомери та таутомерні форми сполук за винаходом, включаючи сполуки, які демонструють більше ніж один тип ізомерії, та суміші одного або більше з них Крім того, включеними є кислотні адитивні або основні солі, в яких протиіон є оптично активним, наприклад, D-лактат або L-лізин, або рацемічні, наприклад, DL-тарtrat або DL-аргінін.

Цис/транс ізомери можуть бути розділені звичайними способами, добре відомими фахівцям в даній галузі, наприклад, застосовуючи хроматографію та фракційну кристалізацію.

Традиційні методи для отримання/виділення індивідуальних енантіомерів включають хіральний синтез з відповідного оптично чистого попередника або розділення рацемату (або рацемату солі або похідної) з використанням, наприклад, хіральної рідинної хроматографії високого тиску (ВЕРХ) або надкритичної рідинної хроматографії (SFC).

В якості альтернативи, рацемат (або рацемічний попередник) можуть піддавати взаємодії з відповідною оптично активною сполукою, наприклад, спиртом, або, в тому випадку, де сполука містить кислотний або основний фрагмент, кислота або основа, така як винна кислота або 1-фенілетиламін. Отримана в результаті діастереомерна суміш може бути розділена за допомогою хроматографії та/або фракційної кристалізації, та один або обидва діастереоізомери перетворюються у відповідний(і) чистий(і) енантіомер(и) за способами, добре відомими кваліфікованому фахівцю в даній галузі.

Стереоізомерні конгломерати можуть бути розділені традиційними методами, відомими кваліфікованим фахівцям в даній галузі; дивіться, наприклад, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E L Eliel (Wiley, New York, 1994), розкриття якої є включеним в даний документ у вигляді посилання у всій своїй повноті.

Винахід також включає ізотопномічені сполуки за винаходом, в яких один або більше атомів замінено атомами, що мають таке ж саме атомне число, але атомну масу або масове число, яке відрізняється від атомної маси або масового числа, що зазвичай зустрічається в природі. Приклади ізотопів прийнятних для включення в сполуки за винаходом включають ізотопи гідрогену, такі як ^2H та ^3H , карбону, такі як ^{11}C , ^{13}C та ^{14}C , хлору, такі як ^{36}Cl , флуору, такі як ^{18}F ,

йоду, такі як ^{123}I та ^{125}I , нітрогену, такі як ^{13}N та ^{15}N , кисню, такі як ^{15}O , ^{17}O та ^{18}O , фосфору, такий як ^{32}P , та сірки, такий як ^{35}S . Деякі ізотопномічені сполуки за винаходом, наприклад, ті в які включені радіоактивні ізотопи, є корисними в дослідженнях розподілення лікарського засобу та/або субстрату в тканині. Радіоактивні ізотопи тритію, ^3H , та карбону-14, ^{14}C , є особливо

5 корисними для цих цілей з огляду на легкість їх включення та наявних засобів виявлення. Заміщення важкими ізотопами, такими як дейтерій, наприклад, ^2H , можуть давати деякі терапевтичні переваги, що в результаті призводять до більшої метаболітичної стабільності, наприклад, збільшення періоду напіввиведення *in vivo*, або зменшення необхідного дозування та, тому, у деяких випадках може бути переважним. Заміщення випромінюючими позитрон

10 ізотопами, такими як ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O та ^{13}N , може бути корисним в дослідженнях позитрон-емісійної томографії (PET) для визначення блокування рецептора субстратом.

Ізотопномічені сполуки за винаходом загалом одержують застосовуючи звичайні методики, відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі або за методиками аналогічними до тих, які описані в даному документі, застосовуючи відповідний ізотопномічений реагент замість

15 неміченого реагенту, використовуючого до цього.

Фармацевтично прийнятні сольвати відповідно до винаходу включають ті, в яких розчинник кристалізації може бути ізотопно заміщеним, наприклад D_2O , d_6 -ацетон, d_6 -ДМСО.

Сполуки винаходу, призначені для фармацевтичного застосування, можуть бути введені як кристалічні або аморфні продукти або їх суміші. Вони можуть бути отримані, наприклад, у

20 вигляді твердої пресованої маси, порошоків або плівок за способами, такими як осадження, кристалізація, висушування при заморожуванні, висушування при розпиленні або висушування при випарюванні. З цією метою можуть бути використані мікрохвильові або радіочастотні сушарки.

Сполуки можуть вводити самостійно або у комбінації з однією або декількома іншими сполуками винаходу. Як правило, їх будуть вводити як композицію в поєднанні з одним або

25 більше фармацевтично прийнятними ексципієнтами. Термін "ексципієнт" застосовано в даному документі для опису будь-якого інгредієнта, відмінного від сполуки() за винаходом. Вибір ексципієнта буде в значній мірі залежати від таких чинників, як конкретний спосіб введення, вплив ексципієнта на розчинність та стабільність та характер лікарської форми.

Фармацевтичні композиції, прийнятні для доставки сполук за винаходом, та способи їх одержання будуть легко очевидними для кваліфікованих фахівців у даній галузі. Такі композиції та способи їх одержання можуть бути знайдені, наприклад, в 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995), розкриття якого є включеним в даний документ у вигляді посилання у всій своїй повноті.

30

Пероральне введення: Сполуки за винаходом можуть бути введені перорально. Пероральне введення може включати ковтання, таким чином, що сполука потрапляє в шлунково-кишковий тракт, або може використовуватися букальне або сублінгвальне введення, за допомогою якого сполука надходить у ток крові безпосередньо з ротової порожнини.

35

Композиції, прийнятні для перорального введення, включають тверді препарати, такі як таблетки, капсули, що містять частинки, рідини або порошки, пастилки (включаючи наповнені рідиною), жувальні гумки, мульти- та наночастинки, гелі, твердий розчин, ліпосому, плівки (у тому числі муко-адгезиви), яйця, спреї та рідкі композиції.

40

Рідкі препарати включають суспензії, розчини, сиропи та еліксири. Такі композиції можуть бути використані як наповнювачі в м'яких або твердих капсулах та зазвичай включають носій, наприклад, воду, етанол, поліетиленгліколь, пропіленгліколь, метилцелюлозу або прийнятну

45 олію, та один або більше емульгуючих агентів та/або суспендуючих агентів. Рідкі препарати також можуть бути отримані шляхом відновлення твердої речовини, наприклад, з саше.

Сполуки за винаходом можуть також використовуватися в швидко розчинних швидкодезінтегруючих формах, таких як ті, які описані в Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, Liang and Chen (2001), розкриття яких є включеним в даний документ у вигляді посилання у всій своїй повноті.

50

Для таблетованих дозованих форм в залежності від дози лікарський засіб може становити від 1 мас.% до 80 мас.% дозованої форми, більш типово від 5 мас.% до 60 мас.% дозованої форми. На додаток до лікарського засобу, таблетки зазвичай містять розпушувач. Приклади розпушувачів включають натрію крохмальгліколят, натрію карбоксиметилцелюлозу, кальцію карбоксиметилцелюлоза, кроскармелозу натрію, кросповідон, полівінілпіролідон, метилцелюлозу, мікрокристалічну целюлозу, нижчі алкіл-заміщену гідроксипропілцелюлозу, крохмаль, попередньо желатинований крохмаль та натрію альгінат. Як правило, розпушувач

55 буде становити від 1 мас.% до 25 мас.%, переважно від 5 мас.% до 20 мас.% дозованої форми.

Зв'язуючі речовини, як правило, використовуються для надання когезивних властивостей

60

таблетованому препарату. Відповідні зв'язуючі речовини включають мікрокристалічну целюлозу, желатин, цукри, поліетиленгліколь, природні та синтетичні смоли, полівінілпіролідон, гранульований крохмаль, гідроксипропілцелюлозу та гідроксипропілметилцелюлозу. Таблетки також можуть містити розріджувачі, такі як лактоза (моногідрат, висушений при розпиленні моногідрат, безводну та подібні), маніт, ксиліт, декстрозу, сахарозу, сорбіт, мікрокристалічну целюлозу, крохмаль та дигідрат двоосновного кальцію фосфату.

Таблетки також можуть необов'язково включати поверхнево-активні агенти, такі як лаурилсульфат натрію та полісорбат 80, а також ковзкі речовини, такі як діоксид силіцію та тальк. У разі присутності, кількість поверхнево-активних агентів, як правило, становить від 0,2 мас.% до 5 мас.% таблетки, та ковзких речовин, як правило, від 0,2 мас.% до 1 мас.% таблетки.

Таблетки також, як правило, містять змащуючі агенти, такі як стеарат магнію, стеарат кальцію, стеарат цинку, стеарилфумарат натрію та суміші стеарату магнію з лаурилсульфатом натрію. Змащуючі агенти, як правило, є присутніми в кількості від 0,25 мас.% до 10 мас.%, переважно від 0,5 мас.% до 3 мас.% таблетки.

Інші загальноприйняті інгредієнти включають антиоксиданти, барвники, ароматизатори, консерванти та агенти, що маскують смак.

Ілюстративні таблетки містять аж до приблизно 80 мас.% лікарського засобу, від приблизно 10 мас.% до приблизно 90 мас.% зв'язуючої речовини, від приблизно 0 мас.% до приблизно 85 мас.% розріджувача, від приблизно 2 мас.% до приблизно 10 мас.% розпушувача, та від приблизно 0,25 мас.% до приблизно 10 мас.% змащуючого агента.

Таблетні суміші можуть бути спресовані безпосередньо або за допомогою ролика для утворення таблеток. Таблетні суміші або порції сумішей можуть бути, альтернативно, волого гранульованими, гранульованими сухими або розплавленими, розплавлено замороженими або екструдованими перед таблетуванням. Остаточний препарат може містити один або декілька шарів та може бути покритий або не покритий; або інкапсульований.

Формулювання таблеток детально обговорюється в "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", by H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X), розкриття якого є включеним в даний документ у вигляді посилання у всій своїй повноті.

Тверді композиції для перорального введення можуть бути сформульовані як негайного та/або модифікованого вивільнення. Препарати з модифікованим вивільненням включають відтерміноване, уповільнене, переривчасте, контрольоване, спрямоване та програмоване вивільнення.

Прийнятні препарати з модифікованим вивільненням описані в патенті США № 6,106,864. Деталі інших прийнятних технологій вивільнення, такі як високо енергетичні дисперсії та осмотичні та покриті частинки, можуть бути знайдені в Verma et al, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). Використання жувальної гумки для досягнення контрольованого вивільнення описано в WO 00/35298. Розкриття даних посилань є включеним в даний документ у вигляді посилання у всій своїй повноті.

Парентеральне введення

Сполуки за винаходом, крім того, можуть вводити безпосередньо в ток крові, в м'яз або у внутрішній орган. Прийнятні способи парентерального введення включають внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, внутрішньочеревинне, інтратекальне, внутрішньошлуночкове, внутрішньоуретральне, інтрастернальне, внутрішньочерепне, внутрішньом'язове та підшкірне. Прийнятні пристрої для парентерального введення включають голкові (включаючи мікроголкові) шприці, безголкові шприці та інфузійні пристрої.

Парентеральні препарати, як правило, є водними розчинами, які можуть містити ексципієнти, такий як солі, вуглеводи та буферні агенти (переважно з рН від 3 до 9), але, для деяких застосувань, вони можуть бути більш прийнятно сформульовані як стерильний неводний розчин або як висушена форма, щоб бути застосованою в поєднанні з прийнятним носієм, таким як стерильна, апірогенна вода.

Приготування парентеральних композицій в стерильних умовах, наприклад, шляхом ліофілізації, може бути легко здійснене, застосовуючи стандартні фармацевтичні способи, добре відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки.

Розчинність сполук за винаходом, яку застосовують в приготуванні парентеральних розчинів, може бути збільшеною шляхом застосування відповідних способів формуляції, таких як введення агентів, що підвищують розчинність. Препарати для парентерального введення можуть бути сформульованими такими, що мають негайне та/або модифіковане вивільнення. Модифіковане вивільнення композицій включає відтерміноване, уповільнене, переривчасте, контрольоване, спрямоване та програмоване вивільнення. Таким чином сполуки за винаходом можуть бути сформульованими як тверда, непіттверда або тиксотропна рідина для введення як

імплантоване депо, що забезпечує модифіковане вивільнення активної сполуки. Приклади таких композицій включають покриті лікарським засобом стенти та PGLA мікросфери.

Місцеве введення

Сполуки за винаходом, крім того, можуть вводити місцево на шкіру або слизову, тобто, дермально або трансдермально. Типові препарати для даної мети включають гелі, гідрогелі, лосьйони, розчини, креми, мазі, присипки, накладні пов'язки, піни, плівки, шкірні пластирі, капсули-імпланти, імпланти, губки, волокна, бандажі та мікроемульсії. Крім того, можуть застосовувати ліпосоми. Типові носії включають спирт, воду, мінеральну олію, рідкий вазелин, білий вазелин, гліцерин, поліетиленгліколь та пропіленгліколь. Підсилювачі проникності можуть вводитись; дивись, наприклад, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 by Finnin and Morgan (October 1999). Інші способи місцевого введення включають доставку за допомогою електропорації, іонофореза, фонофореза, сонофореза та мікроголкової або безголкової (наприклад, Powderject™, Bioject™, тощо) ін'єкції. Розкриття даних посилань є включеними в даний документ шляхом посилання в своєму повному обсязі.

Препарати для місцевого введення можуть бути сформульованими таким чином, що забезпечують негайне та/або модифіковане вивільнення. Модифіковане вивільнення композицій включає відтерміноване, уповільнене, переривчасте, контрольоване, спрямоване та програмоване вивільнення.

Інгаляційне/інтраназальне введення

Сполуки за винаходом також можуть вводити інтраназально або шляхом інгаляції, як правило, в формі сухого порошку (або самостійно, як суміш, наприклад, в сухій суміші з лактозою, або як змішану компонентну частку, наприклад, змішані з фосфоліпідами, такими як фосфатидилхолін) з інгалятора сухого порошку або у вигляді аерозольного спрею з контейнера під тиском, насосу, спрею, аерозольного інгалятора (переважно аерозольного інгалятора з використанням електрогідродинаміки для отримання дрібнодисперсного туману) або небулайзера, з або без застосування прийнятного пропеллента, такого як 1,1,1,2-тетрафлуоретан або 1,1,1,2,3,3,3-гептафлуорпропан. Для інтраназального застосування порошок може включати біоадгезивний агент, наприклад хітозан або циклодекстрин.

Контейнер під тиском, насос, спрей, аерозольний розпилювач або небулайзер містить розчин або суспензію сполуки() за винаходом, що містить, наприклад, етанол, водний етанол або прийнятний альтернативний агент для диспергування, солюбілізування або подовження вивільнення активної речовини, пропеллент(и), як розчинник та необов'язкову поверхнево-активну речовину, таку як сорбітану триолеат, олеїнова кислота або олігомолочна кислота.

Перед використанням в композиції сухого порошку або суспензії, продукт діючої речовини мікронізують до розміру прийнятного для доставки шляхом інгаляції (як правило, менше, ніж 5 мікрон). Це можуть досягати будь-яким прийнятним способом подрібнення, таким як розмелювання на спіральному струменевому млині, на струменевому млині з псевдозрідженим шаром, обробка надкритичної рідини з утворенням наночастинок, гомогенізація високого тиску або сушка розпиленням.

Капсули (виготовлені, наприклад, з желатину або ГПМЦ), білстери та картриджі для застосування в інгаляторі або інсуфляторі можуть бути сформульованими так, щоб містити порошкоподібну суміш сполуки за винаходом, прийнятну порошкову основу, таку як лактоза або крохмаль, та модифікатор активності, такий як L-лейцин, маніт або стеарат магнію. Лактоза може бути безводної або у формі моногідрату, переважно остання. Інші прийнятний ексципієнти включають декстран, глюкозу, мальтозу, сорбіт, ксиліт, фруктозу, сахарозу та трегалозу.

Прийнятний препарат у вигляді розчину для застосування в аерозольному розпилювачі, застосовуючи електрогідродинаміку для отримання дрібнодисперсного туману може містити від 1 мкг до 20 мг сполуки за винаходом на одне натискання та об'єм натискання може варіювати від 1 мкл до 100 мкл. Типовий препарат включає сполуку за винаходом, пропіленгліколь, стерильну воду, етанол та хлорид натрію. Альтернативні розчинники, які можуть застосовувати замість пропіленгліколю, включають гліцерин та поліетиленгліколь.

Прийнятні ароматизатори, такі як ментол та левоментол, або підсолоджувачі, такі як сахарин або сахарин натрію, можуть бути додані до даних препаратів за винаходом, призначених для інгаляційного/інтраназального введення.

Препарати для інгаляційного/інтраназального введення можуть бути сформульованими таким чином, що забезпечують негайне та/або модифіковане вивільнення, застосовуючи, наприклад, полі(DL-співполімер молочної та гліколевої кислот (PGLA)). Модифіковане вивільнення композицій включає відтерміноване, уповільнене, переривчасте, контрольоване, спрямоване та програмоване вивільнення.

У випадку сухих порошкових інгаляторів та аерозолів, дозована одиниця визначається за

допомогою клапана, який випускає відміряну кількість. Одиниці відповідно до винаходу, як правило, є підготовленими для введення відміряної дози або "вприскування", що містить бажану кількість сполуки за винаходом. Загальну добову дозу можуть вводити у вигляді разової дози або, більш звичайно, у вигляді розділених доз протягом дня.

Ректальне/вагінальне введення: Сполуки за винаходом можуть вводити ректально або вагінально, наприклад, у формі супозиторію, пессарію або клізми. Масло-какао є традиційною основою супозиторіїв, але в разі потреби можуть застосовувати різні альтернативи. Препарати для ректального/вагінального введення можуть бути сформульованими таким чином, що забезпечують негайне та/або модифіковане вивільнення. Модифіковане вивільнення композицій включає відтерміноване, уповільнене, переривчасте, контрольоване, спрямоване та програмоване вивільнення.

Очне введення: Сполуки за винаходом також можуть вводити безпосередньо в око або вухо, як правило, у формі крапель мікронізованої суспензії або розчину в ізотонічному, рН-регульованому, стерильному сольовому розчині. Інші препарати, прийнятні для очного та вушного введення включають мазі, здатні до біологічного розкладання (наприклад, здатні до абсорбування гелеві губки, колаген) та нездатні до біологічного розкладання (наприклад, силікон) імпланти, капсули-імпланти, лінзи та аерозольні або везикулярні системи, такі як ніосоми або ліпосоми. Полімер, такий як зшити поліакрилова кислота, полівініловий спирт, гіалуронова кислота, целюлозний полімер, наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксietилцелюлоза або метилцелюлоза, або гетерополісахаридний полімер, наприклад, желланова камедь, можуть бути введені разом з консервантом, таким як бензалконію хлорид. Такі препарати, крім того, можуть доставлятися за допомогою іонофорезу.

Препарати для очного/вушного введення можуть бути сформульованими таким чином, що забезпечують негайне та/або модифіковане вивільнення. Модифіковане вивільнення композицій включає відтерміноване, уповільнене, переривчасте, контрольоване, спрямоване та програмоване вивільнення.

Інші технології

Сполуки за винаходом можуть комбінувати з розчинними макромолекулярними частинками, такими як циклодекстрин та його прийнятні похідні, або полімерами, що містять поліетиленгліколь, для того, щоб покращити їх розчинність, швидкість розчинення, маскування смаку, біодоступність та/або стабільність для застосування в будь-якому із зазначених вище способів введення.

Знайдено, що комплекси лікарський засіб - циклодекстрин, наприклад, є, як правило, корисними для більшості дозованих форм та шляхів введення. Як комплекси включення, так і комплекси не включення можуть застосовуватись. Як альтернатива безпосередньому комплексоутворенню з лікарською речовиною, циклодекстрин можуть застосовувати як допоміжну добавку, тобто як носій, розріджувач або солюбілізатор. Найбільш широко застосованими для даних цілей є альфа-, бета- та гамма-циклодекстрини, приклади яких можуть бути знайдені в публікаціях PCT №№ WO 91/11172, WO 94/02518 та WO 98/55148, розкриття яких є включеними в даний документ як посилання в повному обсязі.

Дозування: Кількість активної сполуки, яку вводять, буде залежати від ссавця, що піддають лікуванню, тяжкості розладу або стану, швидкості введення, природи сполуки та рішення лікаря щодо призначення. Однак, ефективна доза, як правило, знаходиться в діапазоні від приблизно 0,001 до приблизно 100 мг на кг маси тіла на день, переважно від приблизно 0,01 до приблизно 35 мг/кг/день, як одноразову або розділені дози. Для людини вагою 70 кг це становило б кількість від приблизно 0,07 до приблизно 7000 мг/день, переважно від приблизно 0,7 до приблизно 2500 мг/день. В деяких випадках, рівні дозування нижче нижньої межі вищевказаного діапазону можуть бути більш ніж достатніми, тоді як в інших випадках можуть застосовувати ще більш високі дози, не викликаючи жодних шкідливих побічних ефектів, де такі великі дози, як правило, розділяють на декілька менших доз для введення протягом дня.

Набір з частин: Оскільки бажаним може бути введення комбінації активних сполук, наприклад, з метою лікування конкретного захворювання або стану, що знаходиться в межах обсягу представленого винаходу, то дві або більше фармацевтичних композицій, щонайменше, одна з яких містить сполуку відповідно до винаходу, з метою зручності, можуть бути об'єднані в формі набору, прийнятного для спільного введення композицій. Таким чином, набір за винаходом включає дві або більше окремі фармацевтичні композиції, щонайменше, одна з яких містить сполуку за винаходом, та засіб для роздільного зберігання зазначених композицій, такий як контейнер, розділений флакон або розділений пакет з фольги. Прикладом такого набору є звичайне блістерне пакування, яке застосовують для пакування таблеток, капсул, тощо.

Набір за винаходом є особливо прийнятним для введення різних дозованих форм,

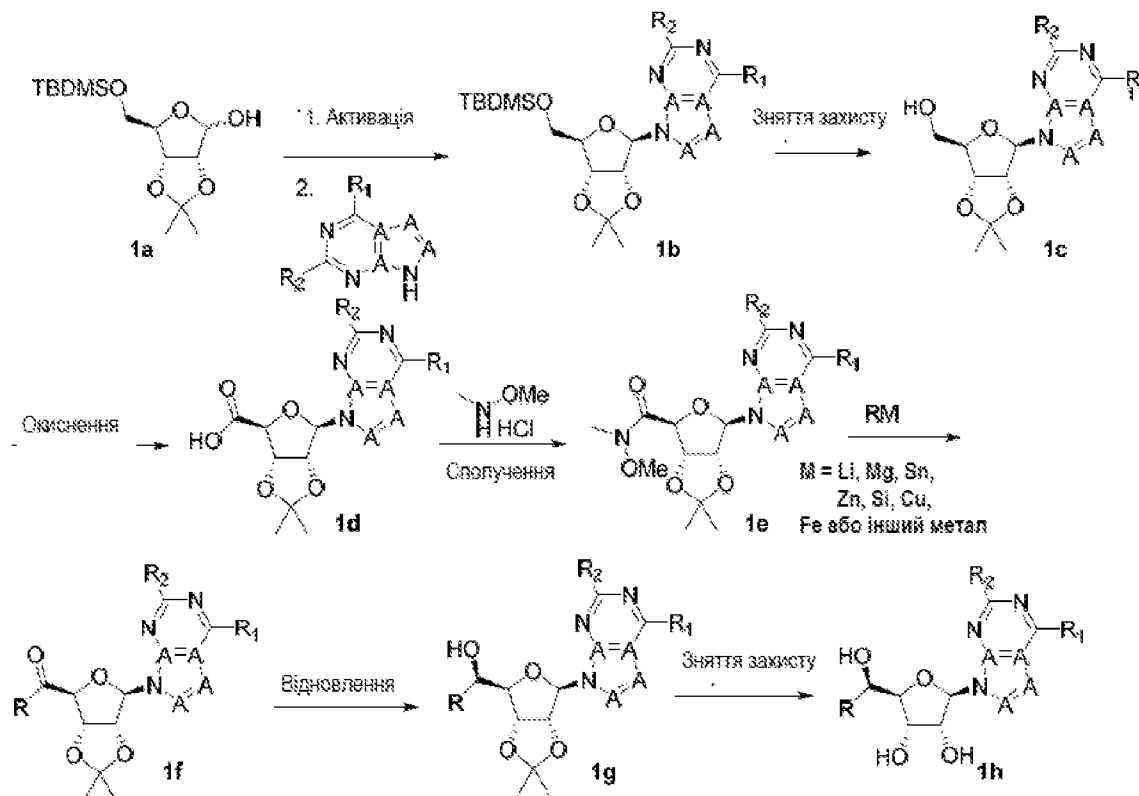
наприклад, пероральних та парентеральних, для введення окремих композицій з різними інтервалами дозування, або для крапельного введення окремих композицій проти один одного. Щоб сприяти відповідності, набір, як правило, включає інструкції щодо введення та може бути забезпечений пам'яткою.

5

Приклади

Загальні схеми синтезу для сполук рибози

Схема 1:



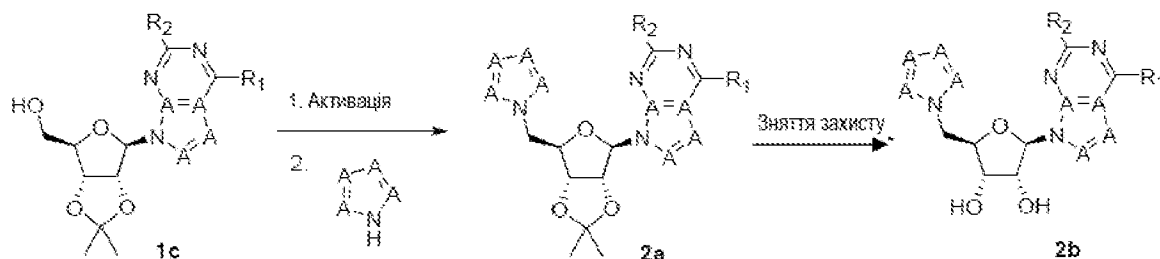
10

Як проілюстровано на Схемі 1, відповідно захищена рибоза, така як 1a може бути придбаною або синтезованою (J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 7128-7135). Як правило, (3aR,6R,6aR)-6-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-ол (1a) активується в C1 положенні до групи, що відщеплюється, такої як: флуорид, застосовуючи N,N-діетил- α,α -дифлуор-(м-метилбензил)амін, діетиламіно-сульфуртрифлуорид (DAST) або піридингідрогенфлуорид; хлорид, застосовуючи CCl_4 та HMPT, диметилтрихлорметиламін, або метансульфонілхлорид; бромід, застосовуючи триметилсилілбромід, гідрогенбромід або карбонтетрабромід; або ацетат, застосовуючи оцтовий ангідрид та піридин. Типово дані реакції протікають при низьких температурах, що знаходиться в діапазоні від -78°C до -20°C в розчинниках, таких як толуол. Заміщення C1 активованого цукру на нуклеозид або нітроген-вмісний гетероцикл здійснюють з основою, такою як натрію гідрид, калію гідроксид або TDA-1, отримуючи сполуки, такі як 1b. Дані реакції як правило, протікають при кімнатній температурі в тому самому розчиннику що й активація. Альтернативно, заміщення C1 активованого цукру можуть здійснювати на нуклеозид або нітроген-вмісний гетероцикл та з триметилсилілтрифлуорметансульфонат або кислотою Льюїса, такою як діетилалюмінію дихлорид, отримуючи сполуки, такі як 1b. Дані реакції як правило, протікають в розчинниках, таких як толуол, ацетонітрил, ТГФ або подібний розчинник при температурах, що знаходяться в діапазоні від -78°C до 60°C . Зняття захисту з первинного спирту 1b, як правило, здійснюють з джерелом флуориду, таким як TBAF, отримуючи сполуки, такі як 1c. Як правило, дані реакції протікають в розчиннику ТГФ при температурах, що знаходяться в діапазоні від 0°C до кімнатної температури. Окиснення первинного спирту 1c до сполук, таких як карбонова кислота 1d, як правило здійснюють з TEMPO та NaClO_2 або $\text{PhI}(\text{OAc})_2$. Як правило, дані реакції протікають в ацетонітрилі та водних сумішах при температурах, що знаходяться в діапазоні від -20°C до 60°C . Сполуки подібні до карбонової

30

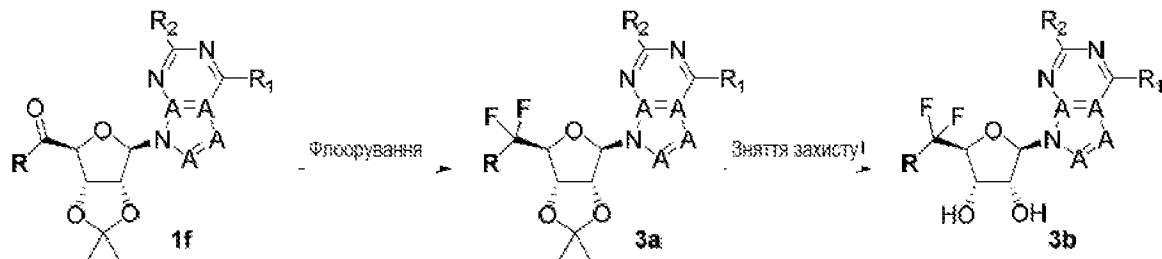
кислоти 1d перетворюють в сполуки, такі як амід Вайнреба 1e, шляхом обробки N,O-диметилгідроксиламіном HCl та стандартні реагенти амідного сполучення, такі як HOBT та EDCI, T3P або HATU з основою, такою як ДІПЕА або TEA. Як правило, дані реакції здійснюються в розчинниках, таких як ДМФ або ТГФ, та протікають при температурах, що знаходяться в діапазоні від 0 °C до 60 °C. Амідні Вайнреба, такі як 1e, перетворюють в алкіл- та арилкетони, такі як 1f, застосовуючи алкіл- та арилметалеві реагенти, такі як алкіл та арил Грін'єрда (M=Mg), реагенти алкіл- та ариллітію, алкіл- та арилкупрати, алкіл та арилцинкати, а також інші металорганічні реагенти. Як правило, дані реакції протікають в етерних розчинниках, таких як ТГФ, MeТГФ, діоксан або подібний розчинник при температурах, що знаходяться в діапазоні від -78 °C до 60 °C. Алкіл- та арилкетони, такі як 1f, можуть бути перетворені у вторинні спирти, такі як 1g, застосовуючи відновлюючі реагенти, такі як NaBH₄, LiBH₄, LiAlH₄, DIBAL та інші. Як правило, дані реакції можуть протікати в різних розчинниках, таких як ДХМ, ТГФ, MeOH, EtOH або інші, при різних температурах. Алкіл- та арилкетони, такі як 1f, переважно можуть перетворювати в діастереомерно збагачені вторинні спирти, такі як 1g, застосовуючи хіральні відновлюючі умови, такі як RuCl(п-цимол)[(R,R)-Ts-DPEN] та натрію форміат (J. Org. Chem, 2014, 79, 3238-3243). Як правило, дані реакції здійснюються в розчиннику EtOAc та протікають при кімнатній температурі. Назавершення, зі сполук, таких як 1g, може бути знятий захист, щоб отримати триольні сполуки, такі як 1h, шляхом обробки кислотою, такою як ТФО або розбавленою HCl. Як правило, дані реакції здійснюються в присутності води при 0 °C або к.т. Сполуки на кожній стадії можуть бути очищеними застосовуючи стандартні способи, такі як колоночна хроматографія, кристалізація, ВЕРХ з оберненою фазою або SFC. За необхідністю, розділення діастереомерів 1g або 1h можуть здійснювати за стандартними способами, відомими в даній галузі з рівня техніки, такими як хіральні SFC або ВЕРХ, отримуючи окремі діастереомери.

Схема 2:



Як проілюстровано на Схемі 2, сполуки, такі як 1c, можуть бути активованими на первинному спирті реагентами, такими як ціанометилентрибутилфосфоран. Нітроген-вмісний ароматичний гетероцикл, такий як пірол, піразол, імідазол або подібний гетероцикл, може використовуватись в реакції утворення сполук, таких як 2a. Як правило, дані реакції здійснюються в толуолі, ТГФ, ацетонітрилі або подібному розчиннику при температурах, що знаходяться в діапазоні від кімнатної температури до 100 °C. Зі сполук, таких як 2a, може бути знятий захист з отриманням діольних сполук, таких як 2b, шляхом обробки кислотою, такою як ТФО або розбавлена HCl. Як правило, дані реакції здійснюються в присутності води при 0 °C або к.т. Сполуки на кожній стадії можуть бути очищеними, застосовуючи стандартні способи, такі як колоночна хроматографія, кристалізація, ВЕРХ з оберненою фазою або хіральні SFC.

Схема 3:

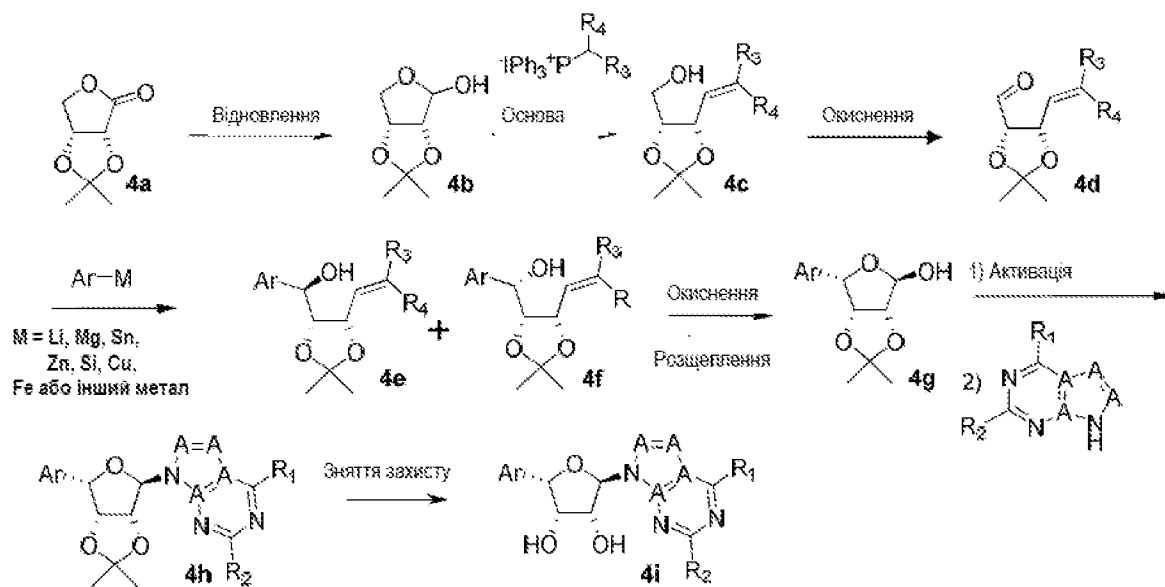


Як проілюстровано на Схемі 3, алкіл- та арилкетони, такі як сполуку 1f, можуть бути

перетворені у відповідну гермінальну дифлуорсполуку, таку як 3а, застосовуючи реагенти флуорування, такі як діетиламіносультрифлуорид, DAST, BAST, NFSI або подібний реагент. Дані реакції, як правило, протікають в галогенованих розчинниках, таких як ДХМ або ДХЕ. Зі сполук, такі як 3а, може бути знятий захист з отриманням діольної сполуки, такої як 3b, шляхом обробки кислотою, такою як ТФО або розбавленою НСІ. Як правило, дані реакції здійснюються в присутності води при 0 °С або к.т. Сполуки на кожній стадії можуть бути очищеними, застосовуючи стандартні способи, такі як колоночна хроматографія, кристалізація, ВЕРХ з оберненою фазою або хіральні SFC.

Загальні схеми синтезу для ліксових сполук

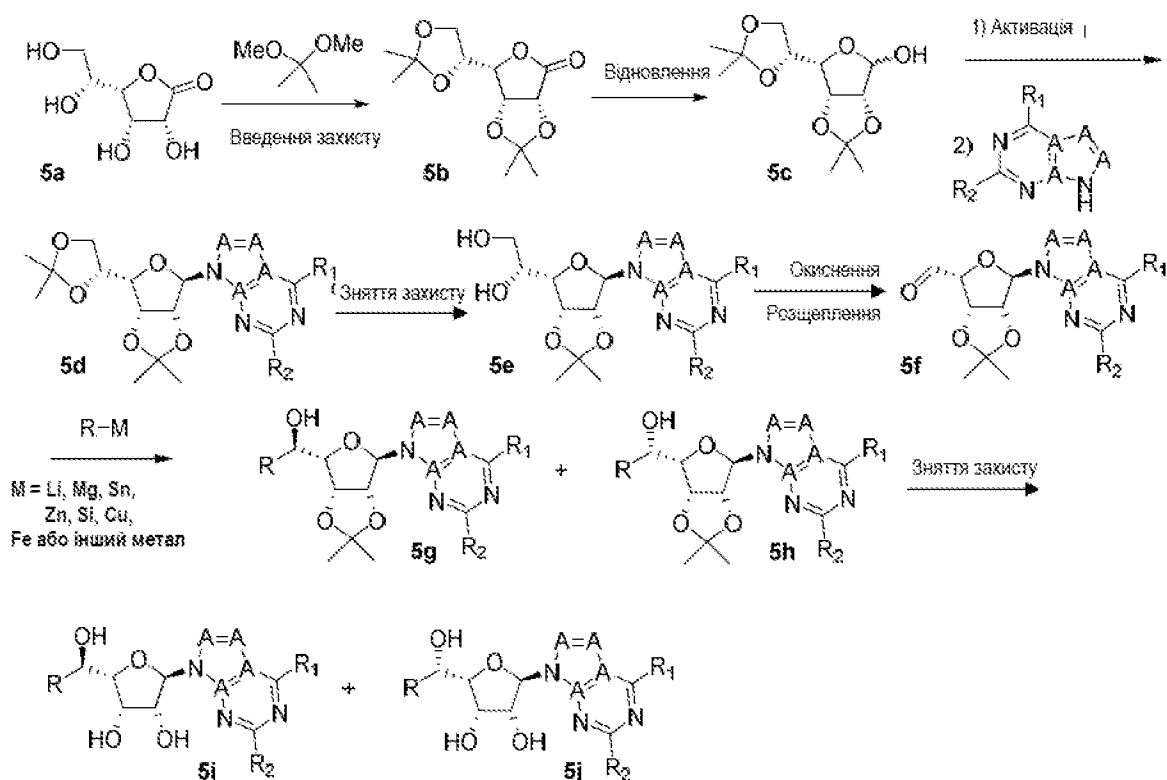
Схема 4:



Як проілюстровано на Схемі 4, лактонові сполуки, такі як 4а, можуть бути перетворені в лактольні сполуки, такі як 4b, застосовуючи відновлюючі реагенти, такі як LiAlH₄, NaBH₄, LiBH₄, DIBAL або подібний реагент. Як правило, дані реакції можуть протікати в різних розчинниках, таких як ДХМ, ТГФ, MeOH, EtOH або інші, при різних температурах (J. Am. Chem. Soc. 1983, 105, 3661-3672). Лактольні сполуки, такі як 4b, можуть бути перетворені в алкенові сполуки, такі як 4c, за реакцією з алкілфосфонієвою сіллю, такою як ізопропілтрифенілфосфонію йодид, та основою, такою як бутиллітій, натрію гідрид, літій гексаметилдисиліламід або подібна основа. Як правило, дані реакції протікають в розчиннику, такому як толуол, ТГФ або подібний розчинник, при температурах, що знаходяться в діапазоні від -78 °С до кімнатної температури (J. Org. Chem. 1993, 58, 3277-3284). Первинні спиртові сполуки, такі як 4c, окиснюються до альдегіду, такого як сполука 4d, застосовуючи гіпервалентні йодидні реагенти, такі як періодинан Десса-Мартіна, активацію ДМСО з оксалілхлоридом або тіонілхлоридом, або застосовуючи інші окиснюючі реагенти. Дані реакції як правило, протікають в різних розчинниках, таких як ДХМ, ТГФ, ацетонітрил або ДХЕ, при температурах, що знаходяться в діапазоні від 0 °С до 80 °С. Альдегіди, такі як 4d, перетворюються в арильні спирти, такі як 4e та 4f, застосовуючи арилметалеві реагенти, такі як арил Грін'єрда (M = Mg), реагенти ариллітію, арилкупрати, арил цинкати, а також інші металорганічні реагенти. Як правило, дані реакції протікають в етерних розчинниках, таких як ТГФ, MeТГФ, діоксан або подібний розчинник при температурах, що знаходяться в діапазоні від -78 °С до 60 °С. Арильні спирти, такі як 4f, можуть бути перетворені в лактоли, такі як 4g, шляхом обробки озоном та відновлюючим реагентом, такі як диметилсульфід або трифенілфосфін. Як правило, дані реакції протікають в розчинниках, таких як ДХМ, ТГФ, MeOH або подібних розчинниках, при температурах, що знаходяться в діапазоні від -78 °С до 0 °С. Як правило, лактоли, такі як сполука 4g, є активованими в С1 положенні до групи, що відщеплюється, такої як: флуорид, застосовуючи N,N-діетил-α,α-дифлуор-(м-метилбензил)амін, діетиламіносультрифлуорид (DAST) або піридингідрогенфлуорид; хлорид, застосовуючи CCl₄ та HMPT, диметилтрихлорметиламін, або метансульфонілхлорид; бромід, застосовуючи триметилсилілбромід, гідрогенбромід або карбонтетрабромід; або ацетат, застосовуючи оцтовий ангідрид та піридин. Як правило, дані реакції протікають при низьких температурах, що знаходяться в діапазоні від -78 °С до -20 °С в

розчинниках, таких як толуол. Заміщення C1 активованого лактола нуклеозидом або нітроген-вмісним гетероциклом здійснюють з основою, такою як натрію гідрид, калію гідроксид або TDA-1, отримуючи сполуки, такі як 4h. Дані реакції, як правило, протікають при кімнатній температурі в тому самому розчиннику, що й активація. Альтернативно, заміщення C1 активованого лактола можуть здійснювати нуклеозидом або нітроген-вмісним гетероциклом та триметилсилілтрифлуорметансульфонатом або кислотою Льюїса, такою як діетилалюмінію дихлорид, отримуючи сполуки, такі як 4h. Дані реакції, як правило, протікають в розчинниках, таких як толуол, ацетонітрил, ТГФ або подібний розчинник, при температурах, що знаходяться в діапазоні від -78 °C до 60 °C. Зі сполук, таких як 4h, може бути знятий захист з отриманням діольних сполук, таких як 4i, шляхом обробки кислотою, такою як ТФО або розбавленою HCl. Як правило, дані реакції здійснюють в присутності води при 0 °C або к.т. Сполуки на кожній стадії можуть бути очищеними, застосовуючи стандартні способи, такі як колоночна хроматографія, кристалізація, ВЕРХ з оберненою фазою або SFC. За необхідності, розділення діастереомерів 4e та 4f можуть здійснювати за стандартними способами, відомими в даній галузі з рівня техніки, такими як хіральні SFC або ВЕРХ, отримуючи окремі діастереомери.

Схема 5:

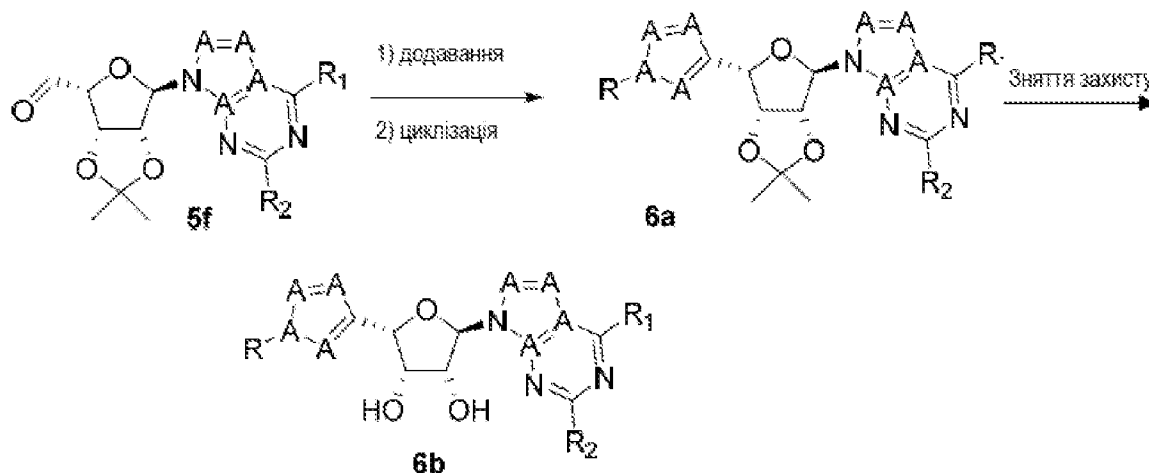


Як проілюстровано на Схемі 5, лактоли, такі як сполука 5c, можуть бути придбаними або синтезованими шляхом введення захисту D-гулонового лактона (5a) або (3R,4S,5S)-5-((R)-1,2-дигідроксіетил)-3,4-дигідроксидигідрофуран-2(3H)-она та захищення його, з утворенням сполук, таких як 5b, шляхом обробки ацетоном або 2,2-диметоксипропаном та кислотою, такою як п-толуолсульфонова кислота або розбавлена HCl. Як правило, дані реакції протікають в розчинниках, таких як толуол або ацетон, при кімнатній температурі (Synthesis 2008, 22, 3682-3686). Захищені лактонові сполуки, такі як 5b, можуть бути перетворені в лактольні сполуки, такі як 5c, застосовуючи відновлюючі реагенти, такі як LiAlH₄, NaBH₄, LiBH₄, DIBAL або подібний реагент. Як правило, дані реакції можуть протікати в різних розчинниках, таких як ДХМ, ТГФ, MeOH, EtOH або інших, при різних температурах (J. Org. Chem. 1984, 49, 3994-4003). Активація лактолів, таких як 5c, може бути досягнута в C1 положенні до групи, що відщеплюється, такої як флуорид, застосовуючи N,N-діетил- α,α -дифлуор-(м-метилбензил)амін, діетиламіносульфуртрифлуорид (DAST) або піридингідрогенфлуорид; хлорид, застосовуючи CCl₄ та HMPT, диметилтрихлорметиламін, або метансульфонілхлорид; бромід, застосовуючи триметилсилілбромід, гідрогенбромід або карбонтетрабромід; або ацетат, застосовуючи оцтовий ангідрид та піридин. Як правило, дані реакції протікають при низьких температурах, що

знаходяться в діапазоні від -78°C до -20°C , в розчинниках, таких як толуол. Заміщення С1 активованого цукру нуклеозидом або нітроген-вмісним гетероциклом здійснюють з основою, такою як натрію гідрид, калію гідроксид або TDA-1, отримуючи сполуки, такі як 5d. Дані реакції, як правило, протікають при кімнатній температурі в тому самому розчиннику, що й активація.

- 5 Альтернативно, заміщення С1 активованого цукру можуть здійснювати на нуклеозид або нітроген-вмісний гетероцикл та з триметилсилілтрифлуорметансульфонатом або кислотою Льюїса, такі як діетилалюмінію дихлорид, отримуючи сполуки, такі як 5d. Дані реакції, як правило, протікають в розчинниках, таких як толуол, ацетонітрил, ТГФ або подібний розчинник, при температурах, що знаходяться в діапазоні від -78°C до 60°C . Зі сполук, таких як 5d, може
- 10 бути селективно знятий захист, отримуючи діоли, такі як 5e, шляхом обробки м'якою оцтовою кислотою. Як правило, дані реакції протікають у водний оцтовий кислоті при кімнатній температурі. Діольні сполуки, такі як 5e, можуть бути перетворені в альдегідні сполуки, такі як 5f, шляхом обробки м'якими окисниками, такими як натрію періодит або подібний реагенти. Як правило, дані реакції протікають в розчинниках, таких як ТГФ, ацетонітрил або вода, при
- 15 кімнатній температурі. Альдегідні сполуки, такі як 5f, перетворюють в алкіл- та арилспирти, такі як 5g та 5h, застосовуючи алкіл- та арилметалеві реагенти, такі як алкіл та арил Грін'ярда ($\text{M}=\text{Mg}$), реагенти ариллітію, алкіл- та арилкупрати, алкіл- та арилцинкати, а також інші металорганічні реагенти. Як правило, дані реакції протікають в етерних розчинниках, таких як ТГФ, MeTГФ, діоксан або подібний розчинник при температурах, що знаходяться в діапазоні від
- 20 -78°C до 60°C . Зі сполук, таких як 5g та 5h, може бути знятий захист з отриманням триольних сполук, таких як 5i та 5j шляхом обробки кислотою, такі як ТФО або розбавленою HCl . Як правило дані реакції здійснюють в присутності води при 0°C або к.т. Сполуки на кожній стадії можуть бути очищеними, застосовуючи стандартні способи, такі як колоночна хроматографія, кристалізація, ВЕРХ з оберненою фазою або SFC. За необхідністю, розділення діастереомерів
- 25 5g та 5h або 5i та 5j можуть здійснювати за стандартними способами, відомими в даній галузі з рівня техніки, такими як хіральні SFC або ВЕРХ, отримуючи окремі діастереомери.

Схема 6:

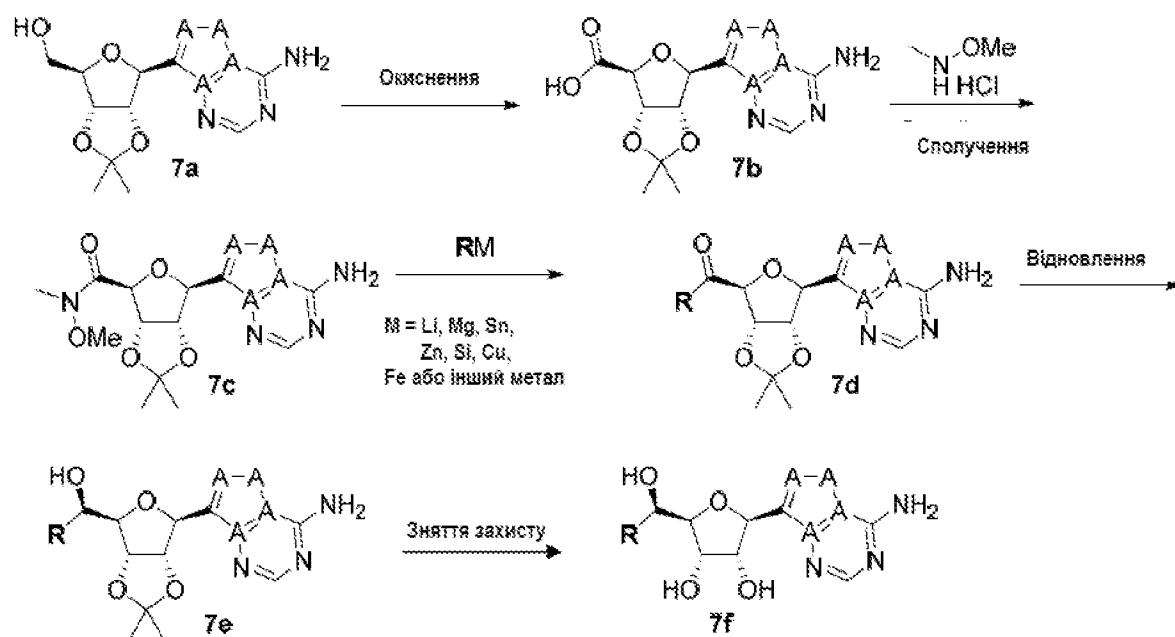


- 30 Як проілюстровано на Схемі 6, альдегідні сполуки, такі як 5f, можуть обробляти реагентами, такими як TOSMIC, та потім циклізація може бути активована реагентами, такими як калію карбонат або амонію з утворенням 5-членних кільцевих гетероциклічних сполук, таких як 6a. Як правило, дані реакції протікають в розчинниках, таких як MeOH, EtOH, ТГФ або подібний розчинник, при температурах, що знаходяться в діапазоні від 25°C – 80°C . В іншому
- 35 альтернативному випадку, альдегідні сполуки, такі як 5f, можуть обробляти ацетилнілметалевими сполуками, такими як етинілмагнію бромід або подібний реагент з утворенням пропаргілових спиртів. Дані реакції, як правило, здійснюють в етерних розчинниках, таких як ТГФ, MeTГФ, діоксан або подібний розчинник, при температурах, що знаходяться в
- 40 діапазоні від -78°C – 0°C . Пропаргілові спирти потім окиснюють до пропаргілових кетонів, застосовуючи окисники, такі як періодинан Десса-Мартіна або подібний реагент та потім циклізують з гідразинами, отримуючи 5-членні кільцеві гетероциклічні сполуки, такі як 6a. Як правило, реакція окиснення протікає в розчинниках, таких як ДХМ, ДХЕ або подібний розчинник, при кімнатній температурі. Сирий матеріал потім екстрагують та повторно розчиняють в

розчиннику, такому як MeOH, EtOH або подібний розчинник, з потрібним гідразином при температурах, що знаходяться в діапазоні 25 °С – 80 °С. Зі сполук, таких як 6a, може бути знятий захист з отриманням діольних сполук, таких як 6b, шляхом обробки кислотою, такою як ТФО або розбавлена HCl. Як правило, дані реакції здійснюють в присутності води при 0 °С або к.т. Сполуки на кожній стадії можуть бути очищеними, застосовуючи стандартні способи, такі як колоночна хроматографія, кристалізація, ВЕРХ з оберненою фазою або SFC. За необхідністю, розділення 6b можуть здійснювати за стандартними способами, відомими в даній галузі з рівня техніки, такими як хіральні SFC або ВЕРХ, отримуючи окремі енантіомери.

Загальні схеми синтезу С-глікозидних сполук

Схема 7:



Як проілюстровано на Схемі 7, сполуки, такі як 7a, які можуть бути синтезованими різними способами (J. Med. Chem. 1974, 17, 1286-1289; US2012/77814 A1, 2012), можуть бути окисненими до карбонових кислот, таких як 7b, шляхом обробки TEMPO та NaClO₂ або PhI(OAc)₂ або подібним окиснюючим реагентом. Як правило, дані реакції протікають в ацетонітрилі та водних сумішах при температурах, що знаходяться в діапазоні від -20 °С до 60 °С. Сполуки, подібні до карбонової кислоти 7b, перетворюють в сполуки, такі як амід Вайнреба 7c, шляхом обробки N,O-диметилгідроксиламіном HCl, та зі стандартними реагентами амідного сполучення, такими як HOBT та EDCI, ТЗР або HATU з основою, такою як ДІПЕА або TEA. Як правило, дані реакції здійснюють в розчинниках, таких як ДМФ або ТГФ, та протікають при температурах, що знаходяться в діапазоні від 0 °С до 60 °С. Амід Вайнреба, такі як 7c перетворюють в алкіл- та арилкетони, такі як 7d, застосовуючи алкіл- та арилметалеві реагенти, такі як алкіл- та арил Грін'єрда (M= Mg), реагенти алкіл- та ариллітію, алкіл- та арилкупрати, алкіл- та арилцинкати, а також інші металорганічні реагенти. Як правило, дані реакції протікають в етерних розчинниках, таких як ТГФ, MeТГФ, діоксан або подібний розчинник, при температурах, що знаходяться в діапазоні від -78 °С до 60 °С. Алкіл- та арилкетони, такі як 7d, можуть бути перетворені у вторинні спирти, такі як 7e, застосовуючи відновлюючі реагенти, такі як NaBH₄, LiBH₄, LiAlH₄, DIBAL та інші. Як правило, дані реакції можуть протікати в різних розчинниках, таких як ДХМ, ТГФ, MeOH, EtOH або інші, при різних температурах. Алкіл- та арилкетони, такі як 7d, переважно можуть перетворювати в діастереоптично збагачені вторинні спирти, такі як 7e, застосовуючи хіральні відновлюючі умови, такі як RuCl(p-цимол)[(R,R)-Ts-DPEN] та натрію форміат (J. Org. Chem, 2014, 79, 3238-3243). Як правило, дані реакції здійснюють в розчиннику EtOAc та протікають при кімнатній температурі. Назаввершення, зі сполук, таких як 7e, може бути знятий захист з отриманням триольних сполук, таких як 7f, шляхом обробки кислотою, такою як ТФО або розбавленою HCl. Як правило, дані реакції здійснюють в присутності води при 0 °С або к.т. Сполуки на кожній стадії можуть бути очищеними, застосовуючи стандартні способи, такі як колоночна хроматографія, кристалізація, ВЕРХ з оберненою фазою або SFC. За необхідністю, розділення діастереомерів 7e або 7f

можуть здійснювати за стандартними способами, відомими в даній галузі з рівня техніки, такими як хіральні SFC або ВЕРХ, отримуючи окремі діастереомери.

ПРИКЛАДИ

Для деяких стадій описаного вище способу одержання сполук за винаходом, якщо може бути необхідним введення захисту до потенційно реакційноздатних функцій, які не повинні реагувати, та, відповідно, відщеплювати зазначені захисні групи. У такому випадку може бути використаний будь-який сумісний захисний радикал. Зокрема, можуть використовуватись способи введення захисту та зняття захисту, такі як ті, що описані T.W. Greene (Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication, 1981) або P. J. Kocienski (Protecting groups, Georg Thieme Verlag, 1994).

Всі перераховані вище реакції та отримання нових вихідних речовин, які використовуються в попередніх способах, є звичайними, та відповідні реагенти та умови реакції для їх ефективності або приготування, а також способи виділення бажаних продуктів будуть добре відомі фахівцям у даній галузі з посиланням на літературні прецеденти та приклади, та отримання в даному документі.

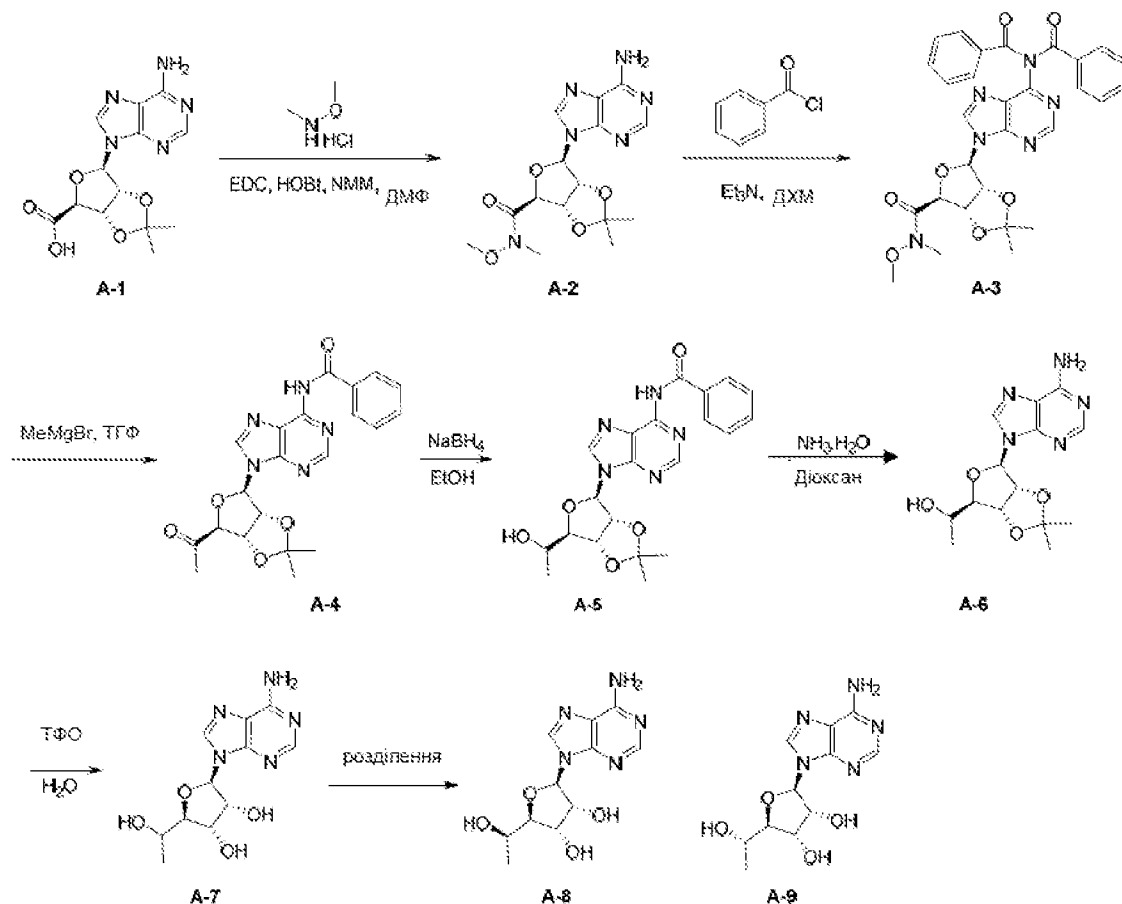
Наступні скорочення можуть використовуватись в даному документі:

Ac (ацетил); AcCl (ацетилхлорид); AcOH або HOAc (оцтова кислота); Ac₂O (оцтовий ангідрид); водн. (водний); Boc або boc (трет-бутоксикарбоніл); прибл. (приблизно або приблизно); CDCl₃ (дейтерований хлороформ); CH₂Cl₂ та/або ДХМ (дихлорметан); DAST (діетиламіносультрифторид); ДХЕ (дихлоретан); DEA (діетиламін); DIBAL або DIBAL-H (діізобутилалюмінію гідрид); DIC (діізопропілкарбодіімід); ДІПЕА або основа Хюніга (N,N-діізопропілетиламін); DMA (диметилацетамід); ДМФ (диметилформамід); DME (етиленгліколь); DMP (періодинан Десса-Мартіна); DMAP (4-диметиламінопіридин); ДМСО (диметилсульфоксид); ДМСО-d₆ (дейтерований диметилсульфоксид); EDC або EDCI (1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)-карбодіімід); Et (етил); Et₃N або TEA (триетиламін); EtOH (етанол); EtOAc (етилацетат); Et₂O (діетиловий етер); г або г (грам або грами); HATU (2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафлуорфосфат); HBTU (о-(бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафлуорфосфат); HMPT (три(диметиламіно)фосфін); ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія); НОВТ (1-гідроксибензотриазол); год. або год (година або години, за необхідності); iBu (ізобутил); IPA (ізопропіловий спирт); iPr (ізопропіл); iPrOAc (ізопропілацетат); KHMDS (калію біс(триметилсиліл)амід); KOAc (калію ацетат); РХ-МС (рідинна хроматографія-мас-спектрометрія); LiHMDS (літію біс(триметилсиліл)амід); Me (метил); MeOH (метанол); MeOD (дейтерований метанол); MeCN (ацетонітрил); хв або хв. (хвилина або хвилини, за необхідності); мг (міліграм або міліграми); Ms (метилсульфоніл); MsCl (метансульфонілхлорид); N (нормальний); NBS (N-Бромсукцинімід); NFSI (N-флуоридбензолсульфонімід); ЯМР (ядерно-магнітний резонанс); nBu (н-бутил); nBuLi (н-бутил літію); nPr (н-пропіл); Pd/C (паладій на вугіллі); Pd₂(dba)₃ (три(добензилдіенацетон)дипаладію(0)); Pd(dppf)Cl₂ ([1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II)); Ph (феніл); PTSA або pTSA (п-толуол сульфорова кислота); Rt (час утримання); к.т. (кімнатної температура); RuCl(п-цимол)[(R,R)-Ts-DPEN] ([N-[(1R,2R)-2-(аміно-кN)-1,2-дифенілетил]-4-метилбензолсульфонамідато-кN]хлор[(1,2,3,4,5,6-η)-1-метил-4-(1-метилетил)бензол]-рутенію); с або сек (секунда або секунди, за необхідності); Selectfluor (N-Хлорметил-N'-флуортриетилендіамонію біс(тетрафлуорборат)); SEM (2-триметилсилілетоксиметокси); SFC (надкритична рідинна хроматографія); Si-Tiol (кремнезему 1-пропантіол); T3P (пропілфосфоновий ангідрид); TBAF (тетрабутиламонію флуорид); TBDMSCI (трет-бутил-диметилсилілхлорид); TBME або MTBE (трет-бутилметиловий етер); t-BuOH (2-метил-2-пропанол, трет-бутанол або трет-бутиловий спирт); TDA-1 (три[2-(2-метоксіетоксі)етил]амін або три(3,6-діоксагептил)амін); TEA, NEt₃ або Et₃N (триетиламін); ТФО (трифлуороцтова кислота); ТГФ (тетрагідрофуран); THP (тетрагідропіран); ТШХ (тонкошарова хроматографія); TMS (триметилсиліл); TMSCl (триметилсилілхлорид); TMSCF₃ (триметил(трифлуорметил)силан); Tos або тозил (4-толуолсульфоніл); TOSMIC (п-толуолсульфонілметил ізоціанід); УФ (ультрафіолет).

Приклад 1 (Схема А) (2R,3R,4S,5R)-2-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-5-((R)-1-гідроксіетил)тетрагідрофуран-3,4-діол (А-8)

Приклад 2 (Схема А) (2R,3R,4S,5R)-2-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-5-((S)-1-гідроксіетил)тетрагідрофуран-3,4-діол (А-9)

Схема А



Стадія 1: Синтез (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-аміно-9H-пурін-9-іл)-N-метокси-N,2,2-триметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбоксаміду (A-2)

До суміші A-1 (JACS, 2007, 13812-13813) (1000 мг, 3,1 ммоль) та N,O-диметилгідроксиамін HCl (334 мг, 3,4 ммоль) в ДМФ (20 мл) додавали N-метилморфолін (944 мг, 9,3 ммоль), з наступним додаванням EDC (776 мг, 4,0 ммоль), HOBT (547 мг, 4,0 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували, отримуючи сиру олію, яку чистили, застосовуючи флеш колонку з ДХМ:MeOH = 1%-4%, отримуючи A-2 (1,1 г, 97,0%) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 2: Синтез сирого (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-(N-бензоїлбензамідо)-9H-пурін-9-іл)-N-метокси-N,2,2-триметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбоксаміду (A-3)

До суміші A-2 (1,2 г, 3,3 ммоль) в ДХМ (50 мл) по краплях додавали бензоїлхлорид (1,02 г, 7,2 ммоль) при 0 °С. Після додавання, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. ТШХ (ДХМ/MeOH = 10:1) показала, що 30% B-2 залишилось. Суміш охолоджували знову до 0 °С, додавали бензоїлхлорид (500 мг, 3,6 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш промивали NaHCO₃ водн., концентрували, отримуючи сиру олію. Олію чистили, застосовуючи флеш колонку з петролейним етером/EtOAc = 1%-40%, отримуючи сирого A-3 (1,5 г, 79,5%) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 3: Синтез N-(9-((3aR,4R,6S,6aS)-6-ацетил-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-9H-пурін-6-іл)бензаміду (A-4)

До перемішаного розчину A-3 (400 мг, 0,70 ммоль) в ТГФ (15 мл) додавали MeMgBr (1,2 мл, 3М в ТГФ) при -78 °С. Після додавання, суміш перемішували при -30 °С протягом 30 хв., ТШХ (ДХМ/MeOH = 20:1) показала, що реакція завершилась. Суміш гасили H₂O (5 мл), екстрагували EtOAc (15 мл x 2). Органічний шар концентрували, отримуючи сиру олію. Олію чистили ДХМ: EtOAc = 1%-60%, отримуючи A-4 (180 мг, 60,9%) у вигляді білої твердої речовини. PX-МС: 424,0 (M+H)+

Стадія 4: Синтез N-(9-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((S)-1-гідроксіетил)-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-9H-пурін-6-іл)бензаміду (A-5)

До розчину A-4 (180 мг, 0,42 ммоль) в EtOH додавали NaBH₄ (32,2 мг, 0,85 ммоль) при 0 °С.

Суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год. ТШХ (ДХМ/МеОН = 20:1) показала, що реакція завершилась. Суміш концентрували, отримуючи сиру олію, яку чистили, застосовуючи флеш колонку з ДХМ/МеОН = 0%-4%, отримуючи А-5 (140 мг, 77,4%) у вигляді білої твердої речовини.

5 Стадія 5: Синтез (S)-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)етан-1-олу (А-6)

Суміш А-5 (140 мг, 0,33 ммоль) в діоксан/ $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1мл/1мл) перемішували при 90 °С в автоклаві протягом 4 год. ТШХ (ДХМ/МеОН = 10:1) показала, що реакція завершилась. Суміш концентрували, отримуючи продукт, який чистили, застосовуючи флеш колонку з ДХМ/МеОН = 0-5%, отримуючи А-6 (94 мг, 89%) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: 343,8 (М+Na)+

10 Стадія 6: Синтез (2R,3R,4S,5R)-2-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-5-(1-гідроксіетил) тетрагідрофуран-3,4-діолу (А-7)

Розчин А-6 (90 мг, 0,28 ммоль) в ТФО/ H_2O (1 мл/1 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. ТШХ (ДХМ/МеОН = 10:1) показала, що реакція завершилась. Суміш концентрували, отримуючи сиру олію, яку розчиняли в H_2O , промивали EtOAc (1 мл x 2). Водний шар ліофілізували, безпосередньо отримуючи А-7 (45 мг, 57%) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: 282,12 (М+H)+

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,64-8,53 (м, 1H), 8,38-8,36 (м, 1H), 6,10-6,02 (м, 1H), 4,66-4,63 (м, 1H), 4,33-4,31 (м, 1H), 4,01-4,00 (м, 2H), 1,30-1,26 (м, 3H).

20 Стадія 7: Розділення діастереомерів, застосовуючи SFC Chiralpak AD-3 4,6 x 100 мм 3 μ колонка, 40% МеОН @ 120 бар, 4 мл/хв.

А-8: (2R,3R,4S,5R)-2-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-5-((R)-1-гідроксіетил)тетрагідро фуран-3,4-діол

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,26 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 5,90 (д, J=7,34 Гц, 1H), 4,77 (дд, J=5,38, 7,34 Гц, 1H), 4,33 (д, J=5,26 Гц, 1H), 4,03-4,11 (м, 1H), 4,02 (д, J=1,47 Гц, 1H), 1,25 (д, J=6,72 Гц, 3H)

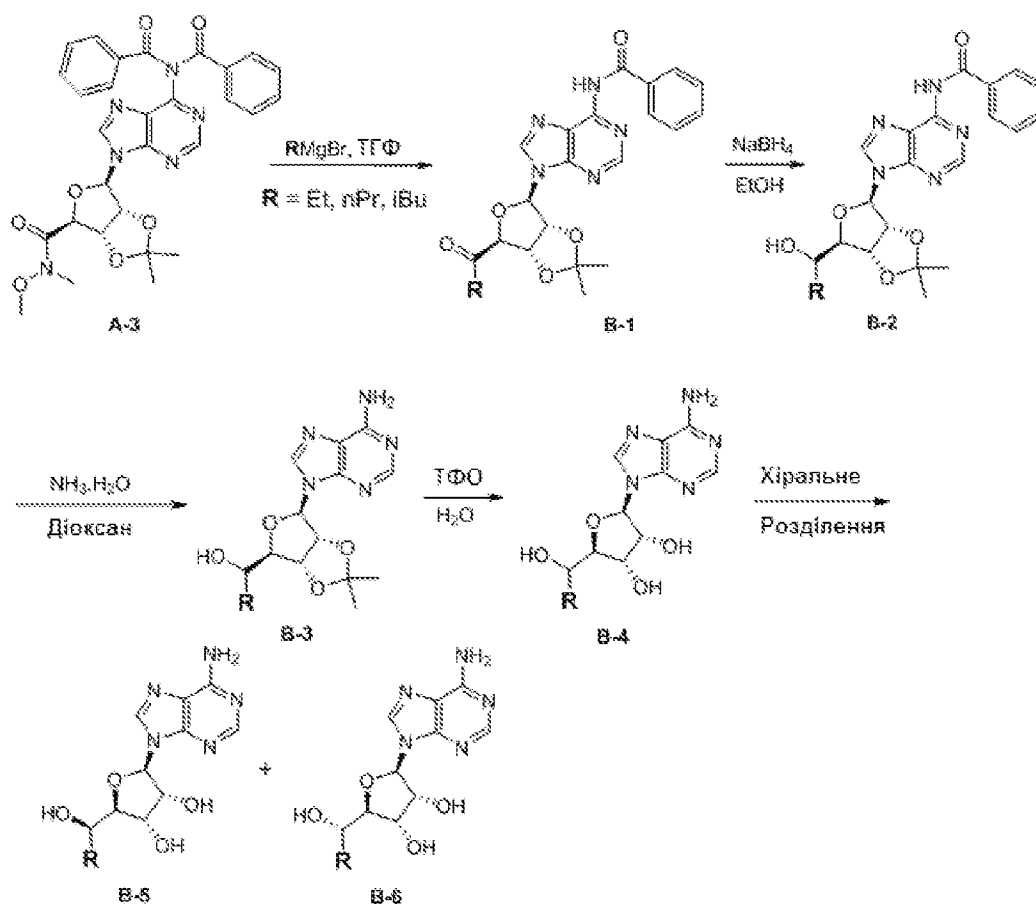
25 РХ-МС: 282,12 (М+H)+

А-9: (2R,3R,4S,5R)-2-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-5-((S)-1-гідроксіетил)тетрагідро фуран-3,4-діол

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,31 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 5,96 (д, J=6,60 Гц, 1H), 4,70-4,77 (м, 1H), 4,28 (дд, J=2,32, 5,14 Гц, 1H), 4,01 (т, J=2,26 Гц, 1H), 3,94 (дд, J=2,32, 6,60 Гц, 1H), 1,26 (д, J=6,60 Гц, 3H)

30 РХ-МС: 282,12 (М+H)+.

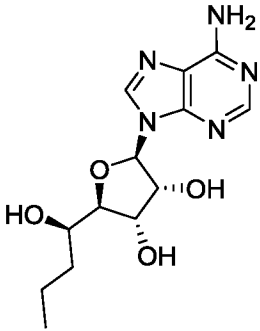
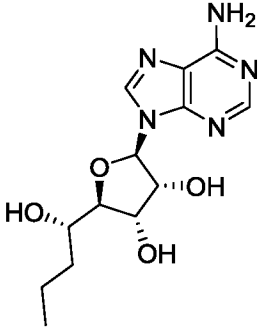
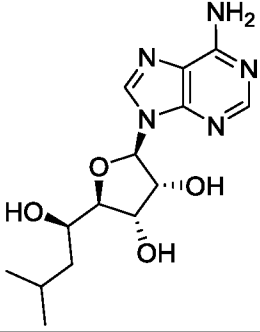
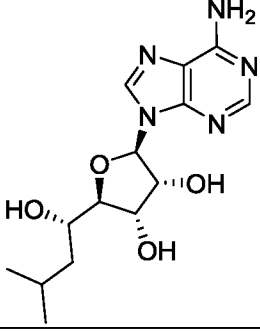
Приклади 3-8 (Схема В)



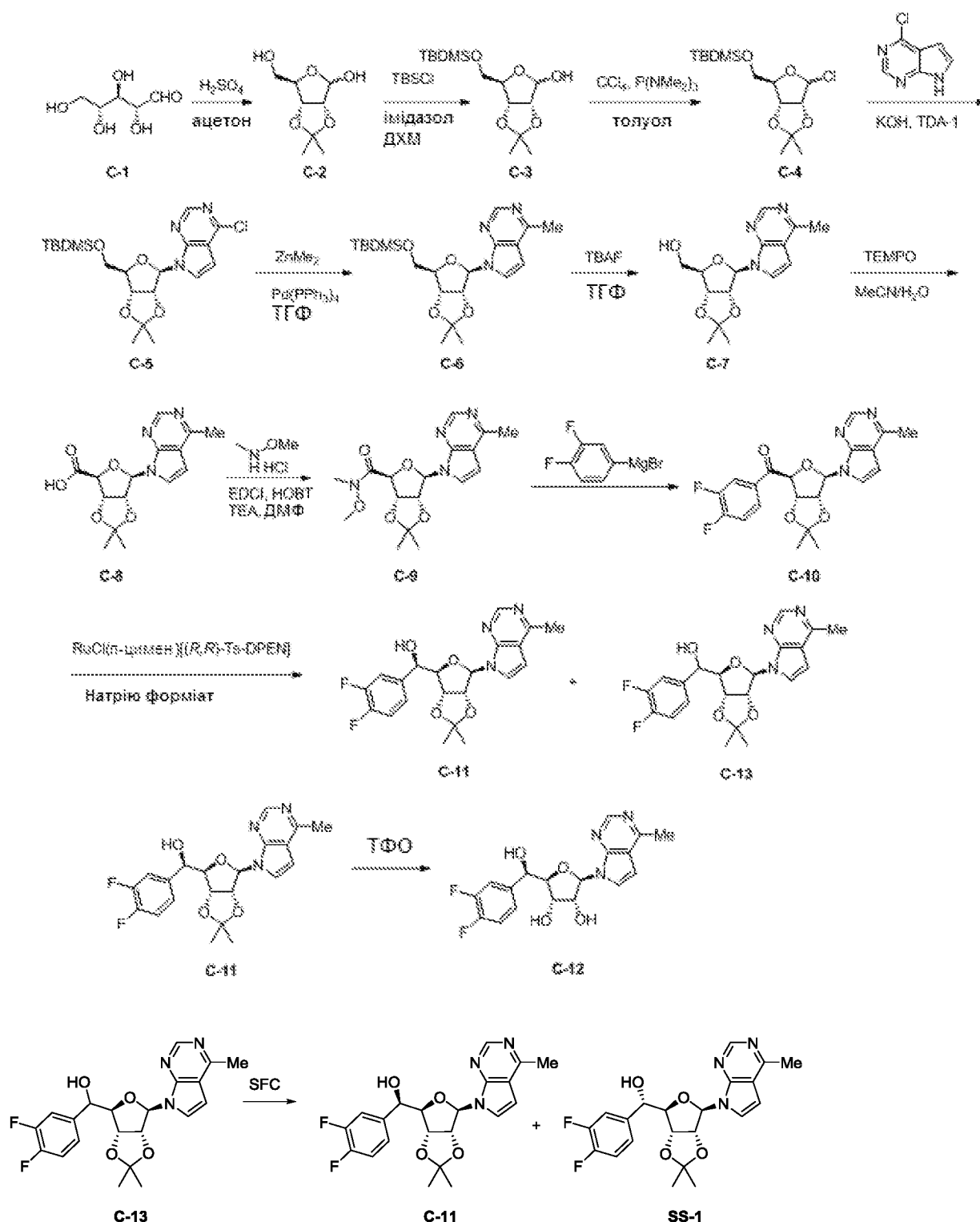
Синтез прикладів 3-8 на Схемі В за аналогічними процедурами до стадій 3-7 прикладу 1 & 2 (Схема А) з відповідним алкільним реагентом Грін'єра.

5

Приклад	Структура	ММ [M+1]	IUPAC
3 R = Et (B-5)		296	(2R,3R,4S,5R)-2-(6-аміно-9Н-пурин-9-іл)-5-((R)-1-гідроксипропіл)тетрагідрофуран-3,4-діол ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ м.ч. 8,28 (с, 1H), 8,13-8,22 (м, 1H), 5,91 (д, $J=7,21$ Гц, 1H), 4,73-4,78 (м, 1H), 4,31 (д, $J=4,52$ Гц, 1H), 4,07 (ш с, 1H), 3,73-3,81 (м, 1H), 1,50-1,64 (м, 2H), 1,06 (т, $J=7,27$ Гц, 3H)
4 R = Et (B-6)		296	(2R,3R,4S,5R)-2-(6-аміно-9Н-пурин-9-іл)-5-((S)-1-гідроксипропіл)тетрагідрофуран-3,4-діол ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ м.ч. 8,32 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 5,95 (д, $J=6,72$ Гц, 1H), 4,72-4,76 (м, 1H), 4,30 (дд, $J=2,14, 5,07$ Гц, 1H), 4,13 (с, 1H), 3,62 (т, $J=6,05$ Гц, 1H), 1,61 (дт, $J=4,58, 7,18$ Гц, 2H), 1,00 (т, $J=7,46$ Гц, 3H)

Приклад	Структура	ММ [M+1]	IUPAC
5 R = nPr (B-5)		310	(2R,3R,4S,5R)-2-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-5-((R)-1-гідроксибутил)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.ч. 8,15 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 5,79 (д, J=7,46 Гц, 1H), 4,67 (дд, J=5,38, 7,34 Гц, 1H), 4,21 (д, J=5,38 Гц, 1H), 3,95 (с, 1H), 3,71-3,81 (м, 1H), 1,32-1,55 (м, 4H), 0,88 (т, J=7,15 Гц, 3H)
6 R = nPr (B-6)		310	(2R,3R,4S,5R)-2-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-5-((S)-1-гідроксибутил)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.ч. 8,31 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 5,95 (д, J=6,72 Гц, 1H), 4,75 (дд, J=5,26, 6,60 Гц, 1H), 4,30 (дд, J=2,08, 5,14 Гц, 1H), 4,11 (т, J=1,96 Гц, 1H), 3,68-3,76 (м, 1H), 1,36-1,65 (м, 4H), 0,95 (т, J=7,09 Гц, 3H)
7 R = iBu (B-5)		324	(2R,3R,4S,5R)-2-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-5-((R)-1-гідрокси-3-метилбутил)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.ч. 8,30 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 5,94 (д, J=7,21 Гц, 1H), 4,90-4,94 (м, 1H), 4,35 (д, J=6,36 Гц, 1H), 4,07 (с, 1H), 3,93-4,05 (м, 1H), 1,84-2,00 (м, J=7,20 Гц, 1H), 1,53 (дд, J=5,32, 9,48 Гц, 1H), 1,33-1,42 (м, 1H), 1,02 (дд, J=6,60, 11,86 Гц, 6H)
8 R = iBu (B-6)		324	(2R,3R,4S,5R)-2-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-5-((S)-1-гідрокси-3-метилбутил)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.ч. 8,35 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 5,99 (д, J=6,85 Гц, 1H), 4,75-4,81 (м, J=6,60 Гц, 1H), 4,35 (дд, J=2,14, 5,07 Гц, 1H), 4,12 (т, J=2,02 Гц, 1H), 3,83-3,92 (м, 1H), 1,82-1,93 (м, 1H), 1,55-1,69 (м, 1H), 1,28-1,39 (м, 1H), 0,99 (дд, J=2,08, 6,60 Гц, 6H)

Приклад 9 (Схема С) (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-дифлуорфеніл)(гідрокси)метил)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол (C-12)
Схема С



Стадія 1: Синтез (3aR,6R,6aR)-6-(гідроксиметил)-2,2-диметилтетрагідрофуρο[3,4-d][1,3]діоксол-4-олу (C-2)

Білу суспензію (2R,3R,4R)-2,3,4,5-тетрагідроксипентанала C-1 (150 г, 999 ммоль) та конц. H_2SO_4 (9,8 г, 5,33 мл, 99,9 ммоль) в ацетон (1500 мл) перемішували при кімнатній температурі (25 °C) протягом 3 год. Суспензія майже перетворювалась на прозорий розчин. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1) показала основну пляму. Додавали 120 г NaHCO_3 та перемішували протягом 1 год., потім фільтрували. Фільтрат концентрували насухо, отримуючи сиру речовину C-2 (210 г, >100%) у вигляді безбарвної олії, яку застосовували безпосередньо

на наступній стадії без очистки.

Стадія 2: Синтез (3aR,6R,6aR)-6-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-олу (C-3)

До розчину сирового C-2 (210 г, ~990 ммоль) та імідазолу (94,7 г, 1,39 моль) в CH_2Cl_2 (1500 мл) додавали розчин TBDMSCl (157 г, 1,04 моль) в CH_2Cl_2 (300 мл) при 0-10 °C протягом 30 хв. Увага: реакція екзотермічна. Після додавання, утворилось багато осаду. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1, 8:1) показала, що більшість вихідної речовини прореагувала, та утворювалась гарна нова пляма. Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі (20 год.). Суміш виливали у воду (1500 мл) та розділяли. Водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (1000 мл). Об'єднані органічні шари промивали концентрованим сольовим розчином (500 мл), сушили над Na_2SO_4 та концентрували в вакуумі. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву хроматографію, елюювали петролейним етер/EtOAc = 50: 1 до 20: 1, отримуючи C-3 (98 г, 32 %) у вигляді світло-жовтої олії.

Стадія 3: Синтез трет-бутил(((3aR,4R,6aR)-6-хлор-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метокси)диметилсилану (C-4)

$\text{P}(\text{NMe}_2)_3$ (61,3 г, 376 ммоль) додавали по краплях до розчину сполуки C-3 (88 г, 289 ммоль) та CCl_4 (66,7 г, 434 ммоль) в сухому толуолі (500 мл) при -30 °C. Внутрішня температура піднімалася до -20 °C, та колір реакційного розчину змінювався від безбарвного до червоного. Після додавання, суміш перемішували при 0 °C протягом інших 2 год. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 8:1) показала приблизно 50 % вихідної речовини залишалось, та утворювалась гарна пляма. Реакцію гасили охолодженням концентрованим сольовим розчином (300 мл) та розділяли. Жовтий органічний шар (~500 мл) промивали концентрованим сольовим розчином (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , отримуючи C-4 та застосовували безпосередньо на наступній стадії.

Стадія 4: Синтез 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-4-хлор-7H-піроло[2,3-d]піримідину (C-5)

До суспензії 4-хлор-7H-піроло[2,3-d]піримідину (44,4 г, 289 ммоль) та порошкоподібного KOH (19,5 г, 347 ммоль) в сухому толуолі (400 мл) додавали три[2-(2-метоксіетокси)етил]амін (TDA-1) (46,7 г, 144 ммоль) (суспензію перетворювалась в майже прозору), та внутрішня температура піднімалася до 35 °C. Розчин сирового A-4 (93,3 г, 288,9 ммоль) в толуолі (500 мл) додавали по краплях без охолодження (внутрішня температура 35 °C). Отриманий в результаті розчин перемішували при кімнатній температурі (25 °C) протягом 20 год. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 8:1) показала при УФ поглинанні, що утворювалась нова пляма. Червоний прозорий розчин гасили NH_4Cl водн. (300 мл). Надлишок 4-хлор-7H-піроло[2,3-d]піримідин випадав в осад. Суміш фільтрували. Органічний шар розділяли, промивали концентрованим сольовим розчином (200 мл), та сушили над Na_2SO_4 , та концентрували насухо, отримуючи сиру речовину C-5 (156 г). Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву хроматографію, елюювали петролейним етером/EtOAc = 40:1 до 20:1, отримуючи A-5 (49 г, 38,5 %) у вигляді безбарвної олії. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 8,66 (с, 1H), 7,57 (д, 1H), 6,63 (д, 1H), 6,41 (ш, 1H), 5,07-5,05 (м, 1H), 4,96-4,94 (м, 1H), 4,36-4,35 (м, 1H), 3,90-3,79 (м, 2H), 1,65 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 0,90 (с, 9H), 0,06 (с, 6H)

Стадія 5: Синтез 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (C-6)

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5,15 г, 4,45 ммоль) додавали до розчину C-5 (49 г, 111,36 ммоль) в сухому ТГФ (500 мл). Суспензію дегазували Ag чотири рази. 1М розчин диметилцинку в толуолі (557 мл, 557 ммоль) додавали до суміші. Суміш дегазували Ag знову чотири рази. Жовтий розчин нагрівали при 70 °C протягом 4 год., потім залишали при кімнатній температурі протягом ночі. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 8:1, 3:1) показала, що більшість вихідної речовини прореагувала, та продукт був чистий. Суміш обережно виливали в охолоджений водн. розчин NH_4Cl (1000 мл). Суміш екстрагували EtOAc (800 мл x 3). Екстракт промивали концентрованим сольовим розчином (500 мл), сушили над Na_2SO_4 та концентрували в вакуумі, отримуючи сиру речовину (60 г). Сирий продукт чистили, застосовуючи силікагелеву хроматографію, елюювали петролейним етером/EtOAc = від 10:1 до 4:1, отримуючи C-6 (37 г, 79,2 %) у вигляді жовтої олії. PX-МС $[\text{M}+1]$ 420; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 8,77 (с, 1H), 7,43 (д, 1H), 6,57 (д, 1H), 6,40 (д, 1H), 5,14-5,11 (м, 1H), 4,99-4,96 (м, 1H), 4,32-4,31 (м, 1H), 3,88-3,77 (м, 2H), 2,72 (с, 3H), 1,64 (с, 3H), 1,38 (с, 3H), 0,89 (с, 9H), 0,05 (д, 6H)

Стадія 6: Синтез ((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метанолу (C-7)

До розчину C-6 (37 г, 88,2 ммоль) в ТГФ (370 мл) додавали 1М розчин TBAF в ТГФ (8,82 мл, 8,82 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі (25 °C)

протягом вихідних. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1) показала, що більшість вихідної речовини прореагувала. Суміш концентрували в вакуумі, отримуючи сирий продукт (40 г). Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву хроматографію, елюювали петролейним етером/EtOAc = 3:1 до 1:3, отримуючи С-7 (24,1 г, 89,2 %) у вигляді жовтої смоли. РХ-МС [M+1] 306; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,72 (с, 1H), 7,22 (д, 1H), 6,56 (д, 1H), 6,11 (ш, 1H), 5,84 (д, 1H), 5,29-5,26 (м, 1H), 5,14 (д, 1H), 4,50 (с, 1H), 4,00-3,79 (м, 2H), 2,74 (с, 3H), 1,64 (с, 3H), 1,37 (с, 3H).

Стадія 7: Синтез (3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбонової кислоти (С-8)

До розчину С-7 (24,1 г, 78,931 ммоль) в MeCN (66 мл) додавали H₂O (66 мл), TEMPO (9,64 г, 61,7 ммоль) та PhI(OAc)₂ (56,8 г, 150 ммоль) порціями при кімнатній температурі (25 °C) без охолодження. Реакція екзотермічна. Після перемішування при кімнатній температурі (25 °C) протягом 5 хв., температура реакційної суміші піднімалася до 65 °C. Суміш перемішували протягом додаткових 10 хв. без охолодження. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:2, CH₂Cl₂/MeOH/HOAc = 100:10:1) показала, що більшість вихідної речовини прореагувала, та що утворювалась нова пляма. Суміш стояла при кімнатній температурі (25 °C) протягом ночі. Рідину зливали. Залишок розтирали з TBME (400 мл). Тверду речовину фільтрували та сушили в вакуумі, отримуючи сполуку С-8 (12 г, 47,6 %) у вигляді білої твердої речовини. Рідину концентрували в вакуумі, щоб видалити MeCN. Залишок розбавляли водою (100 мл) та промивали TBME (50 мл x 3). Водний шар екстрагували EtOAc/ТГФ (1:1, 100 мл x 4). Екстракт сушили над Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі, отримуючи сполуку С-8 (~80 % чистота визначена за ТШХ, 3,6 г, 14,3 %) у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС [M+1] 320; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 12,79 (ш, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,67 (д, 1H), 6,74 (д, 1H), 6,41 (с, 1H), 5,53 (д, 1H), 5,42 (д, 1H), 4,66 (с, 1H), 2,65 (с, 3H), 1,54 (с, 3H), 1,36 (с, 3H)

Стадія 8: Синтез (3aS,4S,6R,6aR)-N-метокси-N,2,2-триметил-6-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбоксаміду (С-9)

До суспензії С-8 (11,4 г, 35,702 ммоль) та N,O-диметилгідроксиламіну HCl (5,22 г, 53,6 ммоль) в CH₂Cl₂ (300 мл) додавали ДІПЕА (13,8 г, 107 ммоль), HOBT (5,31 г, 39,3 ммоль) та EDC (7,53 г, 39,3 ммоль) при 10 °C. Після додавання ДІПЕА, тверді речовини розчиняли. Отриманий в результаті безбарвний розчин перемішували при кімнатній температурі (25 °C) протягом 24 год. РХ-МС показала, що реакція завершилась та продукт чистий. Суміш виливали у воду (300 мл) та розділяли. Водний шар екстрагували CH₂Cl₂ (100 мл x 3). Екстракт промивали концентрованим сольовим розчином (300 мл), сушили над Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі, отримуючи сиру речовину (13 г) у вигляді безбарвної смоли. Сиру речовину чистили, застосовуючи силікагелеву хроматографію, елюювали петролейним етером/EtOAc = 1:1 до 1:3, отримуючи С-9 (11 г, 85 %) у вигляді жовтої смоли. РХ-МС [M+1] 363; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,74 (с, 1H), 7,55 (ш, 1H), 6,67 (с, 1H), 6,59 (д, 1H), 5,29 (ш, 1H), 5,22-5,17 (м, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,16 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 1,66 (с, 3H), 1,40 (с, 3H)

Стадія 9: Синтез (3,4-дифлуорфеніл)((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метанону (С-10)

До розчину С-9 (20,0 г, 55,2 ммоль) в сухому ТГФ (800 мл) додавали 3,4-дифлуорфенілмагнію бромід (0,5 М в 2-Ме-ТГФ, 375 мл, 188 ммоль) при 5 °C. Отриманий в результаті жовтий розчин перемішували при 5 °C протягом 0,5 год. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1) показала, що більшість вихідної речовини прореагувала, та що утворювалась нова пляма. Суміш виливали в водн. NH₄Cl (500 мл) та екстрагували EtOAc (1000 мл). Екстракт промивали концентрованим сольовим розчином (500 мл x 2), сушили над Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі, отримуючи сиру сполуку С-10 (27 г, >100%) у вигляді жовтої смоли, яка затвердівала при стоянні та застосовували безпосередньо на наступній стадії. РХ-МС [M+1] 416; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 8,49 (с, 1H), 7,54-7,35 (м, 4H), 6,60 (д, 1H), 6,47 (с, 1H), 5,66-5,64 (м, 1H), 5,54 (д, 1H), 5,48 (д, 1H), 2,54 (с, 3H), 1,60 (с, 3H), 1,35 (с, 3H)

Стадія 10: Синтез (R)-(3,4-дифлуорфеніл)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метанолу (С-11) та (3,4-дифлуорфеніл)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метанолу (С-12)

До світло-жовтого розчину сирого С-10 (172 г, ~377,5 ммоль) в EtOAc (1800 мл) додавали 2,5 М водн. розчин натрію форміату (6040 мл, 1,51 моль) при 20 °C. Суміш барботували N₂ протягом 1 год., додавали Ru(п-цимол)[(R,R)TsDPEN] (2,5 г, 3,93 ммоль) та барботували N₂ протягом 5 хв. Отриману в результаті жовту суміш перемішували при 20 °C протягом вихідних. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1) показала, що більшість SM прореагувала, та утворилась гарна пляма. Суміш розділяли, та органічний шар сушили над Na₂SO₄ та концентрували в

вакуумі, отримуючи сиру речовину (180 г). Сиру речовину чистили, застосовуючи силікагелеву хроматографію, елюювали петролейним етером/EtOAc = 10:1 до 2:1. Елюент концентрували в вакуумі до приблизно 200 мл, потім фільтрували. Тверду речовину сушили в вакуумі, отримуючи С-11 (95 г, 60%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини та С-13 (27 г, 17%) світло-жовтої твердої речовини.

С-11: PX-МС [M+H] 418; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 8,79 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,43 - 7,36 (м, 1H), 7,27 - 7,13 (м, 3H), 6,59 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 5,82 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 5,27 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 5,09 (с, 1H), 4,92 (дд, $J=1,3, 6,0$ Гц, 1H), 4,55 (с, 1H), 2,81 - 2,72 (м, 3H), 1,60 - 1,52 (м, 3H), 1,33 - 1,24 (м, 3H)

С-13: PX-МС [M+H] 418

Стадія 11: Синтез (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-дифлуорфеніл)(гідрокси)метил)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діолу (С-12)

До суспензії С-11 (14 г, 33,5 ммоль) в H_2O (100 мл) додавали ТФО (100 мл) при 0 °С. Отриманий в результаті червоний розчин перемішували при кімнатній температурі (25 °С) протягом 1 год. PX-МС показала 5 % вихідної речовини прореагувала, та 93% продукту було виявлено. Суміш перемішували при кімнатній температурі (25 °С) протягом інших 20 хв. Суміш додавали до 20 % водн. K_2CO_3 (800 мл) при 0 °С. Суміш екстрагували EtOAc (250 мл x 2). Екстракт промивали концентрованим сольовим розчином (200 мл x 2), сушили над Na_2SO_4 та концентрували в вакуумі, отримуючи С-12 (12,2 г, 96,4 %) у вигляді білої твердої речовини. PX-МС [M+H] 378; ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,65 (с, 1H), 7,64 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 7,46 - 7,31 (м, 1H), 7,28 - 7,13 (м, 2H), 6,77 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 6,15 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 4,98 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 4,80 - 4,75 (м, 1H), 4,30 - 4,22 (м, 2H), 2,76 (с, 3H)

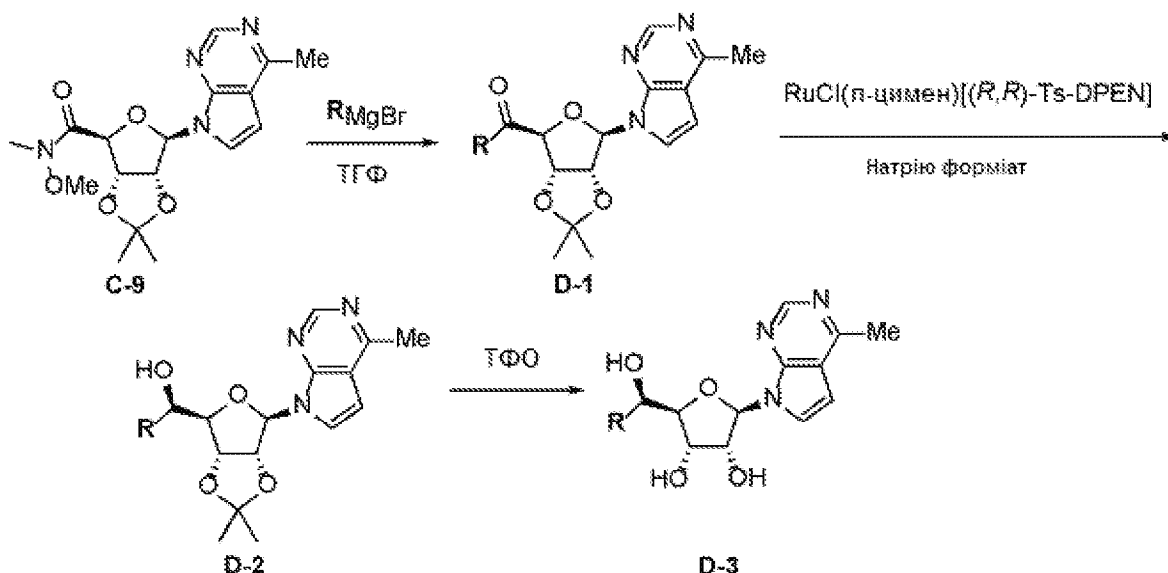
Виділення (S)-(3,4-дифлуорфеніл)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метанолу (SS-1)

С-12 (1 г, 2,4 ммоль) розділяли застосовуючи SFC хіральну хроматографію, отримуючи С-11 (386 мг, 39%) та SS-1 (494 мг, 49%).

SS-1: PX-МС [M+1] 418; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 8,84 (с, 1H), 7,21 - 7,11 (м, 3H), 7,07 - 7,00 (м, 2H), 6,56 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 5,79 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 5,30 - 5,20 (м, 2H), 4,99 (д, $J=10,6$ Гц, 1H), 4,64 (с, 1H), 1,65 (с, 3H), 1,40 (с, 3H)

Приклади 10-24

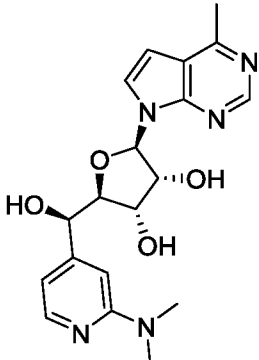
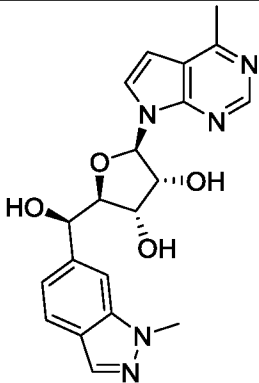
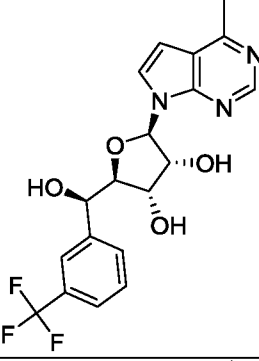
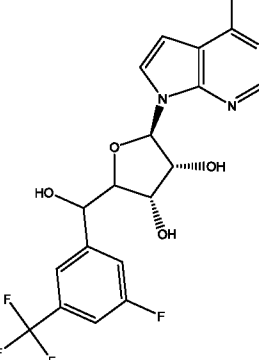
Схема D

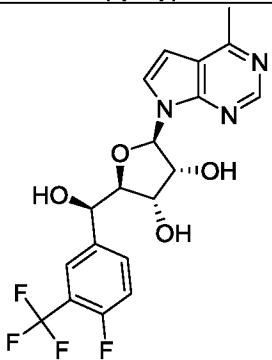
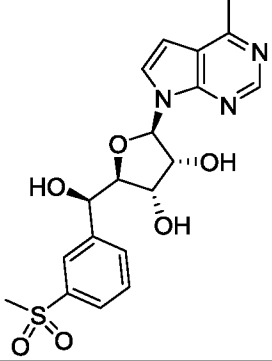
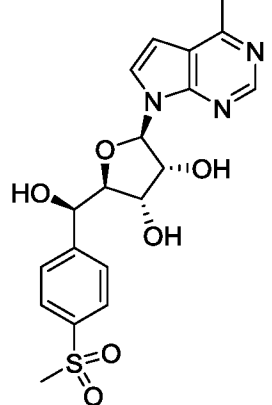
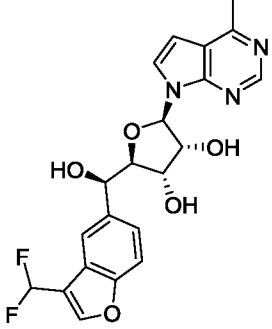


Синтез Прикладів 10-24 на Схемі D за аналогічними процедурами до стадій 9-11 прикладу 9 (Схема C) з відповідним реагентом Грін'єра.

Приклади 10-11 застосовували комерційно доступні реагенти Грін'єра.

Приклад	Структура	ММ	IUPAC
10		374 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-флуор-3-метилфеніл)(гідрокси)метил)-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,64 (с, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,34-7,27 (м, 2H), 7,03-6,97 (м, 1H), 6,77 (д, 1H), 6,16 (д, 1H), 4,96 (д, 1H), 4,79-4,77 (м, 1H), 4,28-4,27 (м, 2H), 2,76 (с, 3H), 2,26 (с, 3H)
11		394 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3-хлор-4-флуорфеніл)(гідрокси)метил)-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,64 (с, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,40-7,30 (м, 1H), 7,23-7,18 (м, 1H), 6,77 (д, 1H), 6,16 (д, 1H), 4,98 (д, 1H), 4,81-4,78 (м, 1H), 4,28-4,25 (м, 2H), 2,75 (с, 3H)
12		390 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-флуор-3-метоксифеніл)(гідрокси)метил)-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,64 (с, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,09-7,01 (м, 2H), 6,76 (д, 1H), 6,16 (д, 1H), 4,98 (д, 1H), 4,81-4,78 (м, 1H), 4,31-4,28 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,75 (с, 3H)
13		385 [M+1]	5-((R)-((2R,3S,4R,5R)-3,4-дигідрокси-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-2-іл)(гідрокси)метил)-2-флуорбензонітріл ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.ч. 8,65 (с, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,80-7,77 (м, 2H), 7,48-7,43 (м, 1H), 6,99 (д, 1H), 6,24 (д, 1H), 6,16 (д, 1H), 5,33 (д, 1H), 5,18 (д, 1H), 4,87-4,85 (м, 1H), 4,61-4,56 (м, 1H), 4,13-4,13 (м, 1H), 4,02 (д, 1H), 2,67 (с, 3H)

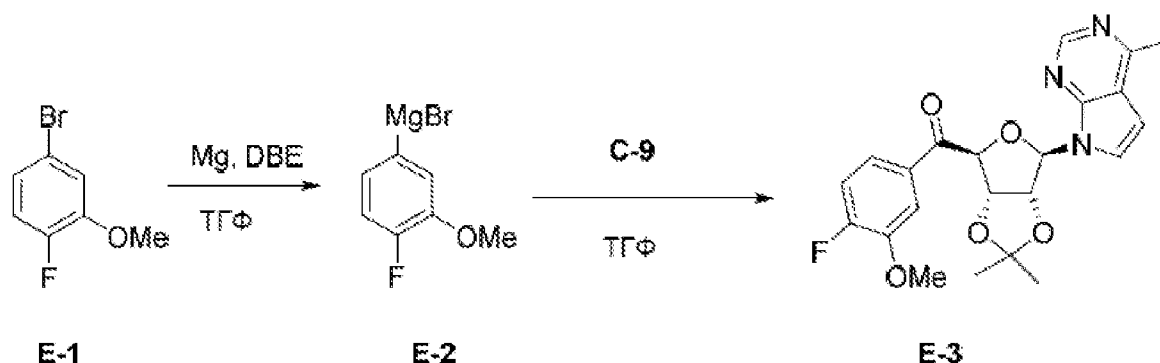
Приклад	Структура	ММ	IUPAC
14		386 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(2-(диметиламіно)піридин-4-іл)(гідрокси)метил)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 8,66 (с, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,82 (д, 1H), 6,78 (д, 1H), 6,20-6,60 (м, 2H), 6,15 (д, 1H), 6,11 (д, 1H), 5,27 (д, 1H), 5,11 (д, 1H), 4,72-4,62 (м, 2H), 4,11-4,09 (м, 1H), 4,03 (д, 1H), 2,96 (с, 6H), 2,67 (с, 3H)
15		396 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-гідрокси(1-метил-1H-індазол-6-іл)метил)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 8,67 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,69-7,65 (м, 2H), 7,20 (д, 1H), 6,79 (д, 1H), 6,23 (д, 1H), 6,18 (д, 1H), 5,27 (д, 1H), 5,07 (д, 1H), 4,98-4,96 (м, 1H), 4,68-4,67 (м, 1H), 4,19-4,15 (м, 2H), 4,01 (с, 3H), 2,67 (с, 3H)
16		410 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-гідрокси(3-(трифлуорметил)феніл)метил)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 8,65 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,73-7,68 (м, 2H), 7,59-7,54 (м, 2H), 6,78 (д, 1H), 6,22 (д, 1H), 6,16 (д, 1H), 5,31 (д, 1H), 5,16 (д, 1H), 4,93-4,90 (м, 1H), 4,13 (ш, 1H), 4,04 (д, 1H), 2,66 (с, 3H)
17		428 [M+1]	(3S,4R,5R)-2-((3-флуор-5-(трифлуорметил)феніл)(гідрокси)метил)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 8,67 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,61 (д, 2H), 6,79 (д, 1H), 6,33 (д, 1H), 5,69 (д, 1H), 5,52 (д, 1H), 5,14 (д, 1H), 4,98-4,95 (м, 1H), 4,42-4,40 (м, 1H), 3,68 (ш, 1H), 2,66 (с, 3H)

Приклад	Структура	ММ	IUPAC
18		428 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-флуор-3-(трифлуорметил)феніл)(гідрокси)метил)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 8,65 (с, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,74 (д, 2H), 7,46-7,41 (м, 1H), 6,78 (д, 1H), 6,22 (д, 1H), 6,15 (д, 1H), 5,32 (д, 1H), 5,19 (д, 1H), 4,92-4,89 (м, 1H), 4,65-4,62 (м, 1H), 4,15-4,13 (м, 1H), 4,00 (д, 1H), 2,66 (с, 3H)
19		442 [M+23]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-гідрокси(3-(метилсульфоніл)феніл)метил)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 8,67 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,83-7,80 (м, 2H), 7,75-7,73 (м, 1H), 7,60 (т, 1H), 6,79 (д, 1H), 6,29 (д, 1H), 6,18 (д, 1H), 5,32 (д, 1H), 5,18 (д, 1H), 4,95 (т, 1H), 4,68-4,63 (м, 1H), 4,16 (т, 1H), 4,05 (д, 1H), 3,15 (с, 3H), 2,68 (3H)
20		420 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-гідрокси(4-(метилсульфоніл)феніл)метил)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ м.ч. 8,75 (с, 1H), 7,95 (д, 2H), 7,80 (д, 1H), 7,75 (д, 2H), 6,90 (д, 1H), 6,24 (д, 1H), 5,11 (д, 1H), 4,79 (т, 1H), 4,33-4,28 (м, 2H), 3,13 (с, 3H), 2,83 (с, 3H)
21		432 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3-(дифлуорметил)бензофуран-5-іл)(гідрокси)метил)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 8,66 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,82-7,93 (м, 2H), 7,63 (д, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,44-7,16 (м, 1H), 6,78 (д, 1H), 6,17-6,15 (м, 2H), 5,29 (д, 1H), 5,11 (ш, 1H), 4,95-4,94 (м, 1H), 4,69-4,64 (м, 1H), 4,16 (ш, 1H), 4,09 (д, 1H), 2,67 (с, 3H)

Приклад	Структура	ММ	IUPAC
22		432 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-1-(дифлуорметил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)(гідрокси)метил)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 8,65 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,21-7,91 (м, 1H), 7,80-7,79 (м, 2H), 7,70 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 6,76 (д, 1H), 6,21 (д, 1H), 6,16 (д, 1H), 5,27 (д, 1H), 5,09 (д, 1H), 4,98-4,96 (м, 1H), 4,69-4,64 (м, 1H), 4,17-4,15 (м, 1H), 4,10 (д, 1H), 2,66 (с, 3H)
23		432 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-1-(дифлуорметил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)(гідрокси)метил)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 8,65 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,20-7,91 (м, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,47 (д, 1H), 6,78 (д, 1H), 6,17 (д, 1H), 6,11 (д, 1H), 5,26 (д, 1H), 5,08 (д, 1H), 4,95-4,94 (м, 1H), 4,64-4,63 (м, 1H), 4,17 (ш, 1H), 4,09 (д, 1H), 2,66 (с, 3H)
24		442 [M+23]	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-1-гідрокси-2-(фенілсульфоніл)етил)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,64 (с, 1H), 7,96-7,94 (м, 2H), 7,70-7,68 (м, 1H), 7,62-7,60 (м, 3H), 6,77 (д, 1H), 6,18 (д, 1H), 4,98-4,96 (м, 1H), 4,53-4,52 (м, 1H), 4,38-4,32 (м, 2H), 3,53 (д, 1H), 3,41-3,38 (м, 1H), 2,74 (с, 3H)

Для прикладу 12, реагент Гріньяра отримували з арилброміду та застосовували безпосередньо в наступній реакції з С-9 як показано на Схемі Е.

Схема Е



5

Синтез ((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)(4-флуор-3-метоксифеніл)метанону (Е-3)

Стадія 1: Синтез (4-флуор-3-метоксифеніл)магнію броміду (Е-2)

10

Стружки очищеного Mg (593 мг, 24,4 ммоль) суспендували в сухому ТГФ (10 мл). 5-бром-2-флуоранізол (1 г, 4,877 ммоль) та 1, 2-диброметан (500 мг, 2,66 ммоль) розчиняли в сухому ТГФ (10 мл). Зазначений вище розчин додавали до суспензії Mg при кімнатній температурі (25 °C) без охолодження. Після додавання, реакційну суміш нагрівали до слабого кипіння зі зворотним холодильником термофеном. Реакцію ініціювали та витримували при кипінні зі

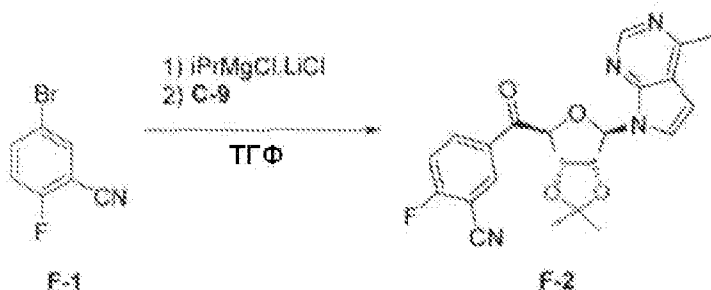
зворотним холодильником протягом додаткових 0,5 год. Аліквоту гасили ацетоном, та ТШХ (петролейним етер) показала, що більшість вихідної речовини прореагувала. Суміш сполуки Е-2 (~ 0,244 М в ТГФ) застосовували безпосередньо на наступній стадії.

Стадія 2: Синтез ((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)(4-флуор-3-метоксифеніл)метанону (Е-3)

До розчину сполуки С-9 (200 мг, 0,552 ммоль) в сухому ТГФ (5 мл) додавали реагент Грін'єра сполуку Е-2 (~0,244 М в ТГФ, 20 мл, 4,88 ммоль) при кімнатній температурі (25 °С). Отриманий в результаті жовтий розчин перемішували при кімнатній температурі (25 °С) протягом 0,5 год. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1) показала, що більшість вихідної речовини прореагувала, та що утворювалась нова пляма. Суміш виливали в водн. NH₄Cl (40 мл) та екстрагували EtOAc (20 мл x 2). Екстракт промивали концентрованим сольовим розчином (20 мл), сушили над Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі, отримуючи (600 мг) у вигляді жовтої олії. Сиру речовину чистили, застосовуючи силікагелеву хроматографію, елюювали петролейним етером/EtOAc = 3:1 до 1:1, отримуючи сполуку Е-3 (113 мг, 47,9%) у вигляді безбарвної смоли.

Для прикладу 13, реагент Грін'єра отримували з арилброміду та застосовували безпосередньо в наступній реакції з С-9 як показано на Схемі F.

Схема F

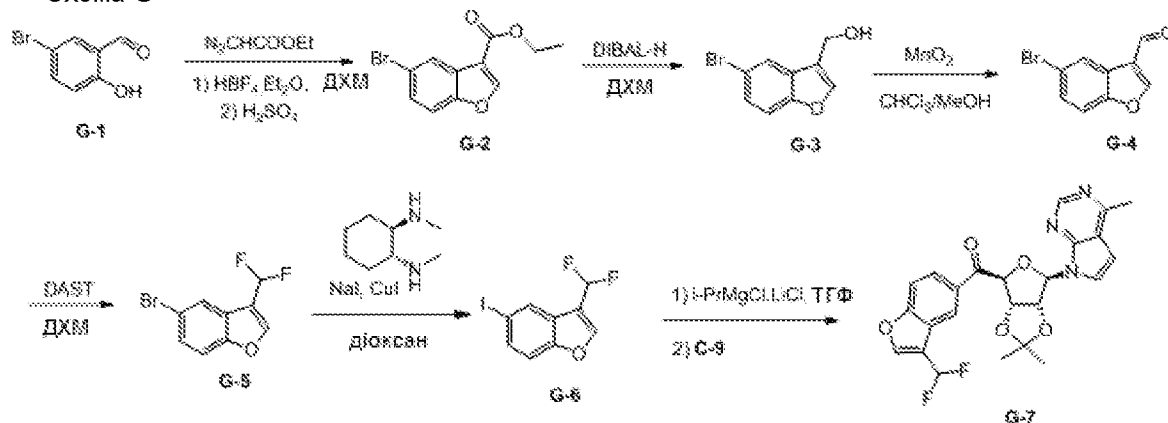


Синтез 5-((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбоніл)-2-флуорбензонітрилу (F-2)

До розчину 5-бром-2-флуорбензонітрилу (400 мг, 2,00 ммоль) в сухому ТГФ (4 мл) додавали 1,3 М i-PrMgCl·LiCl (1,69 мл, 2,2 ммоль) при -60 °С. Отриманий в результаті червоний розчин перемішували при -60 °С протягом 5 хв., потім при 0 °С протягом 15 хв. Розчин С-9 (150 мг, 0,414 ммоль) в сухому ТГФ (1,5 мл) додавали при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1) показала, що більшість С-9 прореагувала, та утворювалась гарна пляма. Суміш гасили водн. NH₄Cl (10 мл) та екстрагували EtOAc (10 мл x 2). Екстракт сушили над Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі, отримуючи сиру речовину (500 мг) у вигляді жовтої твердої речовини. Сиру речовину чистили, застосовуючи силікагелеву хроматографію, елюювали петролейним етером/EtOAc = 5:1 до 1:1, отримуючи сполуку F-2 (150 мг, 85,8 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХ-МС [M+1] 423

Для прикладу 21, арилідодид отримували, застосовували, отриманий відповідний реагент Грін'єра, та проводили взаємодію з С-9, як показано на Схемі G.

Схема G



Синтез (3-(дифлуорметил)бензофуран-5-іл)((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-

піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метанону (G-7)

Стадія 1: Синтез етил 5-бромбензофуран-3-карбоксилат (G-2)

До розчину 5-бромсаліцилальдегід (10 г, 49,747 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) додавали $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (806 мг, 4,97 ммоль), з наступним додаванням по краплях розчину $\text{N}_2\text{CH}_2\text{COOEt}$ (9,08 г, 79,6 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) нижче 38 °С, обережно. Увага: виділявся газ. Після додавання, суміш перемішували при кімнатній температурі (25 °С) протягом 10 хв. ТШХ (петролейний етер/ EtOAc = 8/1, 3/1) показала, що більшість вихідної речовини прореагувала, та утворювалась гарна пляма. Суміш концентрували в вакуумі насухо, отримуючи жовту густу олію. До отриманої в результаті олії повільно додавали конц. H_2SO_4 (5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі (25 °С) протягом 10 хв. Колір змінювався на коричневий. Суміш розбавляли ДХМ (100 мл). NaHCO_3 (20 г) додавали порціями. Суміш перемішували при кімнатній температурі (25 °С) протягом 20 год. ТШХ (петролейний етер/ EtOAc = 3/1, 8/1) показала, що більшість проміжної сполуки прореагувала, та утворювалась гарна пляма. Суміш фільтрували через силікагель та концентрували в вакуумі, отримуючи G-2 (14 г, >99 %) у вигляді жовтої олії, яка затвердівала при стоянні. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 8,24 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 4,43-4,38 (м, 2H), 1,44-1,40 (м, 3H)

Стадія 2: Синтез (5-бромбензофуран-3-іл)метанолу (G-3)

До жовтого розчину G-2 (13 г, 48,311 ммоль) в сухому CH_2Cl_2 (220 мл) додавали 1 M DIBAL-H в толуолі (116 мл, 116 ммоль) при 5-10 °С. Отриманий в результаті жовтий розчин перемішували при кімнатній температурі (25 °С) протягом 30 хв. ТШХ (петролейний етер/ EtOAc = 8/1, 3/1) показала, що більшість вихідної речовини прореагувала, та утворювалась гарна пляма. Суміш гасили водн. NH_4Cl (10 мл) при кімнатній температурі 10 °С, обережно. До суміші додавали Na_2SO_4 та целіт. Після перемішування протягом 30 хв., суміш фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували в вакуумі, отримуючи G-3 (6 г, 54,7 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

Стадія 3: Синтез 5-бромбензофуран-3-карбальдегід (G-4)

До жовтого розчину G-3 (5,8 г, 25,54 ммоль) в $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (120 мл/12мл) додавали MnO_2 (22,2 г, 255 ммоль) при кімнатній температурі (25 °С). Чорну суспензію перемішували при кипінні зі зворотним холодильником протягом 3 год. ТШХ (петролейний етер/ EtOAc = 3/1) показала, що залишалось приблизно 20% вихідної речовини. Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом додаткових 3 год., потім залишали при кімнатній температурі протягом ночі. ТШХ (петролейний етер/ EtOAc = 3/1) показала, що більшість вихідної речовини прореагувала, та утворювалась гарна пляма. Суміш фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували в вакуумі, отримуючи G-4 (5,1 г, 88,7 %) у вигляді жовтої твердої речовини та застосовували безпосередньо на наступній стадії.

Стадія 4: Синтез 5-бром-3-(дифлуорметил)бензофурану (G-5)

До жовтого розчину G-4 (5,1 г, 22,66 ммоль) в сухому CH_2Cl_2 (110 мл) додавали DAST (14,6 г, 90,7 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі (25 °С) протягом вихідних. ТШХ (петролейний етер/ EtOAc = 3/1, 8/1) показала, що вихідна речовина залишалася, та утворювалась гарна пляма. Суміш виливали у водн. NaHCO_3 (200 мл) та фільтрували через целіт. Органічний шар концентрували в вакуумі, отримуючи сиру речовину (6 г). Сирю речовину чистили, застосовуючи силікагелеву хроматографію, елюювали EtOAc в петролейному етері від 0 до 10 %, отримуючи G-5 (4 г, 71,4 %) у вигляді безбарвної олії. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 7,87 (д, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,01-6,73 (м, 1H)

Стадія 5: Синтез 3-(дифлуорметил)-5-йодбензофурану (G-6)

Суміш G-5 (1000 мг, 4,048 ммоль), NaI (1,82 г, 12,1 ммоль), CuI (77,1 мг, 0,405 ммоль) та транс-N,N-диметилциклогексан (115 мг, 0,810 ммоль) в сухому діоксан (12 мл) продували Ag . Отриману в результаті жовту суспензію перемішували при 110 °С в герметичній пробірці протягом 24 год. Суміш виливали у воду/ $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (50 мл/10 мл) та екстрагували EtOAc (20 мл x 3). Екстракт двічі промивали концентрованим сольовим розчином/ $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (20 мл/5 мл), сушили над Na_2SO_4 та концентрували в вакуумі, отримуючи сиру речовину (1,4 г). Сирю речовину чистили, застосовуючи силікагелеву хроматографію, елюювали EtOAc в петролейному етері від 0 до 50 %, отримуючи G-6 (1200 мг, 101 %) у вигляді безбарвної олії, яка затвердівала при стоянні. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 8,06 (с, 1H), 7,92 (т, 1H), 7,66 (дд, 1H), 7,31 (с, 1H), 6,86 (т, 1H)

Стадія 6: Синтез (3-(дифлуорметил)бензофуран-5-іл)((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метанону (G-7)

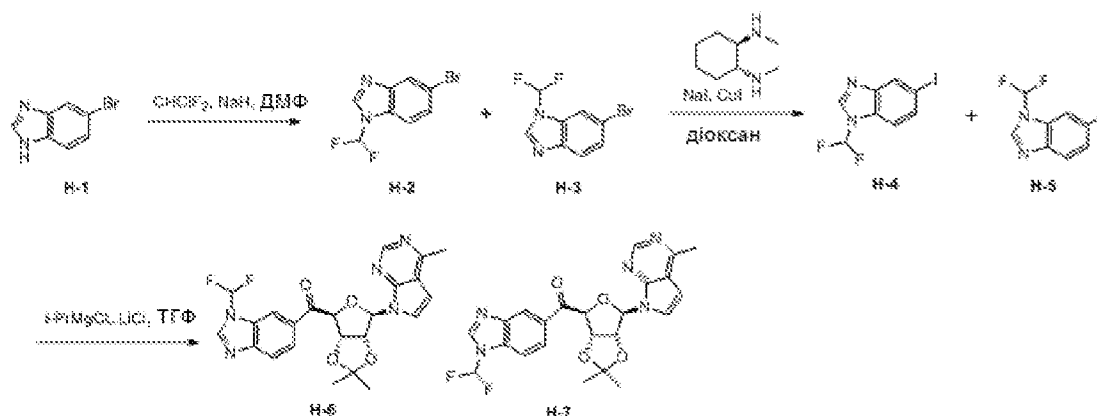
До розчину G-6 (230 мг, 0,782 ммоль) в сухому ТГФ (2 мл) додавали 1,3 M i-PrMgCl.LiCl (0,722 мл, 0,939 ммоль) при -60 °С. Суміш перемішували при -30 °С протягом 1 год. Суміш змінювалась на світло-жовту. Розчин сполуки C-9 (90 мг, 0,25 ммоль) в ТГФ (1 мл) додавали до

реакційної суміші. Суміш перемішували при -30 °С протягом 30 хв. потім при 0 °С протягом 30 хв. ТШХ (петролейним етер /EtOAc=1/1) показала, що більшість сполуки С-9 прореагувала, та утворювалась гарна пляма. Суміш гасили нас. водн. NH₄Cl (5 мл). Суміш екстрагували EtOAc (5 мл x 3). Екстракт концентрували в вакуумі, отримуючи сиру речовину (300 мг). Сиру речовину чистили, застосовуючи силікагелеву хроматографію, елюювали EtOAc в петролейному етері від 0 до 100 %, отримуючи сполуку G-7 (100 мг, 86 %) у вигляді безбарвної смоли, яка затвердівала при стоянні.

Для прикладів 14-20, відповідний арилбромід перетворювали в арил-Гріньяр через арилідодид та піддавали взаємодії зі сполукою С-9 з утворенням відповідного арилкетону за аналогічним способом до стадій 5 та 6 схеми Г. Отримані в результаті арилкетони піддавали відновленню та зняттю захисту за аналогічним способом до стадій 10 та 11 схеми С.

Для прикладів 22 та 23, отримували арилідодид, застосовували для отримання відповідного реагента Гріньяра та піддавали взаємодії з С-9 як показано на Схемі Н.

Схема Н



Стадія 1: Синтез 5-бром-1-(дифлуорметил)-1H-бензо[d]імідазол (H-2) та 6-бром-1-(дифлуорметил)-1H-бензо[d]імідазолу (H-3)

До червоної суспензії 5-бром-1H-бензо[d]імідазолу (5000 мг, 25,38 ммоль) та K₂CO₃ (14 г, 102 ммоль) в сухому ДМФ (80 мл) барботували CHClF₂ при 90 °С протягом 20 хв. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 8:1) показала, що залишалося багато вихідної речовини, та утворювалась гарна пляма. Суміш барботували CHClF₂ при 90 °С протягом додаткової 1 год. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1) показала, що більшість SM прореагувала, та утворювалась гарна пляма. Суміш виливали у воду (150 мл) та екстрагували TBME (50 мл x 3). Екстракт сушили над Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі, отримуючи сиру речовину (5,8 г). Сиру речовину чистили, застосовуючи силікагелеву хроматографію (Biotage, 120 г колонка) елюювали EtOAc в петролейному етері від 0 до 50 %, отримуючи суміш сполук H-2 та H-3 (5 г, 79,8 %) у вигляді жовтої смоли, яка затвердівала при стоянні.

Стадія 2: Синтез 1-(дифлуорметил)-5-йод-1H-бензо[d]імідазол (H-4) та 1-(дифлуорметил)-6-йод-1H-бензо[d]імідазолу (H-5)

Суміш сполуки H-2 та H-3 (1000 мг, 4,048 ммоль), NaI (1,82 г, 12,1 ммоль), CuI (77,1 мг, 0,405 ммоль) та транс-N,N'-деметилциклогексану (115 мг, 0,81 ммоль) в сухому діоксан (10 мл) продували Ar. Отриману в результаті жовту суспензію перемішували при 110 °С в герметичній пробірці протягом 20 год. РХ-МС показала, що реакція завершилась, та продукт чистий. Суміш виливали у воду/NH₃.H₂O (50 мл/10 мл) та екстрагували EtOAc (20 мл x 3). Екстракт промивали концентрованим сольовим розчином/NH₃.H₂O (20 мл/5 мл) протягом 2 раз, сушили над Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі, отримуючи сиру речовину (1,4 г). Сиру речовину чистили, застосовуючи силікагелеву хроматографію, елюювали EtOAc в петролейному етері від 0 до 50 %, отримуючи сполуки H-4 та H-5 (1000 мг, 84 %) у вигляді не здатної до розділення суміші, яка затвердівала при стоянні.

Стадія 3: Синтез (1-(дифлуорметил)-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метанону (H-6) та (1-(дифлуорметил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метанону (H-7)

До червоного розчину сполук H-4 та H-5 (230 мг, 0,782 ммоль) в сухому ТГФ (2 мл) додавали 1,3 M i-PrMgCl.LiCl (0,722 мл, 0,939 ммоль) при -60 °С. Червону суміш перемішували при -30 °С протягом 1 год. Додавали розчин, що містить С-9 (100 мг, 0,276 ммоль) в ТГФ (1 мл). Суміш

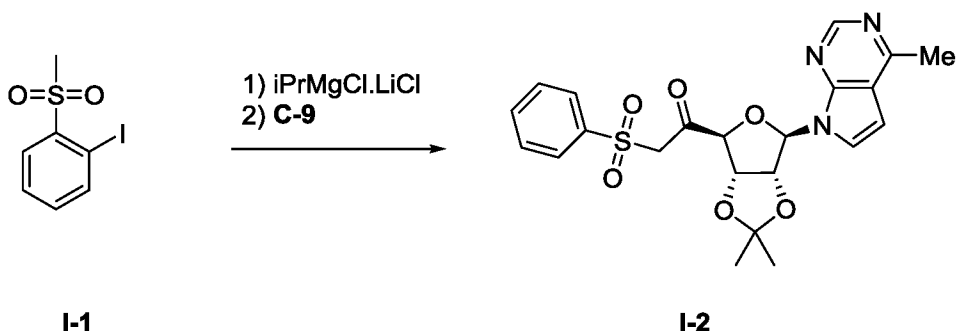
перемішували при -30 °С протягом 30 хв., потім при 0 °С протягом 30 хв. Суміш гасили водн. NH₄Cl (5 мл). Суміш екстрагували EtOAc (5 мл x 3). Екстракт концентрували в вакуумі, отримуючи сиру речовину (300 мг). Сиру речовину чистили, застосовуючи силікагелеву хроматографію, елюювали ЕА в РЕ від 0 до 100 %, отримуючи сполуку Н-6 та Н-7 (100 мг, 77,2 % у вигляді безбарвної смоли. Дану суміш чистили, застосовуючи SFC, отримуючи сполуку G-6 (13 мг) та сполуку G-7 (53 мг). РХ-МС [M+1] 470

Сполуку Н-6: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,54 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,47-7,18 (м, 1H), 7,18 (д, 1H), 6,42-6,39 (м, 2H), 5,79 (д, 1H), 5,52-5,49 (м, 2H), 2,56 (с, 3H), 1,71 (с, 3H), 1,46 (с, 3H).

Сполуку Н-7: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,53 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,31-7,16 (м, 1H), 7,20 (д, 1H), 6,44 (с, 2H), 5,77-5,76 (м, 1H), 5,52 (с, 1H), 5,47 (д, 1H), 2,59 (с, 3H), 1,71 (с, 3H), 1,45 (с, 3H).

Для прикладу 24, застосовували арилідодид та піддавали взаємодії з С-9, як показано на Схемі І.

Схема І



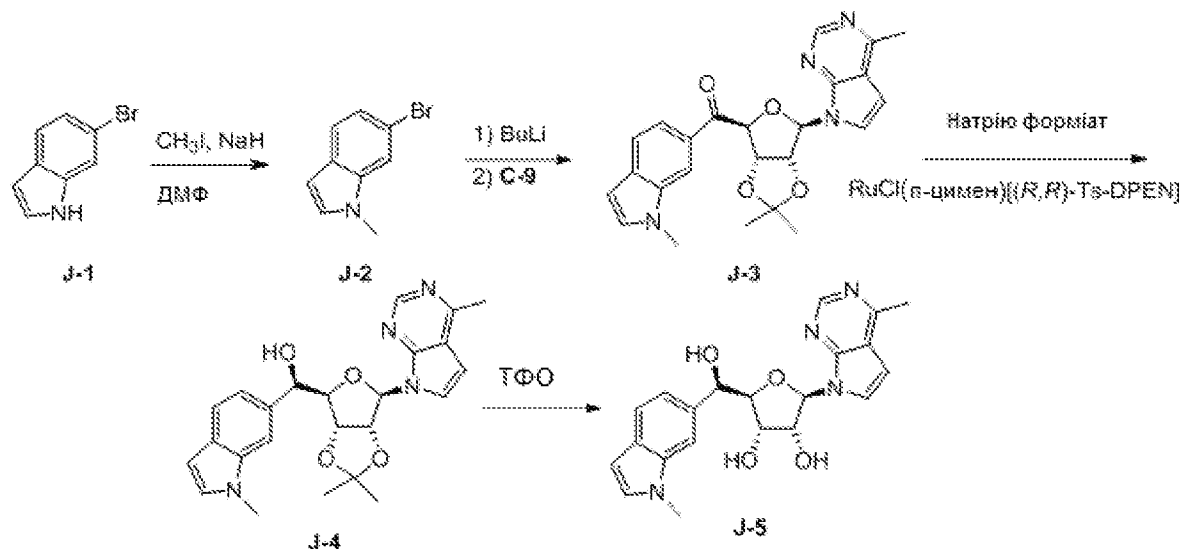
Синтез 1-((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-2-(фенілсульфоніл)етан-1-ону (I-2)

До розчину 1-йод-2-(метилсульфоніл)бензолу (400 мг, 1,42 ммоль) в сухому ТГФ (4 мл) додавали 1,3 М i-PrMgCl.LiCl (1,48 мл, 1,9 ммоль) при -60 °С. Суміш перемішували при -30 °С протягом 1 год. Суміш змінювалась на жовту. Розчин сполуки С-9 (200 мг, 0,552 ммоль) в ТГФ (2 мл) додавали. Суміш перемішували при -30 °С протягом 30 хв. потім при 0 °С протягом 30 хв. РХ-МС показала, що реакція завершилась, та основний пік представляв собою бажану сполуку. Суміш гасили водн. NH₄Cl (5 мл). Суміш екстрагували EtOAc (5 мл x 3). Екстракт концентрували в вакуумі, отримуючи сиру речовину (370 мг). Сирий матеріал чистили, застосовуючи силікагелеву хроматографію, елюювали EtOAc в петролейному етері 0 -100 %, отримуючи сполуку I-2 (100 мг, 39,6 %) у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС [M+1] 458

Сполуку I-2 піддавали відновленню та зняттю захисту за аналогічним способом до стадій 10 та 11 схеми С, отримуючи (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-1-гідрокси-2-(фенілсульфоніл)етил)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол (Приклад 24).

Приклад 25 (Схема J) (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-гідрокси(1-метил-1H-індол-6-іл)метил)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол (J-5)

Схема J



Стадія 1: Синтез 6-бром-1-метил-1H-індолу (J-2)

До суспензії 60 % NaH (3,61 г, 90,3 ммоль) в сухому ДМФ (150 мл) порціями додавали 6-броміндол (11,8 г, 60,191 ммоль) при 0 °С. Увага: виділявся газ. Внутрішня температура піднімалася до 7 °С. Суміш повторно охолоджували до 0 °С. До отриманої в результаті червоної суспензії, перемішуваної при 0 °С протягом 3 год., по краплях додавали CH_3I (3,26 г, 23 ммоль) при 0 °С-5 °С. Реакційну суспензію перемішували при кімнатній температурі (25 °С) протягом 2 год. ТШХ (петролейний етер/ EtOAc = 8/1) показала, що більшість вихідної речовини прореагувала, та утворювалась гарна пляма. Суміш виливали у воду з кригою (200 мл) та екстрагували петролейним етером (100 мл x 3). Екстракт промивали концентрованим сольовим розчином (100 мл), сушили над Na_2SO_4 та концентрували в вакуумі насухо, отримуючи сиру речовину (15 г). Сирю речовину чистили, застосовуючи силікагелеву хроматографію, елюювали EtOAc в петролейному етері від 0 до 10 %, отримуючи J-2 (10 г, 79,1 %) у вигляді світло-жовтої олії. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 7,49-7,47 (м, 2H), 7,22 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,46 (д, 1H), 3,76 (с, 3H).

Стадія 2: Синтез ((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)(1-метил-1H-індол-6-іл)метанону

До безбарвного розчину J-2 (700 мг, 3,33 ммоль) в сухому ТГФ (10 мл) додавали 2,5 М $n\text{-BuLi}$ (1,5 мл, 3,8 ммоль) при -60~-55 °С протягом 5 хв. Наприкінці додавання, утворювалось багато твердої речовини, та колір змінювався на жовтий. Отриману в результаті жовту суспензію перемішували при -65 °С протягом 1 год. Розчин сполуки C-9 (220 мг, 0,607 ммоль) в сухому ТГФ (2 мл) додавали при -65 °С протягом 5 хв. Отримана в результаті суспензія змінювалась на жовтий розчин, та його перемішували при -65 °С протягом 1 год. ТШХ (петролейний етер/ EtOAc = 1/1) показала, що більшість вихідної речовини прореагувала, та утворювалась гарна пляма. Реакційну суміш виливали у водн. NH_4Cl (10 мл) та екстрагували EtOAc (10 мл x 3). Екстракт промивали концентрованим сольовим розчином (10 мл), сушили над Na_2SO_4 та концентрували в вакуумі, отримуючи сиру речовину (1 г). Сирю речовину чистили, застосовуючи силікагелеву хроматографію, елюювали EtOAc в петролейному етері від 0 до 100 % (10 г колонка), отримуючи J-3 (200 мг, 76,2 %) у вигляді жовтої смоли. PX-MS $[\text{M}+\text{H}]$ 433

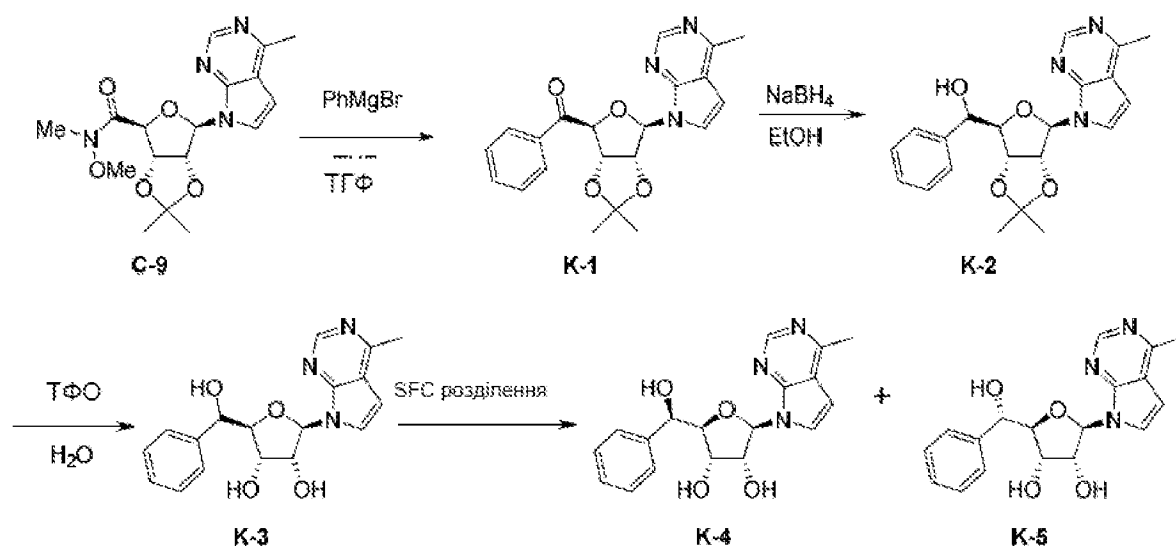
Сполуку J-3 піддавали відновленню та зняттю захисту за аналогічним способом до стадій 10 та 11 схеми С, отримуючи (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-гідрокси(1-метил-1H-індазол-6-іл)метил)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол (Приклад 25).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 8,67 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,69-7,65 (м, 2H), 7,20 (д, 1H), 6,79 (д, 1H), 6,23 (д, 1H), 6,18 (д, 1H), 5,27 (д, 1H), 5,07 (д, 1H), 4,98-4,96 (м, 1H), 4,68-4,67 (м, 1H), 4,19-4,15 (м, 2H), 4,01 (с, 3H), 2,67 (с, 3H)

Приклад 26 (Схема К) - (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-гідрокси(феніл)метил)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол (K-4)

Приклад 27 (Схема К) - (2R,3S,4R,5R)-2-((S)-гідрокси(феніл)метил)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол (K-5)

Схема К



Стадія 1: Синтез ((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)(феніл)метанону (K-1)

До розчину C-9 (740 мг, 2,04 ммоль) в сухому ТГФ (30 мл) додавали PhMgBr (3М в Et₂O, 6,81 мл, 20,4 ммоль) при -5-0 °С. Отриману в результаті жовту суспензію перемішували при -5 °С протягом 0,5 год. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1) показала, що більшість вихідної речовини прореагувала, та що утворювалась нова пляма. Суміш виливали у водн. NH₄Cl (60 мл) та екстрагували EtOAc (50 мл x 2). Екстракт промивали концентрованим сольовим розчином (50 мл), сушили над Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі, отримуючи сирий продукт (1,5 г) у вигляді жовтої олії. Сирий продукт чистили, застосовуючи силікагелеву хроматографію (40 г колонка), елюювали EtOAc в петролейному етері від 0 до 100%, отримуючи K-1 (750 мг, 96,8 %) у вигляді жовтої смоли.

Стадія 2: Синтез (S)-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)(феніл)метанолу (K-2)

До розчину K-1 (90 мг, 0,25 ммоль) в EtOH (5 мл) додавали NaBH₄ (40 мг) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:2) показала, що реакція завершилась та продукт чистий. Суміш концентрували в вакуумі насухо, отримуючи K-2 (100 мг, >100 %), яку застосовували безпосередньо на наступній стадії.

Стадія 3 та 4: Синтез (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-гідрокси(феніл)метил)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діолу (K-4) та (2R,3S,4R,5R)-2-((S)-гідрокси(феніл)метил)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діолу (K-5)

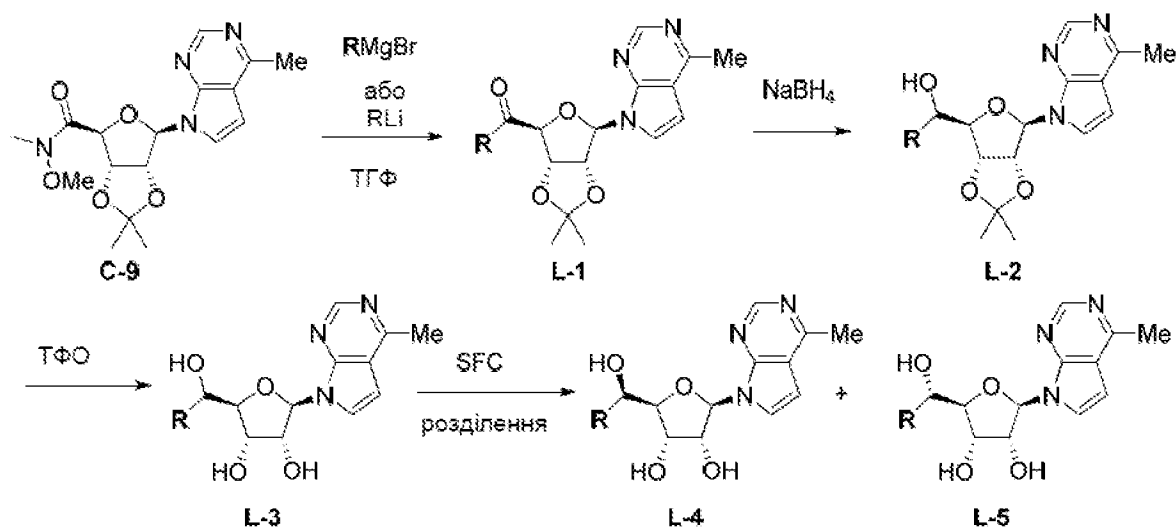
До суспензії K-2 (100 мг, 0,262 ммоль) в H₂O (2 мл) додавали ТФО (2 мл) при кімнатній температурі. Отриманий в результаті світло-жовтий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 4,5 год. РХ-МС показала, що більшість вихідної речовини прореагувала, та 95% продукту було виявлено. Суміш додавали до 10 % водн. K₂CO₃ (40 мл) при 0 °С. Суміш екстрагували EtOAc (20 мл x 4). Екстракт сушили над Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі, отримуючи сиру речовину K-3 (100 мг). Сирий K-3 чистили, застосовуючи SFC, отримуючи K-4 (10 мг, 12%) та K-5 (58 мг, 66%).

Приклад 26 (K-4): РХ-МС [M+23] 364; 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,64 (с, 1H), 7,61 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,47 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,36 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,29 - 7,22 (м, J=7,3 Гц, 1H), 6,75 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,14 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,00 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,78 - 4,73 (м, 1H), 4,32 - 4,24 (м, 2H), 2,74 (с, 3H)

Приклад 27 (K-5): РХ-МС [M+23] 364; 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,68 (с, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,30-7,26 (м, 2H), 7,24-7,22 (м, 1H), 6,80 (д, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,93 (с, 1H), 4,65-4,62 (м, 1H), 4,40-4,39 (м, 1H), 4,30 (ш, 1H), 2,76 (с, 3H)

Приклади 28-43

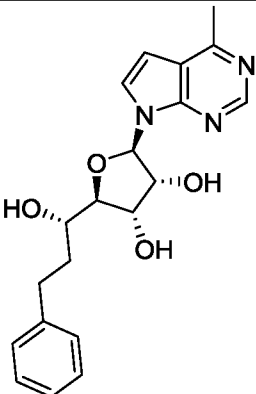
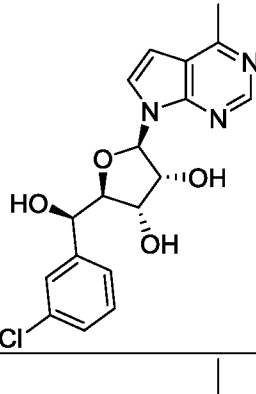
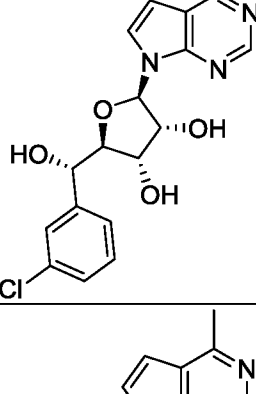
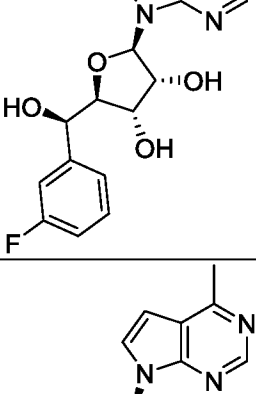
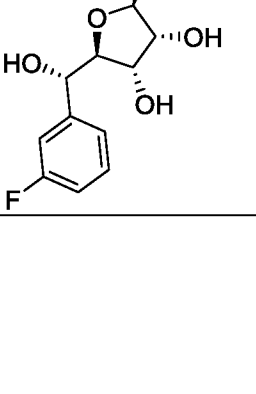
Схема L

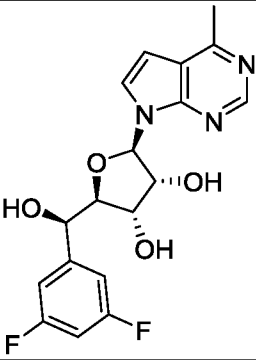
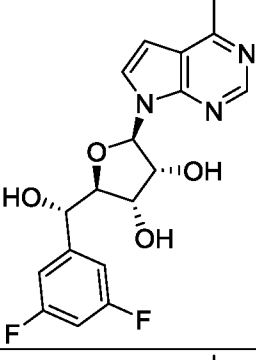
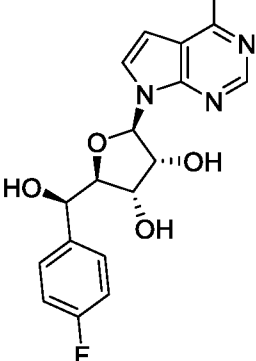
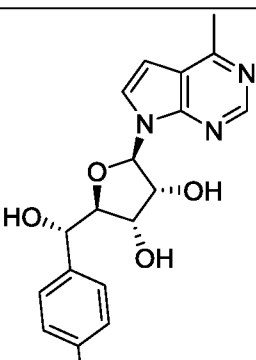
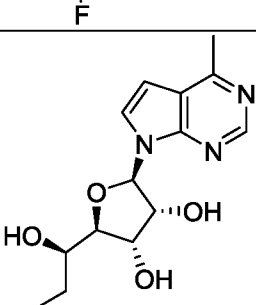


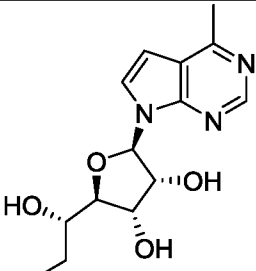
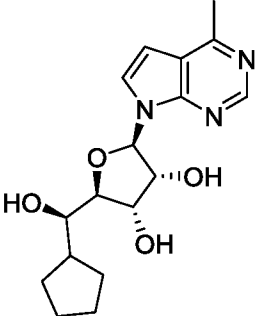
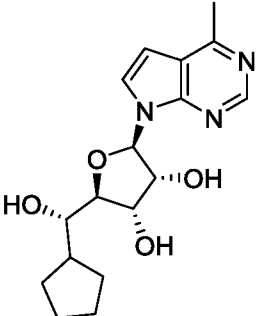
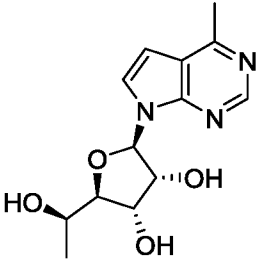
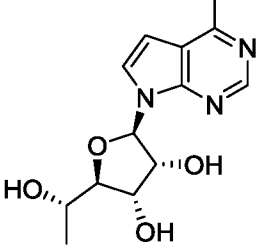
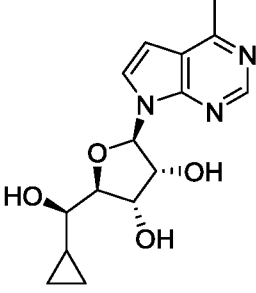
Приклади 28-55 на Схемі L синтезували за аналогічними процедурами до стадій 1-4 прикладу 26 та 27 (Схема К) з відповідним реагентом Грін'єра.

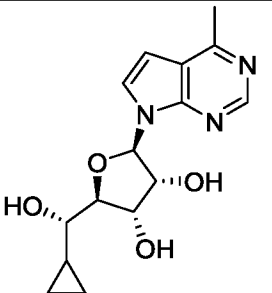
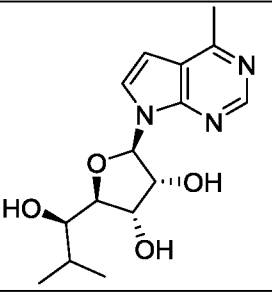
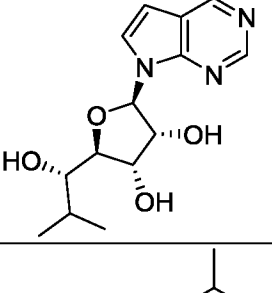
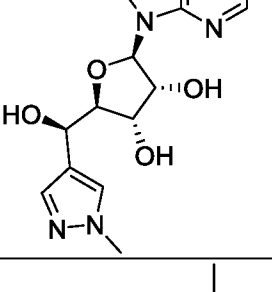
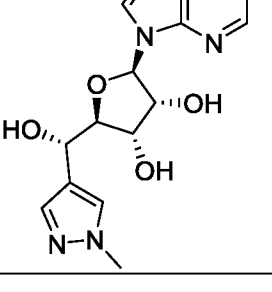
5 Приклади 28-49 застосовували комерційно доступні реагенти Грін'єра.

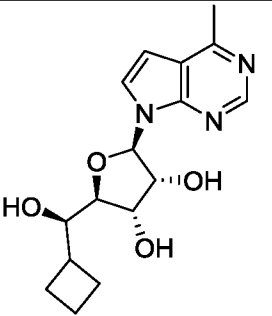
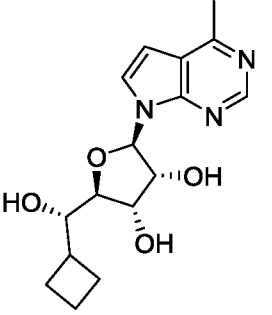
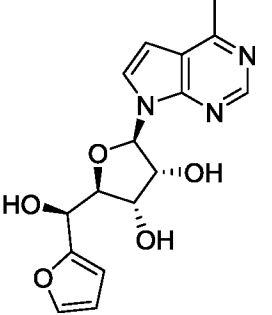
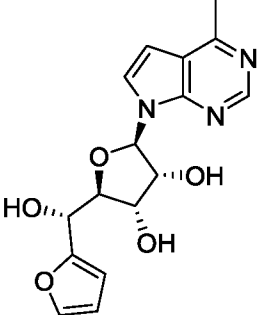
28 R = Bn (L-4)		356 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-1-гідрокси-2-фенілетил)-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3- <i>d</i>]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,66 (с, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,31-7,30 (м, 4H), 7,23-7,20 (м, 1H), 6,81 (д, 1H), 6,14 (д, 1H), 4,77-4,74 (м, 1H), 4,47-4,46 (м, 1H), 4,09-4,04 (м, 2H), 2,95-2,90 (м, 1H), 2,85-2,80 (м, 1H), 2,75 (с, 3H)
29 R = Bn (L-5)		356 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-1-гідрокси-2-фенілетил)-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3- <i>d</i>]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,66 (с, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,31-7,20 (м, 5H), 6,80 (д, 1H), 6,17 (д, 1H), 4,74-4,71 (м, 1H), 4,30-4,28 (м, 1H), 4,00-3,98 (м, 2H), 2,90 (д, 2H), 2,77 (с, 3H)
30 R = PhCH ₂ CH ₂ (L-4)		392 [M+23]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-1-гідрокси-3-фенілпропіл)-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3- <i>d</i>]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,65 (с, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,29-7,23 (м, 4H), 7,19-7,15 (м, 1H), 6,78 (д, 1H), 6,13 (д, 1H), 4,70-4,67 (м, 1H), 4,38-4,36 (м, 1H), 4,02-4,00 (м, 1H), 3,84-3,81 (м, 1H), 2,95-2,85 (м, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,76-2,72 (м, 1H), 1,91-1,80 (м, 2H)

31 R = PhCH ₂ CH ₂ (L-4)		392 [M+23]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-1-гідрокси-3-фенілпропіл)-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,63 (с, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,27-20 (м, 4H), 7,16-7,13 (м, 1H), 6,78 (д, 1H), 6,18 (д, 1H), 4,68-4,65 (м, 1H), 4,31-4,29 (м, 1H), 4,08-4,07 (м, 1H), 3,76-3,75 (м, 1H), 2,83-2,81 (м, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,75-2,72 (м, 1H), 1,93-1,85 (м, 2H)
32 R = 3-Cl-Ph (L-4)		376 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3-хлорфеніл)(гідрокси)метил)-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.ч. 8,65 (с, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,35-7,32 (м, 2H), 7,29-7,28 (м, 1H), 6,79 (д, 1H), 6,17 (д, 2H), 5,32 (ш, 1H), 5,18 (ш, 1H), 4,81 (ш, 1H), 4,59 (ш, 1H), 4,11 (ш, 1H), 4,02 (д, 1H), 2,66 (с, 3H)
33 R = 3-Cl-Ph (L-5)		376 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-(3-хлорфеніл)(гідрокси)метил)-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,65 (с, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,33 (д, 1H), 7,28-7,24 (м, 1H), 7,23 (д, 1H), 6,77 (д, 1H), 6,18 (ш, 1H), 4,93 (д, 1H), 4,61-4,59 (м, 1H), 4,40-4,38 (м, 1H), 4,27-4,26 (м, 1H), 2,74 (с, 3H)
34 R = 3-F-Ph (L-4)		360 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3-флуорфеніл)(гідрокси)метил)-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.ч. 8,65 (с, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,36-7,32 (м, 1H), 7,25-7,19 (м, 2H), 7,07-7,03 (м, 1H), 6,79 (д, 1H), 6,17-6,15 (м, 2H), 5,30 (д, 1H), 5,13 (д, 1H), 4,82 (ш, 1H), 4,60-4,59 (м, 1H), 4,11 (ш, 1H), 4,05-4,02 (м, 1H), 2,67 (с, 3H)
35 R = 3-F-Ph (L-5)		360 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-(3-флуорфеніл)(гідрокси)метил)-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,67 (с, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,34-7,30 (м, 1H), 7,22 (д, 1H), 7,17 (д, 1H), 6,96-6,90 (м, 1H), 6,79 (д, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,76 (д, 1H), 4,65-4,64 (м, 1H), 4,42-4,40 (м, 1H), 4,29-4,28 (м, 1H), 2,76 (с, 3H)

36 R = 3,5-диF-Ph (L-4)		378 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,5-дифлуорфеніл)(гідрокси)метил)-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400Гц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 8,66 (с, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,11-7,05 (м, 3H), 6,80 (д, 1H), 6,27 (ш, 1H), 6,17 (д, 1H), 5,34 (ш, 1H), 5,20 (ш, 1H), 4,83 (ш, 1H), 4,58 (ш, 1H), 4,11 (ш, 1H), 4,02 (д, 1H), 2,67 (с, 3H)
37 R = 3,5-диF-Ph (L-5)		378 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-(3,5-дифлуорфеніл)(гідрокси)метил)-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400Гц, MeOD) δ м.ч. 8,67 (с, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,02 (д, 2H), 6,80-6,76 (м, 2H), 6,21 (д, 1H), 4,96 (ш, 1H), 4,68-4,65 (м, 1H), 4,44-4,42 (м, 1H), 4,29 (ш, 1H), 2,75 (с, 3H)
38 R = 4-F-Ph (L-4)		360 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-флуорфеніл)(гідрокси)метил)-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 8,65 (с, 1H), 7,77 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=5,7, 8,6 Гц, 2H), 7,12 (т, J=8,9 Гц, 2H), 6,77 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,15 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,03 (д, J=4,2 Гц, 1H), 5,25 (д, J=7,0 Гц, 1H), 5,08 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,80 (т, J=4,6 Гц, 1H), 4,64 - 4,56 (м, 1H), 4,13 (т, J=4,7 Гц, 1H), 4,04 - 3,97 (м, J=5,0 Гц, 1H), 2,67 (с, 3H)
39 R = 4-F-Ph (L-5)		360 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-(4-флуорфеніл)(гідрокси)метил)-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 8,66 (с, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,44-7,41 (м, 2H), 7,04-7,00 (м, 2H), 6,79 (д, 1H), 6,20 (д, 1H), 4,94 (с, 1H), 4,65-4,64 (м, 1H), 4,40-4,38 (м, 1H), 4,27-4,26 (м, 1H), 2,75 (с, 3H)
40 R = Et (L-4)		294 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-1-гідроксипропіл)-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,64 (с, 1H), 7,67 (д, 1H), 6,77 (д, 1H), 6,11 (д, 1H), 4,70-4,73 (м, 1H), 4,34-4,32 (м, 1H), 4,03 (д, 1H), 3,77-3,73 (м, 1H), 2,75 (с, 3H), 1,67-1,53 (м, 2H), 1,08-1,05 (м, 3H)

41 R = Et (L-5)		294 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-1-гідроксипропіл)-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3- <i>d</i>]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,65 (с, 1H), 7,78 (д, 1H), 6,79 (д, 1H), 6,18 (д, 1H), 4,68-4,65 (м, 1H), 4,31 (м, 1H), 4,08 (с, 1H), 3,67-3,64 (м, 1H), 2,76 (с, 3H), 1,65-1,58 (м, 2H), 1,03-0,99 (м, 3H).
42 R = циклопентил (L-4)		334 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-циклопентил(гідрокси)метил)-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3- <i>d</i>]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,73 (с, 1H), 7,81 (д, 1H), 6,87 (д, 1H), 6,16 (д, 1H), 4,68-4,65 (м, 1H), 4,39 (д, 1H), 4,15 (д, 1H), 3,62 (д, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,05-1,96 (м, 2H), 1,90-1,80 (м, 1H), 1,75-1,63 (м, 4H), 1,61-1,45 (м, 1H), 1,35-1,25 (м, 1H)
43 R = циклопентил (L-5)		334 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-циклопентил(гідрокси)метил)-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3- <i>d</i>]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,63 (с, 1H), 7,75 (д, 1H), 6,76 (д, 1H), 6,13 (д, 1H), 4,71-4,68 (м, 1H), 4,31-4,30 (м, 1H), 4,17 (с, 1H), 3,48 (д, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,11-2,09 (м, 1H), 1,92-1,91 (м, 1H), 1,74-1,44 (м, 6H), 1,30-1,26 (м, 1H)
44 R = Me (L-4)		280 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-1-гідроксіетил)-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3- <i>d</i>]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.ч. 8,65 (с, 1H), 7,77-7,76 (д, 1H), 6,77-6,76 (д, 1H), 6,14-6,12 (д, 1H), 5,28-5,18 (м, 3H), 4,49-4,46 (м, 1H), 4,17-4,16 (м, 1H), 3,80-3,71 (м, 2H), 2,66 (с, 3H), 1,10-1,08 (д, 3H)
45 R = Me (L-5)		280 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-1-гідроксіетил)-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3- <i>d</i>]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.ч. 8,55 (с, 1H), 7,85-7,84 (д, 1H), 6,77-6,76 (д, 1H), 6,19-6,17 (д, 1H), 5,32-5,30 (м, 1H), 5,11-5,06 (м, 2H), 4,41-4,38 (м, 1H), 4,11-4,09 (м, 1H), 3,81-3,76 (м, 2H), 2,67 (с, 3H), 1,12-1,11 (д, 3H)
46 R = циклопропіл (L-4)		306 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-циклопропіл(гідрокси)метил)-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3- <i>d</i>]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,65 (с, 1H), 7,71 (д, 1H), 6,77 (д, 1H), 6,14 (д, 1H), 4,75-4,72 (м, 1H), 4,47-4,46 (м, 1H), 4,21-4,20 (м, 1H), 3,16-3,14 (м, 1H), 2,75 (с, 3H), 1,03-1,00 (м, 1H), 0,63-0,58 (м, 2H), 0,45-0,44 (м, 1), 0,35-0,34 (м, 1H)

47 R = циклопропіл (L-5)		306 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)- циклопропіл(гідрокси)метил)-5-(4-метил-7H- піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран- 3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,68 (с, 1H), 7,86 (д, 1H), 6,81 (д, 1H), 6,26 (д, 1H), 4,67- 4,64 (м, 1H), 4,31-4,30 (м, 1H), 4,18-4,17 (м, 1H), 3,02 (д, 1H), 2,77 (с, 3H), 1,20-1,10 (м, 1H), 0,57-0,52 (м, 2H), 0,41-0,40 (м, 1H), 0,30- 0,28 (м, 1H).
48 R = ізопропіл (L-4)		308 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-1-гідрокси-2- метилпропіл)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3- d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,66 (с, 1H), 7,68 (д, 1H), 6,79 (д, 1H), 6,11 (д, 1H), 4,74- 4,70 (м, 1H), 4,36 (д, 1H), 4,22-4,21 (м, 1H), 3,52-3,50 (м, 1H), 2,76 (с, 3H), 1,87-1,82 (м, 1H), 1,07 (д, 3H), 1,03 (д, 3H)
49 R = ізопропіл (L-5)		308 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-1-гідрокси-2- метилпропіл)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3- d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,64 (с, 1H), 7,76 (д, 1H), 6,78 (д, 1H), 6,13 (д, 1H), 4,72- 4,69 (м, 1H), 4,32-4,28 (м, 2H), 3,34-3,33 (м, 1 H), 2,76 (с, 3H), 1,86-1,79 (м, 1H), 1,07 (д, 3H), 0,96 (д, 3H)
50 R = N-Ме-4- піразол (L-4)		345 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-гідрокси(1-метил-1H- піразол-4-іл)метил)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3- d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,66 (с, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 6,80 (д, 1H), 6,17 (д, 1H), 4,98 (д, 1H), 4,78-4,75 (м, 1 H), 4,32 (д, 1H), 4,26 (д, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,77 (с, 3H)
51 R = N-Ме-4- піразол (L-5)		345 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-гідрокси(1-метил-1H- піразол-4-іл)метил)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3- d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 8,66 (с, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 6,78 (д, 1H), 6,20 (д, 1H), 5,64 (д, 1H), 5,37 (ш, 1H), 5,24 (ш, 1H), 4,74 (ш, 1H), 4,39-4,83 (ш, 1H), 4,13 (ш, 1H), 4,04-4,03 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,67 (с, 3H)

52 R = циклобутил (L-4)		320 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)- циклобутил(гідрокси)метил)-5-(4-метил-7Н- піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран- 3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,63 (с, 1H), 7,74 (д, 1H), 6,76 (д, 1H), 6,13 (д, 1H), 4,67- 4,64 (м, 1H), 4,30-4,28 (м, 1H), 4,06-4,05 (м, 1H), 3,66-3,63 (м, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,60-2,55 (м, 1H), 1,99-1,83 (м, 6H)
53 R = циклобутил (L-5)		320 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)- циклобутил(гідрокси)метил)-5-(4-метил-7Н- піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран- 3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,64 (с, 1H), 7,69 (д, 1H), 6,77 (д, 1H), 6,09 (д, 1H), 4,70- 4,67 (м, 1H), 4,29-4,28 (м, 1H), 3,99-3,98(м, 1H), 3,79 (д, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,54-2,52 (м, 1H), 2,05-1,86 (м, 6H)
54 R = 2-фуран (L-4)		354 [M+23]	(2S,3S,4R,5R)-2-((S)-фуран-2- іл(гідрокси)метил)-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3- d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,66 (с, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,51 (с, 1H), 6,79 (д, 1H), 6,42 (с, 2H), 6,22 (д, 1H), 4,97 (д, 1H), 4,78-4,75 (м, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,38 (д, 1H), 2,76 (с, 3H)
55 R = 2-фуран (L-5)		354 [M+23]	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-фуран-2- іл(гідрокси)метил)-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3- d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,65 (с, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,45 (с, 1H), 6,76 (д, 1H), 6,38 (с, 2H), 6,23 (д, 1H), 4,93 (д, 1H), 4,67-4,61 (м, 1H), 4,42-4,41 (м, 1H), 4,39-4,38 (м, 1H), 2,74 (с, 3H)

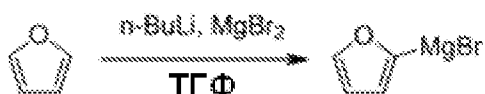
Для прикладів 50 - 53, реагент Гріньяра отримували з відповідного арил- або алкілброміду за аналогічним способом до Стадії 1 на Схемі Е (Приклад 12). Дану речовину застосовували безпосередньо зі сполукою С-9, отримуючи кетон за аналогічним способом стадії 1 схеми К.

5 Наступне відновленню з NaBH₄, зняття захисту з ТФО та кінцеве хіральне розділення, застосовуючи SFC, здійснювали за подібним способом до стадій 2-4 на схемі К, отримуючи кінцеві сполуки Приклад 50, 51, 52 та 53.

Приклади 54 та 55

Отримання реагента Гріньяра описується на схемі М.

10 Схеми М



Стадія 1: Синтез фуран-2-ілмагнію броміду

15 До розчину фурану (0,4 мл, 5,52 ммоль) в сухому ТГФ (5 мл) додавали 2,5 М n-BuLi (2,21 мл, 5,52 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв. MgBr₂ (1,3 г, 7,06 ммоль)

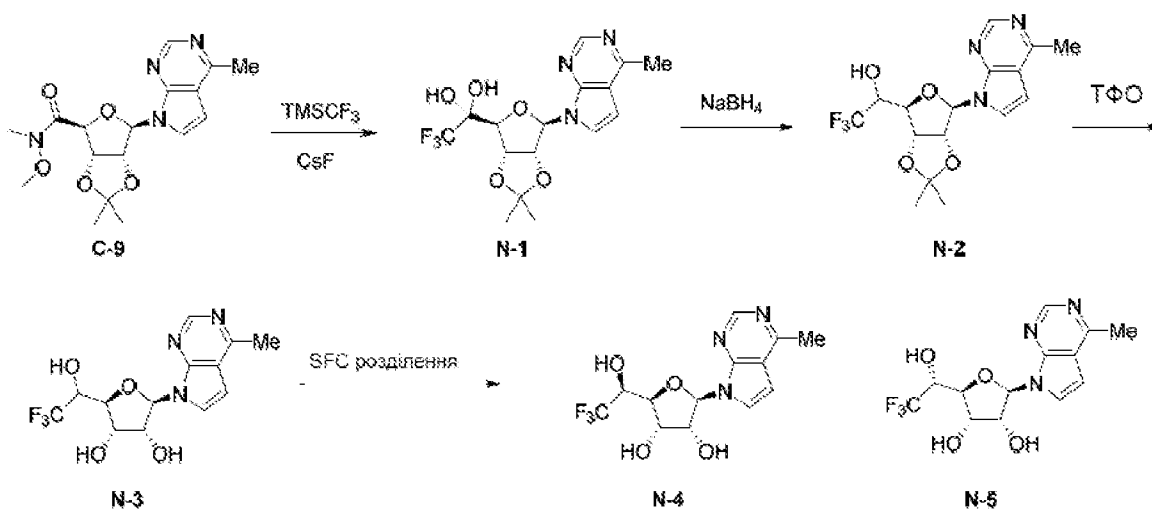
додавали однією порцією. Температура піднімалася до 15 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 20 хв., та утворювалось багато твердої речовини. Суміш застосовували безпосередньо на наступній стадії.

Реагент Гріньяра застосовували безпосередньо зі сполукою С-9, отримуючи арилкетон за аналогічним способом стадії 1 схеми К. Наступне відновлення з NaBH_4 , зняття захисту з ТФО та кінцеве хіральне розділення, застосовуючи SFC, здійснювали за подібним способом до стадій 2-4 на схемі К, отримуючи кінцеві сполуки Приклад 54 та 55.

Приклад 56 (Схема N) (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-((S)-2,2,2-трифлуор-1-гідроксіетил)тетрагідрофуран-3,4-діол (N-4)

Приклад 57 (Схема N) (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-((R)-2,2,2-трифлуор-1-гідроксіетил)тетрагідрофуран-3,4-діол (N-5)

Схема N



Стадія 1: Синтез 1-((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-2,2,2-трифлуоретан-1,1-діолу (N-1)

CsF (21,8 мг, 0,143 ммоль) додавали до сухої реакційної ємності, яку продували N_2 . Розчин С-9 (260 мг, 0,717 ммоль) в толуолі (1,43 мл) додавали в ємність. Суміш охолоджували до 0 °С в крижаній бані. TMSCF_3 (408 мг, 2,87 ммоль) додавали по краплях в реакційну суміш протягом 5 хв. Реакційну суміш нагрівали до 25 °С та перемішували при даній температурі протягом 20 год. ТШХ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20:1$, УФ активний) показала завершення реакції, та що утворювалась нова пляма. MeOH (2мл) додавали до реакційної суміші, та суміш ставала прозорою, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Суміш додавали до водн. розчину KHSO_4 (100 мг/10 мл). Суміш екстрагували EtOAc (15 мл x 2). Органічний шар розділяли, сушили та випаровували, отримуючи сирий N-1 (150 мг, 53,7 %) у вигляді жовтої олії. (Ref. Leadbeater, N. et al, Chem. Commun., 2012, 48, 9610–9612.)

Стадія 2: Синтез 1-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-2,2,2-трифлуоретан-1-олу (N-2)

N-1 (150 мг, 0,385 ммоль) розчиняли в етанолі (5 мл). NaBH_4 (79,2 мг, 1,93 ммоль) додавали до зазначеної вище суміші двома порціями на крижаній бані, з якої здійснювалось виділення газу. Прозорий жовтий розчин перемішували при 25 °С протягом 2 год. ТШХ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20:1$, УФ активний) показала завершення реакції, ТШХ (петролейний етер/ $\text{EtOAc} = 2:1$, УФ активний) показала утворення двох основних плям. Суміш фільтрували, щоб видалити розчинник. Залишок екстрагували EtOAc (10 мл x 2) та водою (10 мл). Органічний шар розділяли, сушили та випаровували, отримуючи сирий продукт N-2 (120 мг, 83,4 %).

Стадія 3: Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-((2,2,2-трифлуор-1-гідроксіетил)тетрагідрофуран-3,4-діолу (N-3)

До суспензії N-2 (120 мг, 0,321 ммоль) в H_2O (10 мл) додавали ТФО (5 мл) при 0 °С. Отриманий в результаті світло-жовтий розчин перемішували при 25 °С протягом 1 год. РХ-МС показала, що більшість вихідної речовини прореагувала, та утворився основний пік. Суміш додавали до 10% водн. K_2CO_3 (5 мл) при 0 °С (рН реакційної суміші ставала 7-9). Суміш екстрагували EtOAc (20 мл x 3). Екстракт промивали концентрованим сольовим розчином (20 мл), сушили над Na_2SO_4 та концентрували в вакуумі, отримуючи сирий продукт (120 мг), який

чистили, застосовуючи Biotage, елюювали ДХМ/MeOH від 0% до 10%, отримуючи N-3 (60 мг, 56%).

Стадія 4: Розділення діастереомерів, застосовуючи SFC

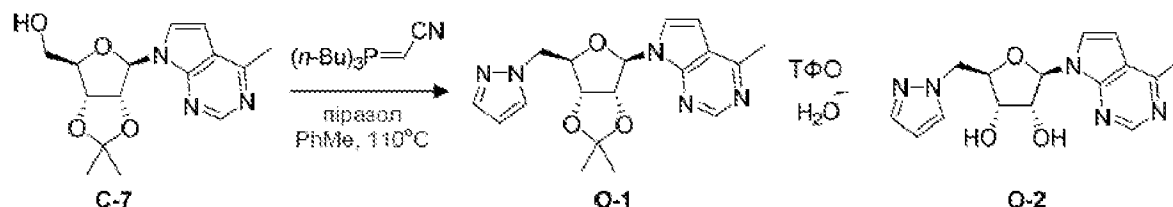
N-3 розділяли, застосовуючи SFC. Дві з потрібної частини випаровували та ліофілізували окремо, отримуючи N-4 (6,9 мг, 12,8 %) у вигляді білої твердої речовини, та N-5 (8,9 мг, 16,6 %) у вигляді білої твердої речовини. SFC умови: Колонка, AD (250*30мм 5мкм); Рухома фаза: 20% EtOH+NH₃H₂O 60 мл/хв. 220нм вода.

(2R,3R,4S,5S)-2-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-((S)-2,2,2-трифлуор-1-гідроксіетил)тетрагідрофуран-3,4-діол (N-4): PX-МС [M+1] 334; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 8,66 (с, 1H), 7,76-7,75 (д, 1H), 6,91 (ш, 1H), 6,80-6,79 (д, 1H), 6,24-6,22 (д, 1H), 5,43-5,37 (м, 2H), 4,59-4,57 (м, 1H), 4,26-4,24 (м, 2H), 4,03-4,03 (д, 1H), 2,66 (с, 3H)

(2R,3R,4S,5S)-2-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-((R)-2,2,2-трифлуор-1-гідроксіетил)тетрагідрофуран-3,4-діол (N-5): PX-МС [M+1] 334; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 8,65 (с, 1H), 7,80-7,79 (д, 1H), 7,02-7,00 (д, 1H), 6,77-6,76 (д, 1H), 6,21-6,20 (д, 1H), 5,50-5,36 (м, 2H), 4,41-4,17 (м, 4H), 2,66 (с, 3H)

Приклад 58 (Схема О) (2R,3S,4R,5R)-2-((1Н-піразол-1-іл)метил)-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол (О-2)

Схема О



Стадія 1: Синтез 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((1Н-піразол-1-іл)метил)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідину (О-1)

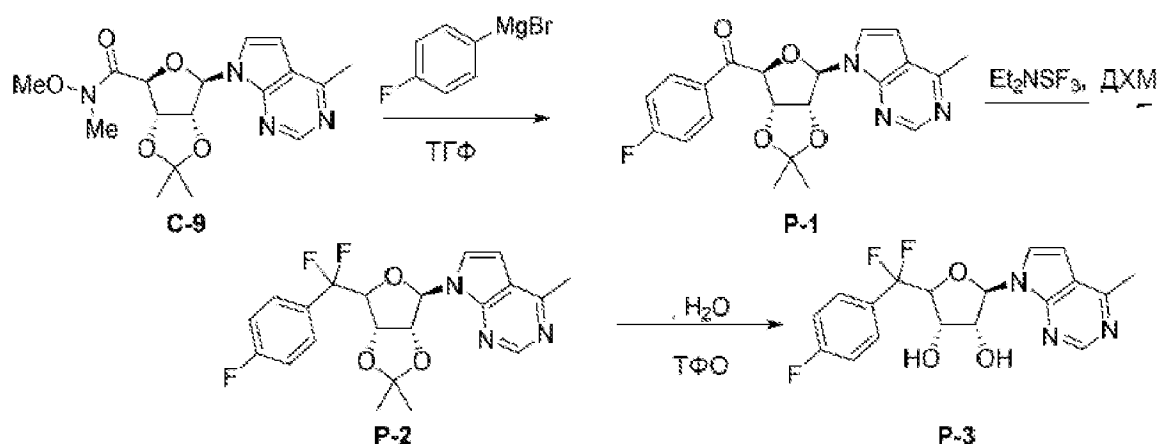
До висушеної в печі мікрохвильової ємності, охолодженої в струмені аргону та оснащеної магнітною мішалкою, додавали піразол (49,1 мг, 0,721 ммоль). Ємність герметизували тефлоновою кришкою, та додавали C-7 (200 мг, 0,655 ммоль) як розчин в толуолі (7 мл, 0,09М) з наступним додаванням ціанометилентрибутилфосфорану (174 мг, 0,721 ммоль). Ємність розташовували в блоці нагрівання та перемішували при 90 °C протягом 16 год. Ємність видаляли з блоку нагрівання та давали охолонути до к.т. Розчин переносили в круглодонну колбу та концентрували в вакуумі. Темно-коричневий залишок чистили, застосовуючи флеш колоночну хроматографію (10 г SiO₂, Biotage, 100% Гепт. до 100% EtOAc), отримуючи сполуку О-1 (116 мг, 50%) у вигляді темно-коричневої смоли. ТШХ (100% EtOAc): R_f = 0,35; PX-МС [M+H] 356; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 8,84 (с, 1H), 7,58 (д, J=1,59 Гц, 1H), 7,21-7,26 (м, 1H), 7,02 (д, J=3,67 Гц, 1H), 6,67 (ш с, 1H), 6,31 (ш с, 1H), 6,25 (ш с, 1H), 5,21 (дд, J=3,67, 6,36 Гц, 1H), 5,06 (ш с, 1H), 4,59 (дд, J=4,50, 8,70 Гц, 1H), 4,48 (д, J=4,65 Гц, 2H), 2,89 (ш с, 3H), 1,63 (с, 3H), 1,38 (с, 3H).

Стадія 2: Синтез (2R,3S,4R,5R)-2-((1Н-піразол-1-іл)метил)-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діолу (О-2)

В круглодонну колбу, оснащену магнітною мішалкою, та що містить О-1 (116 мг, 0,326 ммоль), додавали воду (1 мл) та трифлуороцтову кислоту (5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували в вакуумі. Коричневий залишок завантажували в метанол (5 мл) та знову концентрували в вакуумі. Даний процес повторювали додаткових 3 рази. Залишок чистили, застосовуючи надкритичну рідинну хроматографію (ZymorSpher 4-піридин 150x21,2 мм колонка з 15-23% MeOH @ 3%/ хв., 100 бар, 58 мл/хв.), отримуючи сполуку О-2 (62,2 мг, 60%) у вигляді білої твердої речовини. PX-МС [M+H] 316; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.ч. 8,63 (с, 1H), 7,54 (д, J=2,20 Гц, 1H), 7,52 (д, J=1,71 Гц, 1H), 7,27 (д, J=3,79 Гц, 1H), 6,72 (д, J=3,79 Гц, 1H), 6,26 (т, J=2,08 Гц, 1H), 6,23 (д, J=4,65 Гц, 1H), 4,82 (ш с, 2H), 4,47-4,59 (м, 2H), 4,27-4,38 (м, 3H), 2,71 (с, 3H).

Приклад 59 (Схема Р) (3S,4R,5R)-2-(дифлуор(4-флуорфеніл)метил)-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол (Р-3)

Схема Р



Стадія 1: Синтез ((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)(4-флуорфеніл)метанону (P-1)

До розчину сполуки C-9 (800 мг, 2,21 ммоль) в сухому ТГФ (30 мл) додавали (4-флуорфеніл)магнію бромід (24,3 мл, 24,3 ммоль) при 0 °С. Отриману в результаті жовту суспензію перемішували при 0 °С протягом 0,5 год. ТШХ (петролейний етер/ЕтОАс = 1:2) показала, що реакція завершилась та утворювалась гарна пляма. Суміш додавали по краплях до водн. NH_4Cl (100 мл). Суміш екстрагували ЕтОАс (50 мл x 2). Екстракт промивали концентрованим сольовим розчином (50 мл), сушили над Na_2SO_4 та концентрували в вакуумі, отримуючи сирий продукт (1,2 г). Сирий продукт чистили, застосовуючи силікагелеву хроматографію (40 г колонка), елюювали ЕтОАс в петролейному етері 0-100%, отримуючи сполуку P-1 (820 мг, 93,5 %) у вигляді світло-жовтої олії, яка затвердівала при стоянні. РХ-МС $[\text{M}+1]$ 398

Стадія 2: Синтез 7-((3aR,4R,6aS)-6-(дифлуор(4-флуорфеніл)метил)-2,2-диметилтетрагідрофуран[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідину (P-2)

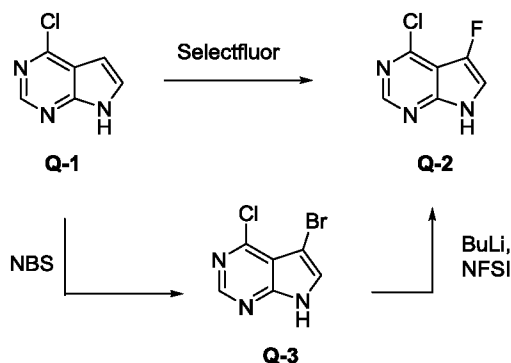
В тефлонову ємність, оснащену магнітною мішалкою, додавали P-1 (143 мг, 0,360 ммоль) та ДХМ з наступним додаванням по краплях діетиламіносультрифлуориду (150 мкл, 1,14 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 год. Реакційну суміш гасили водою, переносили в ділільну лійку з ДХМ, та розбавляли більше водою. Фази розділяли, та водну фазу екстрагували 3 порціями ДХМ. Об'єднані органічні екстракти концентрували в вакуумі, та залишок чистили, застосовуючи флеш колоночну хроматографію (12 г SiO_2 , Isco, 100% Гепт. до 100% ЕтОАс, 9 мл фракції), отримуючи сполуку P-2 (24,9 мг, 16%) у вигляді темно-коричневої смоли. РХ-МС $[\text{M}+\text{H}]$ 420; ^1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ м.ч. 8,75 (ш с, 1H), 7,41 (дд, $J=5,26, 8,44$ Гц, 2H), 7,25 (д, $J=3,67$ Гц, 1H), 6,96-7,06 (м, 2H), 6,65 (д, $J=3,67$ Гц, 1H), 6,53 (д, $J=2,81$ Гц, 1H), 5,21 (ддд, $J=3,30, 6,36, 18,10$ Гц, 2H), 4,57 (ддд, $J=3,18, 5,62, 17,61$ Гц, 1H), 2,76 (с, 3H), 1,66 (с, 3H), 1,40 (с, 3H).

Стадія 3: Синтез (3S,4R,5R)-2-(дифлуор(4-флуорфеніл)метил)-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діолу (P-3)

До сцинтиляційної ємності, оснащеної магнітною мішалкою, та що містить P-2 (47,2 мг, 0,113 ммоль), додавали воду (2 мл) та трифлуороцтову кислоту (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували в вакуумі. Залишок завантажували в метанол (5 мл) та знову концентрували в вакуумі. Даний процес повторювали додаткових 3 рази. Залишок чистили, застосовуючи надкритичну рідинну хроматографію (Nacalai Cosmosil 3-Гідроксифеніл з'єднана 20x150мм колонкою з 10-18% MeOH @ 3%/хв., 100 бар, 58 мл/хв.), отримуючи сполуку P-3 (21,2 мг, 50%) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС $[\text{M}+\text{H}]$ 380; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 2,65 (с, 3 H) 4,36 (ш с, 1 H) 4,39 - 4,53 (м, 2 H) 5,59 (д, $J=6,48$ Гц, 1 H) 5,64 (д, $J=5,01$ Гц, 1 H) 6,28 (д, $J=6,72$ Гц, 1 H) 6,80 (д, $J=3,55$ Гц, 1 H) 7,27 (т, $J=8,62$ Гц, 2 H) 7,49 (д, $J=3,55$ Гц, 1 H) 7,57 (дд, $J=7,95, 5,62$ Гц, 2 H) 8,64 (с, 1 H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. -110,54 (ш с, 1 F) -106,97 (д, $J=258,64$ Гц, 1 F) -100,57 (д, $J=254,06$ Гц, 1 F).

Приклад 60 (Схема R) (2R,3R,4S,5R)-2-(4-аміно-5-флуор-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-((R)-(3,4-дифлуорфеніл)(гідрокси)метил)тетрагідрофуран-3,4-діол (R-8)

Схема Q



Синтез 4-хлор-5-флуор-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідину (Q-2)

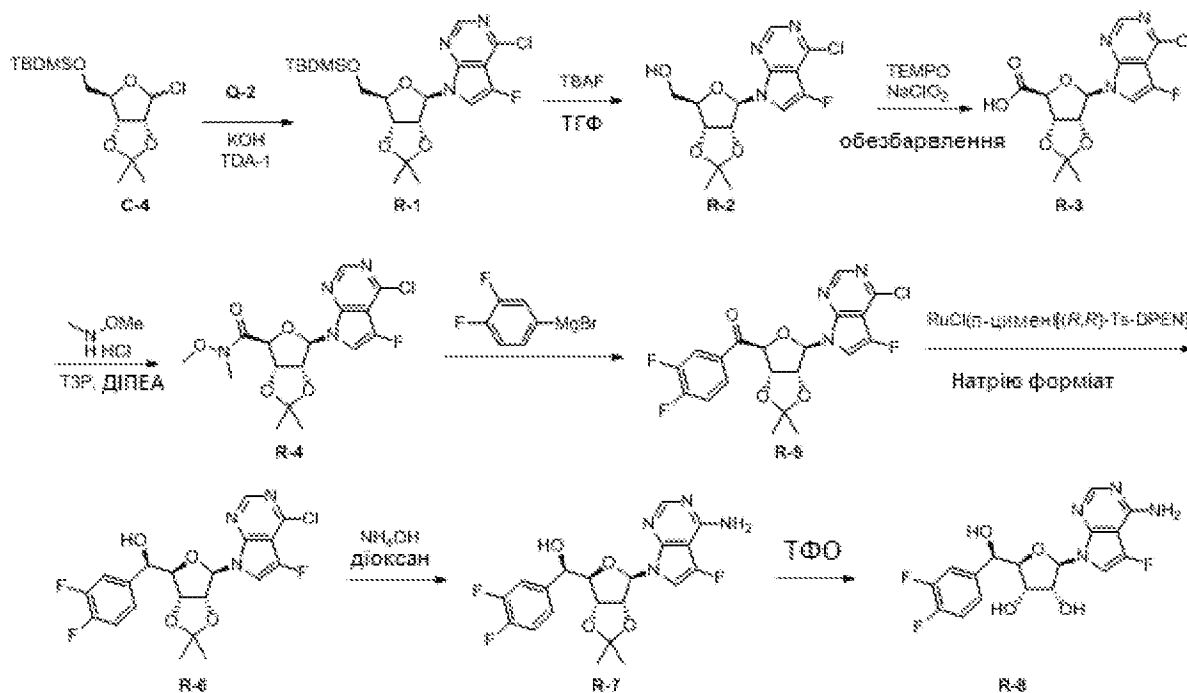
Розчин 4-хлор-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідину Q-1 (10 г, 65,1 ммоль) та Selectfluor (27,7 г, 78,1 ммоль) в CH₃CN (500 мл) та AcOH (100 мл) перемішували при 70 °С протягом 16 год. (Реакцію робили чотири рази, 10 г Q-1 в кожній ємності). Реакційний розчин перетворювався з безбарвного до чорного. ТШХ (CH₂Cl₂/CH₃OH = 20:1) показала, що 20% вихідної речовини залишалось, та потім реакційний розчин концентрували, отримуючи сиру речовину твердої речовини. Тверду речовину розчиняли в EtOAc (1 л), промивали H₂O (300 мл x 2). Органічний шар концентрували, отримуючи Q-2 (7 г) у вигляді коричневої твердої речовини. Об'єднані чотири серії чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ (0,225% мурашиної кислоти/ацетонітрил), отримуючи Q-2 (11,6 г, 26 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС [M+1] 172; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.ч. 12,47 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,72 (д, 1H)

Альтернативна процедура до Q-2

Стадія 1: До розчину 4-хлор-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідину Q-1 (870 мг, 5,67 ммоль) в ДМФ (14,2 мл, 0,4М) додавали NBS (1,1г, 6,23 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі протягом 16 год. РХ-МС показала, що вихідна речовина прореагувала, та утворився продукт. Реакційну суміш гасили нас. водн. NaHCO₃, потім екстрагували EtOAc. EtOAc промивали концентрованим сольовим розчином, сушили Na₂SO₄, фільтрували та концентрували, отримуючи темно-коричневу тверду речовину. Тверду речовину суспендували в CH₂Cl₂, потім завантажували в 12 г ISCO твердий завантажений картридж, та чистили 0-50% EtOAc/Гептан, отримуючи 204 мг у вигляді світло-рудой твердої речовини. Нерозчинна світло-коричнева тверда речовина також представляла собою продукт, та сушили, отримуючи 839 мг у вигляді світло-коричневої твердої речовини. Об'єднана речовина давала 5-бром-4-хлор-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин (Q-3) (1,043 г, 79%). РХ-МС [M+1] 232/234; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.ч. 12,96 (ш с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,94 (с, 1H)

Стадія 2: До розчину 5-бром-4-хлор-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідину (Q-3) (465 мг, 2 ммоль) в ТГФ (10 мл, 0,2М), охолодженого на бані суха крига – ацетон, додавали BuLi (2,62 мл, 4,20 ммоль, 1,6М) по краплях. Суміші давали перемішуватись при -78 °С протягом 20 хвилин. Реакційну суміш ставала в'язкою суспензією. Розчин Accufluor (NFSI) (757 мг, 2,4 ммоль) в ТГФ (2 мл, 0,2М) додавали по краплях. Після повного додавання, реакційна суміш ставала гомогенною. Реакційній суміші давали повільно нагрітись до кімнатної температури протягом ночі 16 год. РХ-МС показує ~1:1 суміш продуктів з вихідної речовини. Реакційну суміш гасили нас. водн. NH₄Cl, потім розбавляли водою та EtOAc. EtOAc промивали концентрованим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували до олії. Речовину чистили, застосовуючи колоночну хроматографію на ISCO колонці, елюючи 0-100% EtOAc/Гептан, отримуючи 75% чистоту Q-2. РХ-МС [M+1] 172/174; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.ч. 8,62 (с, 1H), 7,71 (д, J=2,2Гц, 1H)

Схема R



Стадія 1: Синтез 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-4-хлор-5-флуор-7H-піроло[2,3-d]піримідин (R-1)

До перемішуваної суспензії Q-2 (7,6 г, 44,3 ммоль), по краплях додавали порошкоподібний КОН (5,59 г, 99,7 ммоль) та три[2-(2-метоксіетокси)етил]амін (TDA-1) (7,16 г, 22,1 ммоль) в толуолі (125 мл) C-4 (~31 г, 96 ммоль, в толуолі (120 мл)). Після додавання, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 10:1, Rf ~ 0,25) виявила нову пляму. Суміш гасили насиченим розчином NH₄Cl (100 мл) та екстрагували CH₂Cl₂ (200 мл x 2). Об'єднані органічні шари промивали концентрованим сольовим розчином (100 мл x 2), сушили над Na₂SO₄ та концентрували, отримуючи залишок, який чистили, застосовуючи SiO₂ колоночну хроматографію (петролейний етер/EtOAc = 100:1 до 20:1), отримуючи R-1 (10 г, 49,3%) у вигляді безбарвної олії як ~80% чистоти (20% гідролізованої A-3).

Стадія 2: Синтез ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлор-5-флуор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метанолу (R-2)

До перемішуваного розчину R-1 (20 г, 43,668 ммоль, ~80% чистоти) в ТГФ (100 мл) додавали TBAF (20 мл, 20 ммоль, 1M в ТГФ) при 0 °C. Після додавання, реакційну суміш суміш перемішували при тій самій температурі протягом 1 год. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 5:1, Rf ~ 0,1) показала, що реакція завершилась. Суміш гасили H₂O (20 мл) та екстрагували EtOAc (50 мл x 2). Об'єднані органічні шари промивали концентрованим сольовим розчином (30 мл x 2), сушили над Na₂SO₄ та концентрували, отримуючи залишок, який чистили, застосовуючи SiO₂ колоночну хроматографію (петролейний етер/EtOAc = 10:1 до 5:1), отримуючи R-2 (9 г, 60%) у вигляді білої твердої речовини. PX-МС [M+1] 344; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,63 (с, 1H), 7,17 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 5,86 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 5,16 (т, J=5,2 Гц, 1H), 5,08-5,06 (м, 1H), 4,56 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 4,45 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 3,94 (д, J = 12 Гц, 1H), 3,81 (т, J = 10,4 Гц, 1H), 1,63 (с, 3H), 1,37 (с, 3H)

Стадія 3: Синтез (3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-5-флуор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбонової кислоти (R-3)

До розчину R-2 (5 г, 14,5 ммоль) в MeCN (15 мл) додавали H₂O (15 мл), TEMPO (1,78 г, 11,4 ммоль) та PhI(OAc)₂ (10,5 г, 27,6 ммоль) порціями при кімнатній температурі (25 °C) без охолодження. Реакція екзотермічна. Суміш перемішували при кімнатній температурі (25 °C) протягом 20 год. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1) показала, що більшість вихідної речовини прореагувала. Суміш розбавляли водою (200 мл), та рідину зливали. Залишок промивали водою (20 мл x 3). Залишок розтирали з TBME (20 мл) протягом 10 хв., потім додавали петролейний етер (200 мл). Тверду речовину збирали фільтрацією та сушили в вакуумі, отримуючи R-3 (2,6 г, 50 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. PX-МС [M+1] 358; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 8,67 (с, 1H), 7,94 (д, 1H), 6,40 (с, 1H), 5,51-5,48 (м, 2H), 4,71 (д, 1H), 1,52 (с, 3H), 1,36 (с, 3H)

Стадія 4: Синтез (3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-5-флуор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-N-метокси-N,2,2-триметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбоксаміду (R-4)

До суспензії R-3 (2,6 г, 7,268 ммоль) та N,O-диметоксигідроксиламіну HCl (1,06 г, 10,9 ммоль) в ТГФ (50 мл) додавали ДІПЕА (2,82 г, 21,8 ммоль) та 50 % ТЗР (6,94, 6,36 мл, 10,9 ммоль) при кімнатній температурі (15 °C). Отриманий в результаті безбарвний розчин перемішували при кімнатній температурі (15 °C) протягом 20 год. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1) показала, що більшість вихідної речовини прореагувала, та утворювалась гарна пляма. Суміш розбавляли EtOAc (100 мл) та промивали водн. NH₄Cl (100 мл), водн. NaHCO₃ (50 мл), концентрованим сольовим розчином (50 мл x 2), сушили над Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі, отримуючи R-4 (2,6 г, 89,3 %) у вигляді жовтої смоли. РХ-МС [M+1] 401; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,62 (с, 1H), 7,59 (ш, 1H), 6,70 (с, 1H), 5,30-5,12 (м, 3H), 3,72 (с, 3H), 3,21 (с, 3H), 1,67 (с, 3H), 1,39 (с, 3H)

Стадія 5: Синтез ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-5-флуор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)(3,4-дифлуорфеніл)метанону (R-5)

До охолодженого (крижана баня) розчину R-4 (214 мг, 0,534 ммоль) в ТГФ (3,0 мл, 0,178M) додавали 3,4-дифлуорфенілмагнію бромід (2,14 мл, 1,07 ммоль, 0,50 M). Реакційну суміш перемішували на крижаній бані протягом 30 хв. РХ-МС показала, що реакція завершилась. Додавали NH₄Cl (нас.), реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури, потім екстрагували EtOAc (2 x). Об'єднані екстракти промивали концентрованим сольовим розчином, потім сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували. Сирий залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію, застосовуючи ISCO та 12 г Si колонка з 0-50% EtOAc/Гептанами, отримуючи R-5 (206 мг, 85%). РХ-МС [M+1] 454; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,49 (с, 1H), 7,69 (ддд, J=2,08, 7,83, 10,39 Гц, 1H), 7,60-7,66 (м, 1H), 7,15-7,24 (м, 1H), 7,12 (д, J=2,57 Гц, 1H), 6,38 (с, 1H), 5,61 (дд, J=2,26, 6,05 Гц, 1H), 5,38-5,43 (м, 2H), 1,70 (с, 3H), 1,45 (с, 3H)

Стадія 6: Синтез (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлор-5-флуор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)(3,4-дифлуорфеніл)метанолу (R-6)

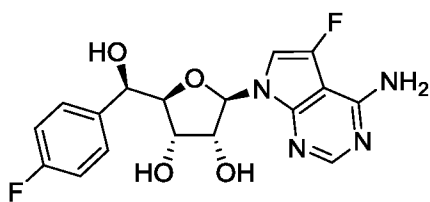
До суспензії сирого R-5 (3,7 г, ~6,8 ммоль) в EtOAc/H₂O (30мл/120 мл) додавали RuCl(п-цимол)[(R,R)-Ts-DPEN] (65 мг, 0,102 ммоль) та натрію формиат (18,4 г, 271 ммоль) при кімнатній температурі (15 °C). Отриману в результаті жовту суміш перемішували при кімнатній температурі (15 °C) протягом вихідних. РХ-МС показала, що залишалось приблизно 24 % вихідної речовини, та 47 % бажаної сполуки було виявлено. Додавали додатковий RuCl(п-цимол)[(R,R)-Ts-DPEN] (130 мг, 0,204 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі (15 °C) протягом 4 год. РХ-МС показала, що більшість вихідної речовини прореагувала, та основний пік представляв собою бажану сполуку, та ніяких ізомерів не спостерігалось. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 3:1) показала утворення двох основних плям. Суміш екстрагували EtOAc (30 млx2). Екстракт промивали концентрованим сольовим розчином (50 мл), сушили над Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі, отримуючи сиру речовину R-6 (5 г). Сирий матеріал чистили, застосовуючи силікагелеву хроматографію, елюювали EtOAc в петролейному етері від 0 до 50 %, отримуючи R-6 (1,9 г, 62 %) у вигляді білої твердої речовини та небажаний діастереомер (640 мг, 21 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС [M+1] 456

Стадія 7: Синтез (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-аміно-5-флуор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)(3,4-дифлуорфеніл)метанолу (R-7)

Розчин R-6 (950 мг, 2,08 ммоль) в діоксані/NH₃.H₂O (5 мл/ 5 мл) нагрівали, застосовуючи мікрохвильове випромінення при 120 °C або 20 хв. РХ-МС показала, що більшість вихідної речовини прореагувала, та продукт був чистий. Суміш концентрували в вакуумі, отримуючи сиру речовину R-7 (1200 мг, >100 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини, яку застосовували безпосередньо на наступній стадії.

Стадія 8: Синтез (2R,3R,4S,5R)-2-(4-аміно-5-флуор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-((R)-(3,4-дифлуорфеніл)(гідрокси)метил)тетрагідрофуран-3,4-діолу (R-8)

До суспензії сирого R-7 (2,4 г, ~4,1 ммоль) в H₂O (20 мл) додавали ТФО (20 мл) при 0 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі (15 °C) протягом 1 год. РХ-МС показала, що більшість вихідної речовини прореагувала, та бажаний продукт був чистий. Суміш виливали в 20 % водн. K₂CO₃ (100 мл) та екстрагували EtOAc (50 мл x 2). Екстракт промивали концентрованим сольовим розчином (50 мл x 2), сушили над Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі, потім сушили в вакуумі протягом ночі, отримуючи R-8 (1500 мг, 93%) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС [M+H] 397; ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 8,06 (с, 1H), 7,47 - 7,30 (м, 3H), 7,26 - 7,20 (м, 1H), 7,02 (ш с, 2H), 6,25 (д, J=4,3 Гц, 1H), 6,02 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,23 (д, J=6,8 Гц, 1H), 5,04 (д, J=4,2 Гц, 1H), 4,80 - 4,72 (м, 1H), 4,49 - 4,41 (м, J=5,1 Гц, 1H), 4,07 - 4,01 (м, 1H), 3,96 (д, J=4,9 Гц, 1H)

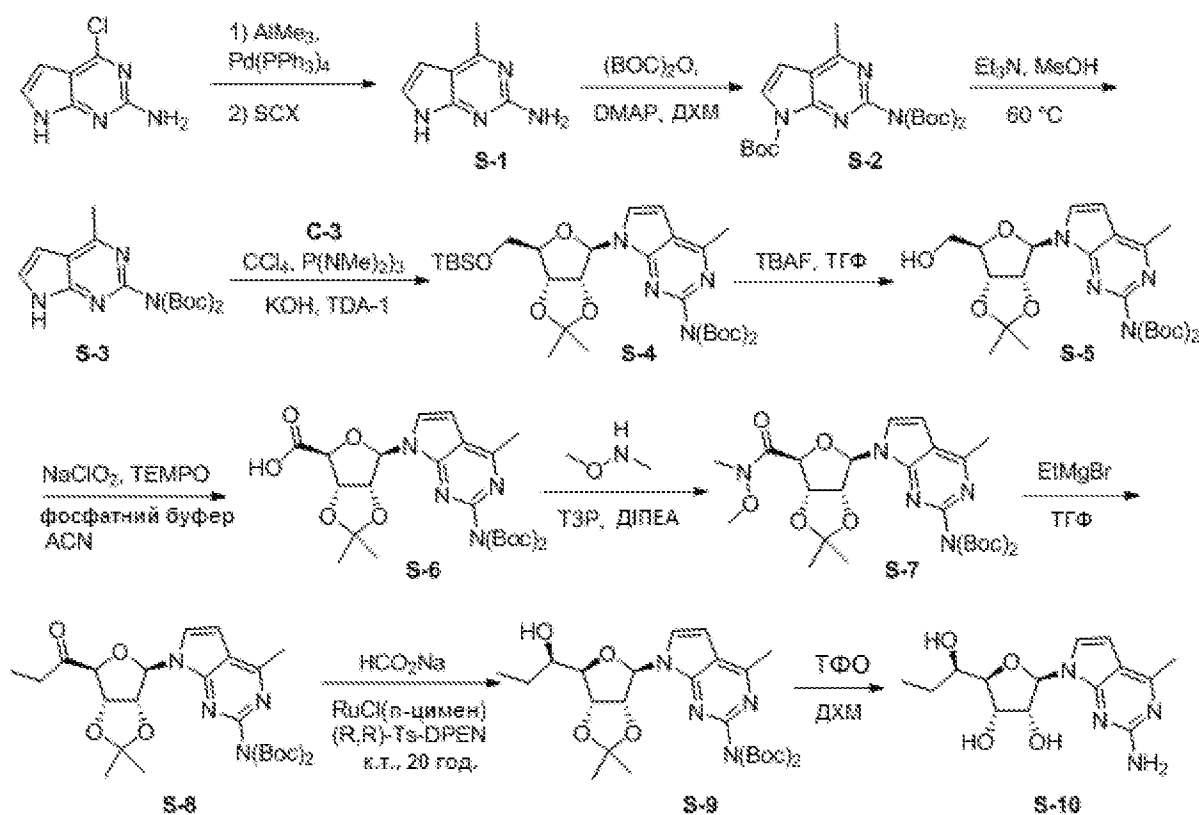


Приклад 61 (2R,3R,4S,5R)-2-(4-аміно-5-флуор-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-7-іл)-5-((R)-(4-флуорфеніл)(гідрокси)метил)тетрагідрофуран-3,4-діол

Названу сполуку (Приклад 61) отримували аналогічно до Прикладу 60 (Схема R), де 4-флуорфенілмагнію хлорид застосовували замість 3,4-дифлуорфенілмагнію броміду. РХ-МС [М + Н] 378,8; ¹Н ЯМР (700МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 8,05 (с, 1Н), 7,41 (дд, J=5,7, 8,3 Гц, 2Н), 7,29 (д, J=1,2 Гц, 1Н), 7,12 (т, J=8,9 Гц, 2Н), 7,00 (ш с, 2Н), 5,99 (д, J=7,7 Гц, 1Н), 4,75 (ш с, 1Н), 4,45 (ш с, 1Н), 4,04 (д, J=3,9 Гц, 1Н), 3,99 - 3,91 (м, 1Н).

Приклад 62 (Схема S) (2R,3R,4S,5R)-2-(2-аміно-4-метил-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-7-іл)-5-((R)-1-гідроксипропіл)тетрагідрофуран-3,4-діол (S-10)

Схема S



15 Стадія 1: Синтез 4-метил-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-2-аміну (S-1)

До розчину 4-хлор-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-2-аміну (2200 мг, 11,74 ммоль) в ТГФ (45 мл) додавали Pd(PPh₃)₄ (679 мг, 0,59 ммоль) з наступним додаванням по краплях AlMe₃ (1750 мг, 23,5 ммоль, 11,7 мл, 2М в Гексан). Реакційну суміш нагрівали в герметичній пробірці до 75 °С протягом 16 год. РХ-МС аналіз показав, що приблизно 40% вихідної речовини залишалося. Додавали додатковий Pd(PPh₃)₄ (679 мг.), та нагрівання продовжували при 75 °С протягом 18 год. Сиру реакційну суміш охолоджували в крижаній бані, потім гасили обережно сегнетовою сіллю (KNa тартрат, нас., 10 мл). Додавали воду (75 мл), та суміш екстрагували EtOAc (3 x 50 мл). Об'єднані екстракти промивали концентрованим сольовим розчином (75 мл), потім сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували. Сирий залишок завантажували в MeOH та виливали в 2 x 10 г SCX колонки. Неосновні домішки елюювали MeOH (100 мл/ each) з наступним виділенням бажаного продукту 7N NH₃/MeOH (50 мл/кожен). Основні промивні концентрували та сушили у високому вакуумі, отримуючи 1740 мг (100%) сполуки S-1 у вигляді твердої речовини. РХ-МС [М + Н] 149,1; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 10,99 (ш с, 1Н), 6,92 (дд, J=2,38, 3,24 Гц, 1Н), 6,30 (дд, J=1,71, 3,42 Гц, 1Н), 5,90 (с, 2Н), 2,41 (с, 3Н).

Стадія 2: Синтез трет-бутил 2-[біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбоксилату (S-2)

До розчину 4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2-аміну (S-1) (1320 мг, 8,91 ммоль) в ACN/ДХМ (25 мл:25 мл) додавали ди-трет-бутил дикарбонат (6,81 г, 31,2 ммоль) та 4-диметиламінопіридин (218 мг, 1,78 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год., потім концентрували, потім чистили, застосовуючи колоночну хроматографію, застосовуючи ISCO та 40 г Si колонку з 0-60% EtOAc/Гептан, отримуючи 1791 мг (44,8%) S-2 у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС [M + H] 448,9; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ м.ч. 7,83 (д, J=4,16 Гц, 1H), 6,85 (д, J=4,03 Гц, 1H), 2,74 (с, 3H), 1,68 (с, 9H), 1,41 (с, 18H).

Стадія 3: Синтез ди-трет-бутил (4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)-імідодикарбонату (S-3)

До розчину трет-бутил 2-[біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбоксилату (S-2) (1791 мг, 3,993 ммоль) в MeOH (7,0 мл) додавали триетиламін (4360 мг, 43,0 ммоль, 6,00 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали до 60 °C протягом 18 год., потім концентрували та чистили, застосовуючи колоночну хроматографію, застосовуючи ISCO та 40 г Si колонку з 0-90% EtOAc/Гептан, отримуючи 1761 мг (78%) S-3 у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС [M + H] 348,9; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 12,10 (ш с, 1H), 7,52 (д, J=3,42 Гц, 1H), 6,67 (д, J=3,55 Гц, 1H), 2,64 (с, 3H), 1,39 (с, 18H).

Стадія 4: Синтез ди-трет-бутил (7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-2,2-диметилтетрагідрофурос[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)-імідодикарбонату (S-4)

До розчину (3aR,6R,6aR)-6-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-2,2-диметилтетрагідрофурос[3,4-d][1,3]діоксол-4-олу (C-3) (1170 мг, 3,83 ммоль) в толуолі (15 мл) додавали карбону тетрахлорид (883 мг, 5,74 ммоль, 0,555 мл). Реакційну суміш охолоджували на бані суха крига/MeCN (~ -50 °C), потім по краплям додавали три-(диметиламіно)фосфін (955 мг, 4,98 ммоль, 1,06 мл). Внутрішня температура піднімалася до -35 °C під час додавання, та прозорий розчин змінював колір на світло-жовтий. Реакційну суміш виймали з холодної бані, та температуру витримували між -15 °C та 0 °C протягом 1 год. Реакційну суміш гасили крижано-холодним концентрованим сольовим розчином (3 мл), та шари розділяли. Органічну фазу сушили (MgSO₄) та фільтрували, потім додавали до попередньо перемішуваної суміші сполуки S-3 (1000 мг, 2,870 ммоль) в толуолі (10 мл), KOH (322 мг, 5,74 ммоль) та три-(3,6-діоксагептил)-аміну (521 мг, 1,53 ммоль, 0,516 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 40 год., потім гасили NH₄Cl (нас., 25 мл) та екстрагували ДХМ (2 x 30 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували. Сирий залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію, застосовуючи ISCO та 24 г Si колонку з 0-100% EtOAc/геп., отримуючи 751 мг (41,2%) S-4 у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХ-МС [M + H] 634,8; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 7,75 (д, J=3,67 Гц, 1H), 6,81 (д, J=3,67 Гц, 1H), 6,24 (д, J=2,81 Гц, 1H), 5,21 (дд, J=2,75, 6,30 Гц, 1H), 4,91 (дд, J=3,18, 6,24 Гц, 1H), 4,09-4,26 (м, 1H), 3,61-3,81 (м, 2H), 2,65 (с, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,40 (с, 18H), 1,31 (с, 3H), 0,83 (с, 9H), -0,02 (д, J=1,47 Гц, 6H).

Стадія 5: Синтез ди-трет-бутил (7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(гідроксиметил)-2,2-диметилтетрагідрофурос[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)-імідодикарбонату (S-5)

До розчину S-4 (751 мг, 1,18 ммоль) в ТГФ (6 мл) додавали тетра-н-бутиламонію флуорид (464 мг, 1,77 ммоль, 1,8 мл, 1,0 М в ТГФ). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год., потім концентрували та чистили, застосовуючи колоночну хроматографію, застосовуючи ISCO та 24 г Si колонку з 0-90% EtOAc/Гептан, отримуючи 596 мг (96,8%) сполуки S-5 у вигляді смолистої твердої речовини. РХ-МС [M + H] 520,8; ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 7,83 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,82 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,24 (д, J=3,4 Гц, 1H), 5,17 (дд, J=3,4, 6,4 Гц, 1H), 5,05 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,92 (дд, J=2,9, 6,3 Гц, 1H), 4,21 - 4,11 (м, 1H), 3,54 (т, J=5,1 Гц, 2H), 2,66 (с, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,39 (с, 18H), 1,31 (с, 3H).

Стадія 6: Синтез (3aS,4S,6R,6aR)-6-(2-[біс(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурос[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбонової кислоти (S-6)

Суміш ди-трет-бутил (7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(гідроксиметил)-2,2-диметилтетрагідрофурос[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)-імідодикарбонату (S-5) (363 мг, 0,863 ммоль), ТЕМПО (11,0 мг, 0,0697 ммоль), ACN (3,5 мл) та 0,67 М фосфатного буферу (3000 мг, 16,2 ммоль, 3 мл) нагрівали до 35 °C. Водний натрію хлорит (158 мг, 1,39 ммоль, 1,39 М), та розбавлений відбілювач (0,6 мл, розчин отримували з 1 мл комерційного відбілювача,

розбавленого 19 мл води) додавали одночасно. Реакційну суміш перемішували протягом 18 год. при 35 °С, потім охолоджували до к.т. рН регулювали до 8-9 1М NaOH та екстрагували MTBE (10 мл). Органічну фазу не брали до уваги, та водну фазу регулювали до рН 4 1N HCl, потім екстрагували MTBE (2 x 10 мл) Об'єднані органічні екстракти промивали концентрованим

5 сольовим розчином (10 мл), потім сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували, отримуючи 237 мг (64%) сполуки S-6 у вигляді білої твердої речовини. PX-МС [M + H] 535,2; ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 7,69 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,81 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,37 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,34 (дд, J=2,6, 6,1 Гц, 1H), 5,27 (дд, J=1,7, 6,1 Гц, 1H), 4,65 (д, J=2,4 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H), 1,54 (с, 3H), 1,41 (с, 18H), 1,34 (с, 3H).

10 Стадія 7: Синтез ди-трет-бутил (7-((3aR,4R,6S,6aS)-6-(метокси(метил)карбамоїл)-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)-імідодикарбонату (S-7)

До розчину сполуки S-6 (237,0 мг, 0,443 ммоль) в ТГФ (2 мл) додавали N,О-диметилгідроксиламіну гідрохлорид (64,9 мг, 0,665 ммоль) з наступним додаванням діізопропілетиламіну (172 мг, 1,33 ммоль, 0,232 мл) та 50% пропілфосфонового ангідриду в ДМФ (339 мг, 0,532 ммоль, 0,311 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год., потім розбавляли водою (5 мл) та екстрагували EtOAc (2 x 10 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували, потім чистили, застосовуючи колоночну хроматографію, застосовуючи ISCO та 12 г Si колонку з 20-100% EtOAc/геп., отримуючи 112,0 мг (43,7%) сполуки S-7 у вигляді рудуватої смолистої твердої речовини. PX-МС [M + H] 578,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 7,57 (ш с, 1H), 6,63 (с, 1H), 6,59 (д, J=3,79 Гц, 1H), 5,29 (ш с, 1H), 5,16 (д, J=3,67 Гц, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,18 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 1,64 (с, 3H), 1,45 (с, 18H), 1,39 (с, 3H).

25 Стадія 8: Синтез ди-трет-бутил (7-((3aR,4R,6S,6aS)-2,2-диметил-6-пропіонілтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)-імідодикарбонату (S-8)

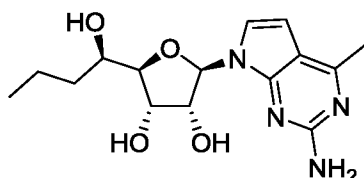
Розчин ди-трет-бутил (7-((3aR,4R,6S,6aS)-6-(метокси(метил)карбамоїл)-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)-імідодикарбонату (S-7) (113,0 мг, 0,196 ммоль) в ТГФ (1,0 мл) охолоджували в крижаній бані, потім додавали етилмагніюбромід (52,1 мг, 0,391 ммоль, 0,196 мл, 2,00 М). Реакційну суміш перемішували на крижаній бані протягом 10 хв., потім гасили нас. NH₄Cl (5 мл). Реакційну суміш нагрівали до к.т. та екстрагували EtOAc (2 x 10 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували, отримуючи 52 мг (49%) сполуки S-8 у вигляді рудуватої твердої речовини. PX-МС [M + H- Boc] 447,3.

35 Стадія 9: Синтез ди-трет-бутил (7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((R)-1-гідроксипропіл)-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)-імідодикарбонату (S-9)

40 Ди-трет-бутил (7-((3aR,4R,6S,6aS)-2,2-диметил-6-пропіонілтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)-імідодикарбонат (S-8) (52 мг, 0,095 ммоль) та (R,R)-N-(п-толуолсульфоніл)-1,2-дифенілетандіамін(хлор)(п-цимол)рутению(II) (5,0 мг, 0,0075 ммоль) об'єднували в круглодонній колбі та продували азотом. Додавали водний натрію форміат (262 мг, 3,81 ммоль, 1,52 мл, 2,5 М у воді) з наступним додаванням EtOAc (0,5 мл). Бі-фазну суміш перемішували при кімнатній температурі в азоті протягом 20 годин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (5 мл) та водою (5 мл). Шари розділяли, та органічну фазу промивали концентрованим сольовим розчином (5 мл), потім сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували, отримуючи 52 мг (100%) S-9. PX-МС [M + H- Boc] 448,9.

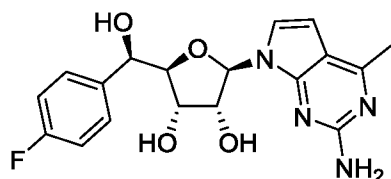
45 Стадія 10: Синтез (2R,3R,4S,5R)-2-(2-аміно-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-((R)-1-гідроксипропіл)тетрагідрофуран-3,4-діолу (S-10)

50 До розчину ди-трет-бутил (7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((R)-1-гідроксипропіл)-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)-імідодикарбонату (S-9) (52 мг, 0,095 ммоль) в дихлорметані (0,2 мл) додавали трифлуороцтову кислоту (740 мг, 6,5 ммоль, 0,5 мл) Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 год. Сиру реакційну суміш концентрували, потім чистили, застосовуючи SFC, Chiralpak AS-3 4,6 x 100 мм 3μ колонка з 10% MeOH при 120 бар та 4 мл/хв., отримуючи S-10 (12,29 мг, 42%, 99% д.н.) у вигляді білої твердої речовини. PX-МС [M + H] 308,9; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 7,20 (д, J=3,79 Гц, 1H), 6,42 (д, J=3,67 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 5,94 (д, J=7,46 Гц, 1H), 5,11 (д, J=6,36 Гц, 1H), 5,02 (д, J=5,01 Гц, 1H), 4,97 (д, J=2,81 Гц, 1H), 4,30-4,40 (м, 1H), 4,12 (ш с, 1H), 3,68 (д, J=3,67 Гц, 1H), 3,47 (дд, J=4,34, 8,25 Гц, 1H), 2,42 (с, 3H), 1,42-1,56 (м, 1H), 1,39 (с, 1H), 1,32 (тд, J=7,35, 14,27 Гц, 1H), 0,90 (т, J=7,34 Гц, 2H).



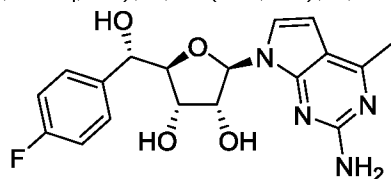
Приклад 63 (2R,3R,4S,5R)-2-(2-аміно-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-((R)-1-гідроксибутил)тетрагідрофуран-3,4-діол

Названу сполуку (Приклад 63) отримували аналогічно до Приклада 62 (Схема S), де пропілмагнію хлорид застосовували замість етилмагнію броміду. Chiralpak AD-3 4,6 x 100 мм 3μ колонка/30% MeOH/DEA @ 120 бар, 4 мл/хв.. 18,51 мг (44%) 99% д.н.; PX-МС [M + H] 322,9; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 7,20 (д, J=3,67 Гц, 1H), 6,42 (д, J=3,67 Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 5,94 (д, J=7,46 Гц, 1H), 5,12 (д, J=6,72 Гц, 1H), 5,02 (д, J=5,26 Гц, 1H), 4,97 (д, J=3,79 Гц, 1H), 4,30-4,40 (м, 1H), 4,11 (ш с, 1H), 3,66 (д, J=3,42 Гц, 1H), 3,55 (д, J=3,67 Гц, 1H), 2,42 (с, 3H), 1,20-1,54 (м, 4H), 0,86 (т, J=6,54 Гц, 3H).



Приклад 64 (Схема Т) (2R,3R,4S,5R)-2-(2-аміно-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-((R)-(4-флуорфеніл)(гідрокс)метил)тетрагідрофуран-3,4-діол (Т-4)

PX-МС [M + H] 374,9; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 7,41 (д, J=3,79 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=5,75, 8,56 Гц, 2H), 7,11 (т, J=8,86 Гц, 2H), 6,58 (д, J=3,79 Гц, 1H), 6,52 (ш с, 1H), 5,96 (д, J=6,72 Гц, 1H), 5,93 (д, J=5,99 Гц, 1H), 5,24 (д, J=4,77 Гц, 1H), 5,09 (ш с, 1H), 4,80 (ш с, 1H), 4,23-4,33 (м, J=5,26 Гц, 1H), 4,13 (ш с, 1H), 4,00 (т, J=2,57 Гц, 1H).

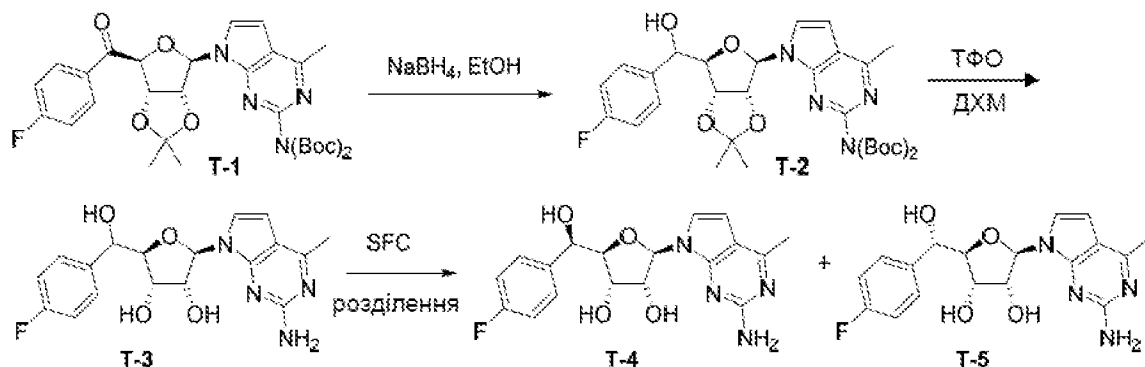


Приклад 65 (Схема Т) (2R,3R,4S,5R)-2-(2-аміно-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-((S)-(4-флуорфеніл)(гідрокс)метил)тетрагідрофуран-3,4-діол (Т-5)

PX-МС [M + H] 374,8; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 7,42 (дд, J=5,75, 8,44 Гц, 2H), 7,25 (д, J=3,67 Гц, 1H), 7,13 (т, J=8,86 Гц, 2H), 6,46 (д, J=3,67 Гц, 1H), 6,16 (ш с, 2H), 5,98 (д, J=7,95 Гц, 1H), 5,95 (д, J=4,28 Гц, 1H), 5,17 (д, J=6,72 Гц, 1H), 4,97 (д, J=3,55 Гц, 1H), 4,75 (т, J=4,59 Гц, 1H), 4,43-4,54 (м, 1H), 4,09 (ш с, 1H), 3,93 (д, J=5,14 Гц, 1H), 2,44 (с, 3H).

Сполуки Приклада 64 та 65 отримували аналогічно до Приклада 62 (Схема S), де 4-флуорфенілмагнію бромід застосовували замість етилмагнію броміду, та де NaBH₄ застосовували замість (R,R)-N-(п-толуолсульфоніл)-1,2-дифенілетандіамін(хлор)(п-цимол)рутенію(II) та натрію формиату.

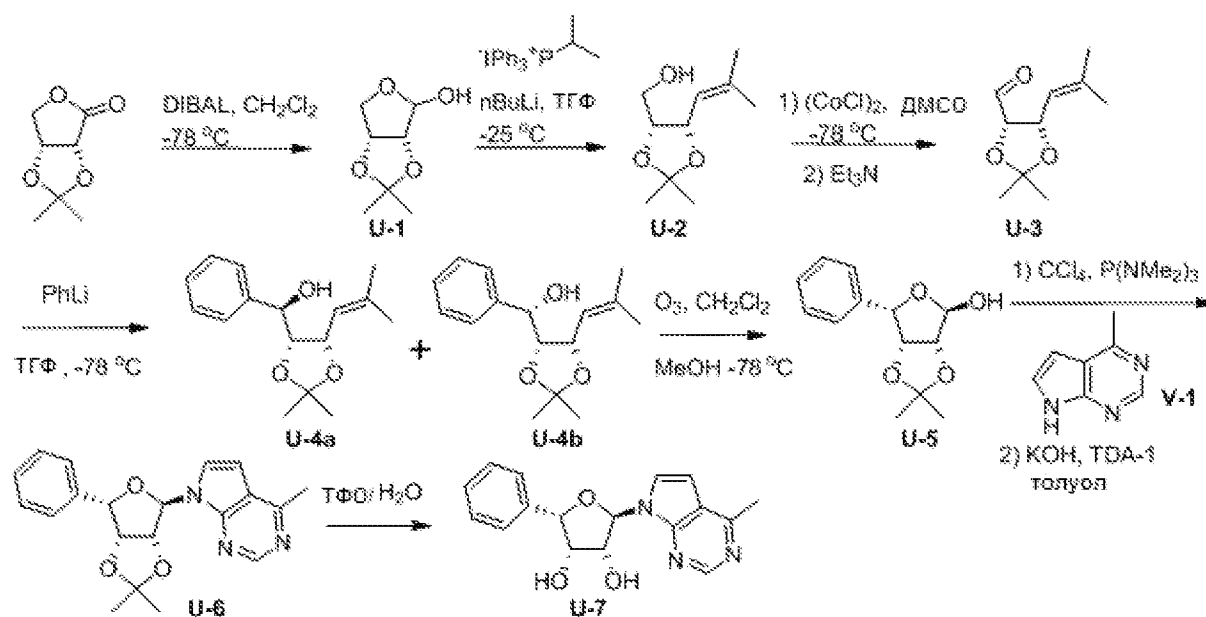
Схема Т



До розчину ди-трет-бутил (7-((3aR,4R,6S,6aS)-6-(4-флуорбензоїл)-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)-імідодикарбонату (Т-1) (249 мг, 0,406 ммоль) в EtOH (10 мл) додавали NaBH₄ (76,9 мг, 2,03 ммоль). РХ-МС показала, що реакція відбулася за 5 хв. Реакційну суміш концентрували, отримуючи 250 мг у вигляді сирової суміші діастереомерів (Т-2), яку безпосередньо застосовували на наступній стадії. Зняття захисту та хіральне розділення здійснювали за процедурами, подібними до стадії 10 на схемі S, отримуючи сполуки Т-4 та Т-5.

Приклад 66 (Схема U) (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-фенілтетрагідрофуран-3,4-діол (U-7)

Схема U



Стадія 1: Синтез (3aR,6aR)-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-олу (U-1)

В двогорлу колбу, оснащену термометром та N₂, додавали (3aR,6aR)-2,2-диметилдігідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4(3aH)-он (10 г, 63 ммоль) та 250 мл CH₂Cl₂, охолоджували до -78 °C, по краплях додавали 1,0 М DIBAL в CH₂Cl₂ (126 мл, 1,26 ммоль), витримуючи температуру приблизно -70 °C, реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом 1,5 год. Реакційну суміш гасили повільним додаванням 14 мл MeOH при -78 °C, давали нагрітися до к.т., додавали більше MeOH, фільтрували через целіт, промивали 10% MeOH/CH₂Cl₂, концентрували, отримуючи 8 г жовтої олії U-1. Корж целіту розташовували в Erlenmeyer, додавали 10% MeOH/CH₂Cl₂, перемішували протягом ночі, фільтрували та концентрували, об'єднаний сирій продукт чистили, застосовуючи ISCO 80r Si колонку з 0-10% MeOH/CH₂Cl₂, отримуючи 8,01 г U-1 у вигляді світло жовтої олії.

Стадія2: Синтез ((4R,5S)-2,2-диметил-5-(2-метилпроп-1-ен-1-іл)-1,3-діоксолан-4-іл)метанолу (U-2)

В двогорлу колбу, оснащену термометром та N₂, додавали ізопропілтрифенілфосфонію йодид (64,9 г, 150 ммоль) та 300 мл ТГФ, охолоджували до -25 °C, 1,6 М nBuLi в гексанах (93,8 мл, 150 ммоль) додавали по краплях до суспензії, витримуючи температуру приблизно -25 °C. Після додавання, суху крижану баню видаляли, та реакційній суміші давали нагрітися до к.т., знову розташовували на сухій крижаній бані та охолоджували до -25 °C, додавали (3aR,6aR)-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-ол (U-1) (8,01 г, 50 ммоль) в 60 мл ТГФ, застосовуючи шприць, витримуючи температуру приблизно -25 °C. Після додавання, суху крижану баню видаляли, та реакційну суміш нагрівали до к.т. та перемішували протягом 2 год. Реакцію гасили повільним додаванням 30 мл H₂O, тверду речовину фільтрували, фільтрат екстрагували EtOAc, концентрували, чистили, застосовуючи ISCO 220r Si колонку з 20-30% EtOAc/гептани, отримуючи 8,02 г світло жовту олію U-2. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 5,26 (дт, J=8,93, 1,34 Гц, 1 H) 4,95 (дд, J=8,86, 6,66 Гц, 1 H) 4,21 (тд, J=6,60, 5,01 Гц, 1 H) 3,53 - 3,62 (м, 2 H) 1,77 - 1,80 (м, 3 H) 1,73 (д, J=1,10 Гц, 3 H) 1,51 (с, 3 H) 1,41 (с, 3 H)

Стадія 3: Синтез (4S,5S)-2,2-диметил-5-(2-метилпроп-1-ен-1-іл)-1,3-діоксолан-4-карбальдегіду (U-3)

До розчину оксалілхлориду (1,02 г, 8,05 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) при -78°C додавали 1,16 мл ДМСО, суміш перемішували протягом 5 хв., розчин ((4R,5S)-2,2-диметил-5-(2-метилпроп-1-ен-1-іл)-1,3-діоксолан-4-іл)метанол (U-2) (1 г, 5,37 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) додавали протягом 5 хв., суміш перемішували протягом 30 хв., триетиламін (2,72 г, 26,8 ммоль) додавали по краплях протягом 5 хв. Суміш перемішували протягом додаткових 10 хв., суху крижану баню видаляли, та реакційну суміш нагрівали до к.т. Реакційну суміш гасили H_2O (30 мл), шари розділяли, екстрагували водний шар CH_2Cl_2 3 рази. Органічний шар промивали 1N HCl 3 рази, насиченим NaHCO_3 один раз, та концентрованим сольовим розчином (20 мл). Органічні фази сушили, осушуючий реагент фільтрували, та органічні фази випаровували, отримуючи сиру речовину U-3 (1 г) у вигляді світло-жовтої олії.

Стадія 4: Синтез (R)-((4R,5S)-2,2-диметил-5-(2-метилпроп-1-ен-1-іл)-1,3-діоксолан-4-іл)(феніл)метанолу (U-4b)

До розчину (4S,5S)-2,2-диметил-5-(2-метилпроп-1-ен-1-іл)-1,3-діоксолан-4-карбальдегіду (U-3) (1 г, 5,43 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -78°C додавали 1,8 М феніллітію в ди-н-бутиловому етері (4,52 мл, 8,14 ммоль) в атмосфері N_2 . Після додавання, суху крижану баню видаляли, та реакційну суміш нагрівали до к.т., та перемішували протягом ночі. До реакційної суміші додавали H_2O (30 мл) та EtOAc, шари розділяли, екстрагували водний шар EtOAc 3 рази. Органічний шар випаровували, сирий продукт чистили, застосовуючи ISCO 40 г Si колонку спочатку з 0-40% етер/гептан, потім змінювали до 2,5-10% (1:1 Гептан: CH_2Cl_2)/EtOAc, елюючи перший діастереоізомер (U-4a) 150 мг у вигляді світло-жовтої олії, потім другий діастереоізомер (U-4b) 860 мг у вигляді світло-жовтої олії. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 7,27 - 7,44 (м, 5 H) 5,37 (дт, J=9,29, 1,28 Гц, 1 H) 4,78 (дд, J=9,23, 6,42 Гц, 1 H) 4,65 (д, J=6,60 Гц, 1 H) 4,39 (т, J=6,48 Гц, 1 H) 1,68 (д, J=1,10 Гц, 3 H) 1,59 (с, 3 H) 1,43 (с, 3 H) 1,32 (д, J=1,10 Гц, 3 H)

Стадія 5: Синтез (3aR,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-фенілтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-олу (U-5)

До розчину (R)-((4R,5S)-2,2-диметил-5-(2-метилпроп-1-ен-1-іл)-1,3-діоксолан-4-іл)(феніл)метанолу (U-4b) (750 мг, 2,86 ммоль) в 1:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (30 мл) при -78°C барботували O_3 протягом 5 хв. Розчин змінював колір на світло-блакитний. Змінювали газ з O_3 на N_2 , барботували протягом 1 хв., 0,5 мл ДМС додавали, суху крижану баню видаляли, та реакційну суміш нагрівали до к.т. протягом 0,5 год. Суміш концентрували, чистили, застосовуючи ISCO 24 г Si колонку з 3% $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, отримуючи 636 мг U-5 у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 7,31 - 7,44 (м, 5 H) 5,56 (с, 1 H) 5,28 (д, J=3,67 Гц, 1 H) 4,87 (дд, J=5,75, 3,67 Гц, 1 H) 4,74 (д, J=5,75 Гц, 1 H) 1,45 (с, 3 H) 1,29 (с, 3 H)

Стадія 6: Синтез 7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-фенілтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (U-6)

До розчину (3aR,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-фенілтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-олу (U-5) (250 мг, 1,06 ммоль) в толуолі (15 мл) додавали 154 мкл CCl_4 . Реакційну суміш охолоджували на бані суха крига/ацетон ($\sim -50^\circ\text{C}$), потім по краплям додавали три-(диметиламіно)фосфін (264 мг, 1,38 ммоль) в 2 мл толуолу протягом 10 хв. Внутрішня температура реакційної суміші піднімалася до $\sim 35^\circ\text{C}$ під час додавання, та прозорий розчин змінювався на світло-жовтий. Реакційну суміш виймали з холодної бані, та витримували температуру від -15°C до 0°C протягом 1 год. Реакційну суміш гасили крижано-холодним концентрованим сольовим розчином (3 мл), та шари розділяли. Органічну фазу сушили над MgSO_4 та фільтрували, потім додавали до попередньо перемішуваної суміші 4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (V-1) (141 мг, 1,06 ммоль) в толуолі (15 мл), твердої речовини KOH (89 мг, 1,59 ммоль), три-(3,6-діоксагептил)-аміну (144 мг, 0,423 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 40 год., потім гасили насиченим розчином NH_4Cl (25 мл) та екстрагували ДХМ (2 x 30 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили (MgSO_4), фільтрували та концентрували. Сирий залишок чистили, застосовуючи ISCO 40 г Si колонку з 0-50% EtOAc/геп., отримуючи 124 мг білої твердої речовини U-6. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 8,88 (с, 1 H) 7,29 - 7,45 (м, 6 H) 6,70 (д, J=2,93 Гц, 1 H) 6,23 (с, 1 H) 5,79 (д, J=5,62 Гц, 1 H) 5,44 (д, J=3,55 Гц, 1 H) 5,28 - 5,34 (м, 1 H) 2,82 - 2,93 (м, 3 H) 1,57 (с, 3 H) 1,38 (с, 3 H)

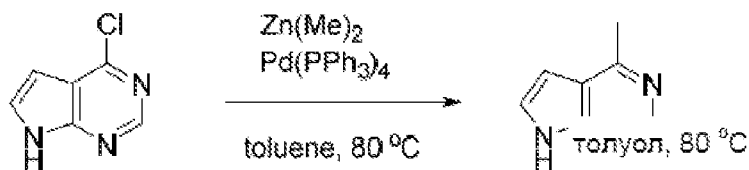
Стадія 7: Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-фенілтетрагідрофуран-3,4-діолу (U-7)

7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-фенілтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин (U-6) (124 мг, 0,353 ммоль) розчиняли в 10 мл ТФО, додавали 2 мл H_2O , перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год. Реакційну суміш концентрували, потім чистили, застосовуючи SFC, з Chiralpak AS-3 4,6 x 100 мм 3μ колонку з 10% MeOH при 120 бар та 4 мл/хв., отримуючи 85,24 мг U-7 у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 8,70 (с, 1 H) 7,90 (д, J=3,67 Гц, 1 H) 7,29 - 7,42 (м, 4 H) 7,22 - 7,29 (м, 1 H) 6,80 (д,

J=3,79 Гц, 1 H) 6,40 (д, J=7,58 Гц, 1 H) 5,60 (д, J=2,32 Гц, 1 H) 5,45 (д, J=6,97 Гц, 1 H) 5,07 (дт, J=7,21, 3,61 Гц, 1 H) 5,04 (д, J=4,65 Гц, 1 H) 4,24 - 4,30 (м, 1 H) 2,68 (с, 3 H)

Синтез Проміжної сполуки V-1

Схема V



V-1

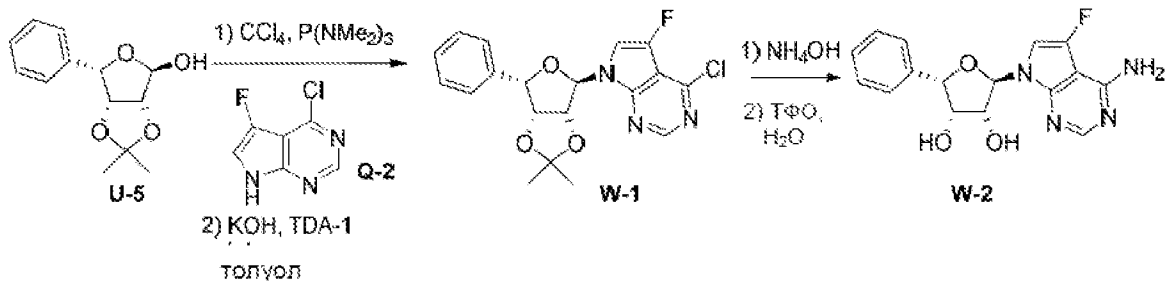
5

Синтез 4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (V-1)

Суспензію 4-хлор-7H-піроло[2,3-d]піримідину (1,54 г, 10 ммоль) та Pd(PPh₃)₄ (116 мг, 0,100 ммоль) в ТГФ (10,0 мл, 1M) вакуумували, продували N₂. Потім додавали розчин диметилцинку (3,82 г, 40,0 ммоль, 20,0 мл, 2M в толуолі), та суміш вакуумували продували N₂ та потім нагрівали до 60 °C протягом 16 год. РХ-МС-APCI(+) показала ~1:1 суміш вихідної речовини до продукту. Реакційну суміш нагрівали до 80 °C протягом інших 24 год., де РХ-МС показала ~2:1 суміш продукту до вихідної речовини. Реакційну суміш охолоджували на бані крига-вода, потім гасили насиченим NaHCO₃ (водн.) та екстрагували EtOAc. EtOAc промивали концентрованим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували до олії. Сирий матеріал чистили, застосовуючи ISCO-Rf на 24г колонці, елюючи 0-100% EtOAc-Гептан, отримуючи сполуку V-1 (561 мг, 42%). РХ-МС [M+1] 134; ¹НЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,94 (с, 1H), 7,42 (д, J=3,4 Гц, 1H), 6,68 (д, J=3,4 Гц, 1H), 2,87 (с, 3H)

Приклад 67 (Схема W) (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аміно-5-флуор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-фенілтетрагідрофуран-3,4-діол (W-2)

Схема W



Стадія 1: Синтез 4-хлор-7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-фенілтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-5-флуор-7H-піроло[2,3-d]піримідину (W-1)

W-1 отримували аналогічно до 7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-фенілтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (U-6, Схема U), де 4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин (V-1) замінювали на 4-хлор-5-флуор-7H-піроло[2,3-d]піримідин (Q-2).

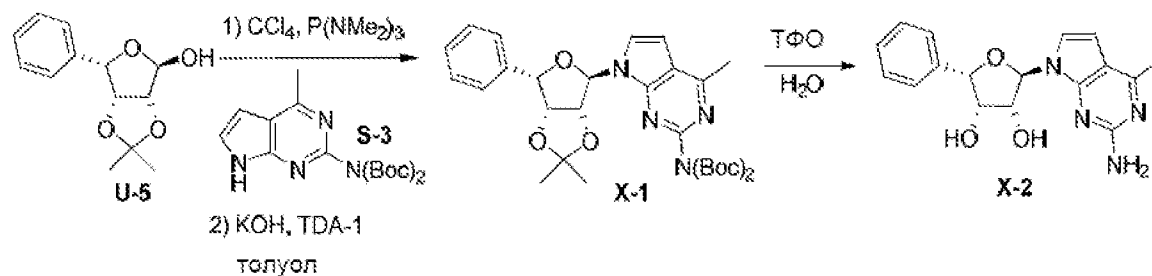
Стадія 2: Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аміно-5-флуор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-фенілтетрагідрофуран-3,4-діолу (W-2)

4-хлор-7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-фенілтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-5-флуор-7H-піроло[2,3-d]піримідин (W-1) (131 мг, 0,336 ммоль) розчиняли в 2 мл діоксану, додавали 2 мл NH₄OH, герметизували та нагрівали при 95°C протягом ночі. Суміш концентрували та розчиняли в 10 мл ТФО, додавали 2 мл H₂O, перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували, потім чистили, застосовуючи SFC, Chiralpak AS-3 4,6 x 100 мм 3μ колонку з 10% MeOH при 120 бар та 4 мл/хв., отримуючи 68,82 мг сполуки W-2 у вигляді білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 8,12 (с, 1 H) 7,52 (д, J=1,47 Гц, 1 H) 7,29 - 7,39 (м, 4 H) 7,22 - 7,29 (м, 1 H) 6,97 (ш с, 2 H) 6,32 (д, J=7,34 Гц, 1 H) 5,49 (д, J=2,45 Гц, 1 H) 5,40 (д, J=7,21 Гц, 1 H) 4,96 (д, J=4,65 Гц, 1 H) 4,90 (тд, J=7,34, 4,16 Гц, 1 H) 4,17 - 4,24 (м, 1 H)

Приклад 68 (Схема X) (2R,3R,4S,5S)-2-(2-аміно-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-

фенілтетрагідрофуран-3,4-діол (X-2)

Схема X



5 Стадія 1: Синтез трет-бутил (7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-фенілтетрагідрофурано [3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл) (трет-бутоксиметил) карбамату (X-1)

X-1 отримували аналогічно до 7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-фенілтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (U-6, Схема U), де 4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин (V-1) замінювали на трет-бутил (4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл) (трет-бутоксиметил) карбамат (S-3).

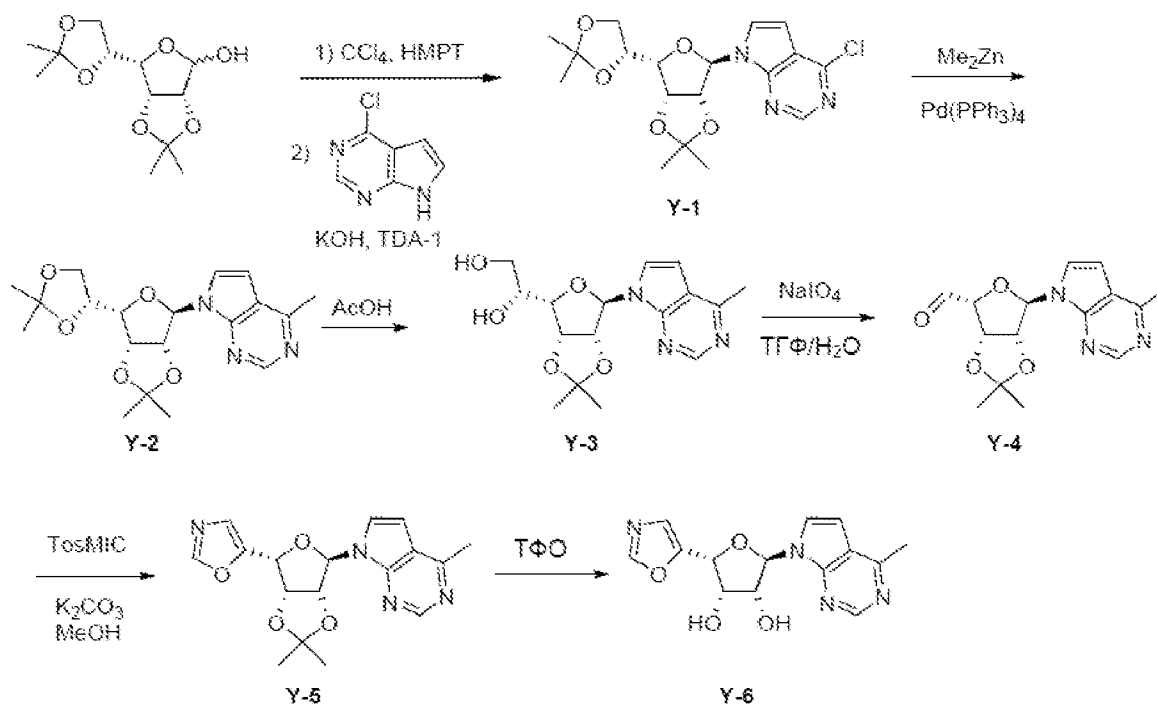
10 Стадія 2: Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(2-аміно-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-фенілтетрагідрофуран-3,4-діол (X-2)

X-2 отримували за аналогічним способом до Прикладу 66 (Стадія 6, Схема U)

¹H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 7,38 (д, J=3,74 Гц, 1 H) 7,29 - 7,36 (м, 3 H) 7,21 - 7,27 (м, 1 H) 6,50 (д, J=3,74 Гц, 1 H) 6,28 (ш с, 2 H) 6,20 (д, J=7,48 Гц, 1 H) 5,49 - 5,53 (м, 1 H) 5,40 (д, J=6,82 Гц, 1 H) 4,95 (д, J=3,96 Гц, 1 H) 4,89 - 4,93 (м, 1 H) 4,17 - 4,23 (м, 1 H) 2,45 (с, 3 H)

Приклад 69 (Схема Y) (2R,3R,4S,5R)-2-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-(оксазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол (Y-6)

Схема Y



25 Стадія 1: Синтез 4-хлор-7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідину (Y-1)

До розчину (3aR,6S,6aR)-6-((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-олу (2,65 г, 10,2 ммоль) в ТГФ (20,4 мл, 0,5 М) додавали CCl₄ (1,28 мл, 13,2 ммоль). Отриману в результаті суміш охолоджували на бані суха крига/ацетон, потім додавали HMPT (2,78 мл, 15,3 ммоль). Суху крижану баню замінювали на

баню крига-водою, та розчину давали нагрітися до ~ 0 °C. Через 45 хвилин реакційну суміш виливали в ділильну лійку, що містить холодний концентрований сольовий розчин, потім екстрагували MTBE (30 мл). MTBE шар потім сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, потім завантажували в 200 мл RB колбу.

5 Суміш 4-хлор-7Н-піроло[2,3-d]піримідину (908 мг, 6,82 ммоль) та KOH (857 мг, 15,3 ммоль) суспендували в ТГФ (30,0 мл, 0,20 М). До суспензії додавали TDA-1 (1,30 мл, 4,07 ммоль) через ~ 10 хвилин суміш ставала гомогенною. Попередньо отриманий MTBE розчин потім додавали до реакційної суміші через канюлю. Отриману в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш гасили насиченим NH_4Cl (водн.), потім розбавляли водою та EtOAc. EtOAc шар промивали концентрованим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, потім концентрували до олії. Сиру олію чистили, застосовуючи SiO_2 колоночну хроматографію (Гептан/EtOAc=100/0 до 1/1), отримуючи Y-1 (1,14 г, 39% вихід) у вигляді безбарвної олії. PX-MC-ESI(+): 396 $[\text{M}+1]^+$

15 ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 8,62 (с, 1 H) 7,29 (д, J=3,67 Гц, 1 H) 6,62 (д, J=3,67 Гц, 1 H) 6,05 (с, 1 H) 5,57 (д, J=5,87 Гц, 1 H) 5,23 (дд, J=5,75, 3,55 Гц, 1 H) 4,38 - 4,53 (м, 2 H) 4,22 - 4,33 (м, 1 H) 3,69 - 3,85 (м, 1 H) 1,57 (с, 3 H) 1,32 - 1,45 (м, 9 H)

Стадія 2: Синтез 7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідину (Y-2)

20 Розчин 4-хлор-7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідину (Y-1) (611,0 мг, 1,54 ммоль) та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (71,3 мг, 0,0617 ммоль) в ТГФ (7,72 мл) вакуумували, продували N_2 . Далі додавали розчин Me_2Zn 2 М в толуолі (4,63 мл, 9,26 ммоль), та суміш вакуумували, продували N_2 та нагрівали до 70 °C протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували в крижаній бані та гасили додаванням по краплям насиченого NaHCO_3 (водн.) (1 мл). Відбувалося деяке утворення піни, яка потім спадала після повного додавання. Сиру суміш розбавляли EtOAc та водою. Водний шар містив білу тверду речовину, яка ніколи не переходила в розчин. EtOAc шар промивали концентрованим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, потім концентрували до олії. Сиру олію чистили, застосовуючи SiO_2 колоночну хроматографію (Гептан/EtOAc = 9/1 до 3/7), отримуючи Y-2 (565 мг, 98% вихід) у вигляді світло бурштинової олії. PX-MC-APCI(+): 376 $[\text{M}+1]^+$

30 ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 8,78 (с, 1 H), 7,30 (д, J=3,7 Гц, 1 H), 6,64 (д, J=3,4 Гц, 1 H), 6,07 (с, 1 H), 5,58 (д, J=5,9 Гц, 1 H), 5,23 (дд, J=3,4, 5,9 Гц, 1 H), 4,47 - 4,40 (м, 2 H), 4,32 - 4,20 (м, 1 H), 3,85 - 3,71 (м, 1 H), 2,85 (с, 3 H), 1,58 (с, 3 H), 1,47 - 1,33 (м, 11 H)

35 Стадія 3: Синтез (R)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)етан-1,2-діолу (Y-3)

40 Розчин 7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідину (Y-2) (565 мг, 1,50 ммоль) в 70% об./об. водн. оцтової кислоти (3,01 мл, c=0,5 М) перемішували при 50 °C протягом 4 днів. Реакційну суміш охолоджували до к.т., потім концентрували в вакуумі до бурштинової олії. Олію знову розчиняли в EtOAc, потім промивали насиченим NaHCO_3 (водн.), сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували до гелеподібної твердої речовини. Тверду речовину суспендували в MTBE, потім піддавали дії ультразвуку та фільтрували. Тверду речовину потім сушили на повітрі та далі сушили в домашньому вакуумі, отримуючи Y-3 (392 мг, 78% вихід) у вигляді білої твердої речовини. PX-MC-ESI(+): 336 $[\text{M}+1]^+$

45 ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 8,79 (с, 1 H) 7,33 (д, J=3,67 Гц, 1 H) 6,67 (д, J=3,42 Гц, 1 H) 6,11 (с, 1 H) 5,63 (д, J=5,62 Гц, 1 H) 5,25 - 5,34 (м, 1 H) 4,40 - 4,48 (м, 1 H) 4,17 (кв. J=5,30 Гц, 1 H) 3,67 - 3,86 (м, 2 H) 3,22 (с, 1 H) 2,85 (с, 3 H) 1,42 (с, 3 H) 1,32 - 1,40 (м, 1 H) 1,20 (с, 4 H).

Стадія 4: Синтез (3aS,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбальдегіду (Y-4)

50 До розчину (R)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)етан-1,2-діолу (Y-3) (392 мг, 1,1 ммоль) в 2:1 суміші ТГФ (5 мл) та води (2 мл) при кімнатній температурі додавали NaIO_4 . Через 2 години реакційну суміш розбавляли EtOAc та водою, потім EtOAc шар промивали концентрованим сольовим розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували, потім концентрували до олії, отримуючи сиру речовину Y-4 (300 мг, 91% вихід) у вигляді світло-бурштинової олії. PX-MC-ESI(+)= 304 $[\text{M}+1]^+$.

55 ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.ч. 8,64 (с, 1 H), 7,51 (т, J=3,2 Гц, 1 H), 6,78 - 6,62 (м, 1 H), 6,18 (с, 1 H), 5,55 (дд, J=3,4, 5,6 Гц, 1 H), 5,34 - 5,16 (м, 1 H), 4,78 - 4,67 (м, 1 H), 4,32 - 4,12 (м, 1 H), 3,35 (с, 4 H), 2,70 (д, J=2,4 Гц, 4 H), 1,56 (д, J=2,4 Гц, 4 H), 1,40 (с, 3 H).

60 Стадія 5: Синтез (2R,3R,4S,5R)-2-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-(оксазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол (Y-5)

Суміш (3aS,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбальдегіду (Y-4) (100 мг, 0,330 ммоль), TOSMIC (64,4 мг, 0,330 ммоль) та K₂CO₃ (137 мг, 0,989 ммоль) в MeOH (1,10 мл) нагрівали до 80 °C протягом 2 годин, потім концентрували до олії. Сиру олію чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ, отримуючи 5-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)оксазол (Y-5) (41 мг, 36% вихід) у вигляді світло бурштинової олії. PX-MC-ESI(+): 343 [M+1]⁺.

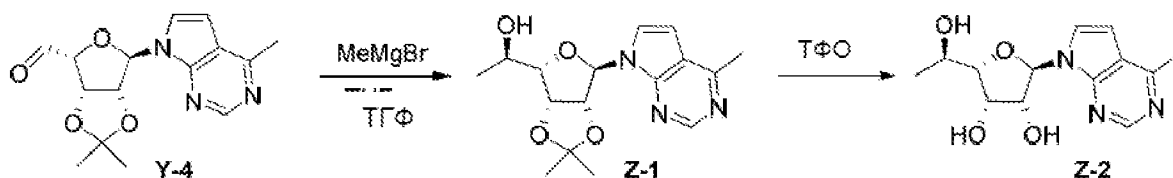
Стадія 6: Синтез (2R,3R,4S,5R)-2-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-(оксазол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діолу (Y-6)

5-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)оксазол (Y-5) (41 мг, 0,12 ммоль) обробляли ТФО (250 мкл) та водою (30 мкл), потім перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин та концентрували до олії. Сиру олію чистили, застосовуючи SFC, отримуючи Y-6 (19,6 мг, 20% вихід) у вигляді твердої речовини. PX-MC-ESI(+): 303 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 8,67 (с, 1 H) 8,33 (с, 1 H) 7,87 (д, J=3,67 Гц, 1 H) 7,19 (с, 1 H) 6,79 (д, J=3,67 Гц, 1 H) 6,31 (д, J=7,58 Гц, 1 H) 5,66 (д, J=2,69 Гц, 1 H) 5,46 - 5,58 (м, 2 H) 4,94 - 5,06 (м, 1 H) 4,33 (кв. J=3,91 Гц, 1 H) 2,66 (с, 3 H).

Приклад 70 (Схема Z) (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-1-гідроксіетил)-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол (Z-2)

Схема Z



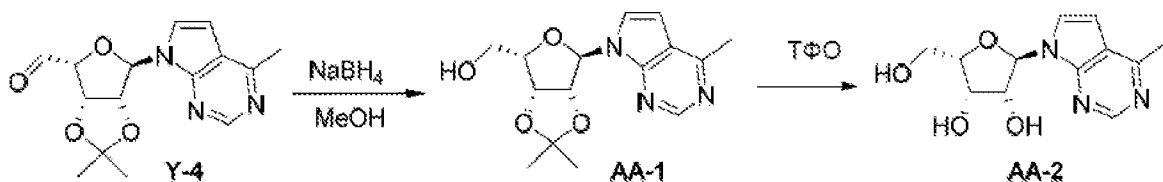
Синтез (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-1-гідроксіетил)-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діолу (Z-2)

До розчину (3aS,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбальдегіду (Y-4) (60,7 мг, 0,2 ммоль) в ТГФ (0,67 мл, 0,3 М), охолодженого на бані суха крига – ацетон, додавали 3,0 М метилмагніюбромід (400 мкл, 1,20 ммоль). Через 2 години додавали ще 3,0 М метилмагніюбромід (400 мкл, 1,20 ммоль), та реакційній суміші давали нагрітися до к.т. Ще через 19 годин реакційну суміш гасили насиченим NH₄Cl (водн.), потім розбавляли водою та екстрагували EtOAc. EtOAc промивали концентрованим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували, потім концентрували до олії. Олію чистили, застосовуючи SiO₂ колоночну хроматографію (Гептан/EtOAc=60/40 до 0/100, потім EtOAc/MeOH= 100/0 до 70/30), отримуючи Z-1 (23 мг, 36% вихід) у вигляді безбарвної олії.

Олію Z-1 (23 мг, 0,072 ммоль) розчиняли в суміші ТФО (250 мкл) та води (30 мкл), потім перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли толуолом (1 мл), потім концентрували в вакуумі, отримуючи червону олію. Олію чистили, застосовуючи SFC, хроматографію, отримуючи Z-2 (5,46 мг, 10% вихід); PX-MC-APCI(+): 280 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ м.ч. 8,63 (с, 1 H) 7,63 (д, J=3,67 Гц, 1 H) 6,76 (д, J=3,67 Гц, 1 H) 6,25 (д, J=7,34 Гц, 1 H) 4,95 (дд, J=7,34, 4,40 Гц, 1 H) 4,42 (т, J=3,30 Гц, 1 H) 4,21 (дд, J=7,70, 2,57 Гц, 1 H) 4,01 - 4,15 (м, 1 H) 2,72 (с, 3 H) 1,23 (д, J=6,36 Гц, 3 H).

Приклад 71 (Схема AA) (2S,3S,4R,5R)-2-(гідроксиметил)-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол (AA-2)

Схема AA



Стадія 1: Синтез ((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-

іл)тетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метанолю (AA-1)

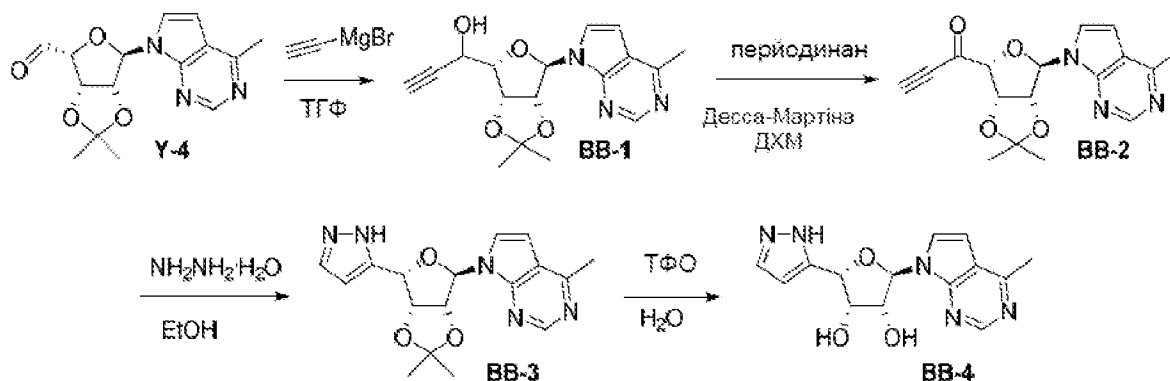
До розчину (3aS,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбальдегіду (Y-4) (220 мг, 0,725 ммоль) в MeOH (2,42 мл) при кімнатній температурі додавали NaBH₄ (31,1 мг, 0,798 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, потім гасили водою та концентрували, щоб видалити MeOH. Залишок знову розчиняли в EtOAc, потім EtOAc промивали водою, концентрованим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували, потім концентрували до олії. Сиру олію чистили, застосовуючи SiO₂ хроматографію (50-100% EtOAc-Гептан протягом 7 хвилин, потім 0-3% MeOH-EtOAc протягом 7 хвилин), отримуючи AA-1 (192 мг, 87% вихід) у вигляді безбарвної олії. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 8,81 (с, 1H), 7,35 (д, J=3,4 Гц, 1H), 6,70 (д, J=3,4 Гц, 1H), 6,11 (с, 1H), 5,62 (д, J=5,9 Гц, 1H), 5,31 (дд, J=3,9, 5,9 Гц, 1H), 4,56 - 4,44 (м, 1H), 4,05 - 3,88 (м, 2H), 2,89 (с, 3H), 1,60 (с, 3H), 1,43 (с, 3H)

Стадія 2: Синтез (2S,3S,4R,5R)-2-(гідроксиметил)-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діолу (AA-2)

Суміш спирту AA-1 (24 мг, 0,079 ммоль), ТФО (2,73 ммоль, 209 мкл) та H₂O (1,36 ммоль, 24,6 мкл) перемішували при кімнатній температурі. Через 1 годину реакційну суміш концентрували до олії. Сиру олію чистили, застосовуючи SFC хроматографію, отримуючи AA-2 (9,33 мг, 30% вихід) у вигляді білої твердої речовини. PX-МС-APCI(+): 266 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ м.ч. 7,39 (с, 1 H) 6,27 - 6,29 (м, 1 H) 5,47 (д, J=3,42 Гц, 1 H) 4,95 (д, J=6,60 Гц, 1 H) 3,54 (т, J=5,38 Гц, 1 H) 3,25 - 3,28 (м, 1 H) 3,14 (т, J=3,79 Гц, 1 H) 2,50 - 2,65 (м, 2 H) 1,47 (с, 3 H)

Приклад 72 (Схема BB) (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-(1Н-піразол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол (BB-4)

Схема BB



Стадія 1: Синтез 1-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)проп-2-ін-1-ол (BB-1)

До розчину (3aS,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбальдегіду (Y-4) (141 мг, 0,465 ммоль) в ТГФ (0,667 мл, 0,3 М), охолодженого на бані суха крига – ацетон, додавали етинілмагнію бромід (5,58 мл, 2,79 ммоль, 0,5 М). Реакційній суміші давали повільно нагрітися до к.т. Через 45 годин реакційну суміш охолоджували знову на бані суха крига – ацетон, потім додавали ще етинілмагнію бромід (5,58 мл, 2,79 ммоль, 0,5 М). Баню суха крига ацетон замінювали на баню крига-вода. Через 6 годин реакційну суміш гасили насиченим NH₄Cl (водн.), розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Об'єднані EtOAc промивали концентрованим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували, потім концентрували до олії. Сиру олію чистили, застосовуючи SiO₂ хроматографію (Гептан/EtOAc 60/40 до 0/100) протягом 9 хвилин, потім MeOH/EtOAc 0-3% MeOH протягом 5 хвилин, отримуючи BB-1 (70 мг, 46% вихід) у вигляді безбарвної олії. PX-МС-ESI(+): 330 [M]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 8,61 - 8,85 (м, 1 H) 7,20 - 7,26 (м, 1 H) 6,48 - 6,69 (м, 1 H) 6,04 (с, 1 H) 5,45 - 5,75 (м, 2 H) 4,67 - 4,84 (м, 1 H) 4,57 (дд, J=7,09, 3,67 Гц, 1 H) 2,65 - 2,82 (м, 3 H) 1,53 - 1,70 (м, 3 H) 1,33 - 1,49 (м, 3 H)

Стадія 2: Синтез 1-((3aS,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)проп-2-ін-1-ону (BB-2)

Суміш 1-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)проп-2-ін-1-олу (BB-1) (70 мг, 0,21 ммоль) та періодинану Десса-Мартіна (108 мг, 0,255 ммоль) в ДХМ (0,708 мл, c=0,3 М) перемішували при

кімнатній температурі Через 40 хвилин PX-MC показала, що вихідна речовина прореагувала. Сиру реакційну суміш чистили, застосовуючи SiO_2 хроматографію (Гептан/ EtOAc 60/40 до 0/100), отримуючи BB-2 (37 мг, 53% вихід) у вигляді червоної твердої речовини. PX-MC-ESI(+): 328 $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ м.ч. 8,77 (с, 1H), 7,24 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 6,59 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 6,15 (с, 1H), 5,81 - 5,73 (м, 1H), 5,62 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,31 (с, 1H), 5,19 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 3,42 (с, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,10 (с, 1H), 1,56 (с, 3H), 1,41 (с, 3H)

Стадія 3: Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-(1H-піразол-5-іл)тетрагідрофуран-3,4-діолу (BB-2)

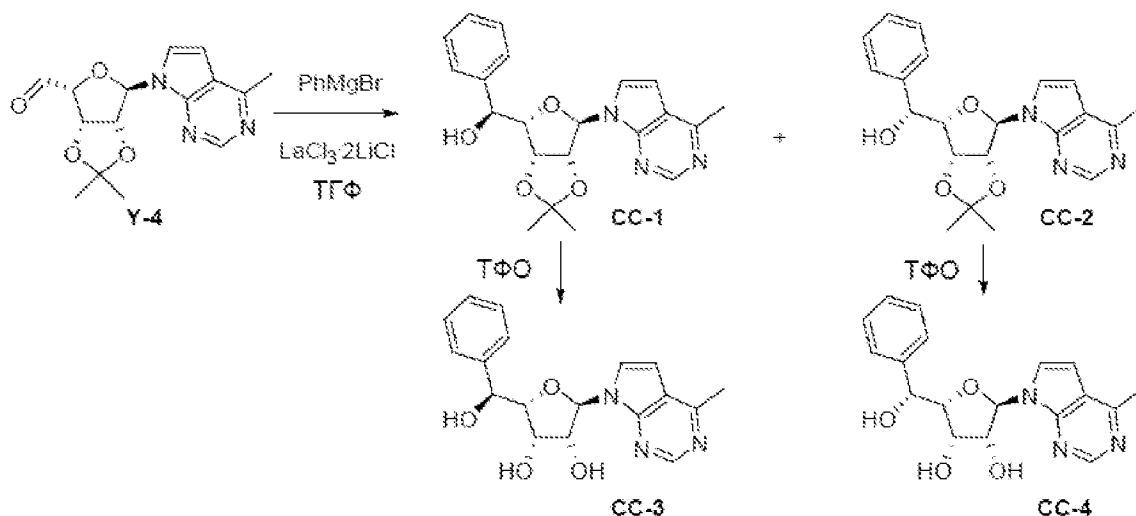
До розчину 1-((3aS,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)проп-2-ін-1-ону (BB-2) (37 мг, 0,11 ммоль) в EtOH (0,377 мл) при кімнатній температурі додавали гідазину моногідрат (6,58 мкл, 0,136 ммоль). Через 7 хвилин PX-MC показала, що вихідний кетон прореагував. Реакційну суміш концентрували до олії, потім чистили, застосовуючи SiO_2 хроматографію (Гептан/ EtOAc 6/4 до 0/10 протягом 8 хв., потім MeOH/EtOAc 0/100 до 3/97), отримуючи 7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-(1H-піразол-5-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин (BB-3) (23 мг) у вигляді червонувато-коричневої олії. PX-MC-ESI(+): 342 $[\text{M}+1]^+$.

7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-(1H-піразол-5-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин (BB-3) (23 мг) обробляли сумішшю ТФО (200 мкл) та води (20 мкл), потім перемішували при кімнатній температурі Через 4 години реакційну суміш концентрували до олії. Сирю олію чистили, застосовуючи SFC хроматографію, отримуючи BB-4 (7,51 мг, 22% вихід) у вигляді твердої речовини. PX-MC-APCI(+): 302 $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, METANOL-d_4) δ м.ч. 8,66 (ш с, 1 H) 7,70 (ш с, 1 H) 7,59 (ш с, 1 H) 6,77 (ш с, 1 H) 6,28 - 6,58 (м, 2 H) 5,76 (ш с, 1 H) 5,18 (ш с, 1 H) 4,42 (ш с, 1 H) 2,73 (ш с, 3 H).

Приклад 73 (Схема CC) (2S,3S,4R,5R)-2-((S)-гідрокси(феніл)метил)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол (CC-3)

Приклад 74 (Схема CC) (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-гідрокси(феніл)метил)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол (CC-4)

Схема CC



Стадія 1: Синтез (S)-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)(феніл)метанол (CC-1) та (R)-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)(феніл)метанолу (CC-2)

До розчину 0,6M $\text{LaCl}_3 \cdot 2\text{LiCl}$ (4,01 мл, 2,41 ммоль) в ТГФ, охолодженого на бані крига-вода, додавали 3M фенілмагнію бромід (0,73 мл, 2,19 ммоль). Суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години, потім додавали розчин (3aS,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбальдегіду (Y-4) (332 мг, 1,09 ммоль) в ТГФ (2,19 мл). Через 17 годин реакційну суміш гасили насиченим NH_4Cl (водн.), потім розбавляли водою та EtOAc . Водна фаза залишалася емульсією через надлишок солі. EtOAc шар відокремлювали, та водний шар екстрагували більше одного разу EtOAc . Об'єднані EtOAc шари промивали концентрованим сольовим розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували, потім

концентрували до олії. Сиру олію чистили, застосовуючи SiO₂ хроматографію (0-100% EtOAc в Гептані), отримуючи 1:1 суміш діастереомерів (130 мг, 31% вихід) у вигляді білої піни.

Діастереомери розділяли, застосовуючи SFC, (Whekk-O1 (с,S) 4,6 x 100 мм 5μ колонка, 20% MeOH @ 120 бар, 4 мл/хв.), отримуючи CC-1 (56 мг, 13% вихід) у вигляді білої твердої речовини. PX-MC-ESI(+): 382 [M+1]⁺, >99% д.н., ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 7,46 - 7,39 (м, 2H), 7,37 - 7,28 (м, 3H), 7,12 (д, J=3,4 Гц, 1H), 6,52 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,05 (с, 1H), 5,65 (д, J=5,9 Гц, 1H), 5,38 (дд, J=3,8, 5,7 Гц, 1H), 5,02 (т, J=6,4 Гц, 1H), 4,59 (дд, J=3,7, 7,1 Гц, 1H), 3,30 (д, J=5,9 Гц, 1H), 2,71 (с, 3H), 1,69 (с, 3H), 1,46 (с, 3H) та CC-2 (41 мг, 10% вихід) у вигляді білої твердої речовини. PX-MC-ESI(+): 382 [M+1]⁺, ~98% д.н., ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 7,40 (д, J=6,8 Гц, 2H), 7,31 - 7,20 (м, 3H), 7,12 (ш с, 1H), 6,48 (д, J=3,4 Гц, 1H), 6,01 (с, 1H), 5,54 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,07 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,88 (дд, J=3,4, 5,6 Гц, 1H), 4,43 (дд, J=3,3, 7,0 Гц, 1H), 2,75 (д, J=1,2 Гц, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,29 (с, 3H)

Стадія 2: Синтез (2S,3S,4R,5R)-2-((S)-гідрокси(феніл)метил)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діолу (CC-3)

Речовину CC-1 обробляли ТФО за подібним способом до Приклада 71 (Стадія 2, Схема AA). Отриманий в результаті сирий матеріал чистили, застосовуючи SiO₂ хроматографію (60-100% EtOAc-Гептан протягом 8 хвилин, потім 0-5% MeOH-EtOAc протягом 8 хвилин), отримуючи CC-3 (17 мг, 34% вихід) у вигляді білої твердої речовини. PX-MC-ESI(+): 342 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 8,62 (с, 1H), 7,73 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,32 (д, J=7,3 Гц, 2H), 7,23 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,19 - 7,11 (м, 1H), 6,68 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,18 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,43 - 5,27 (м, 3H), 4,85 (д, J=3,4 Гц, 1H), 4,76 (дд, J=4,4, 8,8 Гц, 1H), 4,44 (дд, J=2,1, 8,9 Гц, 1H), 4,30 (ш с, 1H), 2,60 (с, 3H)

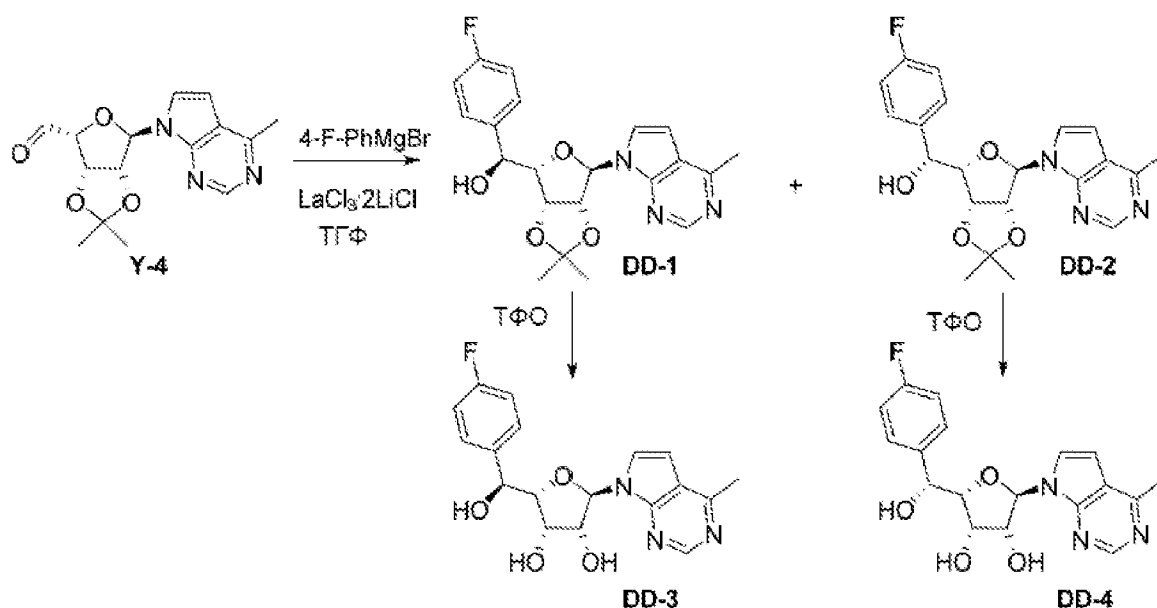
Стадія 3: Синтез (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-гідрокси(феніл)метил)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діолу (CC-4)

Речовину CC-2 обробляли ТФО за подібним способом до Приклада 71 (Стадія 2, Схема AA). Отриманий в результаті сирий матеріал чистили, застосовуючи SiO₂ хроматографію (60-100% EtOAc-Гептан протягом 8 хвилин, потім 0-5% MeOH-EtOAc протягом 8 хвилин), отримуючи CC-4 (8 мг, 20% вихід) у вигляді білої твердої речовини. PX-MC-ESI(+): 342 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 8,67 (с, 1H), 7,83 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,47 (д, J=7,3 Гц, 2H), 7,38 - 7,29 (м, 2H), 7,29 - 7,20 (м, 1H), 6,77 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,30 (д, J=7,3 Гц, 1H), 5,52 (ш с, 1H), 5,29 - 5,16 (м, 2H), 4,86 (дд, J=3,5, 7,9 Гц, 1H), 4,79 (ш с, 1H), 4,40 (дд, J=2,2, 8,1 Гц, 1H), 3,65 (ш с, 1H), 2,66 (с, 3H)

Приклад 75 (Схема DD) (2S,3S,4R,5R)-2-((S)-(4-флуорфеніл)(гідрокси)метил)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол (DD-3)

Приклад 76 (Схема DD) (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-флуорфеніл)(гідрокси)метил)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол (DD-4)

Схема DD



Стадія 1: Синтез (S)-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)(4-флуорфеніл)метанол (DD-1) та (R)-

((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)(4-флуорфеніл)метанол (DD-2).

Сполуки отримували за способом подібним до CC-1 та CC-2 (Схема CC), застосовуючи 4-флуорфенілмагнію бромід замість фенілмагнію броміду. Діастереомери розділяли, застосовуючи SFC, (Chiralpak IC-3 4,6 x 100 мм 3μ колонка 20% MeOH @ 120 бар, 4 мл/хв.), отримуючи DD-1 (63 мг, 18% вихід) у вигляді білої твердої речовини. PX-МС-ESI(+): 400 [M+1]⁺, >99% д.н., ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 8,71 (с, 1H), 7,38 (дд, J=5,5, 8,4 Гц, 2H), 7,11 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,01 (т, J=8,7 Гц, 2H), 6,52 (д, J=3,4 Гц, 1H), 6,04 (с, 1H), 5,64 (д, J=5,9 Гц, 1H), 5,40 (дд, J=3,9, 5,6 Гц, 1H), 5,05 - 4,82 (м, 1H), 4,53 (дд, J=3,8, 7,5 Гц, 1H), 3,25 (д, J=5,6 Гц, 1H), 2,71 (с, 3H), 1,69 (с, 3H), 1,46 (с, 3H) та DD-2 (55 мг, 15% вихід) у вигляді білої твердої речовини. PX-МС-ESI(+): 400 [M+1]⁺, >99% д.н., ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 8,69 (ш с, 1H), 7,47 (дд, J=5,5, 8,4 Гц, 2H), 7,19 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,03 (т, J=8,7 Гц, 2H), 6,57 (д, J=3,4 Гц, 1H), 6,08 (с, 1H), 5,64 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,13 (д, J=7,1 Гц, 1H), 4,97 (дд, J=3,7, 5,6 Гц, 1H), 4,47 (дд, J=3,4, 7,1 Гц, 1H), 2,87 (с, 1H), 2,73 (с, 3H), 1,67 (с, 4H), 1,38 (с, 3H).

Стадія 2: Синтез (2S,3S,4R,5R)-2-((S)-(4-флуорфеніл)(гідрокси)метил)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діолу (DD-3)

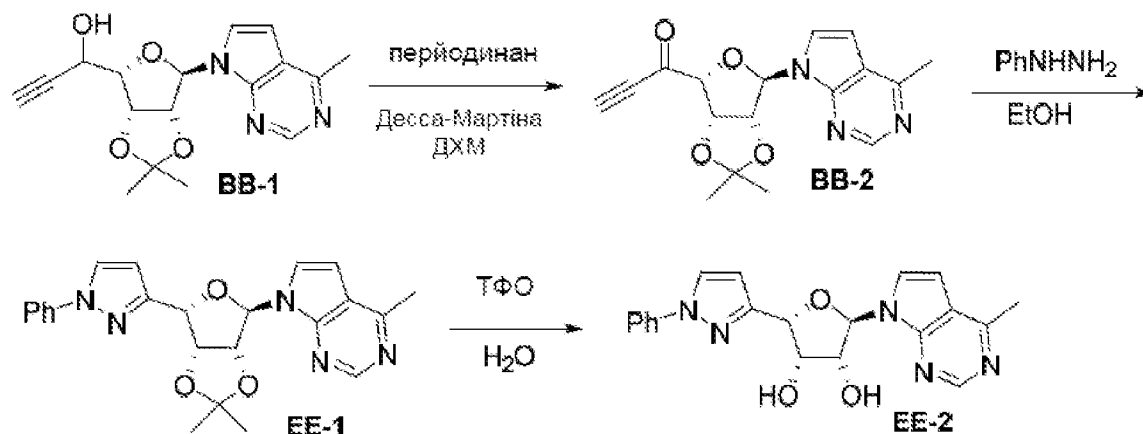
Речовину DD-1 обробляли ТФО за способом подібним до Приклада 71 (Стадія 2, Схема AA). Отриманий в результаті сирий матеріал чистили, застосовуючи SiO₂ хроматографію (60-100% EtOAc-Гептан протягом 9 хвилин, потім 0-5% MeOH-EtOAc протягом 5 хвилин), отримуючи DD-3 (37 мг, 66% вихід) у вигляді білої твердої речовини. PX-МС-ESI(+): 360 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ м.ч. 8,61 (ш с, 1H), 7,53 (ш с, 1H), 7,43 (ш с, 2H), 6,99 (т, J=7,9 Гц, 2H), 6,68 (ш с, 1H), 6,27 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,96 (ш с, 2H), 4,57 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,47 (ш с, 1H), 2,68 (ш с, 3H).

Стадія 3: Синтез (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-флуорфеніл)(гідрокси)метил)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діолу (DD-4).

Речовину DD-2 обробляли ТФО за способом подібним до Приклада 71 (Стадія 2, Схема AA). Отриманий в результаті сирий матеріал чистили, застосовуючи SiO₂ хроматографію (60-100% EtOAc-Гептан протягом 9 хвилин, потім 0-3% MeOH-EtOAc протягом 4 хвилин), отримуючи DD-4 (26 мг, 50% вихід) у вигляді білої твердої речовини. PX-МС-ESI(+): 360 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 8,67 (с, 1H), 7,83 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=6,0, 8,2 Гц, 2H), 7,15 (т, J=8,8 Гц, 2H), 6,77 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,30 (д, J=7,3 Гц, 1H), 5,46 (ш с, 1H), 5,29 (д, J=4,2 Гц, 1H), 5,19 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,92 - 4,69 (м, 2H), 4,37 (дд, J=2,1, 8,2 Гц, 1H), 3,63 (ш с, 1H), 2,66 (с, 3H), 1,99 (с, 1H).

Приклад 77 (Схема FF) (2S,3S,4R,5R)-2-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол (EE-2)

Схема EE



Стадія 1: Синтез 7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (EE-1)

Розчин 1-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)проп-2-ін-1-олу (BB-1) (99 мг, 0,30 ммоль) та періодинану Десса-Мартіна (153 мг, 0,361 ммоль) в ДХМ (3,0 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, потім гасили 10% натріютіосульфатом (водн.). Водний шар екстрагували ДХМ, потім об'єднаний ДХМ шар промивали концентрованим сольовим розчином,

сушили над MgSO_4 , фільтрували, потім концентрували до олії. Сиру олію чистили, застосовуючи SiO_2 хроматографію (40-100% EtOAc в Гептан), отримуючи BB-2.

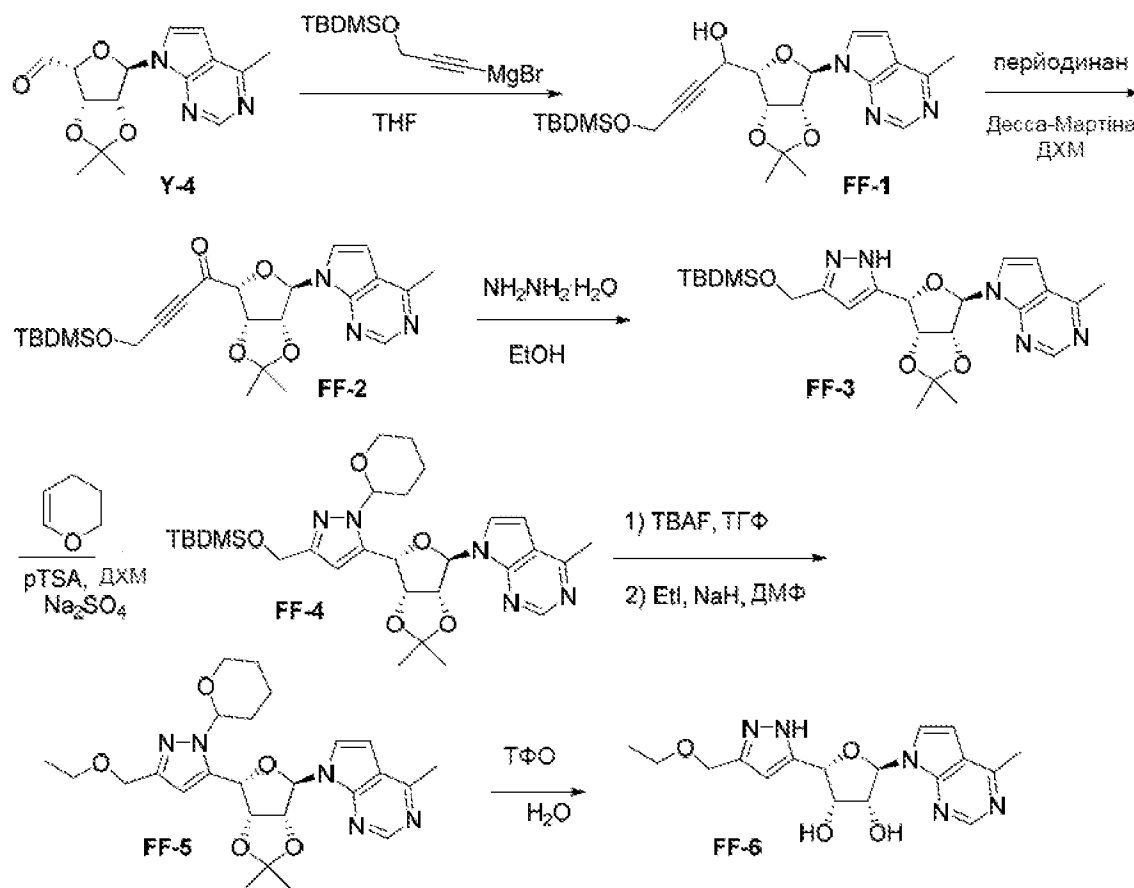
Суміш BB-2 та фенолігдазину (33 мкл, 0,331 ммоль) в EtOH (3 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім концентрували до олії. Сиру олію чистили, застосовуючи SiO_2 хроматографію (0-50% EtOAc в Гептан), отримуючи EE-1 (55 мг, 44% вихід) у вигляді жовтої піни. PX-MC-ESI(+): 418 $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 8,80 (с, 1H), 7,90 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,63 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,42 (т, J=7,9 Гц, 2H), 7,28 (ш с, 1H), 7,26 - 7,23 (м, 1H), 6,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,59 (д, J=3,4 Гц, 1H), 6,16 (с, 1H), 5,87 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,66 (д, J=3,7 Гц, 1H), 5,42 (дд, J=3,8, 5,5 Гц, 1H), 2,75 (с, 3H), 1,68 (с, 3H), 1,45 (с, 3H)

Стадія 2: Синтез (2S,3S,4R,5R)-2-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діолу (EE-2)

Речовину EE-1 обробляли ТФО за способом подібним до Прикладу 71 (Стадія 2, Схема AA). Отриманий в результаті сирий матеріал чистили, застосовуючи SiO_2 хроматографію (60-100% EtOAc-Гептан протягом 8 хвилин, потім 0-3% MeOH-EtOAc протягом 6 хвилин), отримуючи EE-2 (34 мг, 73% вихід) у вигляді білої твердої речовини. PX-MC-ESI(+): 378 $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 8,69 (с, 1H), 8,42 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,91 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,80 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,48 (т, J=7,9 Гц, 2H), 7,34 - 7,23 (м, 1H), 6,79 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,62 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,37 (д, J=7,3 Гц, 1H), 5,68 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,51 (д, J=6,6 Гц, 1H), 5,30 (д, J=4,4 Гц, 1H), 5,06 (д, J=4,2 Гц, 1H), 4,27 (д, J=2,7 Гц, 1H), 2,67 (с, 3H)

Приклад 78 (Схема GG) (2S,3S,4R,5R)-2-(3-(етоксиметил)-1H-піразол-5-іл)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол (FF-6)

Схема FF



Стадія 1: Синтез 4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)бут-2-ін-1-олу (FF-1)

Сполуку FF-1 отримували за способом подібним до BB-1 (Схема BB), застосовуючи (3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)проп-1-ін-1-іл)магнію бромід замість етинілмагнію броміду. (289 мг, 62% вихід) у вигляді бурштинового скла. PX-MC-ESI(+): 474 $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 8,74 (с, 1H), 7,20 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,57 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,11 - 5,96 (м, 1H), 5,76 - 5,62 (м, 1H), 5,51 (дд, J=3,8, 5,7 Гц, 1H), 4,87 - 4,68 (м, 1H), 4,61 - 4,47 (м, 1H), 4,43 -

4,30 (м, 2H), 2,74 (с, 3H), 1,68 - 1,58 (м, 3H), 1,50 - 1,37 (м, 3H), 0,97 - 0,76 (м, 9H), 0,19 - 0,00 (м, 6H)

Стадія 2: Синтез 4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-((3aS,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)бут-2-ін-1-ону (FF-2)

Сполуку FF-2 отримували за способом подібним до BB-2 (Схема BB), застосовуючи періодинан Десса-Мартіна, отримуючи матеріал (195 мг, 68% вихід) у вигляді бурштинового скла. PX-MC-ESI(+): 472 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 8,74 (с, 1H), 7,21 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,57 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,11 (с, 1H), 5,79 - 5,71 (м, 1H), 5,63 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,19 (д, J=4,2 Гц, 1H), 4,54 (с, 2H), 2,74 (с, 3H), 1,55 (с, 3H), 1,40 (с, 3H), 0,95 (с, 9H), 0,18 (с, 6H)

Стадія 3: Синтез 7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-(3-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-1H-піразол-5-іл)-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (FF-3)

До розчину 4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-((3aS,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)бут-2-ін-1-ону (FF-2) (195 мг, 0,413 ммоль) в EtOH (1,38 мл) додавали гідрозину моногідрат (22 мкл, 0,455 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин, потім концентрували до олії. Сиру олію чистили, застосовуючи SiO₂ хроматографію (0-50% EtOAc в Гептан), отримуючи FF-3 (124 мг, 62% вихід) у вигляді світло-бурштинової олії. PX-MC-ESI(+): 486 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 8,77 (с, 1H), 7,23 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,58 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,31 (с, 1H), 6,08 (с, 1H), 5,83 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,56 (д, J=3,2 Гц, 1H), 5,37 (дд, J=3,5, 5,5 Гц, 1H), 4,88 - 4,67 (м, 2H), 2,74 (с, 3H), 1,64 (с, 3H), 1,43 (с, 3H), 0,91 (с, 9H), 0,09 (д, J=2,2 Гц, 6H)

Стадія 4: Синтез 7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-(3-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-1-((тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл)-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (FF-4)

Суміш 7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-(3-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-1H-піразол-5-іл)-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (FF-3) (124 мг, 0,255 ммоль), дигідропірану (116 мкл, 1,28 ммоль), Na₂SO₄ (300 мг, 2,11 ммоль) та PTSA (4 мг, 0,0255 ммоль) в ДХМ (0,85 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 31 години, потім гасили насиченим NaHCO₃ (водн.). ДХМ шар промивали концентрованим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували, потім концентрували до олії. Сиру олію чистили, застосовуючи SiO₂ хроматографію (0-70% EtOAc/Гептан, отримуючи FF-4 (105 мг, 72% вихід) у вигляді білої піни. PX-MC-ESI(+): 570 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 8,76 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,23 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,61 - 6,51 (м, 1H), 6,42 (д, J=3,9 Гц, 1H), 6,11 (с, 1H), 5,90 - 5,75 (м, 1H), 5,57 - 5,36 (м, 2H), 5,33 - 5,22 (м, 1H), 4,86 - 4,62 (м, 2H), 4,16 - 3,92 (м, 1H), 2,82 - 2,60 (м, 3H), 1,42 (д, J=6,4 Гц, 3H), 0,91 (д, J=6,4 Гц, 9H), 0,15 - 0,00 (м, 6H).

Стадія 5: Синтез 7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-(3-(етоксиметил)-1-((тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл)-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (FF-5)

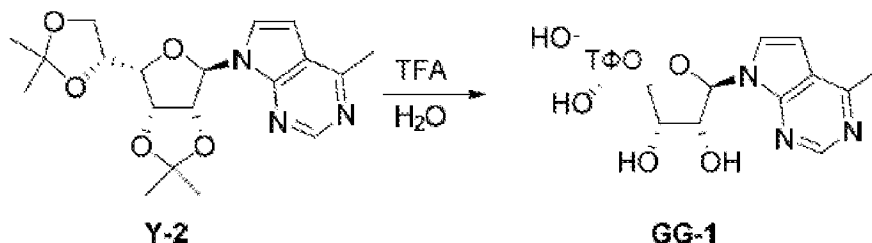
До розчину 7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-(3-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-1-((тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл)-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (FF-4) (105 мг, 0,184 ммоль) в ТГФ (614 мкл) при кімнатній температурі додавали 1М TBAF в ТГФ (276 мкл, 0,276 ммоль). Через 10 хвилин реакційну суміш концентрували до олії, потім знову розчиняли в EtOAc. EtOAc промивали водою, концентрованим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, потім концентрували до олії. Сиру олію розчиняли в ДМФ (614 мкл), потім охолоджували на бані крига-вода. Додавали етилідодид (57 мг, 0,369 ммоль) з наступним додаванням NaNH (9 мг, 0,221 ммоль). Через 4 години реакційну суміш гасили насиченим NH₄Cl (водн.). Суміш екстрагували EtOAc, потім промивали концентрованим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували до олії. Сиру олію чистили, застосовуючи SiO₂ хроматографію (20-80% EtOAc-Гептан), отримуючи FF-5 (50 мг, 56% вихід) у вигляді безбарвної олії. PX-MC-ESI(+): 484 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 8,76 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,22 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,57 - 6,52 (м, 1H), 6,48 (д, J=10,0 Гц, 1H), 6,09 (с, 1H), 5,91 - 5,77 (м, 1H), 5,56 - 5,45 (м, 1H), 5,42 (ддд, J=2,4, 4,9, 10,0 Гц, 1H), 5,29 (дд, J=3,7, 5,4 Гц, 1H), 4,72 - 4,42 (м, 2H), 4,11 - 3,94 (м, 1H), 3,71 - 3,56 (м, 1H), 3,48 (кв д, J=7,0, 10,6 Гц, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,45 - 2,21 (м, 1H), 1,94 - 1,78 (м, 1H), 1,64 (д, J=2,4 Гц, 5H), 1,41 (д, J=5,4 Гц, 3H), 1,19 (кв. J=7,1 Гц, 3H).

Стадія 6: Синтез (2S,3S,4R,5R)-2-(3-(етоксиметил)-1H-піразол-5-іл)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діолу (FF-6)

Сполуку FF-5 обробляли ТФО за способом подібним до Приклада 71 (Стадія 2, Схема AA). Отриманий в результаті сирий матеріал чистили, застосовуючи SFC, хроматографію, отримуючи FF-6 (5 мг, 12 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. PX-MC-ESI(+): 360 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 8,67 (с, 1H), 7,87 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,77 (д, J=3,4 Гц, 1H), 6,31 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,27 (с, 1H), 5,56 (ш с, 1H), 5,01 (ш с, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,20 (ш с, 1H), 3,44 (кв. J=6,8 Гц, 3H), 2,66 (с, 3H), 1,11 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Приклад 79 (Схема НН) (2S,3S,4R,5R)-2-(1,2-дигідроксіетил)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол (GG-1)
Схема GG

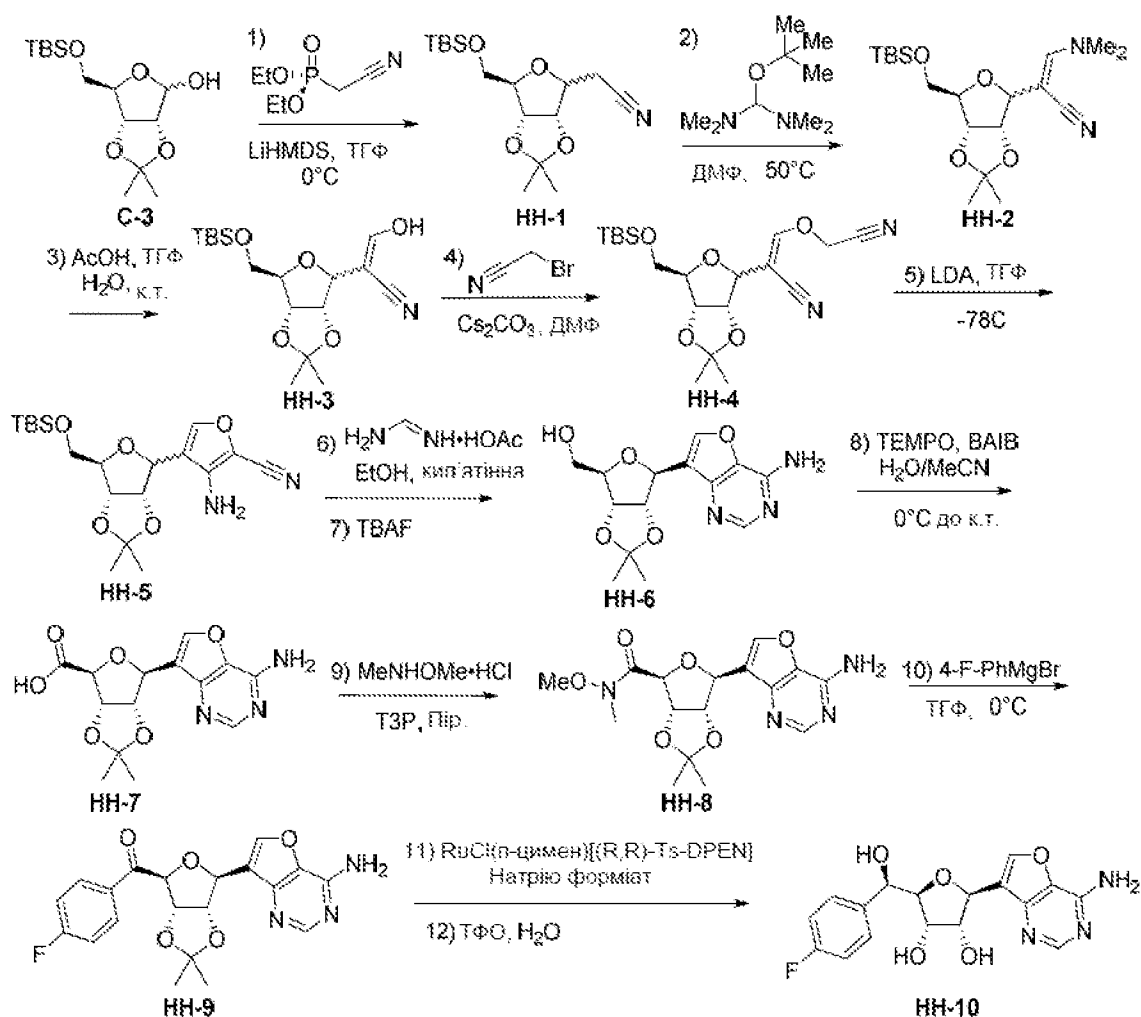


10 Синтез (2S,3S,4R,5R)-2-(1,2-дигідроксіетил)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діолу (GG-1)

Суміш 7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (Y-2) (59 мг, 0,16 ммоль), ТФО (250 мкл,) та води (50 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом 23 годин, потім розбавляли толуолом (1 мл) та концентрували до олії. Сиру олію чистили, застосовуючи SFC, (ZymorSpher Diol Monol 150 x 21,2мм колонку з 10-25% MeOH @ 6%/ хв., 100 бар, 58 мл/хв.), отримуючи (2S,3S,4R,5R)-2-(1,2-дигідроксіетил)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол (GG-1) (18 мг, 39% вихід) у вигляді твердої речовини. РХ-МС-APCI(+): 296 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.ч. 8,69 (с, 1 H) 7,71 (д, J=3,91 Гц, 1 H) 6,82 (д, J=3,67 Гц, 1 H) 6,33 (д, J=6,85 Гц, 1 H) 4,90 (дд, J=6,85, 4,40 Гц, 1 H) 4,52 (дд, J=6,36, 3,42 Гц, 1 H) 4,40 (т, J=3,79 Гц, 1 H) 4,03 (д, J=5,38 Гц, 1 H) 3,61 - 3,77 (м, 2 H) 2,76 (с, 3 H)

20 Приклад 80 (Схема НН) (2S,3R,4S,5R)-2-(4-амінофурано[3,2-d]піримідин-7-іл)-5-((R)-(4-флуорфеніл)(гідрокси)метил)тетрагідрофуран-3,4-діол (НН-10)

25 Схема НН



Синтез

2-((3aS,6R,6aR)-6-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)ацетонітрил (HH-1)

Стадія 1: До висушеної в печі круглодонної колби, оснащеної магнітною мішалкою, та охолодженої в струмені аргону, додавали (діетилфосфо)ацетонітрил (1,91 мл, 11,8 ммоль) та ТГФ (105 мл). Розчин охолоджували до 0°C , та по краплях додавали LiHMDS (11,8 мл, 11,8 ммоль, 1М розчин в гексанах). Розчин перемішували протягом 1 год при 0°C з наступним додаванням по краплях C-3 (Схема С) у вигляді розчину в ТГФ (10 мл). Реакцію контролювали за ТШХ, застосовуючи KMnO_4 для візуалізації плями. Через 1,5 год. вважається, що реакція завершилась. Реакція була зворотна, газили додаванням в суміш вода/крига (~250 мл), та розчин переносили в ділильну ліжку з EtOAc. Фази розділяли та продукт екстрагували 3 порціями (~50 мл) EtOAc. Об'єднані органічні фази сушили (MgSO_4), фільтрували, та концентрували в вакуумі. Сирий залишок чистили, застосовуючи флеш колоночну хроматографію (50 г SiO_2 , Biotage, 100% Гепт. до 15% EtOAc/Гепт., 27 мл фракції), отримуючи сполуку HH-1 (3,14 г, 97%) у вигляді безбарвної олії у співвідношенні ~2,5:1 циклізовані:нециклізовані продукти. Суміш застосовували на наступній стадії без додаткової очистки. ^1H ЯМР інтегрований для циклізованого продукту (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 4,68-4,75 (м, 1H), 4,39-4,49 (м, 1H), 4,11-4,24 (м, 2H), 3,74 (дд, $J=2,32$, 7,83 Гц, 1H), 3,67 (с, 1H), 2,70 (дд, $J=4,03$, 6,11 Гц, 1H), 2,66 (д, $J=6,72$ Гц, 1H), 1,55 (ш с, 3H), 1,36 (с, 3H), 0,86-0,92 (м, 9H), 0,10 (с, 3H), 0,08 (с, 3H). ^1H ЯМР інтегрований для нециклізованого продукту (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 7,03 (дд, $J=3,85$, 16,20 Гц, 1H), 5,75 (дд, $J=2,02$, 16,20 Гц, 1H), 4,86 (д, $J=5,99$ Гц, 1H), 4,81-4,84 (м, 1H), 3,78-3,83 (м, 1H), 3,78 (д, $J=3,06$ Гц, 1H), 3,75 (д, $J=1,47$ Гц, 1H), 3,43-3,51 (м, 1H), 1,51 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 0,92 (с, 9H), 0,10 (с, 3H), 0,10 (с, 3H).

Синтез

3-аміно-4-((3aS,6R,6aR)-6-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)фуран-2-карбонітрил (HH-5)

Стадія 2: В круглодонну колбу, оснащену магнітною мішалкою, та яка містить HH-1 (1,28 г, 3,91 ммоль), додавали ДМФ (20 мл) та трет-бутоксис-бис(диметиламіно)метан (6 мл, 29,1 ммоль).

Колбу розташовували на пісчаній бані та нагрівали при 50 °C протягом 70 год. Колбу видаляли з пісчаної бані, та їй давали охолонути до к.т. Реакційну суміш переносили в ділильну лійку з МТВЕ, та розчин промивали 3 порціями води, 1 порцією концентрованого сольового розчину, сушили (MgSO₄), фільтрували, та концентрували в вакуумі, отримуючи сирий продукт НН-2 (1,5 г) у вигляді оранжевої в'язкої олії. Сирий матеріал застосовували на наступній стадії без додаткової очистки.

Стадія 3: В круглодонну колбу, оснащену магнітною мішалкою, та яка містить сирий НН-2 (1,50 г), додавали воду (30 мл) та оцтову кислоту (0,9 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год., та додавали додаткову аліквоту оцтової кислоти (0,9 мл). Реакційну суміш перемішували протягом додаткових 24 год., та додавали додаткову аліквоту оцтової кислоти (1,8 мл). Після перемішування протягом додаткових 22 год., реакційну суміш переносили в ділильну лійку з EtOAc. Розчин промивали однією порцією води, 2 порціями напів нас. водн. NaHCO₃, 1 порцією концентрованого сольового розчину, сушили (MgSO₄), фільтрували, та концентрували в вакуумі, отримуючи сирий продукт НН-3 (1,21 г) у вигляді жовтої олії. Сирий матеріал застосовували на наступній стадії без додаткової очистки.

Стадія 4: В круглодонну колбу, оснащену магнітною мішалкою, та яка містить сирий НН-3 (1,21 г), додавали ДМФ (40 мл), цезію карбонат (1,33 г, 4,08 ммоль), та бромацетонітрил (0,28 мл, 4,08 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі та контролювали за ТШХ, застосовуючи KMnO₄ для візуалізації плями. Через 2 год. вважали, що реакція завершилась. Реакційну суміш гасили водою та переносили в ділильну лійку з EtOAc. Фази розділяли, та органічну фазу промивали 2 порціями води та 1 порцією концентрованого сольового розчину. Водну фазу повторно екстрагували EtOAc, та об'єднані органічні фази сушили (MgSO₄), фільтрували, та концентрували в вакуумі. Сирий залишок чистили, застосовуючи флеш колоночну хроматографію (50 г SiO₂, Biotage, 100% Гепт. до 40% EtOAc/Гепт., 21 мл фракції), отримуючи бажаний продукт НН-4 (0,71 г) у вигляді світло-жовтої олії. Бажаний продукт отримували як суміш ізомерів та застосовували на наступній стадії без додаткової очистки.

Стадія 5: В круглодонну колбу, оснащену магнітною мішалкою, та яка містить НН-4 (0,71 г, 1,80 ммоль), додавали ТГФ (45 мл). Розчин охолоджували до -78 °C з наступним додаванням по краплях LDA (4,5 мл, 9,00 ммоль, 2М розчин в ТГФ/н-гептан/етилбензол). Розчин перемішували при -78 °C протягом 3 год. Реакційну суміш гасили при -78 °C напів насиченим водн. NH₄Cl (100 мл) та переносили в ділильну лійку з EtOAc. Фази розділяли, та водну фазу екстрагували 3 порціями EtOAc. Об'єднані органічними фази сушили (MgSO₄), фільтрували, та концентрували в вакуумі. Сирий залишок чистили, застосовуючи флеш колоночну хроматографію (10 г SiO₂, Biotage, 100% Гепт. до 30% EtOAc/Гепт., 9 мл фракції), отримуючи сполуку НН-5 (322 мг, 21% за 4 стадії) у вигляді оранжевої в'язкої олії. Продукт виділяли у вигляді ~3:1 суміш аномерів, де переважає бета ізомер. PX-МС [M+H] 395; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 0,09 (с, 3 H) 0,12 (с, 3 H) 0,91 (с, 9 H) 1,37 (с, 3 H) 1,51 (с, 3 H, мінорний діастереомер) 1,59 (с, 3 H) 3,83 (дд, J=11,37, 2,45 Гц, 2 H) 3,91 (дд, J=11,37, 2,45 Гц, 1 H) 4,15 (кв. J=2,57, Гц, 1 H) 4,20 - 4,23 (м, 1 H, мінорний діастереомер) 4,62 (т, J=6,24 Гц, 1 H) 4,75 (д, J=5,75 Гц, 1 H) 4,81 (дд, J=6,72, 3,42 Гц, 2 H) 4,83 (д, J=4,03 Гц, 1 H, мінорний діастереомер) 4,92 (д, J=5,99 Гц, 1 H, мінорний діастереомер) 5,14 (д, J=4,03 Гц, 1 H, мінорний діастереомер) 7,22 (с, 1 H) 7,25 (с, 1 H, мінорний діастереомер).

Синтез ((3aR,4R,6S,6aS)-6-(4-амінофуоро[3,2-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метанолу (НН-6)

Стадія 6: До мікрохвильової ємності, оснащеної магнітною мішалкою, та яка містить НН-5 (322 мг, 0,816 ммоль), додавали формамідинову сіль оцтової кислоти (2,55 г, 24,5 ммоль) та етанол (10 мл). Ємність герметизували тефлоновою кришкою, розташовували в блоці нагрівання та нагрівали при 90 °C протягом 3 днів. Колбу видаляли з блоку нагрівання та давали охолонути до к.т. Реакційну суміш гасили водою та переносили в ділильну лійку EtOAc. Фази розділяли, та водну фазу екстрагували трьома порціями EtOAc. Об'єднані органічні фази промивали 1 порцією концентрованого сольового розчину. Об'єднані органічні фази сушили (MgSO₄), фільтрували, та концентрували в вакуумі, отримуючи бажаний продукт (250 мг) у вигляді коричневої олії, що містить незначну кількість десилільованого спів-продукту.

Стадія 7: Сиру суміш розчиняли в ТГФ (4,0 мл) з наступним додаванням по краплях тетрабутиламонію флуориду (1,22 мл, 1,22 ммоль, 1М розчин в ТГФ). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 21 год. Розчин концентрували в вакуумі, та залишок чистили, застосовуючи флеш колоночну хроматографію (25 г SiO₂, Biotage, 100% Гепт. до 100% EtOAc до 10% MeOH/EtOAc, 15 мл фракції), отримуючи основний аномер (НН-6) (97 мг, 39% за 2 стадії) у вигляді оранжевої смоли. Мінорний аномер (40,9 мг, 16% за 2 стадії) також

виділяли у вигляді оранжевої смоли. PX-МС [M+H] 308; ¹H ЯМР (бета аномер) (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 8,43 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 5,89 (ш с, 2H), 5,05 (дд, J=0,92, 5,81 Гц, 1H), 5,00 (д, J=6,24 Гц, 1H), 4,89 (т, J=5,99 Гц, 1H), 4,45-4,49 (м, 1H), 3,97 (дд, J=1,59, 12,59 Гц, 1H), 3,77 (дд, J=1,53, 12,53 Гц, 1H), 2,10 (с, 1H), 1,64 (с, 3H), 1,37 (с, 3H). ¹H ЯМР (альфа аномер) (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 8,40 (ш с, 1H), 8,01 (с, 1H), 5,86 (ш с, 2H), 5,39 (д, J=3,06 Гц, 1H), 5,01 (дд, J=3,79, 5,50 Гц, 1H), 4,87 (д, J=5,87 Гц, 1H), 4,27 (т, J=4,40 Гц, 1H), 3,72-3,87 (м, 2H), 2,09 (с, 1H), 1,49 (с, 3H), 1,35 (с, 3H).

Синтез (3aS,4S,6S,6aS)-6-(4-амінофуоро[3,2-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбонової кислоти (НН-7)

Стадія 8: До конічної колби, оснащеної якорем мішалки, та яка містить НН-6 (97,0 мг, 0,316 ммоль), додавали ацетонітрил (2,8 мл) та воду (0,7 мл). Розчин охолоджували до 0 °С та додавали діацетоксидобензол (224 мг, 0,694 ммоль) з наступним додаванням додаванням ТЕМРО (9,86 мг, 0,063 ммоль). Розчин перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин, та потім видаляли крижану баню. Розчину давали поступово нагрітися до к.т. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 год. Розчин концентрували в вакуумі, та сирий залишок чистили, застосовуючи флеш колоночну хроматографію (10 г SiO₂, Biotage, 100% Гепт. до 10% MeOH/EtOAc, 9 мл фракції), отримуючи сполуку НН-7 (75,9 мг, 75%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. PX-МС [M+H] 322; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ м.ч. 8,41 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 5,27 (д, J=4,52 Гц, 1H), 5,03 (дд, J=2,45, 5,87 Гц, 1H), 4,59 (д, J=2,32 Гц, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,37 (с, 3H).

Синтез (3aS,4S,6S,6aS)-6-(4-амінофуоро[3,2-d]піримідин-7-іл)-N-метокси-N,2,2-триметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбоксаміду (НН-8)

Стадія 9: До 4 мензурок, оснащених магнітною мішалкою, та що містять НН-7 (75,9 мг, 0,236 ммоль), додавали диметилгідроксиламіну гідрохлорид (26,5 мг, 0,272 ммоль), EtOAc (0,33 мл) та піридин (0,11 мл). Розчин охолоджували до 0 °С з наступним додаванням 1-пропанфосфонового ангідриду (0,3 мл, 0,500 ммоль, 50 мас.% розчин в EtOAc). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 4 год. Реакційну суміш гасили 0,42 мл 20% водн. лимонної кислоти, та вміст ємності екстрагували 3 порціями EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали 1 порцією напів-насиченого водн. NaHCO₃, 1 порцією напів-насиченого концентрованого сольового розчину, сушили (MgSO₄), фільтрували, та концентрували в вакуумі. Водні фази об'єднували та знову екстрагували 3 порціями 3:1 CHCl₃/i-PrOH. Другий круг органічних екстрактів сушили (MgSO₄), фільтрували, об'єднували з першим кругом екстрактів, та концентрували в вакуумі. Сирий залишок чистили, застосовуючи флеш колоночну хроматографію (10г SiO₂, Biotage, 100% Гепт. до 100% EtOAc до 10% MeOH/EtOAc, 9 мл фракції), отримуючи бажаний продукт забруднений мінорною домішкою. Залишок повторно піддавали флеш колоночній хроматографії (10г SiO₂, Biotage, 100% Гепт. до 10% MeOH/EtOAc, 9 мл фракції), отримуючи сполуку НН-8 (29,2 мг, 34%) у вигляді безбарвного скла. PX-МС [M+H] 365; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 8,48 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 5,71 (ш с, 2H), 5,46 (с, 1H), 4,98-5,20 (м, 3H), 3,77 (ш с, 3H), 3,22 (с, 3H), 1,65 (с, 3H), 1,40 (с, 3H).

Синтез (2S,3R,4S,5R)-2-(4-амінофуоро[3,2-d]піримідин-7-іл)-5-((R)-(4-флуорфеніл)(гідрокси)метил)тетрагідрофуран-3,4-діолу (НН-10)

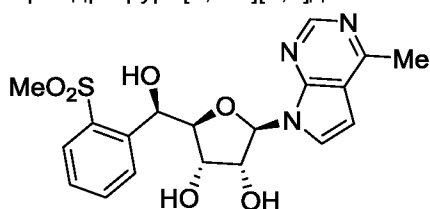
Стадія 10: до висушеної в печі реакційної ємності, оснащеної магнітною мішалкою, та яка містить НН-8 (29,2 мг, 0,080 ммоль), додавали ТГФ (0,4 мл). Розчин охолоджували до 0 °С з наступним додаванням по краплях 4-флуорфенілмагнію броміду (0,16 мл, 0,160 ммоль, 1М розчин в ТГФ). Розчин перемішували при 0 °С протягом 2 год., та додавали додаткову аліквоту 4-флуорфенілмагнію броміду (0,16 мл, 0,160 ммоль, 1М розчин в ТГФ). Розчин перемішували при 0 °С протягом додаткової 1 год. Реакційну суміш гасили при 0 °С нас. водн. NH₄Cl та додатково розбавляли водою, до розчину додавали EtOAc, та фази розділяли піпеткою. Водну фазу екстрагували 2 порціями EtOAc. Органічні екстракти об'єднували та фільтрували через шар MgSO₄, та солі промивали декількома невеликими порціями EtOAc. Фільтрат концентрували в вакуумі, отримуючи НН-9 (32 мг) у вигляді світло-жовтої твердої речовини, забрудненої мінорними домішками. Сирий матеріал застосовували на наступній стадії без додаткової очистки. PX-МС [M+H] 400; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ м.ч. 8,12 (ш с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,88 (дд, J=5,44, 8,86 Гц, 2H), 7,36 (дд, J=5,56, 8,50 Гц, 2H), 5,52 (дд, J=2,02, 6,05 Гц, 1H), 5,41 (с, 1H), 5,30 (ш с, 1H), 5,23 (д, J=5,99 Гц, 1H), 3,55 (с, 2H), 1,64 (с, 3H), 1,43 (с, 3H).

Стадія 11: До конічної колби, оснащеної магнітною мішалкою, та що містить сирий НН-9 (32 мг, 0,080 ммоль), додавали натрію форміат (218 мг, 3,20 ммоль) та RuCl(п-цимол)[(R,R)-TsDPEN] (5,1 мг, 0,008 ммоль). Колбу продували аргонем з наступним додаванням дегазованого EtOAc (0,33 мл) та води (1,34 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин та додавали додаткову порцію EtOAc (1,0 мл) для покращення розчинності.

Реакційну суміш давали продовжувати перемішуватись при кімнатній температурі протягом 13 год. Реакційну суміш концентрували в вакуумі, та водний розчин сирого продукту застосовували на наступній стадії без додаткової очистки. РХ-МС аналіз показує, що д.спів. становить ~2:1.

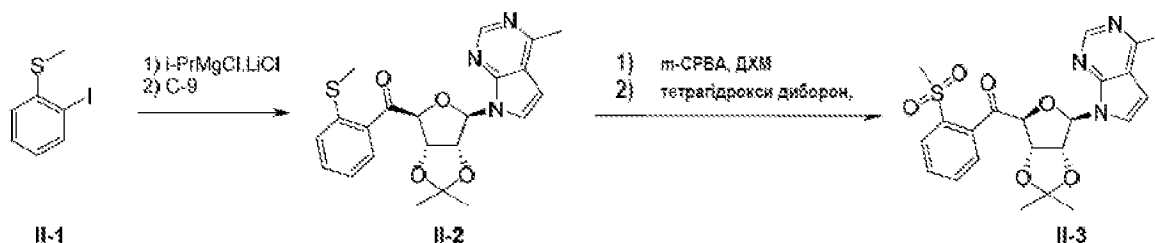
Стадія 12: до конічної колби, яка містить водний розчин сирого продукту, додавали трифлуороцтову кислоту (2,0 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. з наступним концентруванням в вакуумі. Залишок завантажували в метанол (5 мл) та знову концентрували в вакуумі. Даний процес повторювали додатково 3 рази. Залишок чистили застосовуючи препаративну ВЕРХ (Лух Целюлоза-1 4,6x100 мм 3и колонка, 25% MeOH @ 120 бар, 4 мл/хв.), щоб розділити діастереомери, отримуючи названу сполуку JJ-10 (основний діастереомер, 17,02 мг) у вигляді білої твердої речовини, що містить мінорну домішку. Речовину знову чистили застосовуючи іонообмінну хроматографію (Varian SCX 20cc 5г, 100% MeOH до 100% 7N NH₃/MeOH), отримуючи сполуку HH-10 (7,5 мг, 26% за 3 стадії, 99% д.н.) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС [M+H] 362; [α]_D²² = -27,3 (с = 0,1, MeOH); ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ м.ч. 8,28 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,50 (дд, J=5,56, 8,38 Гц, 2H), 7,10 (т, J=8,86 Гц, 2H), 5,01 (д, J=1,96 Гц, 1H), 4,92 (д, J=8,80 Гц, 1H), 4,51 (дд, J=5,14, 8,68 Гц, 1H), 4,25 (дд, J=0,98, 2,32 Гц, 1H), 4,15 (д, J=5,14 Гц, 1H).

Приклад 81 ((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)(2-(метилсульфоніл)феніл)метанон



Синтез Приклада 81 проводили за процедурами аналогічними до стадій 9-11 прикладу 9 (Схема С) з відповідним реагентом Грін'єра, та додаткова стадія окиснення показана на схемі II. РХ-МС [M+1] 442; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 8,67 - 8,64 (м, 1H), 7,96 - 7,90 (м, 2H), 7,83 - 7,80 (м, 1H), 7,80 - 7,74 (м, 1H), 7,61 - 7,53 (м, 1H), 6,82 - 6,77 (м, 1H), 6,25 - 6,22 (м, 1H), 6,22 - 6,18 (м, 1H), 5,62 - 5,58 (м, 1H), 5,35 - 5,31 (м, 1H), 5,16 - 5,12 (м, 1H), 4,57 - 4,50 (м, 1H), 4,35 - 4,28 (м, 1H), 4,24 - 4,20 (м, 1H), 3,22 (с, 3H), 2,66 (с, 3H).

Схема II



Стадія 1: Синтез ((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)(2-(метилтіо)феніл)метанону (II-2)

До розчину 2-йодтіоанізола (500 мг, 2 ммоль) в сухому ТГФ (8 мл) додавали iPrMgCl.LiCl (1,54 мл, 2 ммоль, 1,3 М) при -60 °С. Суміш перемішували при -60 °С протягом 20 хв. Суміш змінювала колір на світло-жовтий. Додавали С-9 (200 мг, 0,552 ммоль) в ТГФ (2 мл). Суміш перемішували при -60 °С протягом 30 хв. Суміші давали нагрітись до к.т. (15 °С), потім повільно при кімнатній температурі (15 °С) протягом 30 хв. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1) показала, що більшість SM прореагувала, та утворювалась гарна пляма. Суміш гасили водн. NH₄Cl (5 мл). Суміш екстрагували EtOAc (5 мл x 2). Екстракт концентрували в вакуумі, отримуючи сирі речовину (400 мг). Сирий матеріал чистили, застосовуючи силікагелеву хроматографію, елюювали EtOAc в петролейному етері 0-100 %, отримуючи II-2 (130 мг, 55,4 %) у вигляді жовтої смоли. РХ-МС [M+23] 448

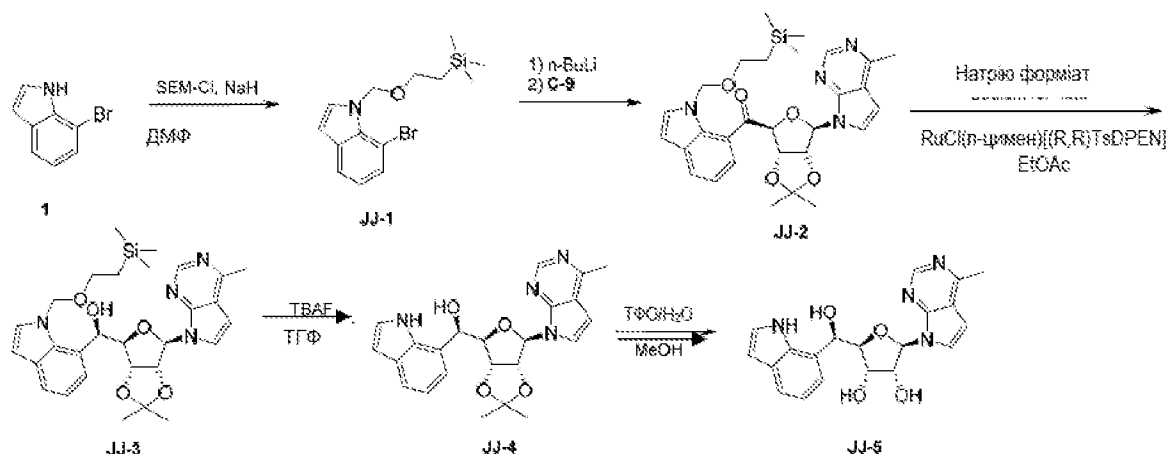
Стадія 2: Синтез ((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)(2-(метилсульфоніл)феніл)метанону (II-3)

До розчину II-2 (130 мг, 0,306 ммоль) в ДХМ (10 мл) додавали m-CPBA (248 мг, 1,22 ммоль) при кімнатній температурі (15 °С). Суміш перемішували при кімнатній температурі (15 °С) протягом 20 год. РХ-МС показала, що основний пік становив 474 (M+16+1), утворювався N-оксид. Суміш концентрували в вакуумі насухо. Залишок розчиняли в ДМФ (10 мл), з наступним

додаванням тетрагідроксиборону (164 мг, 1,83 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі (15 °C) протягом 20 хв. PX-МС показала, що утворювалась бажана сполука. Суміш виливали у воду (20 мл) та екстрагували EtOAc (10 мл x 2). Екстракт промивали концентрованим сольовим розчином (10 мл), сушили над Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі, отримуючи сиру речовину (500 мг). Сиру речовину чистили, застосовуючи силікагелеву хроматографію, елюювали EtOAc в петролейному етері 0-100 %, отримуючи II-3 (130 мг, 93 %) у вигляді білої твердої речовини. PX-МС [M+1] 458; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,76 (с, 1H), 8,06 - 8,00 (м, 1H), 7,57 (тд, J=2,1, 4,8 Гц, 2H), 7,39 - 7,35 (м, 1H), 7,34 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,67 (д, J=3,0 Гц, 1H), 6,53 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,47 (дд, J=2,8, 6,3 Гц, 1H), 5,25 (д, J=3,0 Гц, 1H), 5,16 (дд, J=3,0, 6,3 Гц, 1H), 3,27 (с, 3H), 2,68 (ш с, 3H), 1,67 (с, 3H), 1,39 (с, 3H)

Приклад 82 (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-гідрокси(1H-індол-7-іл)метил)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол (JJ-5)

Схема JJ



Стадія 1: Синтез 7-бром-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-індоле (JJ-1)

До розчину 7-броміндоле (1,9 г, 9,692 ммоль) в сухому ДМФ (20 мл) додавали 60% NaH (581 мг, 14,5 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв. SEM-Cl (1,78 г, 10,7 ммоль) додавали при 0 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі (15 °C) протягом 20 год. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 8:1) показала, що більшість SM прореагувала, та утворювалась гарна пляма. Суміш виливали у воду (40 мл) та екстрагували EtOAc (30 мл x 3). Екстракт промивали концентрованим сольовим розчином (30 мл), сушили над Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі, отримуючи сиру речовину (3 г). Сиру речовину чистили, застосовуючи силікагелеву хроматографію, елюювали EtOAc в петролейному етері 0-10 %, отримуючи JJ-1 (2,3 г, 72,7 %) у вигляді безбарвної олії. Н-ЯМР показала, що приблизно 10 % SM залишалось. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 7,56 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,40 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,19 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,01 - 6,95 (м, 1H), 6,53 (д, J=3,3 Гц, 1H), 5,88 - 5,83 (м, 2H), 3,55 - 3,46 (м, 2H), 0,94 - 0,87 (м, 2H), -0,04 - -0,10 (м, 9H)

Стадія 2: Синтез ((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)(1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-індол-7-іл)метанолу (JJ-2)

До безбарвного розчину JJ-1 (661 мг, 2,03 ммоль) в сухому ТГФ (6 мл) додавали 2,5 M n-BuLi (0,891 мл, 2,23 ммоль) при -85~-90 °C протягом 10 хв. Отриманий в результаті світло-жовтий розчин перемішували при -85~-90 °C протягом 1 год., при цьому утворювалась деяка тверда речовина. До білої суспензії додавали розчин C-9 (200 мг, 0,552 ммоль) в сухому ТГФ (2 мл) при -85 °C. Суміш перемішували при -85 °C протягом 2 год., потім гасили водн. NH₄Cl. PX-МС показала, що більшість C-9 прореагувала, та спостерігалась бажана сполука. Суміш екстрагували EtOAc (5 мл x 2). Екстракт концентрували в вакуумі, отримуючи сиру речовину (400 мг). Сиру речовину чистили, застосовуючи силікагелеву хроматографію, елюювали EtOAc в петролейному етері 0-100 %, отримуючи JJ-2 (80 мг, 26,4 %) у вигляді жовтої твердої речовини. PX-МС [M+23] 571

Стадія 3: Синтез (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)(1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-індол-7-іл)метанолу (JJ-3)

Сполуку JJ-2 піддавали відновленню за способом аналогічним до стадії 10 схеми С,

отримуючи JJ-3. PX-МС [M+23] 573

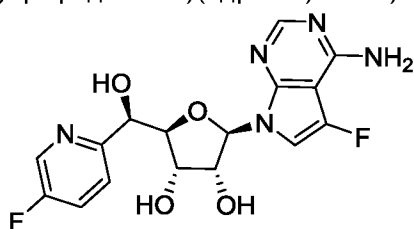
Стадія 4: (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)(1Н-індол-7-іл)метанол (JJ-4)

До розчину JJ-3 (60 мг, 0,109 ммоль) в ТГФ (2 мл) додавали TBAF (2 г), та суміш перемішували при 60 °С протягом вихідних. PX-МС показала, що більшість SM прореагувала, та основний пік представляв собою бажану сполуку. Суміш розбавляли EtOAc (30 мл) та промивали водою (20 мл x 3), сушили над Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі, отримуючи сирчу речовину JJ-4 (24 мг, 52,4 %) у вигляді жовтої твердої речовини, застосовували безпосередньо на наступній стадії. PX-МС [M+1] 421

Стадія 5: Синтез (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-гідрокси(1Н-індол-7-іл)метил)-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діолу (JJ-5)

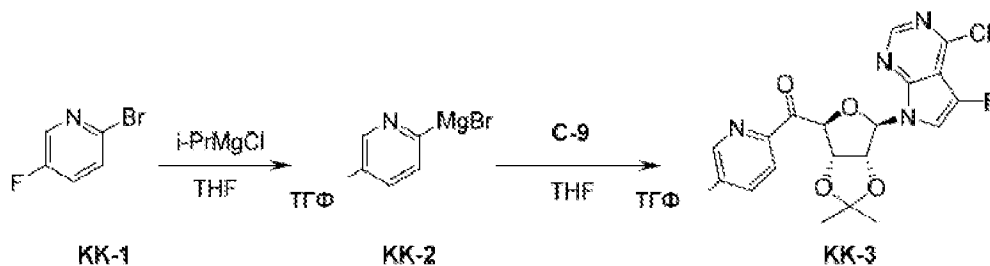
Сполуку JJ-4 піддавали зняттю захисту умови за аналогічним способом (Стадія 10, Схема С), отримуючи JJ-5. PX-МС [M+1] 381; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,71 (ш с, 1H), 7,53 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,42 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,25 - 7,16 (м, 2H), 7,11 - 7,01 (м, 1H), 6,74 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,46 (д, J=3,0 Гц, 1H), 6,19 (д, J=7,3 Гц, 1H), 5,38 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,73 (дд, J=5,3, 7,3 Гц, 1H), 4,54 - 4,45 (м, 1H), 4,38 (дд, J=1,6, 5,1 Гц, 1H), 2,78 (с, 3H)

Приклад 83 (2R,3R,4S,5R)-2-(4-аміно-5-флуор-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-((R)-(5-флуорпіридин-2-іл)(гідрокси)метил)тетрагідрофуран-3,4-діол



Названу сполуку (Приклад 83) отримували аналогічно до Прикладу 60 (Схема R), де 3-флуор-2-піридилмагнію хлорид застосовували замість 3,4-дифлуорфенілмагнію броміду. PX-МС [M+23] 402; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 8,54 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,74 (дт, J=2,9, 8,8 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=4,8, 8,8 Гц, 1H), 7,29 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,05 (ш с, 2H), 6,46 (д, J=4,3 Гц, 1H), 6,02 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,24 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,97 (д, J=4,3 Гц, 1H), 4,82 (т, J=3,9 Гц, 1H), 4,48 - 4,41 (м, 1H), 4,27 (д, J=2,5 Гц, 1H), 4,01 (т, J=3,9 Гц, 1H)

Схема КК



Стадія 1: Синтез (5-флуорпіридин-2-іл)магнію бромід (КК-2)

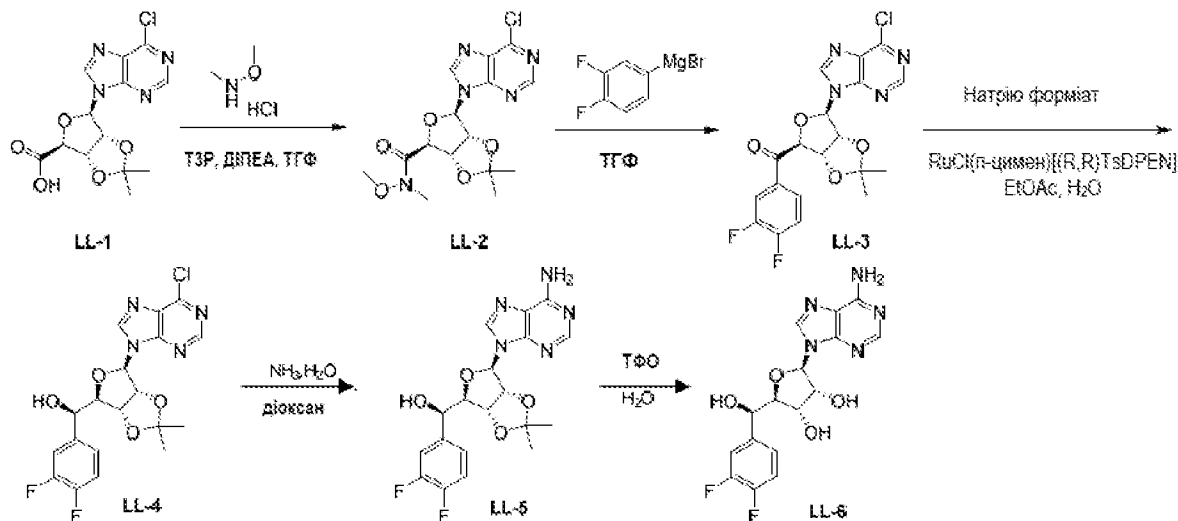
До світло-жовтого розчину 2-бром-флуорпіридину (1 г, 5,68 ммоль) в сухому ТГФ (10 мл) додавали iPrMgCl.LiCl (1,3 М в ТГФ, 4,37 мл, 5,68 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі (20 °С) протягом 2 год. Реакційна суміш змінювалась від світлого до темного. Аліквоту гасили ацетоном, та ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 3:1) показала, що більшість SM прореагувала, та утворювалась гарна пляма з високою полярністю. Суміш застосовували безпосередньо на наступній стадії.

Стадія 2: ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-5-флуор-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)(5-флуорпіридин-2-іл)метанол (КК-3)

До розчину C-9 (100 мг, 0,250 ммоль) в сухому ТГФ (2 мл) додавали 2 (~0,386 М в ТГФ, свіже отриманий, 1,29 мл, 0,499 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі (20 °С) протягом 2 год. PX-МС показала, що більшість SM прореагувала, та основний пік представляв собою бажану сполуку. Суміш гасили водн. NH₄Cl (5 мл) та екстрагували EtOAc (3 мл x 3). Екстракт сушили над Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі, отримуючи сирчу речовину (128 мг), застосовували безпосередньо на наступній стадії. PX-МС [M+1] 437

Приклад 84 (2R,3R,4S,5R)-2-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-5-((R)-(3,4-дифлуорфеніл)(гідрокси)метил) тетрагідрофуран-3,4-діол (LL-6)

Схема LL



5

Стадія 1: (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-хлор-9H-пурин-9-іл)-N-метокси-N,2,2-триметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбоксамід (LL-2)

До суспензії LL-1 (Biorganic and Medicinal Chemistry, 2006, 14, 1618-1629) (1,00 г, 2,93 ммоль) та N,O-диметилгідроксиламіну HCl (429 мг, 4,40 ммоль) в ТГФ (20 мл) додавали ДІПЕА (1,14 г, 8,80 ммоль) та 50% ТЗР (2,80 г, 2,57 мл, 4,40 ммоль) при кімнатній температурі (12 °С). Отриманий в результаті безбарвний розчин перемішували при кімнатній температурі (12 °С) протягом 20 год. ТШХ (ДХМ:MeOH = 10:1, УФ) показала, що більшість SM прореагувала, та утворювалась гарна пляма. Суміш розбавляли EtOAc (100 мл) та промивали водн. NH₄Cl (50 мл), NaHCO₃ водн. (50 мл), концентрованим сольовим розчином (50 мл x 2), сушили над Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі, отримуючи залишок (1,35 г) у вигляді жовтої олії. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву хроматографію, елюювали (MeOH:ДХМ, 0-10%), отримуючи LL-2 (1,10 г, 97,7%) у вигляді жовтої олії. РХ-МС [M+23] 406; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,75 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 6,46 (м, 1H), 5,43 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,30 - 5,27 (м, 1H), 5,23 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,17 (с, 3H), 1,67 (с, 3H), 1,43 (с, 3H).

Стадія 2: ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-хлор-9H-пурин-9-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)(3,4-дифлуорфеніл)метанол (LL-3)

До світло-жовтого розчину LL-2 (500 мг, 1,30 ммоль) в сухому ТГФ (19,5 мл) додавали 3,4-дифлуорфенілмагнію бромід (0,5 М в ТГФ, 4,95 мл, 2,48 ммоль) при 5 °С. Після додавання, суміш перемішували при 5 °С протягом 10 хв. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1, УФ) показала, що більшість SM прореагувала, та утворювалась гарна УФ пляма. Суміш гасили водн. NH₄Cl (40 мл) в крижаній бані та екстрагували EtOAc (50 мл x 2). Екстракт промивали концентрованим сольовим розчином (50 мл), сушили над Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі, отримуючи сирчу речовину LL-3 (800 мг, 141%, чистота: 70%) у вигляді жовтої смоли, застосовували безпосередньо на наступній стадії. РХ-МС [M+1] 437

Стадія 3: (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-хлор-9H-пурин-9-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)(3,4-дифлуорфеніл)метанол (LL-4)

До суспензії сирого LL-3 (800 мг, ~1,3 ммоль) в EtOAc/H₂O (2 мл/8 мл) (продували аргонм або азотом протягом 30 хв.) додавали Ru(p-cymenyl)[(R,R)TsDPEN] (20 мг, 0,031 ммоль, 10 мг/мл EtOAc) та натрію форміат (1,30 г, 19,1 ммоль, ~2,5 моль/л H₂O) при кімнатній температурі (14 °С). Отриману в результаті жовту суміш перемішували при кімнатній температурі (14 °С) протягом 20 год. РХ-МС показала, що SM прореагувала, та було виявлено бажану сполуку. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1) показала, утворювалось дві основних плями. Суміш екстрагували EtOAc (30 мл x 2). Екстракт промивали концентрованим сольовим розчином (50 мл), сушили над Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі, отримуючи сирчу речовину (630 мг) у вигляді коричневої олії. Сирчу речовину чистили, застосовуючи силікагелеву хроматографію, елюювали EtOAc в петролейному етері 0-78 %, отримуючи LL-4 (280 мг, 50%) у вигляді коричневої твердої речовини. РХ-МС [M+1] 439; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 8,90 (с, 1H),

8,85 (с, 1H), 7,39 - 7,24 (м, 2H), 7,07 (ш с, 1H), 6,29 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,08 (д, J=4,8 Гц, 1H), 5,47 (дд, J=2,5, 6,0 Гц, 1H), 5,10 (дд, J=2,4, 6,1 Гц, 1H), 4,75 (т, J=5,0 Гц, 1H), 4,34 (дд, J=2,5, 5,0 Гц, 1H), 1,51 (с, 3H), 1,30 (с, 3H).

Стадія 4: Синтез (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)(3,4-дифлуорфеніл)метанолу (LL-5)

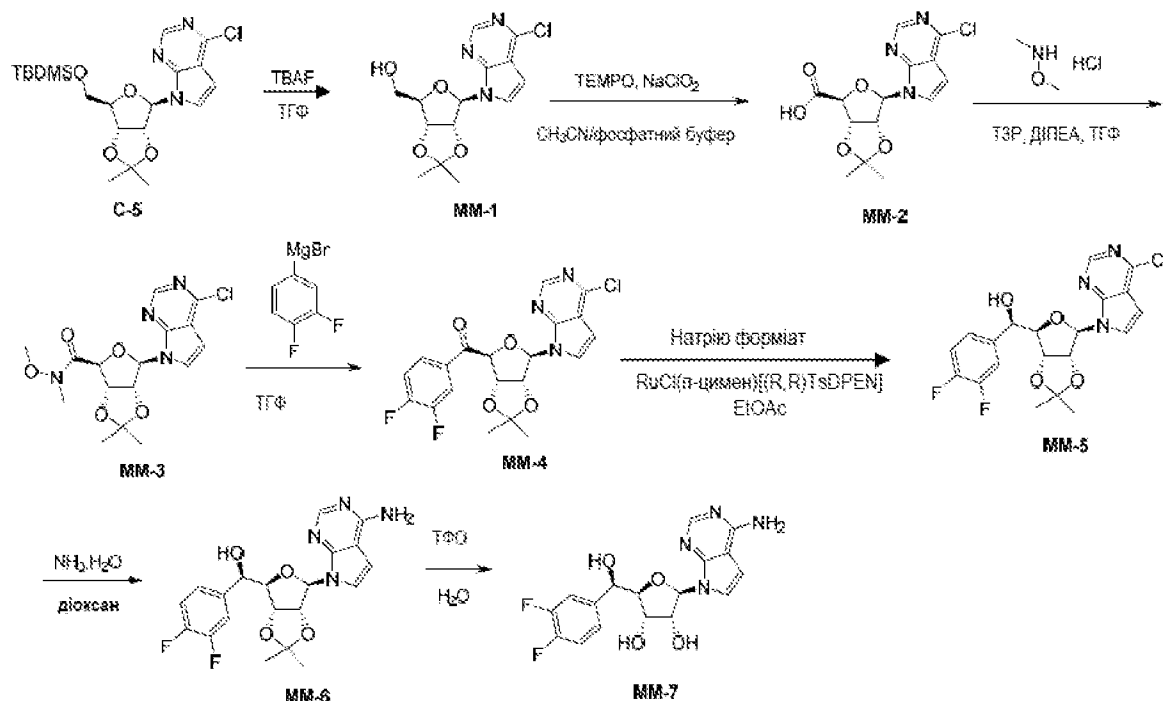
Розчин LL-4 (70 мг, 0,16 ммоль) в діоксан/ $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 мл/2 мл) нагрівали, застосовуючи мікрохвильове випромінювання при 120 °С протягом 20 хв. ТШХ (ДХМ:MeOH = 10:1) та РХ-МС показали, що речовина прореагувала, та виникла нова пляма. Суміш концентрували в вакуумі, отримуючи сирчу речовину (90 мг) у вигляді жовтої твердої речовини. Сирчу речовину чистили, застосовуючи преп. ТШХ (ДХМ:MeOH = 15:1), отримуючи LL-5 (38 мг, 57%) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС [M+1] 420; ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.ч. 8,35 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,42 (с, 2H), 7,37 - 7,28 (м, 1H), 7,26 - 7,16 (м, 1H), 7,02 (ш с, 1H), 6,39 (д, J=4,3 Гц, 1H), 6,13 (д, J=3,3 Гц, 1H), 5,39 (дд, J=3,1, 6,1 Гц, 1H), 5,08 (дд, J=2,0, 6,3 Гц, 1H), 4,75 (т, J=5,0 Гц, 1H), 4,25 (дд, J=2,0, 5,8 Гц, 1H), 1,51 (с, 3H), 1,30 (с, 3H)

Стадія 5: Синтез (2R,3R,4S,5R)-2-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-5-((R)-((3,4-дифлуорфеніл)(гідрокси)метил)тетрагідрофуран-3,4-діолу (LL-6)

До суспензії LL-5 (110 мг, 0,25 ммоль) в H_2O (5 мл) додавали ТФО (5 мл) при (0 °С). Суміш перемішували при кімнатній температурі (12 °С) протягом 2 год. РХ-МС показала, що SM прореагував, та бажаний продукт був чистий. Суміш виливали в 20% водн. K_2CO_3 (50 мл) та екстрагували EtOAc (30 мл x 3). Екстракт промивали концентрованим сольовим розчином (50 мл x 2), сушили над Na_2SO_4 та концентрували в вакуумі, отримуючи LL-6 (40 мг, 42%) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС [M+1] 380; ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.ч. 8,33 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,52 - 7,39 (м, 3H), 7,39 - 7,31 (м, 1H), 7,26 (ш с, 1H), 6,75 (д, J=3,3 Гц, 1H), 5,87 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,42 (д, J=6,8 Гц, 1H), 5,14 (д, J=3,8 Гц, 1H), 4,88 (ш с, 1H), 4,82 - 4,68 (м, 1H), 4,07 (д, J=4,3 Гц, 2H)

Приклад 85 (2R,3R,4S,5R)-2-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-((R)-((3,4-дифлуорфеніл)(гідрокси)метил)тетрагідрофуран-3,4-діол (MM-7)

Схема MM



Стадія 1: Синтез ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метанол (MM-1)

До розчину сирого C-5 (32,5 г, 66 ммоль) в ТГФ (325 мл) додавали 1М розчин ТВАФ в ТГФ (6,65 мл, 6,65 ммоль) при кімнатній температурі (15 °С). Жовтий розчин перемішували при кімнатній температурі (15 °С) протягом вихідних. ТШХ (петролейний етер/ EtOAc = 8:1) показала,

що більшість SM залишалася. Додавали 1М TBAF (6,65 мл, 6,65 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі (15 °C) протягом 24 год. ТШХ показала, що більшість SM прореагувала, та бажана пляма була чистою. Суміш концентрували в вакуумі до 100 мл. Залишок розбавляли EtOAc (500 мл) та промивали водою (200 мл x 2), концентрованим сольовим розчином (200 мл), сушили над Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі, отримуючи сиручечовину MM-1 (22,5 г, 100 %) у вигляді світло-жовтої олії, застосовували безпосередньо на наступній стадії. НЯМР показала, що чистота продукту становила приблизно 80%. PX-МС [M+1] 326; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,64 (с, 1H), 7,33 (д, J=3,5 Гц, 1H), 6,64 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,87 (д, J=5,0 Гц, 1H), 5,35 (д, J=10,8 Гц, 1H), 5,24 (т, J=5,4 Гц, 1H), 5,12 (дд, J=1,5, 6,0 Гц, 1H), 4,50 (д, J=1,8 Гц, 1H), 4,01 - 3,93 (м, 1H), 3,85 - 3,77 (м, 1H), 1,65 (с, 3H), 1,39 - 1,34 (м, 3H)

Стадія 2: Синтез (3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбонової кислоти (MM-2)

До двофазної суміші MM-1 (20 г, 49 ммоль) та TEMPO (3,07 г, 19,6 ммоль) в CH₃CN (200 мл) та фосфатного буферу (146 мл, 0,67 М, pH=6,7) додавали розчин NaClO₂ (12,3 г, 123 ммоль) у воді (54 мл) at 35 °C. Суміш перемішували при 35 °C протягом додаткових 16 год. Суміш змінювала колір на темний. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1) показала, що більшість SM прореагувала. Суміш концентрували в вакуумі, щоб видалити CH₃CN, при цьому утворювався осад. Суміш регулювали 1N HCl до pH=2. Тверду речовину збирали фільтрацією. Тверду речовину розчиняли в EtOAc (50 мл), промивали концентрованим сольовим розчином (30 мл), сушили над Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі насухо, отримуючи MM-2 (12 г, 72 %) у вигляді білої твердої речовини. PX-МС [M+1] 340; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 12,82 (ш с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,89 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,72 (д, J=3,5 Гц, 1H), 6,45 (с, 1H), 5,64 - 5,26 (м, 2H), 4,70 (д, J=1,5 Гц, 1H), 1,53 (с, 3H), 1,36 (с, 3H)

Стадія 3: Синтез (3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-N-метокси-N,2,2-триметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбоксаміду (MM-3)

До суспензії MM-2 (12 г, 35,32 ммоль) та N,O-диметилгідроксиламіну HCl (5,17 г, 53,0 ммоль) в ТГФ (200 мл) додавали ДІПЕА (30 мл, 172 ммоль) та 50% ТЗР (33,7 г, 30,9 мл, 53 ммоль) при кімнатній температурі (15 °C). Після додавання ДІПЕА, суміш змінювалась на червону. Отриманий в результаті червоний розчин перемішували при кімнатній температурі (15 °C) протягом 20 год, при цьому утворювалась деяка тверда речовина. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1) показала, що більшість SM прореагувала, та утворювалась гарна пляма. Суміш концентрували в вакуумі, щоб видалити більшість ТГФ. Залишок виливали у воду (200 мл) та екстрагували EtOAc (200 мл x 2). Екстракт промивали водн. NaHCO₃ (100 мл), концентрованим сольовим розчином (200 мл), сушили над Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі, отримуючи MM-3 (12 г, 88,7%) у вигляді жовтої смоли. PX-МС [M+1] 383

Стадія 4: Синтез ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)(3,4-дифлуорфеніл)метанолу (MM-4)

До світло-жовтого розчину MM-3 (1,00 г, 2,61 ммоль) в сухому ТГФ (10 мл) додавали 3,4-дифлуорфенілмагнію бромід (0,5 М в ТГФ, 6,66 мл, 3,33 ммоль) при 5 °C. Після додавання, суміш перемішували при 5 °C протягом 1 год. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1) показала, що більшість SM прореагувала, та утворювалась гарна УФ пляма та слабка УФ пляма. Суміш гасили водн. NH₄Cl (20 мл) в крижаній бані та екстрагували EtOAc (10 мл x 2). Екстракт промивали концентрованим сольовим розчином (10 мл), сушили над Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі, отримуючи сиручечовину MM-4 (1,34 г, >100 %) у вигляді жовтої смоли, застосовували безпосередньо на наступній стадії. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,46 (с, 1H), 7,69 - 7,60 (м, 1H), 7,60 - 7,54 (м, 1H), 7,29 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,14 (ддд, J=7,7, 8,6, 9,6 Гц, 1H), 6,57 (д, J=3,5 Гц, 1H), 6,39 (д, J=0,8 Гц, 1H), 5,71 (дд, J=2,1, 6,1 Гц, 1H), 5,47 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,37 (д, J=2,3 Гц, 1H), 1,69 (с, 3H), 1,45 (с, 3H)

Стадія 5: Синтез (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)(3,4-дифлуорфеніл)метанолу (MM-5)

До світло-жовтого розчину сирого MM-4 (1,34 г, ~2,61 ммоль) в EtOAc (8 мл) додавали 2,5 М водн. натрію форміату (41,8 мл, 104 ммоль) при кімнатній температурі (20 °C). Суміш барботували N₂ протягом 1 год., додавали Ru(п-цимол)[(R,R)TsDPEN] (30 мг, 0,047 ммоль). Після того, як барботували N₂ протягом 5 хв., отриману в результаті жовту суміш перемішували при кімнатній температурі (20 °C) протягом 20 год. PX-МС показала, що більшість SM прореагувала та основний пік представляв собою бажану сполуку. Суміш екстрагували EtOAc (10 мл x 3). Екстракт промивали концентрованим сольовим розчином (10 мл), сушили над Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі, отримуючи сиручечовину (1,4 г). Н-ЯМР показала, що співвідношенні двох ізомерів становила приблизно 4:1. Сиручечовину чистили, застосовуючи силікагелеву хроматографію, елюювали EtOAc/петролейним етером 0-60 %, отримуючи MM-5

(750 мг, 65,6 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС [M+1] 438; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 8,71 (с, 1H), 7,39 (дд, J=7,7, 11,7 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,23 - 7,18 (м, 2H), 6,71 (д, J=1,3 Гц, 1H), 6,68 (д, J=4,0 Гц, 1H), 5,85 (д, J=5,3 Гц, 1H), 5,24 (т, J=5,7 Гц, 1H), 5,09 (с, 1H), 4,93 (дд, J=1,3, 6,2 Гц, 1H), 4,56 (с, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,29 (с, 3H)

Стадія 6: Синтез (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)(3,4-дифлуорфеніл)метанолу (MM-6)

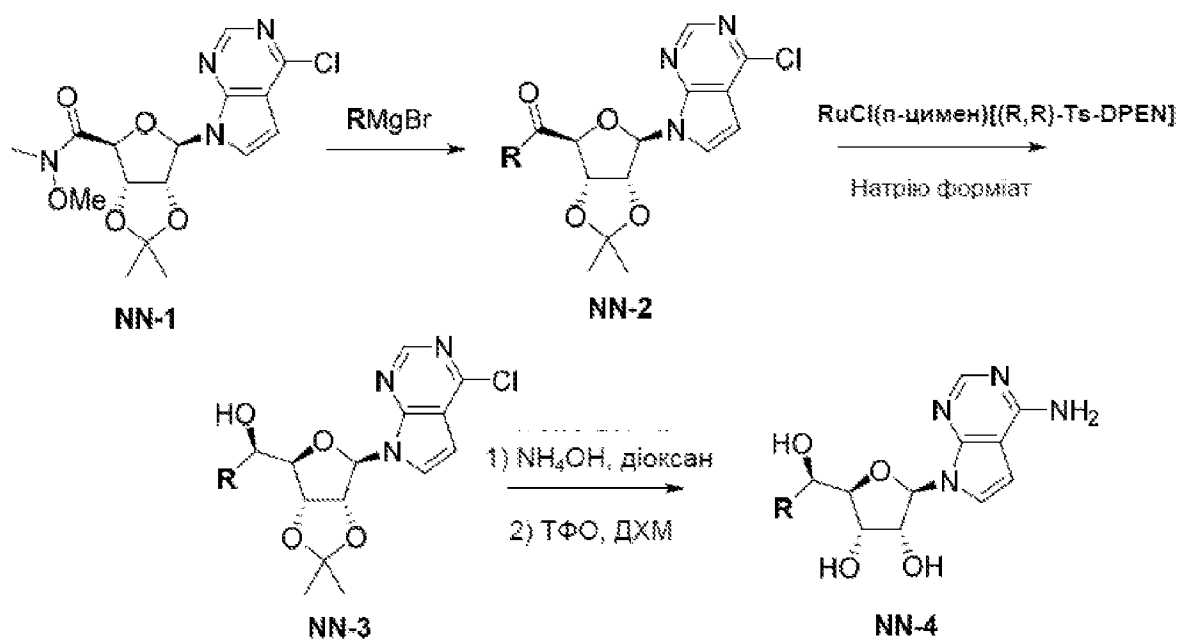
Розчин MM-5 (500 мг, 1,14 ммоль) в діоксані/ $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5 мл/ 5 мл) нагрівали при 120 °C за допомогою мікрохвильового випромінювання протягом 20 хв. ТШХ (петролейний етер/ EtOAc = 3:1) показала, що SM залишалося. Суміш нагрівали при 120 °C за допомогою мікрохвильового випромінювання протягом додаткових 40 хв. ТШХ показала, що більшість SM прореагувала, та утворювалась гарна пляма. Реакційну суміш екстрагували EtOAc (5 мл x 3). Екстракт промивали концентрованим сольовим розчином (5 мл), сушили над Na_2SO_4 та концентрували в вакуумі насухо, отримуючи MM-6 (500 мг, >100 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС показала, що чистота продукту становила приблизно 94%. РХ-МС [M+1] 419

Стадія 7: Синтез (2R,3R,4S,5R)-2-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-((R)-3,4-дифлуорфеніл)(гідрокси)метилтетрагідрофуран-3,4-діолу (MM-7)

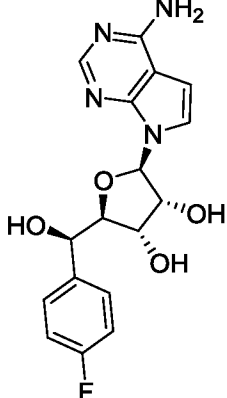
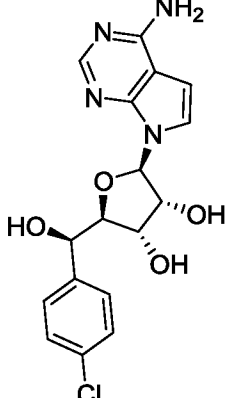
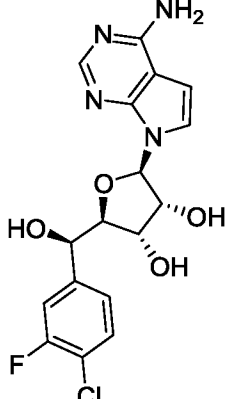
До сполуки MM-6 (500 мг, ~1,2 ммоль) додавали ТФО/ H_2O (7 мл/ 7 мл, охолоджений до 0 °C). Отриману в результаті суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. РХ-МС показала, що більшість SM прореагувала, та основний пік представляв собою бажану сполуку. Суміш виливали в 20% K_2CO_3 (30 мл) та екстрагували EtOAc (20 мл x 3). Екстракт промивали концентрованим сольовим розчином (20 мл x 2), сушили над Na_2SO_4 та концентрували в вакуумі, отримуючи сиру речовину (450 мг). Сирий перекристалізовували з EtOAc (20 мл) та пентану (20 мл), отримуючи продукт MM-7 (380 мг, 84 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС [M+23] 401; ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 8,06 (с, 1H), 7,49 - 7,36 (м, 2H), 7,34 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,28 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,13 (ш с, 2H), 6,74 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,60 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,92 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,23 (д, J=7,0 Гц, 1H), 5,04 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,82 (т, J=3,9 Гц, 1H), 4,66 - 4,58 (м, 1H), 4,06 - 3,99 (м, 2H)

Приклади 86-88

Схема NN



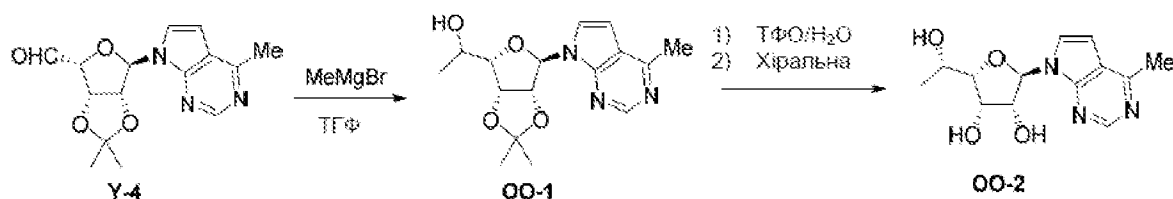
Синтез Прикладsd 86-88 на схемі NN здійснювали за процедурами, аналогічними до стадій 4-7 прикладу 85 (Схема MM) з відповідним реагентом Грін'єра.

Приклад	Структура	ММ	IUPAC
86		383 [M+23]	(2R,3R,4S,5R)-2-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-((R)-(4-флуорфеніл)(гідрокси)метил)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 8,06 (с, 1H), 7,45 (дд, J=5,6, 8,4 Гц, 2H), 7,33 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,20 - 7,06 (м, 4H), 6,64 (д, J=3,5 Гц, 1H), 6,60 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,92 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,22 (д, J=7,0 Гц, 1H), 5,00 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,82 (т, J=3,8 Гц, 1H), 4,68 - 4,59 (м, 1H), 4,07 - 3,98 (м, 2H)
87		377 [M+1]	(2R,3R,4S,5R)-2-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-((R)-(4-хлорфеніл)(гідрокси)метил)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 8,06 (с, 1H), 7,45 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,39 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,33 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,13 (ш с, 2H), 6,71 (д, J=3,3 Гц, 1H), 6,60 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,91 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,22 (д, J=7,3 Гц, 1H), 5,02 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,82 (т, J=3,8 Гц, 1H), 4,67 - 4,60 (м, 1H), 4,02 (д, J=4,3 Гц, 2H)
88		395 [M+1]	(2R,3R,4S,5R)-2-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-((R)-(4-хлор-3-флуорфеніл)(гідрокси)метил)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 8,06 (с, 1H), 7,54 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=10,8 Гц, 1H), 7,35 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,13 (ш с, 2H), 6,81 (д, J=3,5 Гц, 1H), 6,61 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,92 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,24 (д, J=7,0 Гц, 1H), 5,06 (д, J=3,8 Гц, 1H), 4,84 (т, J=3,6 Гц, 1H), 4,68 - 4,59 (м, 1H), 4,05 - 4,00 (м, 2H)

Приклад 89 (S)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)етан-1-ол (ОО-2)

5

Схема ОО



Стадія 1: Синтез 1-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)етан-1-олу (Y-7)

CeCl₃, завантажений в 25 мл колбу, нагрівали до 150 °C в вакуумі протягом 1 год. Колбу

10

потім охолоджували до к.т., та охолоджували до 0°C. Додавали ТГФ (8 мл) та MeMgBr (1,8 мл, 3М), та суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв. По краплях додавали розчин Y-4 (400 мг, 1,0 ммоль) в ТГФ. РХ-МС показала, що залишилось приблизно 30% SM. Суміш гасили NH₄Cl. Суміш розбавляли H₂O та EtOAc. Органічний шар концентрували, отримуючи сирчу речовину

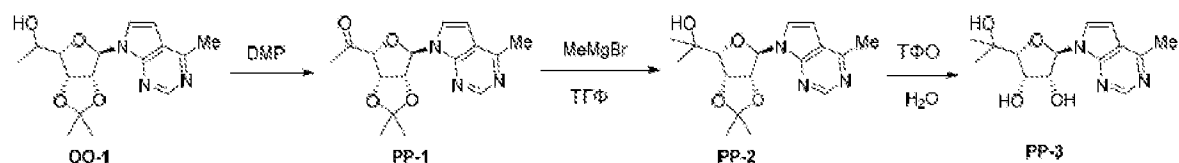
5 ОО-1 (420 мг, 97%) у вигляді олії. РХ-МС [M+1] 320

Стадія 2-3: Синтез (2S,3S,4R,5R)-2-((S)-1-гідроксietил)-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діолу (ОО-2)

Розчин ОО-1 (50 мг, 0,16 ммоль) в ТФО/H₂O (2мл/2мл) перемішували при 20 °С протягом 24 год. ТШХ ДХМ:MeOH = 10:1 показала, що реакція завершилась. Розчин концентрували, отримуючи 44 мг, 100% у вигляді олії. РХ-МС [M+1] 280. Бажану сполуку ОО-2 відокремлювали, застосовуючи хіральну SFC. РХ-МС [M+1] 280; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,67 (с, 1H), 7,72 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,86 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,32 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,90 (дд, J=4,4, 7,4 Гц, 1H), 4,39 - 4,33 (м, 1H), 4,29 (дд, J=3,0, 7,5 Гц, 1H), 4,18 - 4,03 (м, 1H), 2,76 (с, 3H), 1,25 (д, J=6,5 Гц, 3H).

Приклад 90 2-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)пропан-2-ол (РР-3)

Схема РР



Стадія 1: 1-((3aS,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)етан-1-он (РР-1)

До розчину ОО-1 (420 мг, 1,32 ммоль) в ДХМ (5 мл) додавали DMP (669 мг, 1,2 ммоль). Розчин перемішували при 25°C протягом 1 год, при цьому утворювалось багато твердої речовини. Колір реакційної суміші ставав червоний. ТШХ ДХМ/EtOAc = 1:1 показала, що реакція завершилась. Суміш гасили 1,0 г Na₂S₂O₃ в 4мл NaHCO₃. Суміш перемішували при 25 °С протягом 2 хв. Органічний шар концентрували, отримуючи сирчу тверду речовину, яку чистили, застосовуючи флеш колонку з EtOAc/ДХМ 0~50%, отримуючи РР-1 (270 мг, 64,7%) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС [M+1] 318

Стадія 2: 2-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)пропан-2-ол (РР-2)

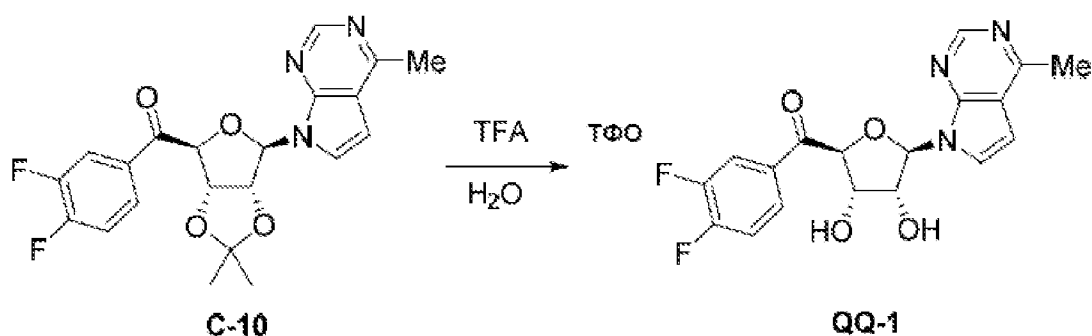
До розчину РР-1 (100 мг, 0,315 ммоль) в ТГФ (2 мл) додавали MeMgBr (0,42 мл, 1,26 ммоль, 3М в Et₂O) та охолоджували на бані суха крига/ацетон. Після додавання, суміш перемішували при 0 °С протягом 10 хв. Утворювалось багато твердої речовини, та потім суміш ставала прозорою. ТШХ ДХМ:EtOAc = 1:1 показала, що реакція завершилась. Суміш гасили 0,3 мл NH₄Cl. Суміш екстрагували EtOAc. EtOAc шар концентрували, отримуючи РР-2 (100 мг, 95 %) у вигляді безбарвної олії. РХ-МС [M+1] 334

Стадія 3: (2R,3S,4R,5R)-2-(2-гідроксипропан-2-іл)-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол (РР-3)

До суміші РР-2 (100 мг, 0,3 ммоль) в H₂O (1 мл) додавали ТФО (1мл). Розчин перемішували при 25 °С протягом 24 год. ТШХ (ДХМ:MeOH = 10:1) показала, що реакція завершилась. Розчин концентрували, отримуючи сирчу олію, яку чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ отримуючи РР-3. РХ-МС [M+1] 294; ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.ч. 8,49 (с, 1H), 7,55 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,72 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,24 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,84 (дд, J=4,1, 8,2 Гц, 1H), 4,58 - 4,49 (м, 1H), 4,27 (д, J=3,0 Гц, 1H), 2,57 (с, 3H), 1,30 (с, 3H), 1,15 (с, 3H)

Приклад 91 (3,4-дифлуорфеніл)((2S,3S,4R,5R)-3,4-дигідрокси-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-2-іл)метанон (QQ-1)

Схема QQ

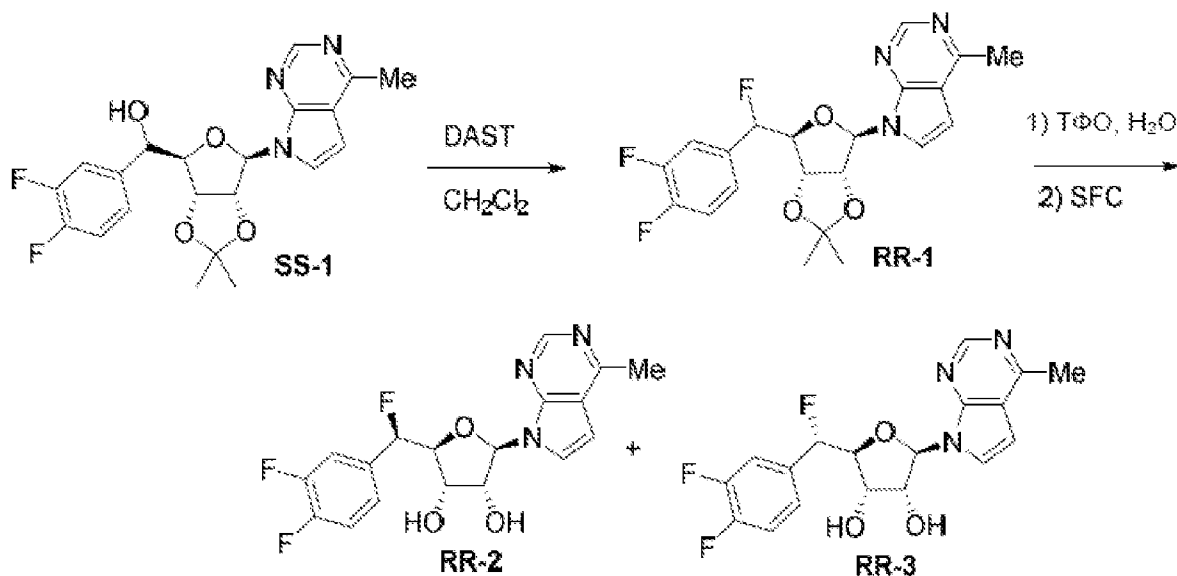


В реакційну ємність, оснащену магнітною мішалкою, завантажували С-10 (48,6 мг, 117 моль) та воду (0,5 мл) з наступним додаванням по краплях трифлуороцтової кислоти (0,5 мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш переносили в ділільну лійку з EtOAc. Органічну фазу промивали 2 порціями нас. водн. NaHCO₃, сушили (MgSO₄), фільтрували, та концентрували в вакуумі. Сирий залишок чистили, застосовуючи надкритичну рідинну хроматографію (ZymorSPHER пір/діол 150x4,6 мм колонка, 5-50% MeOH, 4,5 мл/хв.), отримуючи названу сполуку QQ-1 (15,3 мг, 35%) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС [M+H]⁺ 376; ¹H ЯМР (700 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 8,65 (с, 1H), 8,00-8,06 (м, 1H), 7,91 (д, J=6,49 Гц, 1H), 7,85 (д, J=3,76 Гц, 1H), 7,59-7,65 (м, 1H), 6,81 (д, J=3,59 Гц, 1H), 6,41 (д, J=6,83 Гц, 1H), 5,48 (д, J=2,39 Гц, 1H), 4,37-4,42 (м, 1H), 4,34-4,37 (м, 1H), 2,65 (с, 3H).

Приклад 92 (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-дифлуорфеніл)флуорметил)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол (RR-2)

Приклад 93 (2S,3S,4R,5R)-2-((S)-(3,4-дифлуорфеніл)флуорметил)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол (RR-3)

Схема RR



Стадія 1: Синтез 7-((3aR,4R,6S,6aS)-6-((3,4-дифлуорфеніл)флуорметил)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (RR-1)

До розчину SS-1 (Схема SS) (500 мг, 1,20 моль) в 5 мл CH₂Cl₂ додавали DAST (965 мг, 5,99 моль), перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Реакційну суміш гасили водою, переносили в ділільну лійку, та розбавляли 10 мл води. Фази розділяли, та водну фазу екстрагували 3 порціями 5 мл CH₂Cl₂. Органічну фазу об'єднували та промивали 10 мл концентрованого сольового розчину, сушили над Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву хроматографію 50% EtOAc/гептан, отримуючи жовтий олію RR-1 (190 мг, 37,8%).

Стадія 3: Синтез (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-дифлуорфеніл)флуорметил)-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діолу (RR-2) та (2S,3S,4R,5R)-2-((S)-(3,4-дифлуорфеніл)флуорметил)-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діолу (RR-3)

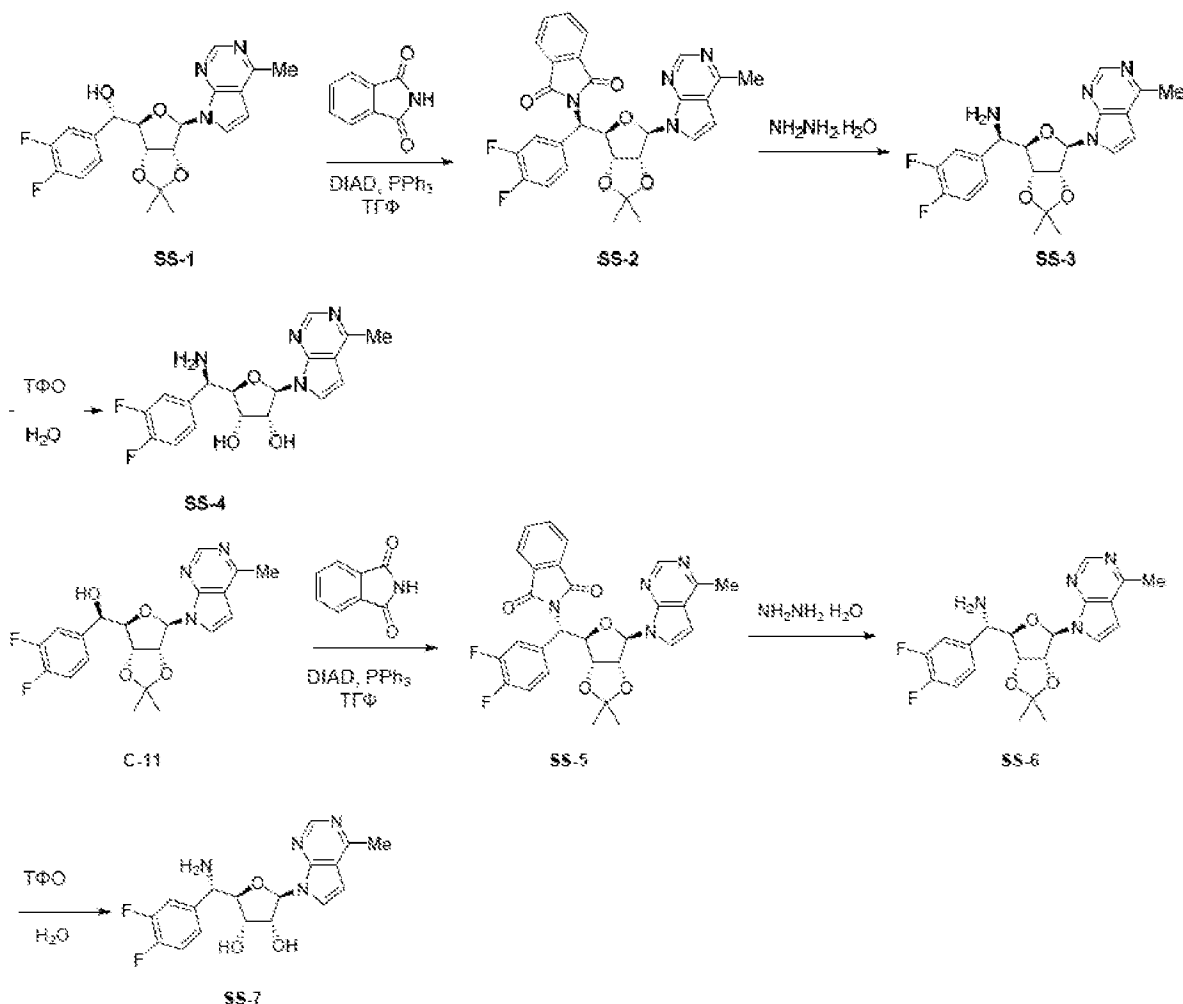
5 RR-1 (190 мг, 0,453 ммоль) розчиняли в 2 мл ТФО, додавали 2 мл H₂O, перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Реакційну суміш концентрували потім чистили, застосовуючи SFC, з Chiralpak IC-3 4,6 x 100 мм 3μ колонку з 20% MeOH/DEA при 120 бар та 4 мл/хв., отримуючи 19,96 мг (RR-2) та 59,05 мг (RR-3) у вигляді білих твердих речовин.

10 RR-2 - PX-МС [M+1] 380; ¹H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 2,67 (с, 3 H) 4,13 - 4,20 (м, 1 H) 4,20 - 4,29 (м, 1 H) 4,47 (кв. J=5,50 Гц, 1 H) 5,38 (д, J=5,06 Гц, 1 H) 5,54 (д, J=6,38 Гц, 1 H) 5,80 - 5,90 (м, 1H) 6,26 (д, J=6,16 Гц, 1 H) 6,84 (д, J=3,74 Гц, 1 H) 7,24 - 7,32 (м, 1 H) 7,40 - 7,54 (м, 2 H) 7,71 (д, J=3,74 Гц, 1 H) 8,67 (с, 1 H)

15 RR-3 - PX-МС [M+1] 380; ¹H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 2,65 (с, 3 H) 4,21 - 4,30 (м, 2 H) 4,54 - 4,60 (м, 1 H) 5,48 (д, J=4,40 Гц, 1 H) 5,51 (д, J=6,60 Гц, 1 H) 5,74 - 5,84 (м, 1 H) 6,21 (д, J=6,82 Гц, 1 H) 6,77 (д, J=3,74 Гц, 1 H) 7,21 - 7,29 (м, 1 H) 7,36 - 7,43 (м, 1 H) 7,43 - 7,49 (м, 1 H) 7,62 (д, J=3,74 Гц, 1 H) 8,64 (с, 1 H)

Приклад 94 (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-аміно(3,4-дифлуорфеніл)метил)-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол (SS-4)

Схема SS



20

Стадія 1: Синтез 2-((R)-(3,4-дифлуорфеніл)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метил)ізоіндолін-1,3-діону (SS-2)

25 В круглодонну колбу додавали SS-1 (Схема SS) (100 мг, 0,240 ммоль), фталімід (53 мг, 0,359 ммоль), трифенілфосфін (94,3 мг, 0,359 ммоль), ТГФ (1,20 мл, 0,2 М). Суміш

охолоджували до 0 °C на крижаній бані. По краплях додавали DIAD (0,074 мл, 0,359 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш розбавляли EtOAc та водою (30 мл each). Водний шар екстрагували EtOAc (3 x 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою та концентрованим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували до олії. Сирий матеріал чистили, застосовуючи ISCO 12г колонку Gold 0-100% EtOAc/Гептани, отримуючи SS-2 (84 мг, 64%). PX-MC [M+1] 547; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,91 (с, 1H), 7,87 (дд, J=3,0, 5,4 Гц, 2H), 7,76 - 7,65 (м, 2H), 7,14 (д, J=3,7 Гц, 2H), 7,03 - 6,82 (м, 2H), 6,54 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,16 (д, J=1,6 Гц, 1H), 5,80 - 5,67 (м, 1H), 5,54 - 5,38 (м, 2H), 5,16 (дд, J=3,9, 6,3 Гц, 1H), 2,74 (с, 3H), 1,61 (с, 3H), 1,29 (с, 3H).

Стадія 2: Синтез (R)-(3,4-дифлуорфеніл)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуру[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метанамін (SS-3)

В круглодонну колбу додавали SS-2 (84 мг, 0,15 ммоль) в EtOH (2 мл) та гідразину гідрат (1,50 мл, 30,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. PX-MC показала бажаний продукт. Реакційну суміш концентрували та чистили, застосовуючи преп. ВЕРХ, отримуючи білу тверду речовину SS-3 (50 мг, 78%). PX-MC [M+1] 417; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,74 (с, 1H), 7,38 - 7,29 (м, 1H), 7,25 - 7,14 (м, 3H), 6,63 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,96 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,42 - 5,35 (м, 1H), 5,31 (дд, J=3,8, 6,7 Гц, 1H), 4,55 (д, J=3,8 Гц, 1H), 4,47 (т, J=3,7 Гц, 1H), 2,76 (с, 3H), 1,57 (с, 3H), 1,34 (с, 3H).

Стадія 3: Синтез (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-аміно(3,4-дифлуорфеніл)метил)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діолу (SS-4)

В ємність додавали SS-3, ТФО (1 мл) та воду (1 мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. PX-MC показує повне зняття захисту. Концентрат та вільну основу з 1г SCX колонки промивали спочатку MeOH, з наступним додаванням 10% 7N NH₃/MeOH, отримуючи продукт. Ліофілізували до білої твердої речовини, отримуючи SS-4 (6 мг, 80%). PX-MC 377 [M+1]; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,56 (с, 1H), 7,32 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,28 - 7,17 (м, 1H), 7,16 - 7,05 (м, 2H), 6,70 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,08 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,60 (т, J=5,3 Гц, 1H), 4,29 (т, J=4,9 Гц, 1H), 4,18 (д, J=2,4 Гц, 2H), 2,71 (с, 3H)

Приклад 95 (2R,3S,4R,5R)-2-((S)-аміно(3,4-дифлуорфеніл)метил)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол (SS-7)

Стадія 1: Синтез 2-((S)-(3,4-дифлуорфеніл)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуру[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метил)ізоіндолін-1,3-діону (SS-5)

В круглодонну колбу додавали C-11 (Схема SS) (100 мг, 0,240 ммоль), фталімід (53 мг, 0,359 ммоль), трифенілфосфін (94 мг, 0,359 ммоль) в ТГФ (1,20 мл, 0,2 М). Суміш охолоджували до 0 °C на крижаній бані. По краплях додавали DIAD (0,074 мл, 0,359 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc та водою (30 мл each). Водний шар екстрагували EtOAc (3x 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою та концентрованим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували до олії, яку потім чистили, застосовуючи ISCO 12г колонку Gold 0-100% EtOAc/Гептани, отримуючи SS-5 (32 мг, 24%). PX-MC [M+1] 547; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,85 (с, 1H), 7,69 - 7,60 (м, 4H), 7,56 - 7,48 (м, 1H), 7,39 - 7,32 (м, 1H), 7,23 - 7,12 (м, 1H), 7,11 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,53 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,15 (д, J=1,3 Гц, 1H), 5,63 - 5,56 (м, 2H), 5,52 - 5,44 (м, 1H), 5,10 - 4,99 (м, 1H), 2,77 (с, 3H), 1,64 (с, 3H), 1,34 (с, 3H)

Стадія 2: Синтез (S)-(3,4-дифлуорфеніл)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуру[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метанаміну (SS-6)

В круглодонну колбу додавали SS-5 (32 мг, 0,059 ммоль), EtOH (1,17 мл, 0,05 М), та гідразин гідрат (0,570 мл, 11,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. PX-MC показує утворення бажаного продукту. Реакційну суміш концентрували до олії, отримуючи SS-6 (24 мг, 98%). PX-MC [M+1] 417

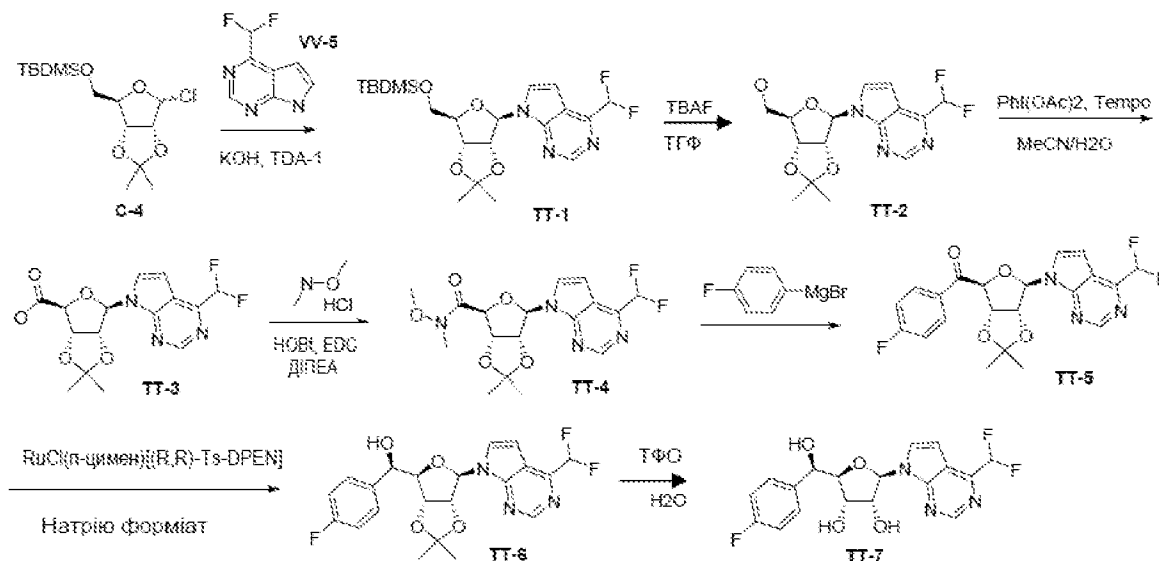
Стадія 3: Синтез (2R,3S,4R,5R)-2-((S)-аміно(3,4-дифлуорфеніл)метил)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діолу (SS-7)

В круглодонну колбу, що містить SS-6 (24 мг, 0,059 ммоль) додавали ТФО (1 мл) та воду (1 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. PX-MC показала повне зняття захисту. Реакційну суміш потім концентрували та чистили, застосовуючи SCX колонку, спочатку елюючи MeOH, з наступним додаванням 10% 7N розчину NH₃/MeOH, отримуючи продукт. Чистота за SFC, отримуючи білу тверду речовину (SS-7) (3 мг, 10%). PX-MC [M+1] 377; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,56 (с, 1H), 7,47 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,29 - 7,18 (м, 1H), 7,10 (д, J=4,3 Гц, 2H), 6,67 (д, J=3,5 Гц, 1H), 6,05 (д, J=6,2 Гц, 1H), 4,61 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,13 (д, J=4,8 Гц, 2H), 4,03 - 3,95 (м, 1H)

Приклад 96 (2R,3R,4S,5R)-2-(4-(дифлуорметил)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-((R)-(4-

флуорфеніл)(гідрокси)метил)тетрагідрофуран-3,4-діол (ТТ-7)

Схема ТТ



5

Стадія 1: Синтез 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-4-(дифлуорметил)-7H-піроло[2,3-d]піримідин (ТТ-1)

За процедурами подібними до стадії 4 прикладу 9 (Схема С) з 4-(дифлуорметил)-7H-піроло[2,3-d]піримідином (VV-5) отримували ТТ-1. РХ-МС [M+1] 456; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,95 (с, 1 H) 7,67 (д, J=3,79 Гц, 1 H) 6,63 - 6,96 (м, 2 H) 6,49 (д, J=3,06 Гц, 1 H) 5,08 (дд, J=6,24, 3,06 Гц, 1 H) 4,97 (дд, J=6,24, 2,93 Гц, 1 H) 4,37 (кв. J=3,26 Гц, 1 H) 3,90 (дд, J=11,25, 3,42 Гц, 1 H) 3,82 (дд, J=11,25, 3,55 Гц, 1 H) 1,67 (с, 3 H) 1,40 (с, 3 H) 0,89 - 0,92 (м, 9 H) 0,08 (д, J=1,71 Гц, 6 H)

Стадія 2: Синтез ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-(дифлуорметил)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метанол (ТТ-2)

За процедурами подібними до стадії 6 прикладу 9 (Схема С), застосовуючи ТТ-1, отримували ТТ-2. РХ-МС [M+1] 342; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,92 (с, 1 H) 7,44 (д, J=3,67 Гц, 1 H) 6,64 - 6,96 (м, 2 H) 5,96 (д, J=4,77 Гц, 1 H) 5,28 (т, J=5,38 Гц, 1 H) 5,14 (дд, J=6,11, 1,83 Гц, 1 H) 4,51 (д, J=1,83 Гц, 1 H) 3,99 (дд, J=12,47, 1,83 Гц, 1 H) 3,84 (дд, J=12,47, 2,20 Гц, 1 H) 1,66 (с, 3 H) 1,39 (с, 3 H)

Стадія 3: Синтез (3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-(дифлуорметил)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбонова кислота (ТТ-3)

За процедурами подібними до стадії 7 прикладу 9 (Схема С), застосовуючи ТТ-2, отримували ТТ-3. РХ-МС [M+1] 356.

Стадія 4: Синтез (3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-(дифлуорметил)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-N-метокси-N,2,2-триметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбоксамід (ТТ-4)

За процедурами подібними до стадії 8 прикладу 9 (Схема С), застосовуючи ТТ-3, отримували ТТ-4. РХ-МС [M+1] 399; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,93 (с, 1 H) 7,81 (ш с, 1 H) 6,64 - 6,97 (м, 3 H) 5,19 - 5,31 (м, 3 H) 3,71 (с, 3 H) 3,20 (с, 3 H) 1,69 (с, 3 H) 1,42 (с, 3 H)

Стадія 5: Синтез ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-(дифлуорметил)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)(4-флуорфеніл)метанол (ТТ-5)

За процедурами подібними до стадії 9 прикладу 9 (Схема С) з (4-флуорфеніл)магнію бромідом та ТТ-4 отримували ТТ-5. РХ-МС [M+1] 434; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,76 (с, 1 H) 7,78 - 7,86 (м, 2 H) 7,39 (д, J=3,67 Гц, 1 H) 7,01 (т, J=8,68 Гц, 2 H) 6,57 - 6,88 (м, 2 H) 6,48 (с, 1 H) 5,71 (дд, J=6,11, 2,08 Гц, 1 H) 5,48 (д, J=5,62 Гц, 1 H) 5,43 (д, J=2,20 Гц, 1 H) 1,71 (с, 3 H) 1,46 (с, 3 H)

Стадія 6: Синтез (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-(дифлуорметил)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)(4-флуорфеніл)метанол (ТТ-6)

За процедурами подібними до стадії 10 прикладу 9 (Схема С), застосовуючи ТТ-5, отримували ТТ-6. РХ-МС [M+1] 436.

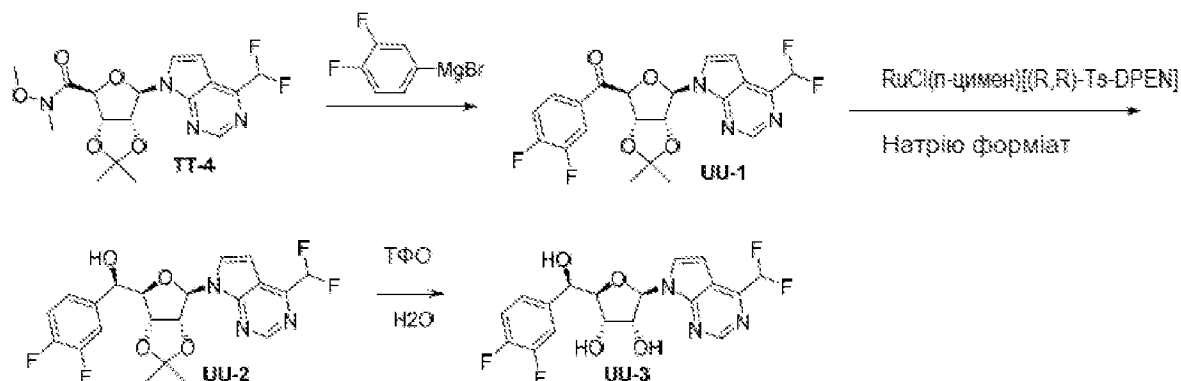
Стадія 7: Синтез (2R,3R,4S,5R)-2-(4-(дифлуорметил)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-((R)-

(4-флуорфеніл)(гідрокси)метилтетрагідрофуран-3,4-діол (ТТ-7)

За процедурами подібними до стадії 11 прикладу 9 (Схема С), застосовуючи ТТ-6, отримували ТТ-7. РХ-МС [M+1] 396; ¹H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 8,86 (с, 1 H) 8,00 (ш с, 1 H) 7,36 (т, J=6,60 Гц, 2 H) 7,00 - 7,27 (м, 3 H) 6,80 (ш с, 1 H) 6,20 (д, J=7,70 Гц, 1 H) 5,88 (ш с, 1 H) 5,28 (д, J=6,60 Гц, 1 H) 5,09 (ш с, 1 H) 4,70 - 4,77 (м, 1 H) 4,48 - 4,55 (м, 1 H) 4,09 (ш с, 1 H) 3,96 (д, J=5,06 Гц, 1 H)

Приклад 97 (2R,3R,4S,5R)-2-(4-(дифлуорметил)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-((R)-(3,4-дифлуорфеніл)(гідрокси)метил)тетрагідрофуран-3,4-діол (UU-3)

Схема UU



Стадія 1: Синтез ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-(дифлуорметил)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)(3,4-дифлуорфеніл)метанолу (UU-1)

За процедурами подібними до стадії 9 прикладу 9 (Схема С), застосовуючи ТТ-4 та (3,4-дифлуорфеніл)магнію бромід, отримували UU-1. РХ-МС [M+1] 452; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,76 (с, 1 H) 7,54 - 7,66 (м, 2 H) 7,36 (д, J=3,67 Гц, 1 H) 7,05 - 7,14 (м, 1 H) 6,53 - 6,88 (м, 2 H) 6,46 (с, 1 H) 5,74 (дд, J=6,05, 2,14 Гц, 1 H) 5,50 (д, J=6,11 Гц, 1 H) 5,36 (д, J=2,20 Гц, 1 H) 1,71 (с, 3 H) 1,47 (с, 3 H)

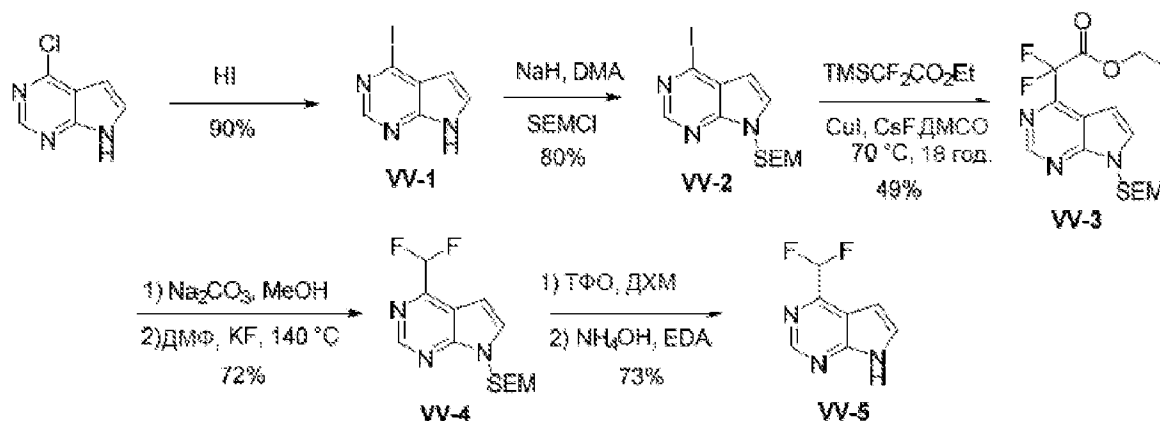
Стадія 2: Синтез (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-(дифлуорметил)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)(3,4-дифлуорфеніл)метанол (UU-2)

За процедурами подібними до стадії 10 прикладу 9 (Схема С), застосовуючи UU-1, отримували UU-2. РХ-МС [M+1] 454.

Стадія 3: Синтез (2R,3R,4S,5R)-2-(4-(дифлуорметил)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-((R)-(3,4-дифлуорфеніл)(гідрокси)метил)тетрагідрофуран-3,4-діол (UU-3)

За процедурами подібними до стадії 11 прикладу 9 (Схема С), застосовуючи UU-2, отримували UU-3. РХ-МС [M+1] 414; ¹H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 8,94 (с, 1 H) 8,09 (д, J=3,30 Гц, 1 H) 7,39 - 7,45 (м, 1 H) 7,33 - 7,39 (м, 1 H) 7,13 - 7,33 (м, 2 H) 6,88 (ш с, 1 H) 6,28 (д, J=7,70 Гц, 1 H) 6,08 (д, J=4,62 Гц, 1 H) 5,37 (д, J=6,82 Гц, 1 H) 5,19 (д, J=4,18 Гц, 1 H) 4,82 (т, J=4,51 Гц, 1 H) 4,54 - 4,64 (м, 1 H) 4,16 (ш с, 1 H) 4,03 (д, J=5,06 Гц, 1 H)

Схема VV



Стадія 1: 4-йод-7Н-піроло[2,3-d]піримідин (VV-1)

Гідроґенйодидну кислоту (10 мл) охолоджували на крижаній бані, потім додавали 4-хлор-7Н-піроло[2,3D]піримідин (565 мг, 3,68 ммоль) 5 порціями. Жовту суспензію повільно нагрівали до к.т. та перемішували протягом 18 год. Суміш фільтрували, та тверді речовини промивали водою, потім сушили у високому вакуумі, отримуючи 1230 мг (90%) 4-йод-7Н-піроло[2,3-d]піримідину (VV-1) у вигляді HI солі. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 12,69 (ш с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,73 (дд, J=2,4, 3,4 Гц, 1H), 6,42 (дд, J=1,8, 3,5 Гц, 1H); PX-МС [M+1] 246.

Стадія 2 : 4-йод-7-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин (VV-2)

Дисперсію натрію гідриду (351 мг, 8,77 ммоль, 60%) суспендували в DMA (10 мл), потім охолоджували на крижаній бані. Додавали по краплям 4-йод-7Н-піроло[2,3-d]піримідин (VV-1) (1,79 г, 7,31 ммоль) як розчин в DMA (10 мл) та продовжували перемішувати на крижаній бані протягом 20 хв. Додавали по краплям SEMCL (1350 мг, 7,31 ммоль, 1,44 мл) в розчин DMA (5 мл), та реакційну суміш повільно нагрівали до к.т. та перемішували всього 2,5 год. Реакційну суміш обережно гасили водою, потім екстрагували EtOAc (2 x 20). Об'єднані екстракти промивали концентрованим сольовим розчином (25 мл), потім сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували. Сирий залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію, застосовуючи ISCO та 40 г Si колонку з 0-40% EtOAc/геп, отримуючи 2,2 г (80%) 4-йод-7-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідину (VV-2). ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 8,52 (с, 1H), 7,83 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,43 (д, J=3,7 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 3,51 (т, J=7,9 Гц, 2H), 0,82 (т, J=7,9 Гц, 2H), -0,11 (с, 9H); PX-МС [M+1] 376.

Стадія 3: Етил 2,2-дифлуор-2-(7-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)ацетат (VV-3)

До ємності додавали 4-йод-7-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин (VV-2) (2000 мг, 5,329 ммоль), купруму (I) йодид (1220 мг, 6,40 ммоль) та калію флуорид (433 мг, 7,46 ммоль). Ємність закривали та продували азотом потім ДМСО (10,7 мл, с=0,5 М) та додавали етил дифлуор(триметилсиліл)ацетат (2160 мг, 10,7 ммоль, 1,74 мл). Реакційну суміш нагрівали до 70 °C протягом 18 год., потім розбавляли водою (10 мл) та EtOAc (30 мл). Суміш фільтрували через шар целіту, потім шари розділяли, та органічну фазу сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували. Сирий залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію, застосовуючи ISCO та 24 г Si колонку з 0-70% EtOAc/геп., отримуючи 975 мг (49%) етил 2,2-дифлуор-2-(7-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)ацетату (VV-3). ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 8,96 (с, 1H), 8,01 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,93 - 6,72 (м, 1H), 5,70 (с, 2H), 4,36 (кв. J=7,1 Гц, 2H), 3,54 (т, J=7,9 Гц, 2H), 1,22 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,82 (т, J=8,0 Гц, 2H), -0,11 (с, 9H); PX-МС [M+1] 372.

Стадія 4: 4-(дифлуорметил)-7-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин (VV-4)

До розчину етил 2,2-дифлуор-2-(7-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)ацетату (VV-3) (96,0 мг, 0,26 ммоль) в MeOH (1 мл) додавали натрію карбонат (100 мг, 1 ммоль, 0,5 мл, 2,0 М) при кімнатній температурі. При додаванні основи утворювався осад. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім концентрували. Залишок завантажували у воду (15 мл), потім pH регулювали до 4 1 N HCl та екстрагували EtOAc (2 x 15). Об'єднані екстракти сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували. Отриману в результаті тверду речовину розчиняли в ДМФ (2,0 мл, с=0,086 М), та додавали калію флуорид (93,8 мг, 1,61 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 140 °C протягом 40 хв. Суміш розбавляли водою та екстрагували EtOAc (2 x 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали концентрованим сольовим розчином, потім сушили (MgSO₄), фільтрували та концентрували, отримуючи 56 мг (72%) 4-(дифлуорметил)-7-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідину (VV-4). ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 8,95 (с, 1H), 7,93 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,45 - 7,04 (м, 1H), 6,91 - 6,73 (м, 1H), 5,69 (с, 2H), 3,64 - 3,43 (м, 2H), 0,82 (т, J=7,9 Гц, 2H), -0,10 (с, 9H); PX-МС [M+1] 300.

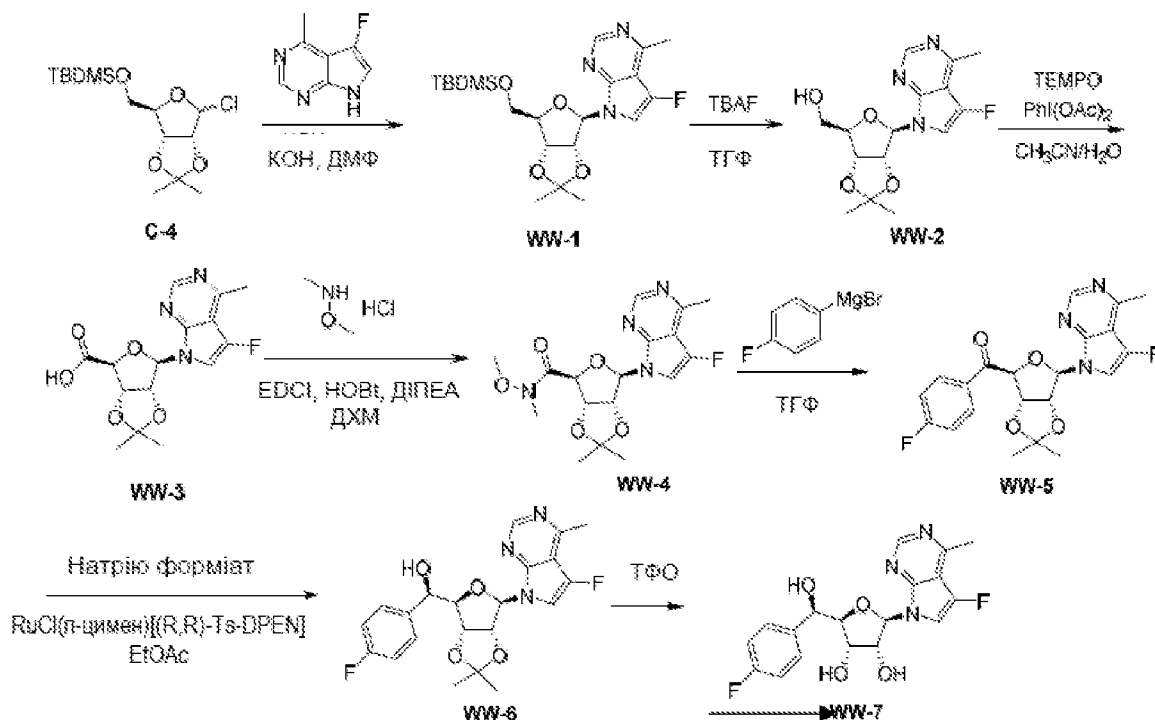
Стадія 5: 4-(дифлуорметил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин (VV-5)

До розчину 4-(дифлуорметил)-7-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідину (VV-4) (56 мг, 0,19 ммоль) в ДХМ (1 мл) додавали трифлуороцтову кислоту (740 мг, 6,5 ммоль, 0,50 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год., потім концентрували та сушили у високому вакуумі. Жовту тверду речовину розчиняли в MeOH (1 мл), потім додавали амонію гідроксид (328 мг, 2,62 ммоль, 0,364 мл) та етилен діамін (5,63 мг, 0,0935 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. потім концентрували. Залишок розбавляли водою, та pH регулювали до 7 1 N HCl, потім екстрагували ДХМ (3 x 15 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали концентрованим

сольовим розчином, потім сушили (MgSO_4), фільтрували та концентрували, отримуючи 23,0 мг (73%) 4-(дифлуорметил)-7H-піроло[2,3-d]піримідину (VV-5). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 12,51 (ш с, 1H), 8,86 (с, 1H), 7,76 (ш с, 1H), 7,18 (т, $J=54,2$ Гц, 1H), 6,72 (д, $J=1,7$ Гц, 1H); PX-МС $[M+1]$ 170.

- 5 Приклад 98 (2R,3R,4S,5R)-2-(5-флуор-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-((R)-(4-флуорфеніл)(гідрокси)метил)тетрагідрофуран-3,4-діол (WW-7)

Схема WW



- 10 Стадія 1: Синтез 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-5-флуор-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (WW-1)

5-флуор-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин (Bioorg. Med. Chem. Lett. 22 (2012) 7742–7747) застосовували в процедурі подібній до стадії 4 на схемі С, отримуючи WW-1. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 8,76 (с, 1H), 7,26 (ш с, 1H), 6,46 (ш с, 1H), 5,02 - 4,89 (м, 2H), 4,33 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 3,91 - 3,76 (м, 2H), 2,80 (с, 3H), 1,65 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 0,92 (с, 9H), 0,13 - 0,04 (м, 6H)

- 15 Стадія 2: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(5-флуор-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метанол (WW-2)

Синтез проводили за процедурами зняття захисту подібними до стадії 6 на схемі С, застосовуючи WW-1, отримували WW-2. PX-МС $[M+1]$ 324

- 20 Стадія 3: (3aS,4S,6R,6aR)-6-(5-флуор-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбонова кислота (WW-3)

Синтез проводили за процедурами окиснення подібними до стадії 7 на схемі С застосовуючи WW-2 отримуючи WW-3.

- 25 Стадія 4: (3aS,4S,6R,6aR)-6-(5-флуор-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-N-метокси-N,2,2-триметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбоксамід (WW-4)

Синтез проводили за процедурами утворення амідів подібними до стадії 8 на схемі С, застосовуючи WW-3, отримуючи WW-4.

- 30 Стадія 5: ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(5-флуор-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)(4-флуорфеніл)метанол (WW-5)

Синтез проводили за процедурами додаванням Грін'яру подібними до стадії 9 на схемі С, застосовуючи WW-4 та (4-флуорфеніл)магнію бромід, отримуючи WW-5.

- Стадія 6: (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(5-флуор-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)(4-флуорфеніл)метанол (WW-6)

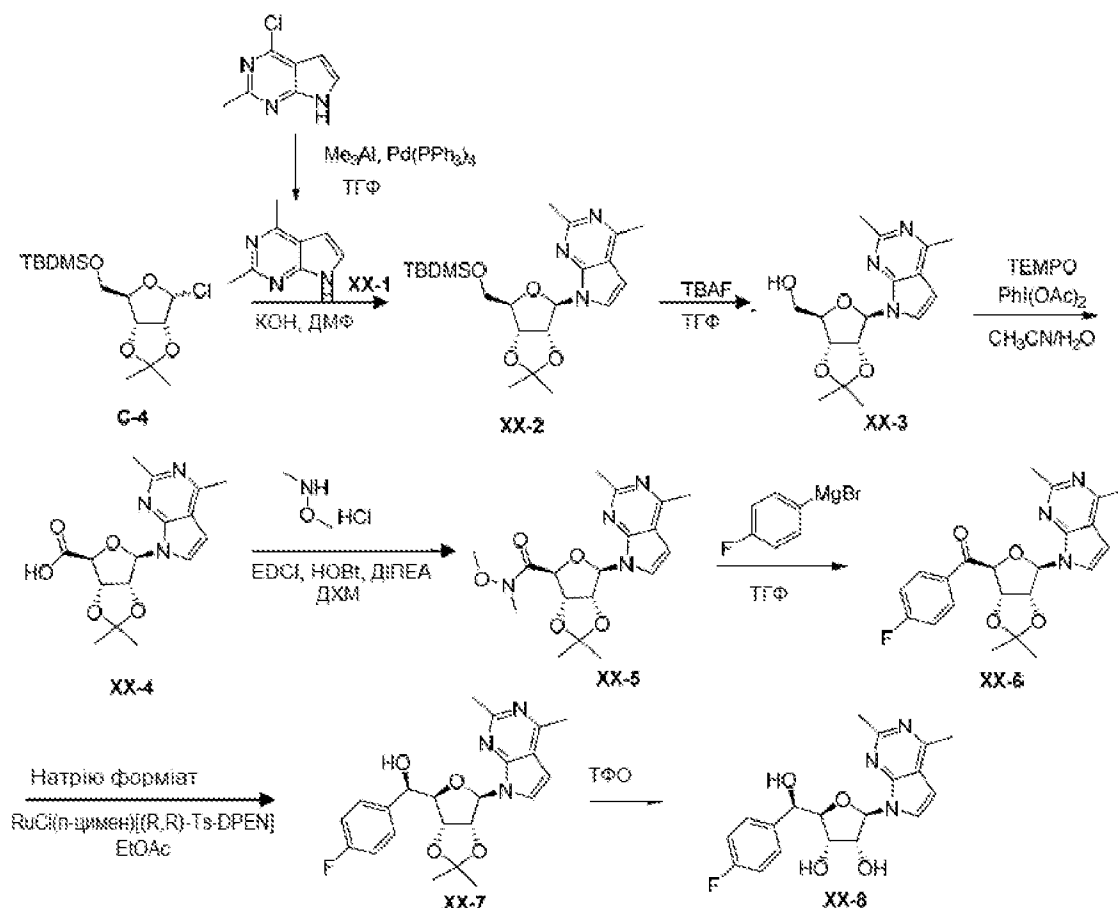
35 Синтез проводили за процедурами відновлення подібними до стадії 10 на схемі С, застосовуючи WW-5, отримуючи WW-6. PX-МС $[M+1]$ 418

Стадія 7: (2R,3R,4S,5R)-2-(5-флуор-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-((R)-(4-флуорфеніл)(гідрокси)метил)тетрагідрофуран-3,4-діол (WW-7)

Синтез проводили за процедурами зняття захисту подібними до стадії 11 на схемі С застосовуючи WW-6 отримуючи WW-7. РХ-МС [M+1] 378; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 8,71 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,43 (дд, J=5,9, 8,4 Гц, 2H), 7,14 (т, J=8,8 Гц, 2H), 6,24 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,96 (д, J=4,3 Гц, 1H), 5,34 (д, J=6,8 Гц, 1H), 5,16 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,78 (т, J=5,0 Гц, 1H), 4,54 - 4,44 (м, 1H), 4,13 (т, J=4,4 Гц, 1H), 3,99 (д, J=5,3 Гц, 1H), 2,73 (с, 3H)

Приклад 99 (2R,3R,4S,5R)-2-(2,4-диметил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-((R)-(4-флуорфеніл)(гідрокси)метил)тетрагідрофуран-3,4-діол (XX-8)

Схема XX



Стадія 1: Синтез 2,4-диметил-7H-піроло[2,3-d]піримідин (XX-1)

До Pd(PPh₃)₄ (517 мг, 0,448 ммоль) додавали розчин 4-хлор-2-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (Journal of Medicinal Chemistry, 2014, 57, 1097-1110) (1,5 г, 8,95 ммоль) в сухому ТГФ (15 мл). Суспензію дегазували N₂ чотири рази. 2М розчин триметилалюмінію (8,95 мл, 17,9 ммоль) додавали до зазначеної вище суміші при умовах крига-вода, після додавання жовтий розчин нагрівали при 80 °С протягом 16 год. ТШХ (ДХМ/MeOH = 20:1) показала, що SM прореагувала повністю та утворилась основна пляма. Суміш гасили охолодженим водн. розчином сегентової солі (15 мл) в кризі-вода дуже обережно, утворювалось багато газу, потім розбавляли водою та EtOAc, розчин фільтрували через целіт. Водну фазу повторно екстрагували EtOAc (6 мл x 3). Екстракти промивали концентрованим сольовим розчином (50 мл), сушили над Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі, отримуючи сирий продукт, який чистили застосовуючи флеш biotage, елюювали ДХМ/MeOH = 1-5%, отримуючи XX-1 (0,9 г, 68,3%) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 11,74 (ш с, 1H), 7,35 (ш с, 1H), 6,54 (ш с, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,57 (с, 3H)

Стадія 2: Синтез 7-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-2,2-диметилтетрагідрофуран[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-2,4-диметил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (XX-2)

2,4-диметил-7H-піроло[2,3-d]піримідин (XX-1) застосовували в процедурі, подібній до стадії 4 на схемі С, отримуючи XX-2.

Стадія 3: Синтез ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(2,4-диметил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,2-

диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метанолу (XX-3)

Синтез проводили за процедурами зняття захисту, подібними до стадії 6 на схемі С, застосовуючи XX-2, отримуючи XX-3. РХ-МС [M+1] 320.

Стадія 4: Синтез (3aS,4S,6R,6aR)-6-(2,4-диметил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбонова кислота (XX-4)

Синтез проводили за процедурами окиснення, подібними до стадії 7 на схемі С, застосовуючи XX-3, отримуючи XX-4. РХ-МС [M+1] 334.

Стадія 5: Синтез (3aS,4S,6R,6aR)-6-(2,4-диметил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-N-метокси-N,2,2-триметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбоксамід (XX-5)

Синтез проводили за процедурами утворення амиду подібними до стадії 8 на схемі С, застосовуючи XX-4, отримуючи XX-5.

Стадія 6: Синтез ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(2,4-диметил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)(4-флуорфеніл)метанон (XX-6)

Синтез проводили за процедурами додаванням Грін'яру, подібними до стадії 9 на схемі С, застосовуючи XX-5 та (4-флуорфеніл)магнію бромід, отримуючи XX-6.

Стадія 7: Синтез (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(2,4-диметил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)(4-флуорфеніл)метанол (XX-7)

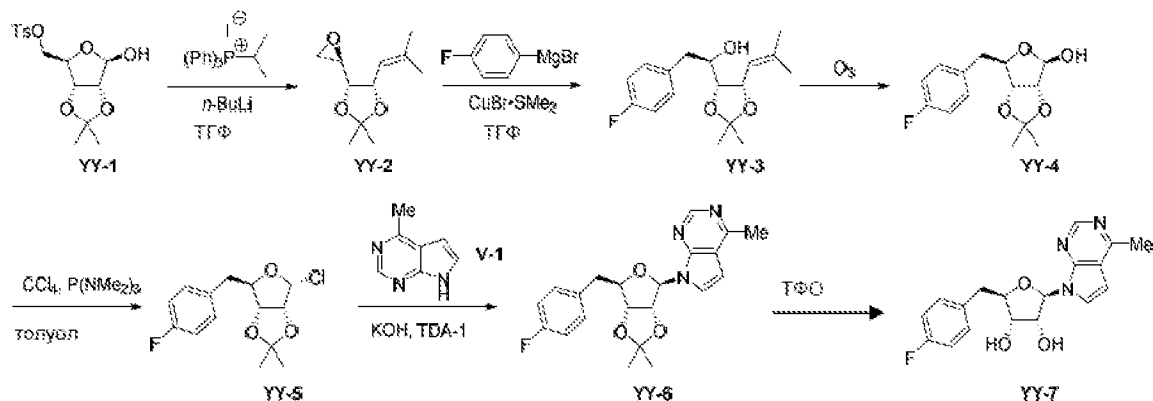
Синтез проводили за процедурами відновлення, подібними до стадії 10 на схемі С, застосовуючи XX-6, отримуючи XX-7. РХ-МС [M+1] 414.

Стадія 8: Синтез (2R,3R,4S,5R)-2-(2,4-диметил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-((R)-(4-флуорфеніл)(гідрокси)метил)тетрагідрофуран-3,4-діол (XX-8)

Синтез за процедурами, подібними до стадії 11 на схемі С, застосовуючи XX-7, отримуючи XX-8. РХ-МС [M+1] 374; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 7,68 7,67 (м, 1H), 7,46 - 7,42 (м, 2H), 7,17 - 7,12 (м, 2H), 6,71 - 6,70 (м, 1H), 6,20 - 6,19 (м, 1H), 6,11 - 6,09 (м, 1H), 5,27 - 5,26 (м, 1H), 5,11 - 5,10 (м, 1H), 4,83 - 4,80 (м, 1H), 4,66 - 4,61 (м, 1H), 4,11 - 4,10 (м, 1H), 4,01 - 4,00 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,61 (с, 3H)

Приклад 100 (2R,3S,4R,5R)-2-(4-флуорбензил)-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол (YY-7)

Схема YY



Стадія 1: Синтез (4S,5S)-2,2-диметил-4-(2-метилпроп-1-ен-1-іл)-5-((R)-оксиран-2-іл)-1,3-діоксолан (YY-2)

До висушеної в печі круглодонної колби, оснащеної магнітною мішалкою та охолодженої в десикаторі, додавали трифенілізопропілфосфонію йодид (13,2 г, 30,6 ммоль) та ТГФ (23 мл). Розчин охолоджували до 0°C з наступним додаванням по краплях н-бутиллітію (12 мл, 30 ммоль, 2,5M в Гексан). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 15 хвилин після чого одержували темно-червоний розчин іліда. До розчину іліда додавали сирий YY-1 (Tetrahedron Letters, 1992, 33, 3567) (4,58 г), як розчин в ТГФ (15 мл). Крижану баню видаляли, та реакційній суміші давали поступово нагрітися до кімнатної температури. Через 5 годин, ТШХ аналіз показав, що ніякої вихідної речовини не залишалось. Реакційну суміш гасили повільним додаванням води (~100 мл), спричиняючи осадження трифенілфосфіноксиду. Тверді речовини фільтрували через шар целіту та промивали декількома порціями МТВЕ. Фільтрат переносили в ділільну лійку, та фази розділяли. Водну фазу екстрагували 3 порціями МТВЕ. Об'єднані органічні екстракти сушили (MgSO_4), фільтрували, та концентрували в вакуумі. Сирий залишок чистили, застосовуючи флеш колоночну хроматографію (40 г SiO_2 , Isco, 100% Гепт. до 40% МТВЕ/Гепт., 20 мл фракції), отримуючи названу сполуку YY-2 (0,56 г, 21% за 3 стадії з d-рибози)

у вигляді світло-жовтої олію. ТШХ (30% EtOAc/Hept): $R_f = 0,34$ (пляму продукту візуалізували KMnO_4); ^1H ЯМР (400 МГц, CH_2Cl_2 - d) δ м.ч. 5,36-5,48 (м, 1H), 5,01 (дд, $J=6,24, 8,80$ Гц, 1H), 3,68-3,74 (м, 1H), 3,00 (ддд, $J=2,69, 4,07, 7,06$ Гц, 1H), 2,83 (дд, $J=3,97, 5,07$ Гц, 1H), 2,67 (дд, $J=2,57, 5,01$ Гц, 1H), 1,83 (д, $J=0,86$ Гц, 3H), 1,77 (д, $J=1,22$ Гц, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,40 (с, 3H).

5 Стадія 2: Синтез (R)-1-((4R,5S)-2,2-диметил-5-(2-метилпроп-1-ен-1-іл)-1,3-діоксолан-4-іл)-2-(4-флуорфеніл)етан-1-олу (YY-3)

До висушеної в печі реакційної ємності, оснащеної магнітною мішалкою та охолодженої в струмені аргону, додавали комплекс купруму броміду - диметилсульфіду (697 мг, 3,39 ммоль). Ємність продували струменем аргону протягом ~5 хвилин, та додавали ТГФ (8 мл). Розчин охолоджували до 0°C , та додавали 4-флуорфенілмагнію бромід (7,0 мл, 7,0 ммоль, 1,0М в ТГФ). Розчин перемішували при 0°C протягом 30 хвилин з наступним додаванням YY-2 (0,56 г, 2,8 ммоль) як розчин в ТГФ (6 мл). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом додаткових 30 хвилин, при цьому ТШХ аналіз показав, що ніякої вихідної речовини не залишилось. Реакційну суміш гасили додаванням по краплях нас. водн. NH_4Cl та переносили в ділильну лійку з водою. Водний розчин екстрагували 4 порціями EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили (MgSO_4), фільтрували, та концентрували в вакуумі. Сирий залишок чистили, застосовуючи флеш колоночну хроматографію (24 г SiO_2 , Isco, 100% Гепт. до 40% МТВЕ/Гепт., 9 мл фракції), отримуючи названу сполуку YY-3 (0,57 г, 69%) у вигляді безбарвної олії. ТШХ (20% EtOAc/Гепт.): $R_f = 0,34$; ^1H ЯМР (400 МГц, CH_2Cl_2 - d) δ м.ч. 7,24 (дд, $J=5,62, 8,31$ Гц, 2H), 6,95-7,06 (м, 3H), 5,40 (д, $J=9,29$ Гц, 1H), 4,96 (дд, $J=6,30, 9,23$ Гц, 1H), 3,94 (дд, $J=6,30, 8,62$ Гц, 1H), 3,83 (дт, $J=2,81, 8,56$ Гц, 1H), 3,07 (дд, $J=2,57, 14,06$ Гц, 1H), 2,68 (дд, $J=8,56, 13,94$ Гц, 1H), 1,78 (с, 3H), 1,74 (с, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,40 (с, 3H).

Стадія 3: Синтез (3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-флуорбензил)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-олу (YY-4)

25 В круглодонну колбу, оснащену магнітною мішалкою, та що містить YY-3 (0,57 г, 1,9 ммоль), додавали ДХМ (10 мл) та MeOH (10 мл). Розчин охолоджували до -78°C та барботували током озону. Далі продовжували барботувати протягом 1 години, ТШХ аналіз показав відсутність вихідної речовини. Реакційну суміш барботували азотом протягом ~15 хвилин з наступним додаванням диметилсульфіду (1,4 мл, 19 ммоль). Крижану баню видаляли, та розчину давали поступово нагрітися до кімнатної температури протягом ночі. Розчин концентрували в вакуумі, та сирий залишок чистили, застосовуючи флеш колоночну хроматографію (12 г SiO_2 , Isco, 100% Гепт. до 40% EtOAc/Гепт., 9 мл фракції), отримуючи названу сполуку YY-4 (0,42 г, 81%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CH_2Cl_2 - d) δ м.ч. 7,16-7,24 (м, 2H), 6,96-7,05 (м, 2H), 5,48 (д, $J=2,57$ Гц, 1H), 4,71 (д, $J=5,87$ Гц, 1H), 4,67 (д, $J=5,75$ Гц, 1H), 4,45 (т, $J=7,89$ Гц, 1H), 3,01 (дд, $J=8,44, 14,43$ Гц, 1H), 2,91 (дд, $J=7,58, 13,82$ Гц, 1H), 2,65 (д, $J=2,81$ Гц, 1H), 1,47 (с, 3H), 1,32 (с, 3H).

Стадія 4: Синтез (3aR,4R,6R,6aR)-4-хлор-6-(4-флуорбензил)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксолу (YY-5)

40 До висушеної в печі реакційної ємності, оснащеної магнітною мішалкою та охолодженої в струмені аргону, додавали YY-4 (226 мг, 0,841 ммоль), толуол (1,9 мл) та карбону тетрахлорид (0,11 мл, 1,09 ммоль). Розчин охолоджували до -50°C та по краплях додавали гексаметилтриамінофосфін (0,23 мл, 1,26 ммоль). По завершенні додавання ємність переносили на крижану баню, та реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 години. Реакційну суміш гасили крижано-холодним концентрованим сольовим розчином (0,5 мл), та органічну фазу розділяли застосовуючи піпетку. Органічну фазу сушили (MgSO_4), та сирий розчин хлориду YY-5, застосовували одразу на наступній стадії без додаткової очистки.

Стадія 5: Синтез 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-флуорбензил)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (YY-6)

50 До висушеної в печі реакційної ємності, оснащеної магнітною мішалкою, та охолодженої в струмені аргону, додавали піролопіримідин V-1 (75,0 мг, 0,56 ммоль), калію гідроксид (70,7 мг, 1,26 ммоль), толуол (2,3 мл), ацетонітрил (0,38 мл) та TDA-1 (0,11 мл, 0,34 ммоль). Розчин перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі, при якій сирий розчин хлориду YY-5 додавали до ємність. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш гасили нас. NH_4Cl водн., та переносили в ділильну лійку з EtOAc. Продукт екстрагували 3 порціями EtOAc, та об'єднані органічні фази сушили (MgSO_4), фільтрували, та концентрували в вакуумі. Сирий залишок чистили, застосовуючи флеш колоночну хроматографію (12г SiO_2 , Isco, 100% Гепт. до 100% EtOAc, 9 мл фракції), отримуючи названу сполуку YY-6 (120 мг, 55% за 2 стадії) у вигляді жовтої смоли. РХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ 384; ^1H ЯМР (400 МГц, CH_2Cl_2 - d) δ м.ч. 8,87 (с, 1H), 7,04 – 7,18 (м, 2H), 6,88 – 7,03 (м, 2H), 6,72 (ш с, 1H), 6,25 (д, $J=2,57$ Гц, 1H), 5,15-5,29 (м, 1H), 4,86 (дд, $J=6,30, 4,46$ Гц, 1H), 4,34 – 4,47 (м,

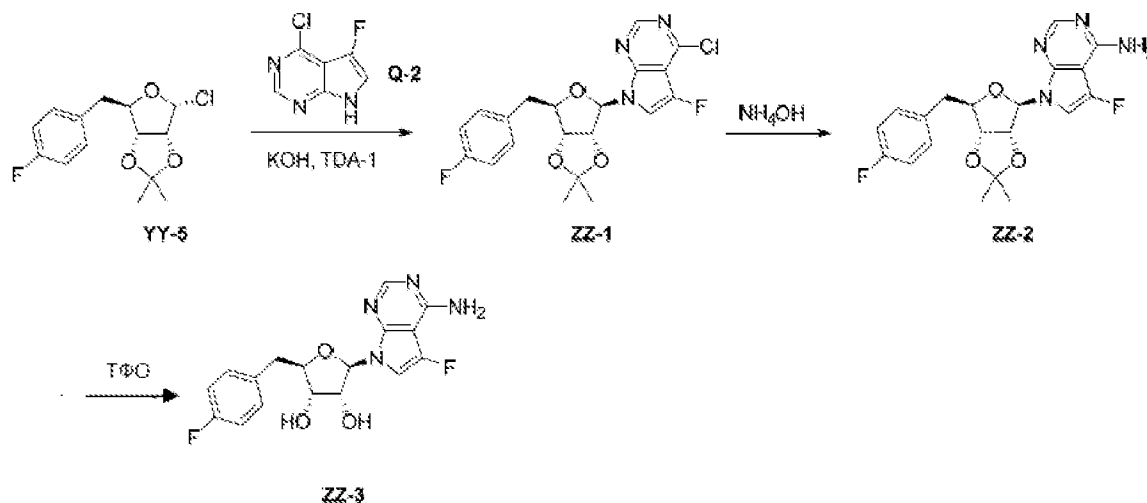
1H), 2,83-3,12 (м, 5H), 1,62 (с, 3H), 1,37 (с, 3H).

Стадія 6: Синтез (2R,3S,4R,5R)-2-(4-флуорбензил)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діолу (YY-7)

До реакційної ємності, оснащеної магнітною мішалкою, та що містить YY-6 (120 мг, 0,313 ммоль), додавали воду (2,0 мл) та трифлуороцтову кислоту (1,0 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш переносили в ділильну лійку з EtOAc. Органічну фазу промивали 3 порціями нас. водн. NaHCO₃, сушили (MgSO₄), фільтрували, та концентрували в вакуумі. Сирий залишок чистили, застосовуючи надкритичну рідинну хроматографію (ZymorSpher HADP колонка, 4,6x150 мм колонка з 10% до 50% MeOH, 3,0 мл/хв.), отримуючи названу сполуку YY-7 (35,2 мг, 33%) у вигляді білої твердої речовини. PX-МС [M+H]⁺ 344; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ м.ч. 8,61 (с, 1H), 7,36 (д, J=3,79 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=5,50, 8,44 Гц, 2H), 6,95 (т, J=8,80 Гц, 2H), 6,73 (д, J=3,67 Гц, 1H), 6,21 (д, J=4,65 Гц, 1H), 5,49 (с, 1H), 4,47 (т, J=4,89 Гц, 1H), 4,12-4,26 (м, 2H), 3,09 (дд, J=4,65, 14,18 Гц, 1H), 2,99 (дд, J=6,36, 13,94 Гц, 1H), 2,72 (с, 3H); ¹⁹F PCD ЯМР (376 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ м.ч. -119,11 (с, 1F).

Приклад 101 (2R,3R,4S,5R)-2-(4-аміно-5-флуор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-(4-флуорбензил)тетрагідрофуран-3,4-діол (ZZ-3)

Схема ZZ



Стадія 1: Синтез 4-хлор-5-флуор-7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-флуорбензил)-2,2-диметилтетрагідрофуро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідину (ZZ-1)

До висушеної в печі реакційної ємності, оснащеної магнітною мішалкою та охолодженої в струмені аргону, додавали піролопіримідин Q-2 (64 мг, 0,37 ммоль), калію гідроксид (46,9 мг, 0,835 ммоль), толуол (1,59 мл), ацетонітрil (0,26 мл) та TDA-1 (71 мкл, 0,223 ммоль). Розчину давали перемішуватись протягом 30 хвилин при кімнатній температурі, при якій додавали сирий розчин хлориду YY-5. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційну суміш гасили напів-нас. водн. NH₄Cl, та переносили в ділильну лійку з EtOAc. Продукт екстрагували 3 порціями EtOAc, та об'єднані органічні екстракти сушили (MgSO₄), фільтрували, та концентрували в вакуумі. Сирий залишок чистили, застосовуючи флеш колоночну хроматографію (12г SiO₂, Isco, 100% Гепт. до 100% EtOAc, 9 мл фракції), отримуючи названу сполуку ZZ-1 (60,5 мг, 38% за 2 стадії) у вигляді безбарвної смоли. PX-МС [M+H]⁺ 422; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 8,66 (с, 1H), 7,12 (дд, J=5,44, 8,50 Гц, 2H), 6,97-7,01 (м, 2H), 6,95 (д, J=2,81 Гц, 1H), 6,21 (д, J=2,57 Гц, 1H), 5,13 (дд, J=2,81, 6,60 Гц, 1H), 4,80 (дд, J=4,34, 6,54 Гц, 1H), 4,35-4,42 (м, 1H), 2,98 (д кв, J=6,30, 14,28 Гц, 2H), 1,61 (с, 3H), 1,36 (с, 3H).

Стадія 2: Синтез 5-флуор-7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-флуорбензил)-2,2-диметилтетрагідрофуро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-аміну (ZZ-2)

В мікрохвильову ємність, оснащену магнітною мішалкою, та що містить ZZ-1 (60,5 мг, 0,143 ммоль), завантажували діоксан (0,36 мл) та амонію гідроксид (0,36 мл). Ємність герметизували тефлоновою кришкою та розташовували в блоці нагрівання. Реакційну суміш нагрівали до 120°C протягом 22 годин. Реакційну суміш ліофілізували, та сирий продукт ZZ-2 (65,7 мг) застосовували на наступній стадії без додаткової очистки. PX-МС [M+H]⁺ 403

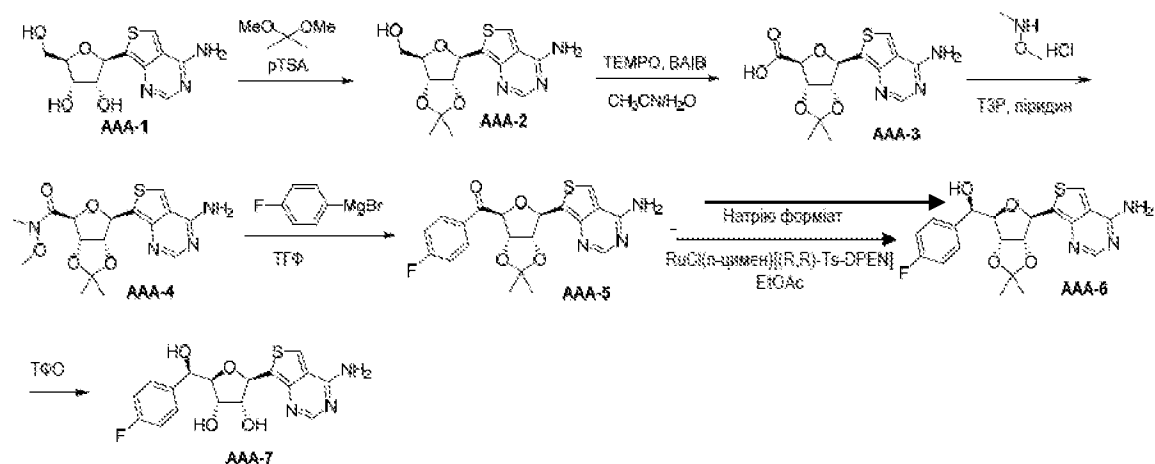
Стадія 3: Синтез (2R,3R,4S,5R)-2-(4-аміно-5-флуор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-(4-

флуорбензил)тетрагідрофуран-3,4-діол (ZZ-3)

До реакційної ємності, оснащеної магнітною мішалкою, та що містить сирий ZZ-2 (65,7 мг), додавали воду (0,7 мл) з наступним додаванням по краплям трифлуороцтової кислоти (0,7 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш переносили в ділильну лійку з EtOAc, та фази розділяли. Органічну фазу промивали 3 порціями нас. NaHCO₃ водн., та об'єднані промивні води знову екстрагували 1 порцією EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили (MgSO₄), фільтрували, та концентрували в вакуумі. Сирий залишок чистили, застосовуючи надкритичну рідинну хроматографію (ZymorSpher HADP 150x21,2мм колонка, 20-30% MeOH, 60 мл/хв.), отримуючи названу сполуку ZZ-3 (19,6 мг) у вигляді білої твердої речовини. PX-МС [M+H] 363; ¹H ЯМР (700 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 8,05 (с, 1H), 7,23 (дд, J=5,72, 8,46 Гц, 2H), 7,20 (д, J=1,37 Гц, 1H), 7,07 (т, J=8,88 Гц, 2H), 6,97 (ш с, 2H), 6,06 (д, J=5,12 Гц, 1H), 4,31 (т, J=5,47 Гц, 1H), 3,97-4,02 (м, 1H), 3,93 (т, J=4,53 Гц, 1H), 2,97 (дд, J=5,04, 14,09 Гц, 1H), 2,87 (дд, J=8,20, 14,18 Гц, 1H).

Приклад 102 (2R,3R,4S,5R)-2-(4-амінотієно[3,4-d]піримідин-7-іл)-5-((R)-(4-флуорфеніл)(гідрокси)метил)тетрагідрофуран-3,4-діол (AAA-7)

Схема AAA



Стадія 1: Синтез ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амінотієно[3,4-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метанолу (AAA-2)

До суспензії AAA-1 (Journal of American Chemistry Society, 2011, 133, 14912) (243 мг, 0,858 ммоль) в ацетоні (8,58 мл, 1M) додавали диметоксипропан (0,737 мл, 6,00 ммоль) та PTSA (163 мг, 0,858 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували та чистили на 12г-ISCO колонці, елюючи 100% EtOAc та 10% MeOH/EtOAc, отримуючи прозору смолу AAA-2 (80 мг, 29%, бета аномер). PX-МС [M+1] 324; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,33 (с, 1 H), 8,07 (с, 1 H), 5,49 (д, J=5,26 Гц, 1 H), 4,89 - 4,95 (м, 1 H), 4,86 (дд, J=6,30, 3,00 Гц, 1 H), 4,23 (д, J=3,18 Гц, 1 H), 3,69 - 3,82 (м, 2 H), 1,61 (с, 3 H), 1,35 (с, 3 H)

Стадія 2: Синтез (3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-амінотієно[3,4-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбонова кислота (AAA-3)

В круглодонну колбу додавали AAA-2 (86 мг, 0,27 ммоль), ацетонітрил (2,8 мл), та воду (0,7 мл). Розчин охолоджували до 0 °C (крижана баня) та додавали діацетоксидбензол (BAIB, 188 мг, 0,585 ммоль) з наступним додаванням TEMPO (8,31 мг, 0,05 ммоль), та перемішували при 0 °C (прозорий жовтий розчин). Через 2,5 години PX-МС показує повне перетворення в кислоту. Реакційну суміш концентрували та застосовували як сирий AAA-3 для наступної реакції (утворення аміда Вайнреба); PX-МС [M+1] 338.

Стадія 3: Синтез (3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-амінотієно[3,4-d]піримідин-7-іл)-N-метокси-N,2,2-триметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбоксаміду (AAA-4)

В круглодонну колбу додавали AAA-3 (80 мг, 0,24 ммоль), N,O-диметилгідроксиамін HCl (115 мг, 1,18 ммоль), ТГФ (2 мл), та піридин (0,095 мл, 1,18 ммоль). Реакційну суміш охолоджували до 0 °C та по краплях додавали ТЗР (50% в EtOAc, 0,3 мл, 0,5 ммоль). При 4-й краплі (в'язка), з'являлася смола. Додавали ще 5 екв. піридину (0,095 мл, 1,18 ммоль). Видаляли крижану баню та перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. PX-МС показує масу продукту в дуже полярній області. Концентрували та застосовували як сирий

AAA-4 (96 мг) для наступної реакції. PX-MC [M+1] 381.

Стадія 4: Синтез ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-амінотієно[3,4-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)(4-флуорфеніл)метанону (AAA-5)

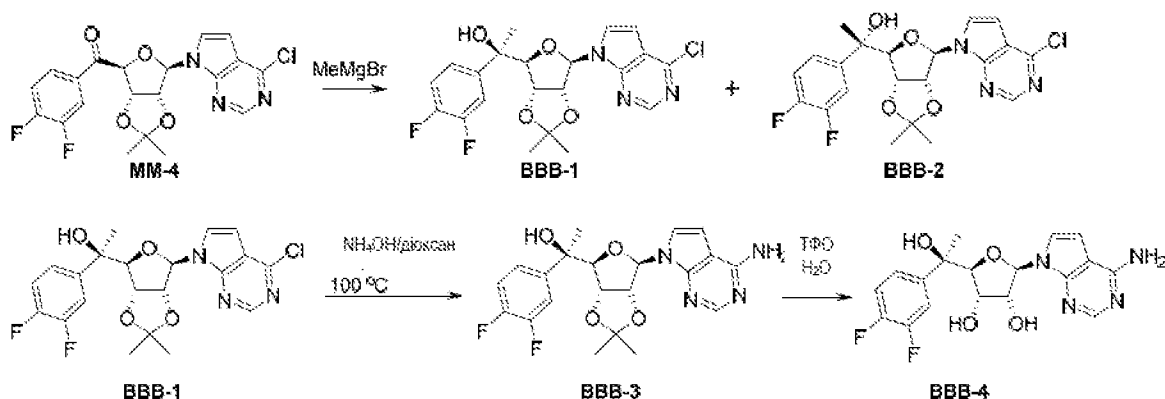
В суху ємність, що містить AAA-4 (96 мг, 0,25 ммоль) та ТГФ (2 мл), охолоджували до 0 °C на крижаній бані, по краплях додавали 4-флуорфенілмагнію бромід (0,75 мл, 0,756 ммоль, 1М в ТГФ) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли EtOAc та гасили нас. NH₄Cl. Водний шар екстрагували EtOAc (3 x 10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували до олії. Сирий матеріал чистили на ISCO 12г колонці 0-100% EtOAc/гептани, потім 10% MeOH/EtOAc, отримуючи AAA-5 у вигляді олії (6 мг, 6%). PX-MC [M+1] 416

Стадія 5-6: Синтез (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амінотієно[3,4-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)(4-флуорфеніл)метанолу (AAA-6) та (2R,3R,4S,5R)-2-(4-амінотієно[3,4-d]піримідин-7-іл)-5-((R)-(4-флуорфеніл)(гідрокси)метил)тетрагідрофуран-3,4-діолу (AAA-7)

До конічної мікрохвильової ємності, оснащеної магнітною мішалкою, та яка містить AAA-5 (6 мг, 0,01 ммоль), додавали натрію форміат (40 мг, 0,578 ммоль) та Ru(п-цимол)[(R,R)TsDPEN] (0,1 мг, 0,001 ммоль). Продували аргоном. Додавали воду (0,240 мл, продуту аргоном протягом 30 хв.) та EtOAc (0,06 мл, продутий аргоном протягом 30 хв.) та перемішували при кімнатній температурі протягом 24 год. PX-MC показує продукт AAA-6. Реакційну суміш концентрували насуху, отримуючи коричневу олію. Додавали 2 мл ТФО та 1 мл води та перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. PX-MC показує продукт AAA-7. Концентрували та отримували вільну основу з SCX колонки (елюючи MeOH, потім 10% NH₃/MeOH). Сирий продукт потім чистили, застосовуючи SFC, отримуючи AAA-7. PX-MC [M+1] 378.

Приклад 103 (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-((R)-1-(3,4-дифлуорфеніл)-1-гідроксіетил)тетрагідрофуран-3,4-діол (BBB-4)

Схема BBB



Стадія 1: Синтез (R)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-1-(3,4-дифлуорфеніл)етан-1-олу (BBB-1) та (S)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-1-(3,4-дифлуорфеніл)етан-1-олу (BBB-2)

До розчину ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)(3,4-дифлуорфеніл)метанону (MM-4) (200 мг, 0,456 ммоль) в сухому ТГФ (4,5 мл, c=0,10 M) при кімнатній температурі додавали метилмагнію бромід (0,765 мл, 2,29 ммоль, 3,0 M), отриманий в результаті розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 год. До суміші повільно додавали водн. NH₄Cl (40 мл), суміш екстрагували EtOAc (25 млx3). Екстракт об'єднували та промивали концентрованим сольовим розчином (25 мл), сушили над Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі, чистили, застосовуючи колоночну хроматографію з 30% EtOAc/гептан, отримуючи 170 мг (82% вихід) (R)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-1-(3,4-дифлуорфеніл)етан-1-олу (BBB-1) у вигляді білої твердої речовини. PX-MC [M+1] 452; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 1,22 (с, 3 H) 1,51 (с, 3 H) 1,58 (с, 4 H) 4,67 (д, J=6,11 Гц, 1 H) 5,12 - 5,17 (м, 1 H) 5,86 (д, J=5,26 Гц, 1 H) 6,68 (д, J=3,67 Гц, 1 H) 7,18 - 7,22 (м, 1 H) 7,22 - 7,26 (м, 1 H) 7,32 - 7,36 (м, 1 H) 7,44 - 7,52 (м, 1 H) 8,72 (с, 1 H). Елюючи 40% EtOAc/гептан, отримуючи 26 мг (13% вихід) (S)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-7H-піроло[2,3-

d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-1-(3,4-дифлуорфеніл)етан-1-олу (BBB-2) як олію.

PX-МС [M+1] 452; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 1,41 (с, 3 H) 1,59 (с, 3 H) 1,67 (с, 3 H) 4,64 (д, J=2,57 Гц, 1 H) 5,14 (дд, J=6,66, 4,46 Гц, 1 H) 5,30 (дд, J=6,72, 2,57 Гц, 1 H) 5,78 (д, J=4,40 Гц, 1 H) 6,58 (д, J=3,67 Гц, 1 H) 6,99 - 7,08 (м, 1 H) 7,09 - 7,15 (м, 1 H) 7,20 - 7,26 (м, 2 H) 8,71 (с, 1 H).

Стадія 2: Синтез (R)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-1-(3,4-дифлуорфеніл)етан-1-олу (BBB-3)

(R)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-1-(3,4-дифлуорфеніл)етан-1-ол (170 мг, 0,376 ммоль) розчиняли в 5 мл діоксану, додавали 5 мл амонію гідроксид, реакційну ємність герметизували та нагрівали при 100 °C протягом ночі. Реакційну суміш концентрували, до залишку додавали H₂O, екстрагували EtOAc, чистили, застосовуючи колоночну хроматографію з 70-80% EtOAc/гептан, отримуючи 159 мг (100% вихід) названої сполуки у вигляді безбарвної олії (BBB-3), яка затвердівала в вакуумі.

PX-МС [M+1] 433; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 1,21 (с, 3 H) 1,51 (с, 3 H) 1,57 (с, 3 H) 4,49 - 4,56 (м, 1 H) 4,63 - 4,70 (м, 1 H) 5,16 (т, J=5,62 Гц, 1 H) 5,81 (д, J=5,26 Гц, 1 H) 5,90 (ш с, 2 H) 6,51 (д, J=3,55 Гц, 1 H) 7,09 (д, J=3,55 Гц, 1 H) 7,19 (дд, J=9,90, 8,19 Гц, 1 H) 7,23 - 7,27 (м, 1 H) 7,48 (ддд, J=11,98, 7,76, 2,14 Гц, 1 H) 8,33 (с, 1 H)

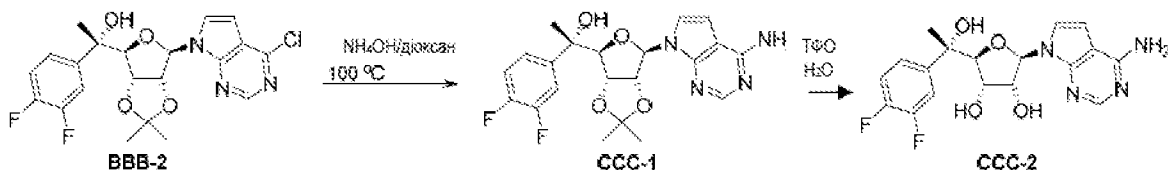
Стадія 3: Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-((R)-1-(3,4-дифлуорфеніл)-1-гідроксіетил)тетрагідрофуран-3,4-діол (BBB-4)

Проводили за процедурами аналогічними до стадії 11 прикладу 9 (Схема С). PX-МС [M+1] 393;

¹H ЯМР (700 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 1,41 (с, 2 H) 3,68 (д, J=4,84 Гц, 1 H) 4,13 (с, 1 H) 4,58 (ш с, 1 H) 4,86 (ш с, 1 H) 5,17 (ш с, 1 H) 5,86 (д, J=7,92 Гц, 1 H) 6,67 (д, J=3,52 Гц, 1 H) 7,34 - 7,42 (м, 3 H) 7,47 (ш с, 2 H) 7,54 - 7,60 (м, 1 H) 8,13 (ш с, 1 H)

Приклад 104 (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-((S)-1-(3,4-дифлуорфеніл)-1-гідроксіетил)тетрагідрофуран-3,4-діол (CCC-2)

Схема CCC



Стадія 1: Синтез (S)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-1-(3,4-дифлуорфеніл)етан-1-олу (CCC-2)

(S)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-1-(3,4-дифлуорфеніл)етан-1-ол (BBB-2) (26 мг, 0,058 ммоль) розчиняли в 1 мл діоксана, додавали 1 мл амонію гідроксиду, реакційну ємність герметизували та нагрівали при 100°C протягом ночі. Реакційну суміш концентрували, до залишку додавали H₂O, екстрагували EtOAc. Органічні шари об'єднували, промивали концентрованим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, концентрували, отримуючи 25 мг (100% вихід) CCC-1 у вигляді олії.

PX-МС [M+1] 433; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 1,40 (с, 3 H) 1,58 (с, 3 H) 1,65 (с, 3 H) 4,62 (д, J=2,32 Гц, 1 H) 5,14 (дд, J=6,60, 4,52 Гц, 1 H) 5,28 (дд, J=6,60, 2,32 Гц, 1 H) 5,61 (ш с, 2 H) 5,69 (д, J=4,40 Гц, 1 H) 6,31 (д, J=3,55 Гц, 1 H) 6,91 (д, J=3,55 Гц, 1 H) 6,97 - 7,07 (м, 1 H) 7,10 - 7,16 (м, 1 H) 7,26 (ддд, J=11,92, 7,64, 2,20 Гц, 1 H) 8,33 (с, 1 H)

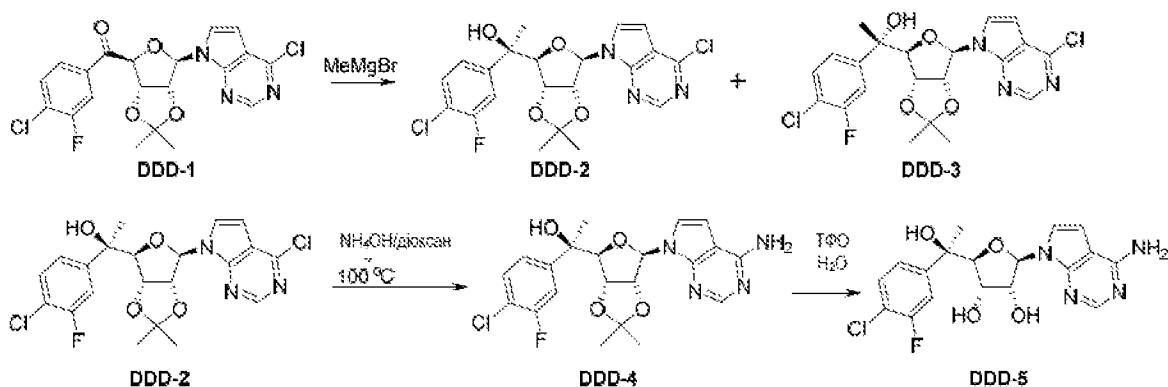
Стадія 2: Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-((S)-1-(3,4-дифлуорфеніл)-1-гідроксіетил)тетрагідрофуран-3,4-діол (CCC-2)

Проводили за процедурами аналогічними до стадії 11 прикладу 9 (Схема С). PX-МС [M+1] 393;

¹H ЯМР (700 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 1,48 (с, 3 H) 4,17 (с, 1 H) 4,21 - 4,28 (м, 2 H) 5,93 (д, J=6,16 Гц, 1 H) 6,89 (д, J=3,52 Гц, 1 H) 7,20 - 7,33 (м, 2 H) 7,39 - 7,47 (м, 1 H) 7,56 (д, J=3,30 Гц, 1 H) 8,33 (ш с, 1 H)

Приклад 105 (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-((R)-1-(4-хлор-3-флуорфеніл)-1-гідроксіетил)тетрагідрофуран-3,4-діол (DDD-5)

Схема DDD



Стадія 1: Синтез (R)-1-(4-хлор-3-флуорфеніл)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)етан-1-олу (DDD-2) та (S)-1-(4-хлор-3-флуорфеніл)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)етан-1-олу (DDD-3)

До розчину (4-хлор-3-флуорфеніл)((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метанолу (DDD-1, Схема DDD отримували за аналогічним способом до MM-4, застосовуючи 4-хлор-3-флуорфенілмагнію бромід) (230 мг, 0,509 ммоль) в сухому ТГФ (5,0 мл, c=0,10 M) при кімнатній температурі додавали метилмагнію бромід (0,848 мл, 2,54 ммоль, 3,0 M), отриманий в результаті розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 год. Суміш повільно додавали до водн. NH₄Cl (40 мл), суміш екстрагували EtOAc (25 млх3). Екстракт об'єднували та промивали концентрованим сольовим розчином (25 мл), сушили над Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі, чистили, застосовуючи колоночну хроматографію з 25% EtOAc/гептаном, отримуючи 175 мг (73,5% вихід) (R)-1-(4-хлор-3-флуорфеніл)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)етан-1-олу (DDD-2) у вигляді білої твердої речовини.

PX-МС [M+1] 468; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 1,22 (с, 3 H) 1,51 (с, 3 H) 1,58 (с, 3 H) 4,56 (д, J=1,22 Гц, 1 H) 4,66 (дд, J=6,11, 1,10 Гц, 1 H) 5,15 (т, J=5,75 Гц, 1 H) 5,86 (д, J=5,26 Гц, 1 H) 6,68 (д, J=3,67 Гц, 1 H) 7,25 - 7,29 (м, 1 H) 7,34 (д, J=3,67 Гц, 1 H) 7,40 - 7,48 (м, 2 H) 8,72 (с, 1 H).

Елюювання 30% EtOAc/гептаном давало 26 мг (11% вихід) (S)-1-(4-хлор-3-флуорфеніл)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)етан-1-олу (DDD-3) у вигляді олії.

PX-МС [M+1] 468; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 1,41 (с, 3 H) 1,59 (с, 3 H) 1,67 (с, 3 H) 4,65 (д, J=2,57 Гц, 1 H) 5,14 (дд, J=6,66, 4,46 Гц, 1 H) 5,30 (дд, J=6,72, 2,57 Гц, 1 H) 5,77 (д, J=4,40 Гц, 1 H) 6,58 (д, J=3,67 Гц, 1 H) 7,11 - 7,16 (м, 1 H) 7,19 - 7,24 (м, 2 H) 7,25 - 7,29 (м, 1 H) 8,71 (с, 1 H)

Стадія 2: Синтез (R)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-1-(4-хлор-3-флуорфеніл)етан-1-олу (DDD-4)

(R)-1-(4-хлор-3-флуорфеніл)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)етан-1-ол (175 мг, 0,374 ммоль) розчиняли в 5 мл діоксану, додавали 5 мл амонію гідроксиду, реакційну ємність герметизували та нагрівали при 100°C протягом ночі. Реакційну суміш концентрували, до залишку додавали H₂O, екстрагували EtOAc. Органічні шари об'єднували, промивали концентрованим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, концентрували, отримуючи 168 мг (100% вихід) DDD-4 у вигляді олії.

PX-МС [M+1] 449; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 1,21 (с, 3 H) 1,52 (с, 3 H) 1,57 (с, 3 H) 4,52 (д, J=1,22 Гц, 1 H) 4,62 - 4,68 (м, 1 H) 5,09 (т, J=5,62 Гц, 1 H) 5,88 (д, J=5,14 Гц, 1 H) 6,82 (д, J=3,55 Гц, 1 H) 7,17 (ш с, 2 H) 7,20 - 7,26 (м, 2 H) 7,39 - 7,46 (м, 2 H) 8,28 (с, 1 H)

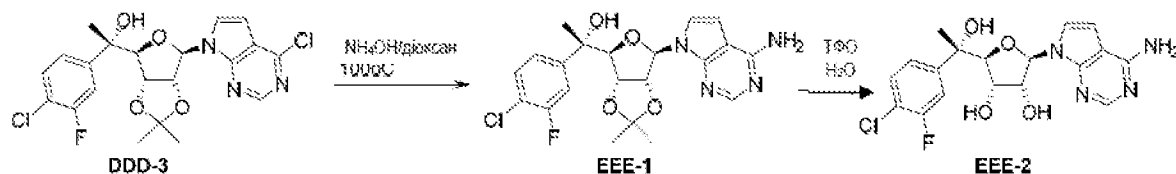
Стадія 3: Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-((R)-1-(4-хлор-3-флуорфеніл)-1-гідроксіетил)тетрагідрофуран-3,4-діолу (DDD-5)

Проводили за процедурами аналогічними до стадій 11 прикладу 9 (Схема С). PX-МС [M+1] 409;

¹H ЯМР (700 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 1,41 (с, 3 H) 3,67 (д, J=5,06 Гц, 1 H) 4,13 (с, 1 H) 4,58 (ш с, 1 H) 4,88 (ш с, 1 H) 5,18 (ш с, 1 H) 5,86 (д, J=8,14 Гц, 1 H) 6,66 (д, J=3,52 Гц, 1 H) 7,38 (д, J=3,30 Гц, 1 H) 7,40 - 7,42 (м, 1 H) 7,44 (ш с, 1 H) 7,53 - 7,58 (м, 2 H) 8,13 (ш с, 1 H)

Приклад 106 (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-((S)-1-(4-хлор-3-флуорфеніл)-1-гідроксіетил)тетрагідрофуран-3,4-діол (EEE-2)

Схема EEE



Стадія 1: Синтез (S)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-1-(4-хлор-3-флуорфеніл)етан-1-олу (EEE-1)

(S)-1-(4-хлор-3-флуорфеніл)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)етан-1-ол (26 мг, 0,056 ммоль) розчиняли в 1 мл діоксан, додавали 1 мл амонію гідроксиду, реакційну ємність герметизували та нагрівали при 100°C протягом ночі. Реакційну суміш концентрували, до залишку додавали H₂O, екстрагували EtOAc, органічні шари об'єднували, промивали концентрованим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, концентрували, отримуючи 25 мг (100% вихід) EEE-1 у вигляді олії.

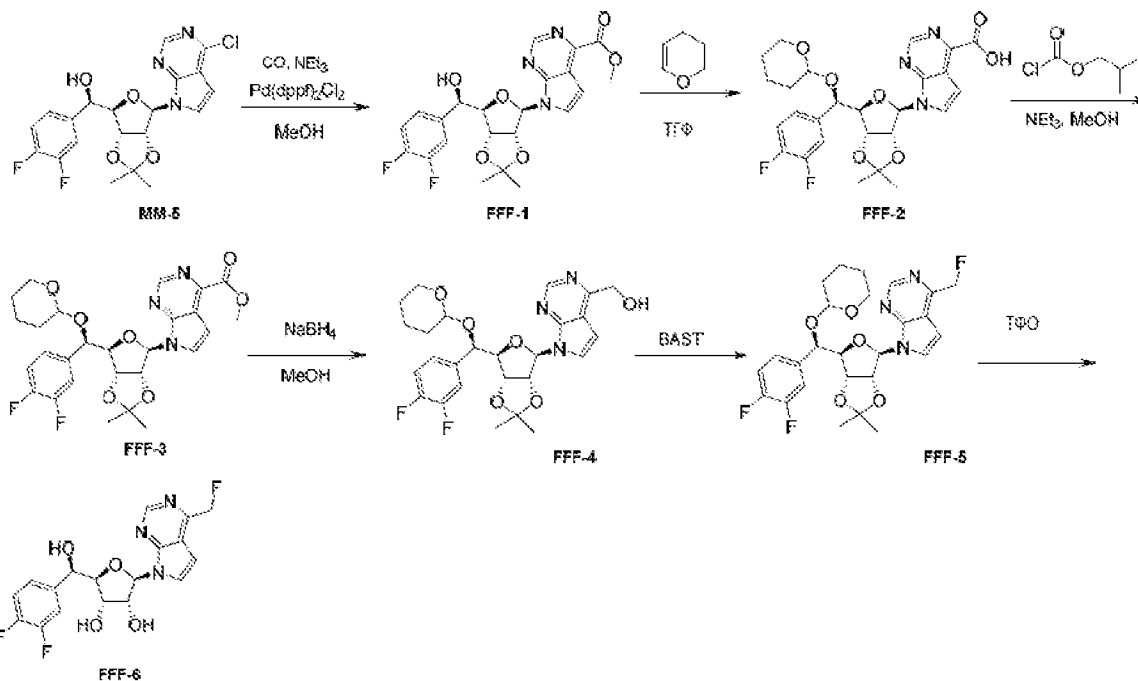
PX-МС [M+1] 449; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 1,40 (с, 3 H) 1,57 (с, 3 H) 1,65 (с, 3 H) 4,62 (д, J=2,32 Гц, 1 H) 5,14 (дд, J=6,48, 4,52 Гц, 1 H) 5,28 (дд, J=6,60, 2,32 Гц, 1 H) 5,69 (д, J=4,40 Гц, 1 H) 5,77 (ш с, 2 H) 6,34 (д, J=3,42 Гц, 1 H) 6,92 (д, J=3,67 Гц, 1 H) 7,14 (дд, J=8,38, 1,77 Гц, 1 H) 7,21 - 7,24 (м, 1 H) 7,26 (с, 1 H) 8,31 (ш с, 1 H)

Стадія 2: Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-((S)-1-(4-хлор-3-флуорфеніл)-1-гідроксіетил)тетрагідрофуран-3,4-діолу (EEE-2)

Проводили за процедурами аналогічними до стадій 11 прикладу 9 (Схема С). PX-МС [M+1] 409;

¹H ЯМР (700 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 1,48 (с, 3 H) 4,20 (д, J=1,54 Гц, 1 H) 4,26 (дд, J=5,39, 1,43 Гц, 1 H) 4,28 - 4,35 (м, 1 H) 5,34 (ш с, 2 H) 5,89 (д, J=7,04 Гц, 1 H) 6,83 (д, J=3,52 Гц, 1 H) 7,29 (дд, J=8,58, 1,76 Гц, 1 H) 7,37 - 7,48 (м, 2 H) 7,51 (д, J=3,30 Гц, 1 H) 8,29 (с, 1 H)

Приклад 107 (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-дифлуорфеніл)(гідрокси)метил)-5-(4-(флуорметил)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол (FFF-6)



Стадія 1 – Синтез метил 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((R)-(3,4-дифлуорфеніл)(гідрокси)метил)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-карбоксилату (FFF-1)

Суміш MM-5 (Схема FFF) (500 мг, 1,14 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (167 мг, 0,228 ммоль) та Et₃N (462 мг, 4,57 ммоль) в MeOH (50 мл) дегазували CO чотири рази. Суміш перемішували при 100 °C в

атмосфері CO (2 МПа) в автоклаві протягом 20 год. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1) показала, що реакція завершилась, та продукт був чистий. Суміш концентрували в вакуумі, та залишок чистили, застосовуючи силікагелеву хроматографію, елюювали EtOAc в петролейному етері від 0 до 100 %, отримуючи FFF-1 (500 мг, 94,9 %) у вигляді білої твердої речовини. PX-MC [M+1] 462 ; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 9,07 (с, 1H), 7,48 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=7,8, 11,5 Гц, 1H), 7,24 - 7,18 (м, 2H), 7,16 (д, J=3,5 Гц, 1H), 6,63 (д, J=1,3 Гц, 1H), 5,90 (д, J=5,0 Гц, 1H), 5,27 (т, J=5,6 Гц, 1H), 5,10 (с, 1H), 4,94 (дд, J=1,4, 6,1 Гц, 1H), 4,57 (с, 1H), 4,12 (с, 3H), 1,59 (с, 3H), 1,29 (с, 3H)

Стадія 2 – Синтез 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((1R)-(3,4-дифлуорфеніл)((тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси)метил)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-карбонової кислоти (FFF-2)

До розчину FFF-1 (300 мг, 0,60 ммоль) та PPTS (32,7 мг, 0,13 ммоль) в ТГФ (3 мл) додавали 3,4-дигідро-2H-піран (109 мг, 1,3 ммоль) при кімнатній температурі (25 °C). Суміш перемішували при кімнатній температурі (25 °C) протягом 1 год. Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері N₂ протягом 12 год. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1) показала, що співвідношенні SM: продукт становило приблизно 5:1. Додавали CuSO₄ (1 екв.) та 3,4-дигідро-2H-піран (1,09 г, 13 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 год. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1) показала, що більшість SM прореагувала. Суміш чистили, застосовуючи силікагелеву хроматографію, елюювали EtOAc в петролейному етері 0-100, отримуючи FFF-2 (120 мг, 34,7 %) у вигляді твердої речовини. PX-MC [M+1] 532

Стадія 3 – Синтез метил 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((1R)-(3,4-дифлуорфеніл)((тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси)метил)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-карбоксилату (FFF-3)

До розчину FFF-2 (110 мг, 0,207 ммоль) та Et₃N (83,8 мг, 0,828 ммоль) в сухому ТГФ (2 мл) додавали ізобутилхлорформіат (56,5 мг, 0,414 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі (25 °C) протягом 1 год. До суміші додавали MeOH (2 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі (25 °C) протягом 1 год. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1) показала утворення нової плями. Суміш виливали в концентрований сольовий розчин (10 мл) та екстрагували EtOAc (10 мл x 2). Екстракт сушили над Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі, отримуючи FFF-3 (100 мг, 88 %) у вигляді смоли та застосовували безпосередньо на наступній стадії. PX-MC [M+23] 568

Стадія 4 – Синтез 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((1R)-(3,4-дифлуорфеніл)((тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси)метил)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)метанолу (FFF-4)

До розчину FFF-3 (150 мг, 3,96 ммоль) в MeOH (15 мл) додавали NaBH₄ (150 мг, 3,96 ммоль) при кімнатній температурі (25 °C). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1) показала, що більшість SM прореагувала, та утворилася нова пляма. Суміш концентрували в вакуумі насуху. Залишок чистили застосовуючи преп.-ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1), отримуючи FFF-4 (90 мг, 63,2 %) у вигляді білої твердої речовини. PX-MC [M+1] 518

Стадія 5 – Синтез 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((1R)-(3,4-дифлуорфеніл)((тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси)метил)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-4-(флуорметил)-7H-піроло[2,3-d]піримідину (FFF-5)

До розчину FFF-4 (50 мг, 0,0966 ммоль) в сухому ДХМ (5 мл) додавали біс(2-метоксietил)аміносольфуру трифлуорид (150 мг, 0,678 ммоль) при -70 °C. Отриманий в результаті жовтий розчин нагрівали до к.т. та перемішували при кімнатній температурі (25 °C) протягом 2 год. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1) показала, що більшість SM прореагувала, та основний пік мав бажану масу. Суміш чистили, застосовуючи силікагелеву хроматографію, елюювали EtOAc в петролейному етері від 0 до 50 %, отримуючи FFF-5 (25 мг, 50 %) у вигляді білої твердої речовини. PX-MC [M+1] 520

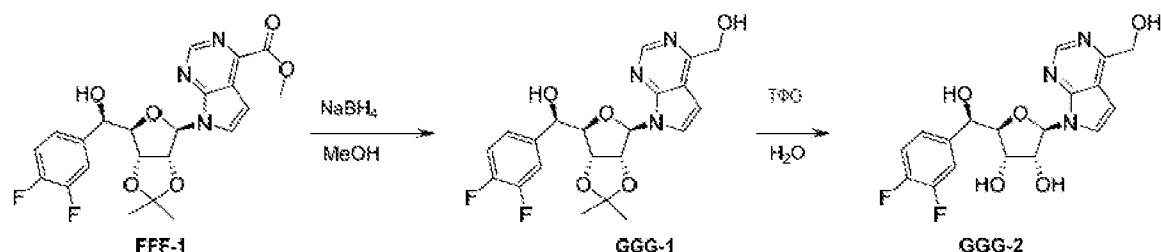
Стадія 6 – Синтез (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-дифлуорфеніл)(гідрокси)метил)-5-(4-(флуорметил)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол (FFF-6)

До сполуки FFF-5 (25 мг, 0,0481 ммоль) додавали ТФО/H₂O (1 мл/ 1 мл) при кімнатній температурі (25 °C). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. PX-MC показала, що більшість SM прореагувала, та основний пік представляв собою бажану сполуку. Суміш виливали в 20 % водн. K₂CO₃ (10 мл) та екстрагували EtOAc (10 мл x 2). Екстракт промивали концентрованим сольовим розчином (10 мл x 2), сушили над MgSO₄ та концентрували в вакуумі, отримуючи сиру речовину (18 мг). Сирю речовину чистили, застосовуючи преп.-ТШХ (ДХМ/MeOH = 10:11), отримуючи FFF-6 (13 мг, 68,3 %) у вигляді білої твердої речовини. PX-MC [M+1] 396; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 8,80 (с, 1H), 7,94 (д,

$J=3,8$ Гц, 1H), 7,46 - 7,32 (м, 2H), 7,28 - 7,21 (м, 1H), 6,85 - 6,80 (м, 1H), 6,23 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,11 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 5,86 (с, 1H), 5,74 (с, 1H), 5,33 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 5,17 (д, $J=4,3$ Гц, 1H), 4,81 (т, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,65 - 4,54 (м, 1H), 4,14 (т, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,01 (д, $J=5,5$ Гц, 1H)

Приклад 108 (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-дифлуорфеніл)(гідрокси)метил)-5-(4-(гідроксиметил)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол (GGG-2)

Схема GGG



Стадія 1 – Синтез (R)-(3,4-дифлуорфеніл)((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-(гідроксиметил)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метанолу (GGG-1)

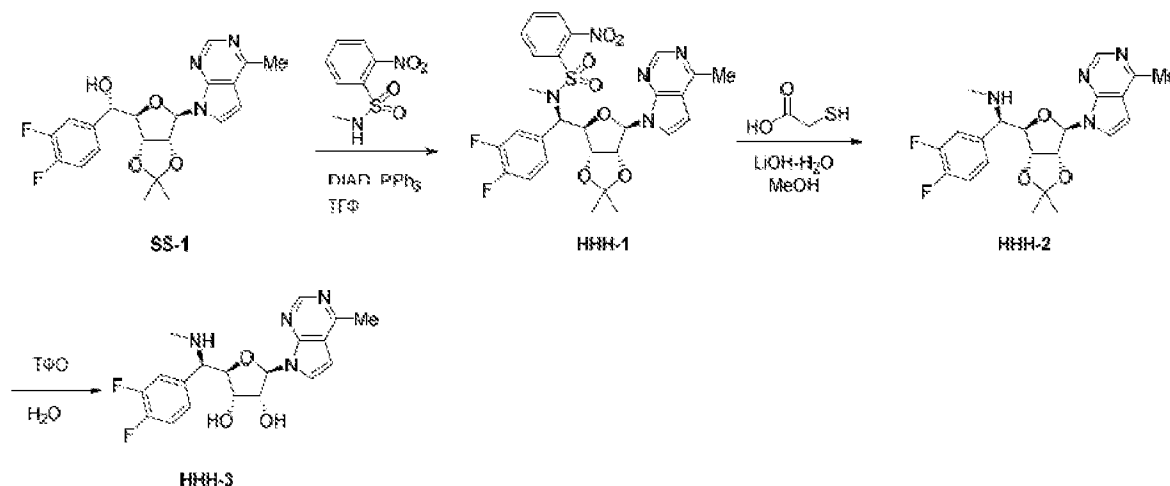
До розчину FFF-1 (Схема GGG) (200 мг) в MeOH (30 мл) додавали NaBH_4 (492 мг, 13 ммоль) при кімнатній температурі (25 °C). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1) показала, що більшість SM прореагувала. Суміш концентрували в вакуумі, щоб видалити більшість MeOH. Залишок розбавляли водою (30 мл) та екстрагували EtOAc (20 мл x 3). Екстракт промивали концентрованим сольовим розчином (20 мл), сушили над Na_2SO_4 та концентрували в вакуумі, отримуючи сирчу речовину матеріал, яку чистили, застосовуючи преп.-ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 2:3), отримуючи GGG-1 (80 мг, 42,6 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХ-МС $[M+1]$ 434; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 8,88 (с, 1H), 7,48 - 7,35 (м, 1H), 7,31 (ш с, 1H), 7,24 - 7,14 (м, 2H), 7,12 (ш с, 1H), 6,61 (ш с, 1H), 5,85 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 5,27 (ш с, 1H), 5,16 - 5,02 (м, 3H), 4,94 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,56 (ш с, 1H), 3,90 (ш с, 1H), 1,58 (ш с, 3H), 1,29 (с, 3H)

Стадія 2 – Синтез (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-дифлуорфеніл)(гідрокси)метил)-5-(4-(гідроксиметил)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діолу (GGG-2)

До розчину ТФО/ H_2O (2 мл/ 2 мл) додавали GGG-1 (60 мг, 0,138 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі (30 °C) протягом 1 год. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1) показала, що більшість SM прореагувала. Суміш виливали в 20% K_2CO_3 (20 мл) та екстрагували EtOAc (20 мл x 2). Екстракт промивали концентрованим сольовим розчином (20 мл x 2), сушили над Na_2SO_4 та концентрували в вакуумі, отримуючи GGG-2 (45 мг, 83 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС $[M+1]$ 394; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.ч. 8,70 (с, 1H), 7,81 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 7,48 - 7,31 (м, 2H), 7,25 (ш с, 1H), 6,91 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 6,20 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,15 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 5,61 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,29 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 5,14 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 4,88 - 4,75 (м, 3H), 4,64 - 4,52 (м, 1H), 4,13 (т, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,00 (д, $J=5,5$ Гц, 1H)

Приклад 109 (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-дифлуорфеніл)(метиламіно)метил)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол (HHH-3)

Схема ННН



Стадія 1: Синтез N-((R)-(3,4-дифлуорфеніл)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метил)-N-метил-2-нітробензолсульфонаміду (ННН-1)

В круглодонну колбу додавали SS-1 (Схема ННН) (100,0 мг, 0,240 ммоль), N-метил-2-нітробензолсульфонамід (62,2 мг, 0,287 ммоль), трифенілфосфін (94,3 мг, 0,359 ммоль), та ТГФ (17,3 мг, 0,240 ммоль, 1,20 мл, 0,2 М). Суміш охолоджували до 0°C на крижаній бані. DIAD (77,3 мг, 0,359 ммоль, 0,0740 мл) додавали по краплям та перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. РХ-МС показує повне перетворення в продукт. Реакційну суміш розбавляли EtOAc та водою (30 мл кожного). Водний шар екстрагували EtOAc (3 x 20 мл). Чистили, застосовуючи преп.-ВЕРХ отримуючи ННН-1 у вигляді твердої речовини (57 мг, 39%). РХ-МС [M+1] 616; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,84 (с, 1H), 7,97 - 7,90 (м, 1H), 7,73 - 7,66 (м, 1H), 7,66 - 7,59 (м, 2H), 7,15 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,97 - 6,86 (м, 3H), 6,58 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,21 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,40 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,29 (дд, J=2,5, 6,7 Гц, 1H), 5,18 (дд, J=4,2, 6,5 Гц, 1H), 4,64 (дд, J=4,2, 8,7 Гц, 1H), 2,95 (с, 3H), 2,74 (с, 3H), 1,62 (с, 3H), 1,30 (с, 3H)

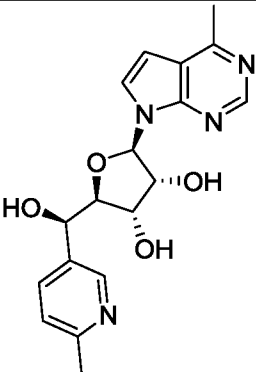
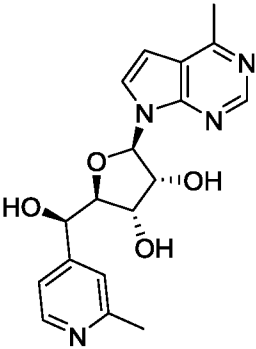
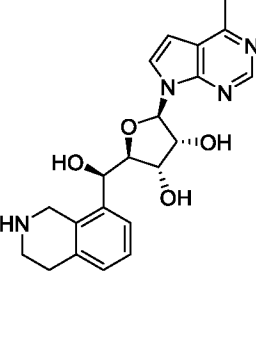
Стадія 2: Синтез (R)-1-(3,4-дифлуорфеніл)-1-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)-N-метилметанаміну (ННН-2)

Суспензію ННН-1 (57,0 мг, 0,093 ммоль) в MeOH обробляли меркаптооцтовою кислотою (0,020 мл, 0,277 ммоль) та літію гідроксиду гідрату (23,3 мг, 0,556 ммоль). Реакцію перемішували при 55 °C протягом 24 год. Реакційну суміш завантажували безпосередньо в SCX колонку спочатку промиваючи MeOH, з наступним додаванням 10% 7N NH₃/MeOH, отримуючи продукт (ННН-2) у вигляді прозорої олії. РХ-МС [M+1] 431

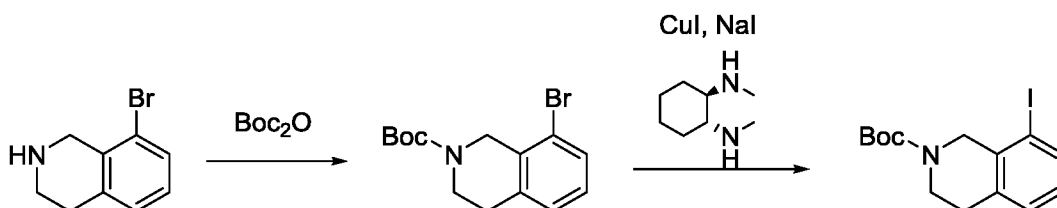
Стадія 3: (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-дифлуорфеніл)(метиламіно)метил)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол (ННН-3)

Сиру прозору олію ННН-2 розчиняли в ТФО та воді (1 мл кожного) та перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш завантажували безпосередньо в SCX колонку, спочатку промиваючи MeOH, з наступним додаванням 10% 7N NH₃/MeOH, отримуючи продукт у вигляді прозорої олії. Чистили, застосовуючи SFC, отримуючи ННН-3 у вигляді білої твердої речовини (17,4 мг, 48%) РХ-МС [M+1] 391; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 8,62 (с, 1H), 7,55 (ш с, 1H), 7,38 - 7,26 (м, 2H), 7,18 (ш с, 1H), 6,73 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,05 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,33 (д, J=6,1 Гц, 1H), 5,20 - 5,09 (м, 1H), 4,48 (кв. J=6,2 Гц, 1H), 4,19 - 4,12 (м, 1H), 4,05 - 3,96 (м, 1H), 3,87 - 3,73 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,17 (с, 3H)

Синтез Прикладів 110-112 проводили за процедурами аналогічними до стадій 9-11 прикладу 9 (Схема С), застосовуючи відповідний арилгалогенід для отримання реагента Грін'яра. Процедури для отримання арилгалогеніда, використовованого для прикладу 112 наводиться нижче.

Приклад 110		357 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-гідрокси(6-метилпіридин-3-іл)метил)-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,62 (с, 1H), 8,46 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=2,1, 8,2 Гц, 1H), 7,62 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,75 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,14 (д, J=6,8 Гц, 1H), 5,02 (д, J=3,8 Гц, 1H), 4,81 (дд, J=5,3, 6,8 Гц, 1H), 4,31 (дд, J=2,3, 5,3 Гц, 1H), 4,25 (дд, J=2,3, 3,8 Гц, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,50 (с, 3H)
Приклад 111		357 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-гідрокси(2-метилпіридин-4-іл)метил)-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,64 (с, 1H), 8,36 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,66 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,35 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,77 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,15 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,99 (д, J=3,0 Гц, 1H), 4,79 (дд, J=5,3, 7,3 Гц, 1H), 4,28 (т, J=3,1 Гц, 1H), 4,20 (тт, J=1,0, 5,5 Гц, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,52 (с, 3H)
Приклад 112		397 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-гідрокси(1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-8-іл)метил)-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.ч. 8,66 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,79 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,38 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,21 - 7,14 (м, 1H), 7,02 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,78 (д, J=4,0 Гц, 1H), 6,16 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,05 - 5,94 (м, 1H), 4,82 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,70 - 4,64 (м, 1H), 4,24 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,11 - 3,89 (м, 3H), 3,05 - 2,95 (м, 2H), 2,82 - 2,76 (м, 2H), 2,67 (с, 3H)

Синтез трет-бутил 8-йод-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-карбоксилат (використовуваний в прикладі 112)



Стадія 1: Синтез трет-бутил 8-бром-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-карбоксилат

До розчину 8-бром-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну HCl (1 г, 4,72 ммоль) в ДХМ (20 мл) додавали Boc₂O (1030 мг, 4,72 ммоль) та NEt₃ (960 мг, 9,43 ммоль). Суміш перемішували при 20 °С протягом 1,5 год. Суміш концентрували в вакуумі, отримуючи сирий продукт (2000 мг). Сиру речовину чистили, застосовуючи силікагелеву хроматографію, елюювали EtOAc в петролейному етері від 0 до 30 %, отримуючи бажаний продукт (1,36 мг, 94%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 7,42 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,14 - 6,97 (м, 2H), 4,61 - 4,48 (м, 2H), 3,64 (т, J=5,4 Гц, 2H), 2,90 - 2,75 (м, 2H), 1,50 (с, 9H)

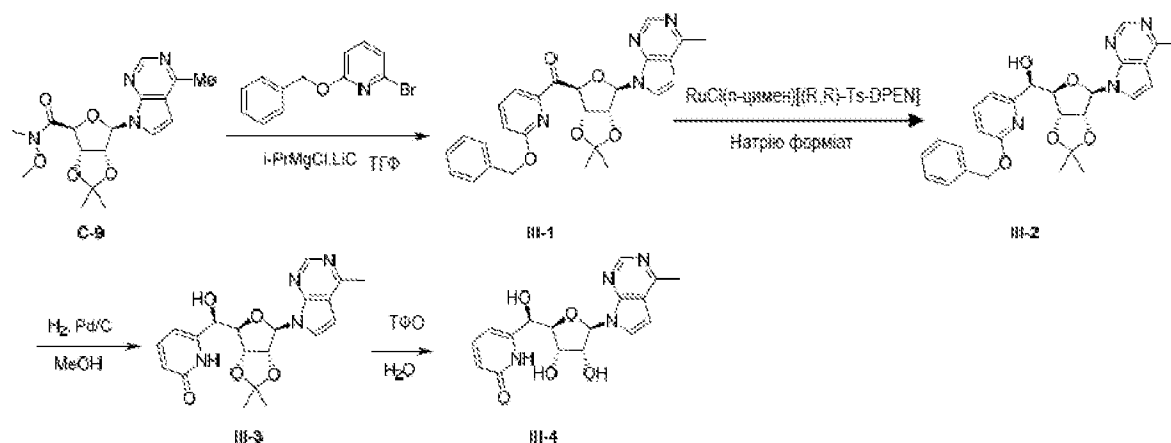
Стадія 2: Синтез трет-бутил 8-йод-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-карбоксилату

Суміш трет-бутил 8-бром-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-карбоксилату (500 мг, 1,60 ммоль), NaI (720 мг, 4,80 ммоль), CuI (45,8 мг, 0,240 ммоль) та транс-N,N-диметилциклогександіаміну (68 мг,

0,48 ммоль) в діоксані (10 мл) продували N_2 протягом 10 хв. Отриману в результаті жовту суспензію перемішували при 110 °C в герметичній пробірці протягом 20 год. РХ-МС показала 50% перетворення, тому додавали додатковий NaI (720 мг, 4,80 ммоль), CuI (45,8 мг, 0,24 ммоль) та транс-N,N-диметилциклогександіамін (68 мг, 0,40 ммоль) з наступним продуванням N_2 протягом 10 хв. Отриману в результаті жовту суспензію перемішували при 110 °C в герметичній пробірці протягом 20 год. Суміш виливали у воду (20 мл) та екстрагували EtOAc (10 мл x 3). Екстракт концентрували в вакуумі, отримуючи сиру речовину, яку чистили, застосовуючи силікагелеву хроматографію, елюювали EtOAc в петролейному етері від 0 до 20 %, отримуючи продукт (450 мг, 78%) у вигляді світло-жовтої олії. РХ-МС [M-tBu] 304; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.ч. 7,70 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,12 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,94 - 6,82 (м, 1H), 4,44 (м, 2H), 3,62 (т, J=5,5 Гц, 2H), 2,81 (ш с, 2H), 1,50 (с, 9H)

Приклад 113 6-((R)-((2R,3S,4R,5R)-3,4-дигідрокси-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-2-іл)(гідрокси)метил)піридин-2(1H)-он (III-4)

Схема III



Стадія 1: Синтез (6-(бензилокси)піридин-2-іл)((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метанону (III-1)

До розчину 2-(бензилокси)-6-бромпіридину (437 мг, 1,66 ммоль) в сухому ТГФ (10 мл) додавали 2,5 М n-BuLi (0,662 мл, 1,66 ммоль) при -65 °C. Жовту тонку суспензію перемішували при -65 °C протягом 1 год. Додавали розчин C-9 (150 мг, 0,414 ммоль) в ТГФ (1 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1) показала, що більшість вихідної речовини прореагувала, та утворювалась гарна нова пляма. Суміш виливали у воду (20 мл) та екстрагували EtOAc (10 мл x 3). Екстракт промивали концентрованим сольовим розчином (10 мл), сушили над Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі, отримуючи сиру речовину та застосовували безпосередньо на наступній стадії. РХ-МС [M+1] 487.

Стадія 2: Синтез (R)-6-(бензилокси)піридин-2-іл)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метанолу (III-2)

Світло-жовту суміш сирого III-1 (411 мг, 0,41 ммоль) в EtOAc (2,5 мл) та 2,5 М водн. натрію форміат (11,6 мл, 29 ммоль), продували N_2 протягом 5 хв. До суміші додавали Ru(п-цимол)[(R,R)TsDPEN] (30 мг, 0,047 ммоль) при кімнатній температурі (20 °C). Отриману в результаті жовту суміш перемішували в атмосфері N_2 при кімнатній температурі (20 °C) протягом 20 год. Суміш екстрагували EtOAc (10 мл x 3). Екстракт промивали концентрованим сольовим розчином (10 мл), сушили над Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву хроматографію, елюювали EtOAc в петролейному етері від 0 до 100 %, отримуючи (80 мг, 40% за дві стадії) у вигляді коричневої смоли. РХ-МС [M+1] 489; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.ч. 8,82 (с, 1H), 7,65 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,47 (д, J=7,0 Гц, 2H), 7,38 (т, J=7,3 Гц, 2H), 7,34 - 7,29 (м, 2H), 7,19 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,05 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,74 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,60 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,93 (д, J=5,0 Гц, 1H), 5,39 (д, J=2,8 Гц, 2H), 5,34 - 5,32 (м, 1H), 5,09 - 5,03 (м, 2H), 4,94 (с, 1H), 2,77 (с, 3H), 1,61 (с, 3H), 1,29 (с, 3H)

Стадія 3: Синтез 6-((R)-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)(гідрокси)метил)піридин-2(1H)-ону (III-3)

Суміш III-2 (80 мг, 0,16 ммоль) та Pd/C (35 мг, 0,0164 ммоль) в MeOH (4 мл) дегазували H_2 чотири рази. Суміш перемішували при кімнатній температурі (15 °C) в атмосфері H_2 з балону протягом 16 год. РХ-МС показала, що більшість вихідної речовини прореагувала, та основний

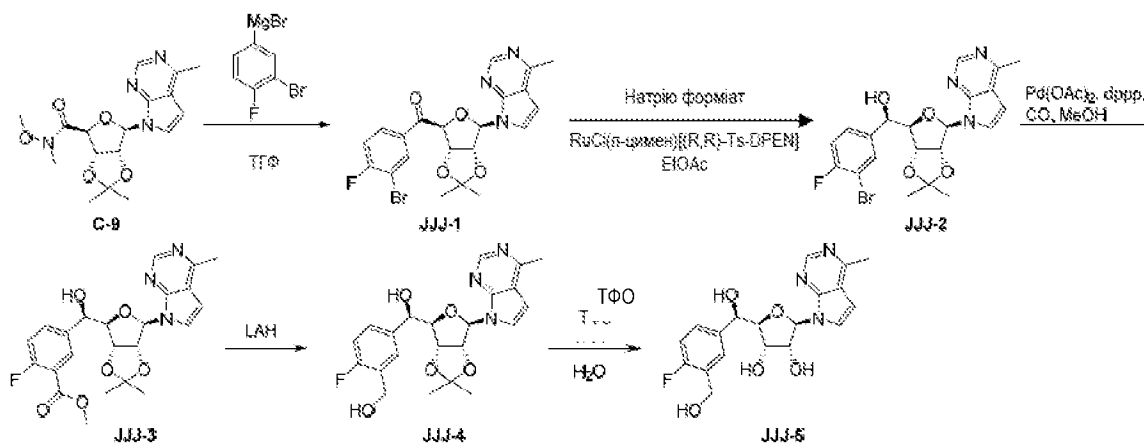
пiк був бажаною сполукою. Сумiш фiльтрували та концентрували в вакуумi. Залишок чистили, застосовуючи преп.-ТШХ, отримуючи продукт (60 мг, 92%) у виглядi коричневої смоли. РХ-МС [M+1] 399; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 10,53 (ш с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,36 (ш с, 1H), 7,43 (т, J=9,3 Гц, 1H), 7,24 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,60 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,51 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,20 (д, J=7,0 Гц, 1H), 5,85 (д, J=5,0 Гц, 1H), 5,21 (т, J=5,5 Гц, 1H), 5,03 (с, 1H), 4,85 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,65 (с, 1H), 2,78 (с, 3H), 1,61 (с, 3H), 1,31 (с, 3H)

Стадiя 4: Синтез 6-((R)-((2R,3S,4R,5R)-3,4-дигiдрокси-5-(4-метил-7H-пiроло[2,3-d]пiримiдин-7-iл)тетрагiдрофуран-2-iл)(гiдрокси)метил)пiридин-2(1H)-ону (III-4)

До III-3 (60 мг, 0,151 ммоль) додавали ТФО/H₂O (1 мл/ 1 мл, охолодженого до 0 °C попередньо). Сумiш перемiшували при кiмнатнiй температурi (25 °C) протягом 2 год. РХ-МС показала, що бiльшiсть вихiдної речовини прореагувала, та спостерiгався пiк (0,15 хв.). Сумiш виливали в 20% K₂CO₃ (10 мл). Водний шар представляв собою насичений розчин NaCl та екстрагували EtOAc/ТГФ (5 мл/5 мл x 6). Екстракт сушили над Na₂SO₄ протягом ночi. Сумiш фiльтрували та концентрували в вакуумi, отримуючи сиру речовину, яку чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ, отримуючи продукт (25 мг, 43%). РХ-МС [M+1] 359; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 11,43 (ш с, 1H), 8,70 (с, 1H), 7,83 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,47 - 7,36 (м, 1H), 6,84 (д, J=3,5 Гц, 1H), 6,32 (ш с, 2H), 6,19 (д, J=7,8 Гц, 2H), 5,31 (ш с, 2H), 4,60 (с, 1H), 4,53 - 4,45 (м, 1H), 4,16 - 4,05 (м, 2H), 2,68 (с, 3H)

Приклад 114 (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-флуор-3-(гiдроксиметил)фенiл)(гiдрокси)метил)-5-(4-метил-7H-пiроло[2,3-d]пiримiдин-7-iл)тетрагiдрофуран-3,4-дiол (JJJ-5)

Схема JJJ



Стадiя 1: Синтез (3-бром-4-флуорфенiл)((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-пiроло[2,3-d]пiримiдин-7-и)тетрагiдрофуран[3,4-d][1,3]дiоксол-4-и)метанону (JJJ-1)

До безбарвного розчину (3-бром-4-флуорфенiл)магнiю бромiду (1 г, 3,3 ммоль) в сухому ТГФ (10 мл) додавали 1,3 M i-PrMgCl.LiCl (3,4 мл, 4,4 ммоль) при -60 °C. Сумiш перемiшували при -20°-40°C протягом 1 год, при цьому реакцiйна сумiш перетворювалась в жовту. Додавали C-9 (400 мг, 1,1 ммоль) в ТГФ (6 мл), та сумiш ставала червоною, та її перемiшували при 0 °C протягом 1 год. ТШХ (ДХМ/MeOH = 20:1, УФ) показала, що реакцiя завершилась. Сумiш гасили водн. NH₄Cl (50 мл) та екстрагували EtOAc (40 мл x 3). Об'єднанi органiчні шари концентрували в вакуумi, отримуючи сирий продукт (445 мг, 85%) у виглядi жовтої олiї, яку застосовували безпосередньо на наступнiй стадiї. РХ-МС [M+1] 476

Стадiя 2: Синтез (R)-(3-бром-4-флуорфенiл)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-пiроло[2,3-d]пiримiдин-7-и)тетрагiдрофуран[3,4-d][1,3]дiоксол-4-и)метанолу (JJJ-2)

Розчин сирого JJJ-1 (445 мг, 0,93 ммоль) та натрiю формiату (2540 мг, 37,4 ммоль) в EtOAc/H₂O (3,2 мл/12 мл) продували N₂ протягом 30 хв., потiм додавали Ru(p-cymol)[(R,R)TsDPEN] (30 мг, 0,047 ммоль). Отриману в результатi жовту сумiш перемiшували при кiмнатнiй температурi (25 °C) протягом 24 год. ТШХ (ДХМ/MeOH = 20:1, УФ) показала, що вихiдна речовина прореагувала повнiстю, та утворювалась нова пляма (бажана сполука). Реакцiйну сумiш екстрагували EtOAc (40 мл x 3). Екстракт концентрували в вакуумi, отримуючи сирий продукт, який чистили, застосовуючи силiкагелеву хроматографiю (петролейний етер/EtOAc = 10-60%), отримуючи JJJ-2 (300 мг, 67%) у виглядi коричневої твердої речовини. РХ-МС [M+1] 478; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,80 (с, 1H), 7,77 (тд, J=0,9, 7,7 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,45 - 7,38 (м, 1H), 7,25 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,17 (т, J=8,4 Гц, 1H), 6,60 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,83

(д, J=5,0 Гц, 1H), 5,32 - 5,24 (м, 1H), 5,11 (с, 1H), 4,93 (дд, J=1,3, 6,3 Гц, 1H), 4,59 - 4,56 (м, 1H), 2,78 (с, 3H), 1,59 (с, 3H), 1,29 (ш с, 3H)

Стадія 3: Синтез метил 5-((R)-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)(гідрокси)метил)-2-флуорбензоату (JJJ-3)

В герметичну пробірку завантажували розчин JJJ-2 (150 мг, 0,31 ммоль) в MeOH (10 мл) та ДМФ (5 мл). Додавали Pd(OAc)₂ (49 мг, 0,22 ммоль), DPPP (91мг, 0,22 ммоль) з наступним додаванням Et₃N (95 мг, 0,94 ммоль). Реакційну суміш дегазували та продували CO три рази. Реакційну суміш нагрівали при 120 °C при 3 МПа CO протягом 16 год. ТШХ (ДХМ/MeOH = 20:1, УФ) показала, що приблизно 50% вихідної речовини залишилось, та основна нова пляма представляла собою бажаний продукт. Реакцію зупиняли, та розчинник видаляли. Залишок чистили, застосовуючи флеш колонку, отримуючи JJJ-3 (26 мг, 27%) та вихідну речовину (50 мг). РХ-МС [M+1] 458; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,81 (с, 1H), 8,12 - 8,08 (м, 1H), 7,71 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,53 - 7,50 (м, 1H), 7,26 - 7,18 (м, 2H), 6,60 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,83 (д, J=5,3 Гц, 1H), 5,29 (т, J=5,6 Гц, 1H), 5,16 (с, 1H), 4,95 - 4,90 (м, 1H), 4,60 (с, 1H), 3,96 (с, 3H), 2,78 (с, 3H), 1,58 (с, 3H), 1,28 (с, 3H)

Стадія 4: Синтез (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)(4-флуор-3-(гідроксиметил)феніл)метанолу (JJJ-4)

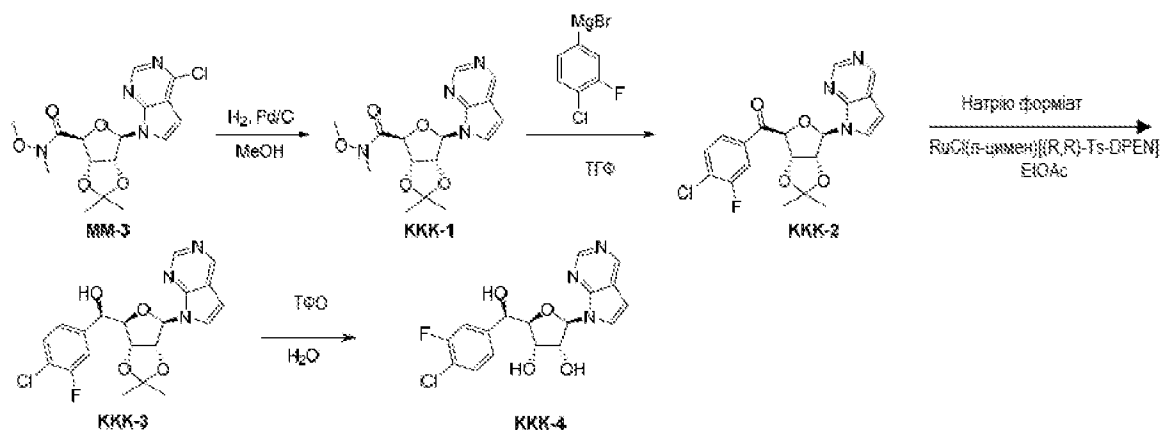
До розчину JJJ-3 (26 мг, 0,06 ммоль) в сухому ТГФ (1 мл) додавали ЛАН (7 мг, 0,17 ммоль) в атмосфері N₂ однією порцією при 0 °C. Отриману в результаті жовту суспензію перемішували при 10 °C протягом 2 год. ТШХ (ДХМ/MeOH = 20:1, УФ) показала, що реакція пройшла майже повністю, потім її гасили EtOAc, перемішували протягом 30 хв. Суміш фільтрували через целіт та концентрували. Залишок чистили, застосовуючи преп.-ТШХ, отримуючи продукт, JJJ-4 (15 мг, 61%) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС [M+1] 430

Стадія 5: Синтез (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-((4-флуор-3-(гідроксиметил)феніл)(гідрокси)метил)-5-(4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діолу (JJJ-5)

До розчину JJJ-4 (15 мг, 0,04 ммоль) у воді (0,2 мл) додавали ТФО (0,1 мл), потім реакційну суміш перемішували при 5 °C протягом 3 год. РХ-МС показала, що реакція завершилась та розчинник видаляли в вакуумі. Залишок розчиняли в MeOH (1 мл), та додавали K₂CO₃ (6 мг) та перемішували при кімнатній температурі (8 °C) протягом 30 хв. Розчинник видаляли, та залишок розбавляли EtOAc, та промивали водою (5 мл x 2). Органічний шар сушили над натрію сульфатом, концентрували в вакуумі, та чистили, застосовуючи преп.-ТШХ, отримуючи JJJ-5 (3 мг, 20%) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС [M+1] 390; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 8,65 (с, 1H), 7,64 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,59 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,44 - 7,38 (м, J=4,5 Гц, 1H), 7,09 - 7,03 (м, 1H), 6,77 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,15 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,00 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,79 (дд, J=5,0, 7,3 Гц, 1H), 4,67 (с, 2H), 4,30 - 4,27 (м, 2H), 2,75 (с, 3H)

Приклад 115 (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-((4-хлор-3-флуорфеніл)(гідрокси)метил)-5-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол (KKK-4)

Схема ККК



Стадія 1: Синтез (3aS,4S,6R,6aR)-N-метокси-N,2,2-триметил-6-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбоксаміду (KKK-1)

Суміш MM-3 (1 г, 2,6 ммоль) та Pd/C (200 мг) в MeOH (30 мл) дегазували H₂ чотири рази. Суміш перемішували при кімнатній температурі (25 °C) в атмосфері H₂ з балону протягом 2 год. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1) показала, що більшість вихідної речовини прореагувала,

та утворювалась гарна пляма. Суміш фільтрували та концентрували в вакуумі. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву хроматографію, елюювали EtOAc в петролейному етері від 0 до 100 % потім 10% MeOH в ДХМ, отримуючи продукт ККК-1 (530 мг, 58%) у вигляді жовтої смоли. РХ-МС [M+1] 349; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,99 (ш с, 1H), 8,91 (ш с, 1H), 7,65 (ш с, 1H), 6,72 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,61 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,35 - 5,26 (м, 1H), 5,25 - 5,16 (м, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,18 (с, 3H), 1,68 (с, 3H), 1,41 (с, 3H)

Стадія 2: Синтез (4-хлор-3-флуорфеніл)((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуру[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метанону (ККК-2)

До розчину ККК-1 (265 мг, 0,76 ммоль) в сухому ТГФ (5 мл) додавали (4-хлор-3-флуорфеніл)магнію бромід (2,0 мл, 1,0 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1) показала, що більшість вихідної речовини прореагувала, та утворювалась гарна пляма. Суміш гасили NH₄Cl водн. (5 мл) та розбавляли EtOAc (5 мл х 3). Органічний шар промивали концентрованим сольовим розчином (10 мл), сушили над Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі, отримуючи сируватину ККК-2 (380 мг, >99 %) у вигляді жовтої олії, яку застосовували безпосередньо на наступній стадії. РХ-МС [M+1] 418; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,86 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 7,57 - 7,47 (м, 2H), 7,38 - 7,30 (м, 1H), 7,24 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,52 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,39 (с, 1H), 5,80 - 5,72 (м, 1H), 5,51 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,35 (д, J=1,8 Гц, 1H), 1,70 (с, 3H), 1,46 (с, 3H)

Стадія 3: Синтез (R)-(4-хлор-3-флуорфеніл)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуру[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метанолу (ККК-3)

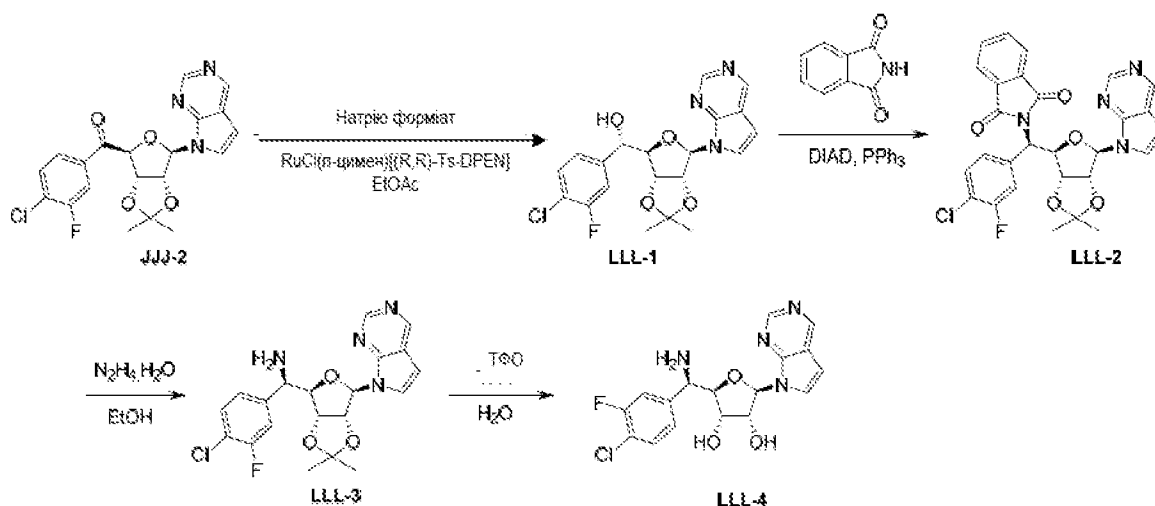
Світло-жовту суміш сирого ККК-2 (75 мг, 0,16 ммоль) в EtOAc (0,5 мл) та 2,5 М водн. натрію форміату (4 мл, 10 ммоль) продували N₂ протягом 1 год. До суміші додавали Ru(п-цимол)[(R,R)TsDPEN] (10 мг, 0,02 ммоль) при кімнатній температурі (25 °С). Отриману в результаті жовту суміш перемішували в атмосфері N₂ при кімнатній температурі (25 °С) протягом 20 год. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1) показала, що більшість вихідної речовини прореагувала. Суміш екстрагували EtOAc (1 мл х 2). Екстракт чистили, застосовуючи преп.-ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1), отримуючи продукт ККК-3 (25 мг, 38%) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС [M+1] 420; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 9,07 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 7,47 - 7,36 (м, 2H), 7,31 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,25 - 7,20 (м, 2H), 6,62 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,85 (д, J=5,3 Гц, 1H), 5,29 (т, J=5,6 Гц, 1H), 5,12 (с, 1H), 4,92 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,58 (с, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,29 (с, 3H)

Стадія 4: Синтез (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-хлор-3-флуорфеніл)(гідрокси)метил)-5-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діолу (ККК-4)

ККК-3 (25 мг, 0,06 ммоль) охолоджували до 0 °С та ТФО/H₂O додавали (1 мл кожного). Суміш перемішували при кімнатній температурі (25 °С) протягом 2 год. РХ-МС показала, що більшість вихідної речовини прореагувала. Суміш виливали в 20% K₂CO₃ (10 мл) та екстрагували EtOAc (10 мл х 2). Екстракт промивали концентрованим сольовим розчином (10 мл х 2), сушили над MgSO₄ та концентрували в вакуумі. Продукт ліофілізували, отримуючи білу тверду речовину (20 мг, 88%). РХ-МС [M+1] 380; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 9,05 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 7,89 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,52 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,40 (д, J=12,0 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,75 (д, J=3,5 Гц, 1H), 6,21 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,17 (д, J=4,8 Гц, 1H), 5,33 (д, J=7,0 Гц, 1H), 5,17 (д, J=4,3 Гц, 1H), 4,83 (т, J=4,9 Гц, 1H), 4,64 - 4,56 (м, 1H), 4,16 - 4,10 (м, 1H), 4,02 (д, J=5,0 Гц, 1H)

Приклад 116 (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-аміно(4-хлор-3-флуорфеніл)метил)-5-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол (LLL-4)

Схема LLL



Стадія 1: Синтез (S)-(4-хлор-3-флуорфеніл)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуру[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метанолу (LLL-1)

Сполуку JJJ-2 (295 мг, 0,61 ммоль) в EtOAc (2 мл) та 2,5 М водн. натрію форміат (16 мл, 40 ммоль) продували N_2 протягом 1 год. До суміші додавали $Ru(p\text{-цимол})[(c,S)TsDPEN]$ (40 мг, 0,06 ммоль) при кімнатній температурі (25 °C). Отриману в результаті жовту суміш перемішували в атмосфері N_2 при кімнатній температурі протягом 20 год. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1) показала, що більшість вихідної речовини прореагувала, та утворювалась гарна пляма. Суміш екстрагували EtOAc (5 мл x 2). Екстракт промивали концентрованим сольовим розчином (5 мл), сушили над Na_2SO_4 та концентрували в вакуумі, отримуючи сирчу речовину. (Н-ЯМР показала співвідношенні двох ізомерів як 2,3:1) Сирий матеріал чистили, застосовуючи силікагелеву хроматографію, елюювали EtOAc в петролейному етері від 0 до 60 %, отримуючи продукт LLL-1 (110 мг, 43%) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС $[M+1]$ 420; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.ч. 9,06 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 7,30 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J=10,8$ Гц, 2H), 6,58 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 5,80 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 5,31 - 5,22 (м, 2H), 5,02 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,68 (с, 1H), 1,66 (с, 3H), 1,41 (с, 3H).

Стадія 2: Синтез 2-((R)-(4-хлор-3-флуорфеніл)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуру[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метил)ізоіндолін-1,3-діону (LLL-2)

До розчину LLL-1 (110 мг, 0,26 ммоль), фталіміду (58 мг, 0,39 ммоль) та PPh_3 (103 мг, 0,39 ммоль) в сухому ТГФ (2 мл) додавали DIAD (80 мг, 0,393 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі (25 °C) в атмосфері N_2 протягом 20 год. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1) показала, що більшість вихідної речовини прореагувала. Суміш чистили, застосовуючи преп.-ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1), отримуючи продукт LLL-2 (95 мг, 66%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХ-МС $[M+1]$ 549; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.ч. 9,05 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 7,92 - 7,83 (м, 2H), 7,76 (дд, $J=3,0, 5,5$ Гц, 2H), 7,22 - 7,14 (м, 3H), 6,98 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,57 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 6,19 (с, 1H), 5,76 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 5,57 - 5,39 (м, 2H), 5,18 (дд, $J=3,9, 6,1$ Гц, 1H), 1,62 (с, 3H), 1,31 (с, 3H).

Стадія 3: Синтез (R)-(4-хлор-3-флуорфеніл)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуру[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метанаміну (LLL-3)

До світло-жовтої суспензії LLL-2 (90 мг, 0,16 ммоль) в EtOH (2 мл) додавали 85% $N_2H_4 \cdot H_2O$ (0,5 мл). Отриманий в результаті жовтий розчин перемішували при кімнатній температурі (25 °C) протягом 16 год. ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1) показала, що більшість вихідної речовини прореагувала. Суміш чистили, застосовуючи препаративну ТШХ (петролейний етер/EtOAc = 1:1), отримуючи продукт LLL-3 (50 мг, 72,8 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС $[M+1]$ 419; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.ч. 9,01 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 7,33 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 7,15 (дд, $J=1,9, 10,2$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,61 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 6,10 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 5,42 (дд, $J=3,6, 6,7$ Гц, 1H), 5,15 (дд, $J=3,5, 6,8$ Гц, 1H), 4,35 - 4,13 (м, 2H), 1,58 (с, 3H), 1,34 (с, 3H).

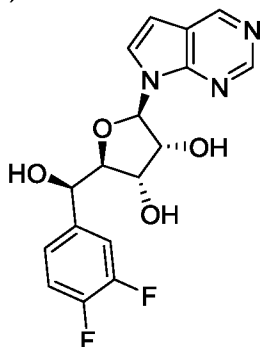
Стадія 4: Синтез (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-аміно(4-хлор-3-флуорфеніл)метил)-5-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діолу (LLL-4)

До LLL-3 (50 мг, 0,12 ммоль) додавали ТФО/ H_2O (1 мл кожного, попередньо охолоджували до 0 °C). Суміш перемішували при кімнатній температурі (25 °C) протягом 2 год. РХ-МС показала, що більшість вихідної речовини прореагувала, та основний пік представляв собою

бажану сполуку. Суміш виливали в 20% K_2CO_3 (10 мл), розбавляли концентрованим сольовим розчином (10 мл) та екстрагували EtOAc (10 мл x 3). Екстракт промивали концентрованим сольовим розчином (10 мл x 2), сушили над $MgSO_4$, фільтрували, та концентрували в вакуумі. Продукт, LLL-4, ліофілізували до білої твердої речовини (30 мг, 66%). РХ-МС $[M+1]$ 379; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.ч. 9,03 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 7,84 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 7,51 - 7,39 (м, 2H), 7,24 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,71 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 6,12 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,34 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 5,15 (ш с, 1H), 4,66 - 4,54 (м, 1H), 4,24 (ш с, 1H), 4,09 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,95 (дд, $J=2,1, 6,9$ Гц, 1H).

Приклад 117 (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-дифлуорфеніл)(гідрокси)метил)-5-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол

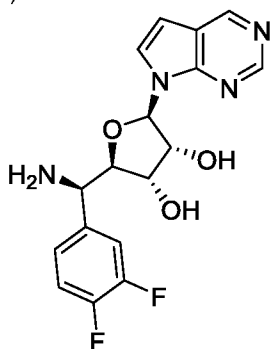
Приклад 117 отримували в атмосфері за процедурою подібною до Прикладу 115 (Схема ККК) за виключенням використання 3,4-дифлуорфенілмагнію броміду на Стадії 2.



РХ-МС $[M+1]$ 364; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.ч. 9,04 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 7,88 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 7,45 - 7,28 (м, 2H), 7,24 (ш с, 1H), 6,74 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 6,20 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,12 (д, $J=4,3$ Гц, 1H), 5,32 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 5,15 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 4,80 (т, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,59 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 4,13 (т, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,00 (д, $J=4,5$ Гц, 1H)

Приклад 118 (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-аміно(3,4-дифлуорфеніл)метил)-5-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діол

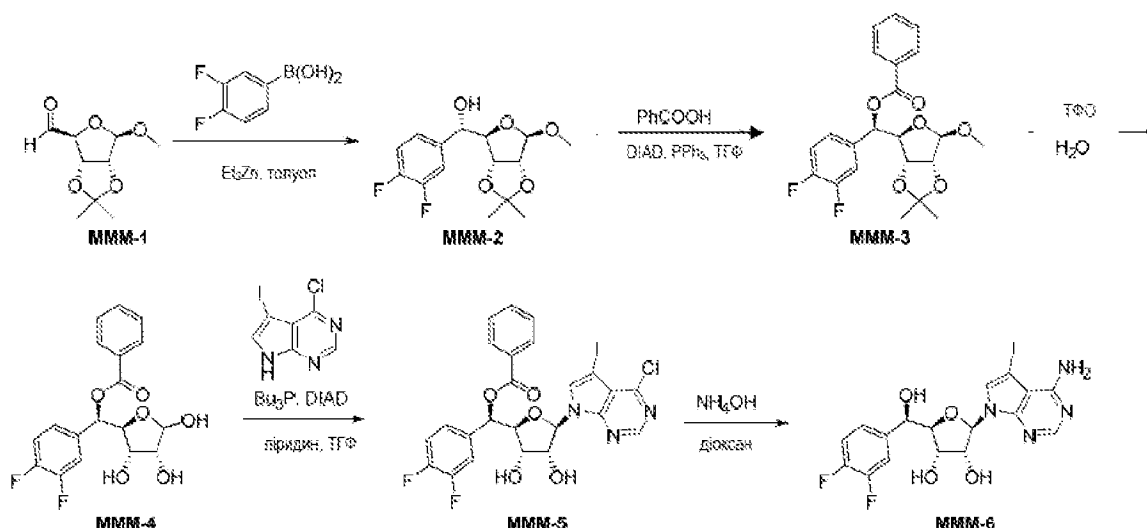
Приклад 118 отримували за процедурами подібними до Прикладу 116 (Схема LLL) за виключенням використання 3,4-дифлуорфенілмагніюброміду на Стадія 2 прикладу 117 (Схема ККК).



РХ-МС $[M+1]$ 363; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.ч. 9,02 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 7,81 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 7,47 - 7,38 (м, 1H), 7,28 (дд, $J=8,3, 10,8$ Гц, 1H), 7,21 (ш с, 1H), 6,70 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 6,11 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,33 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 5,13 (ш с, 1H), 4,56 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,22 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 4,08 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 3,94 (дд, $J=2,1, 6,7$ Гц, 1H)

Приклад 119 (2R,3R,4S,5R)-2-(4-аміно-5-йод-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-((R)-(3,4-дифлуорфеніл)(гідрокси)метил)тетрагідрофуран-3,4-діол (MMM-6)

Схема MMM



Стадія 1: Синтез (S)-(3,4-дифлуорфеніл)((3aR,4R,6R,6aR)-6-метокси-2,2-диметилтетрагідрофуран[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метанолу (MMM-2)

(3aR,4S,6R,6aR)-6-метокси-2,2-диметилтетрагідрофуран[3,4-d][1,3]діоксол-4-карбальдегід **MMM-1** отримували, застосовуючи двостадійну літературну процедуру з *Tetrahedron*, 2013, 10581-10592 та *Organic Letters*, Vol. 4, No. 17, 2002, 3001. До білої суспензії (3,4-дифлуорфеніл)боронової кислоти (3,2 г, 20,26 ммоль) в сухому толуолі (79 мл) додавали розчин Et_2Zn (70,9 мл, 1М в толуолі, 70,9 ммоль) повільно при 20 °C в атмосфері N_2 . Суміш нагрівали при 60 °C протягом 1 години, та більшість білої твердої речовини розчинилась. Потім повільно додавали розчин **MMM-1** (4,1 г, 20,3 ммоль) в толуолі (5 мл) при 60 °C. Суміш перемішували при 60 °C протягом додаткових 1,5 годин. ТШХ (петролейним етер:EtOAc = 1:1, РМА пляма) показала, що вихідна речовина прореагувала, та нова пляма було виявлено. Суміш повільно гасили водою (40 мл) при 10 °C, та утворювалась жовта тверда речовина. Суміш розбавляли EtOAc (50 мл). Фільтрат розділяли, та водний екстрагували EtOAc (50 мл). Об'єднані органічні шари промивали концентрованим сольовим розчином (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували, отримуючи сирий продукт у вигляді жовтої олії, яку чистили, застосовуючи ISCO (силікагель, петролейним етер:EtOAc = 4:1), отримуючи 4г **MMM-2** (63% вихід) у вигляді жовтої олії. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 7,26 - 7,01 (м, 3H), 4,98 (с, 1H), 4,89 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,70 - 4,65 (м, 2H), 4,63 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 4,03 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 3,39 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 1,33 (с, 3H)

Стадія 2: Синтез (R)-(3,4-дифлуорфеніл)((3aR,4R,6R,6aR)-6-метокси-2,2-диметилтетрагідрофуран[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метил бензоату (MMM-3)

До суміші **MMM-2** (4 г, 12,65 ммоль), PhCOOH (2,32 г, 19 ммоль), PPh_3 (4,98 г, 19 ммоль) в толуолі (90 мл) додавали DIAD (3840 мг, 19 ммоль) при 0 °C в атмосфері N_2 . Жовтий розчин перемішували при 20 °C протягом 3 годин. ТШХ (петролейним етер: EtOAc =4:1) показала, що вихідна речовина прореагувала, та пляма низької полярності була виявлено. Суміш розбавляли EtOAc (50 мл) та промивали нас. Na_2CO_3 (50 мл X 2), концентрованим сольовим розчином (50 мл), сушили над Na_2SO_4 та фільтрували. Фільтрат концентрували отримуючи сирий продукт у вигляді безбарвної олії, яку чистили, застосовуючи ISCO (силікагель, EtOAc/петролейним етер = 12%), отримуючи 4,3г **MMM-3** (81% вихід) у вигляді безбарвної смоли. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 8,06 (дд, $J=1,3$, 8,3 Гц, 2H), 7,61-7,59 (м, 1H), 7,47 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,37 - 7,28 (м, 1H), 7,25 - 7,08 (м, 2H), 5,93 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 4,94 (с, 1H), 4,89 - 4,83 (м, 1H), 4,74 - 4,68 (м, 1H), 4,67 - 4,61 (м, 1H), 3,21 (с, 3H), 1,50 (с, 3H), 1,33 (с, 3H); $\text{MSBP3 m/z C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+23]$ 443.

Стадія 3: Синтез (1R)-(3,4-дифлуорфеніл)((2S,3S,4R)-3,4,5-трігидрокситетрагідрофуран-2-іл)метил бензоату (MMM-4)

Розчин **MMM-3** (1060 мг, 2,521 ммоль) в 10 мл трифлуороцтової кислоти та 5 мл дистильованої водою перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш нейтралізували ст. NaHCO_3 , екстрагували EtOAc 3 рази, органічні шари об'єднували, промивали концентрованим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , концентрували, чистили, застосовуючи колоночну хроматографію з 100% EtOAc, отримуючи 0,9 г (97% вихід) **MMM-4** у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 2,61 (д, $J=6,36$ Гц, 1 H) 2,90 (д, $J=7,34$ Гц, 1 H) 3,46 (д, $J=6,85$ Гц, 1 H) 3,98 - 4,07 (м, 1 H) 4,15 - 4,23 (м, 1 H) 4,49 - 4,55 (м, 1 H)

5,35 (дд, J=6,72, 4,28 Гц, 1 H) 6,07 (д, J=5,01 Гц, 1 H) 7,14 - 7,24 (м, 2 H) 7,28 - 7,36 (м, 1 H) 7,49 (т, J=7,70 Гц, 2 H) 7,62 (т, J=7,46 Гц, 1 H) 8,05 - 8,10 (м, 2 H)

Стадія 4: Синтез (R)-((2S,3S,4R,5R)-5-(4-хлор-5-йод-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)(3,4-дифлуорфеніл)метил бензоату (MMM-5)

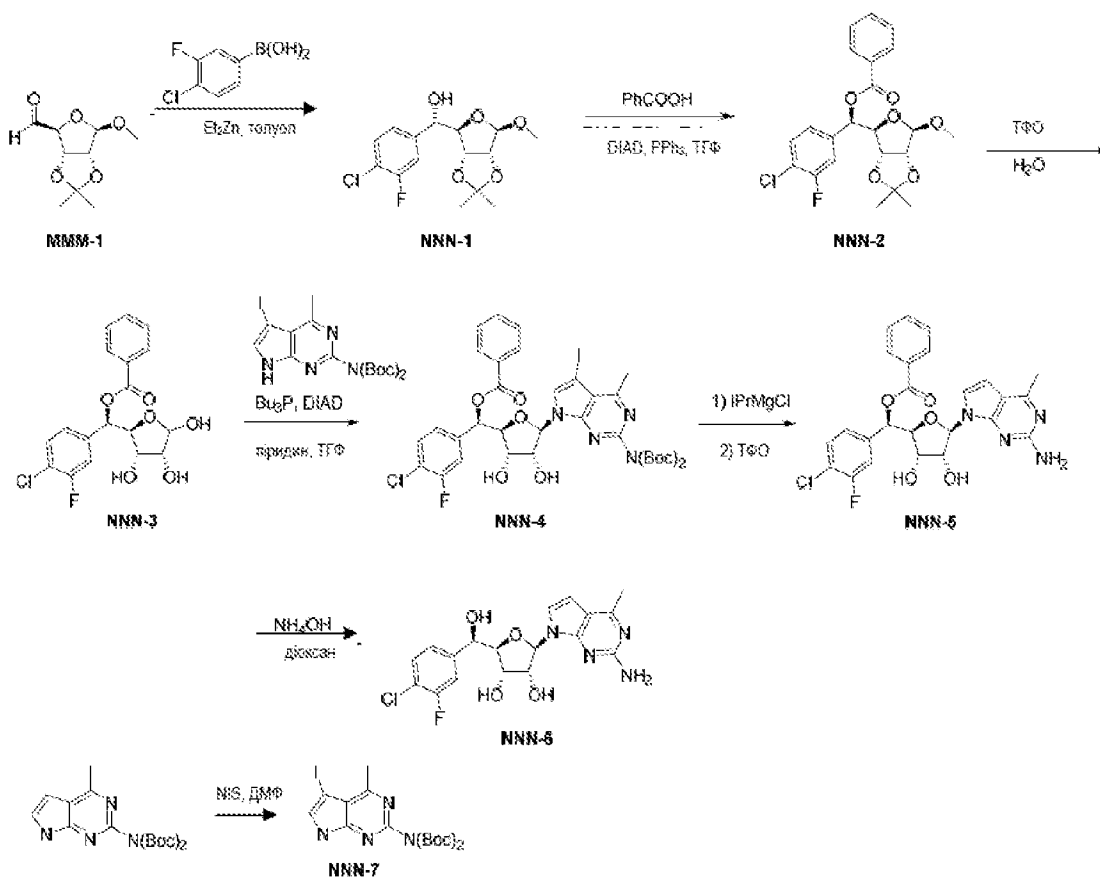
5 До розчину 4-хлор-5-йод-7H-піроло[2,3-d]піримідину (76,2 мг, 0,27 ммоль) в 10 мл ТГФ додавали піридин (21,6 мг, 0,27 ммоль), 0,02 мл) при кімнатній температурі, додавали діізопропіл азодиформіату (116,0 мг, 0,57 ммоль) з наступним додаванням три-н-бутилфосфіну (114 мг, 0,546 ммоль) при кімнатній температурі, MMM-4 (100 мг, 0,27 ммоль) весь додавали однією порцією. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв.
10 Реакційну суміш концентрували, додавали EtOAc та H₂O, екстрагували EtOAc 3 рази, органічні шари об'єднували, промивали концентрованим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, концентрували, чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ з оберненою фазою, отримуючи 60 мг (35% вихід) MMM-5 у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС [M+1] 627,9; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 4,56 (дд, J=5,32, 2,75 Гц, 1 H) 4,62 - 4,73 (м, 2 H) 6,06 (д, J=5,26 Гц, 1 H) 6,38 (д, J=4,28 Гц, 1 H) 7,15 - 7,24 (м, 2 H) 7,24 - 7,32 (м, 3 H) 7,38 (т, J=7,76 Гц, 2 H) 7,55 (т, J=7,46 Гц, 1 H) 7,90 - 7,97 (м, 2 H) 8,48 (с, 1 H)

Стадія 5: Синтез (2R,3R,4S,5R)-2-(4-аміно-5-йод-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-((R)-3,4-дифлуорфеніл)(гідрокси)метилтетрагідрофуран-3,4-діолу (MMM-6)

20 MMM-5 (23 мг, 0,037 ммоль) розчиняли в 1 мл діоксану, додавали 1 мл розчину амонію гідроксиду. Реакційну ємність герметизували та нагрівали при 100°C протягом ночі. Після охолодження до к.т., реакційну суміш концентрували, повторно розчиняли в MeOH, чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ з оберненою фазою, отримуючи 15,8 мг (86% вихід) MMM-6 у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС [M+1] 505,0; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 4,17 (дд, J=5,26, 1,83 Гц, 1 H) 4,20 - 4,27 (м, 1 H) 4,69 (дд, J=7,09, 5,38 Гц, 1 H) 4,96 (д, J=2,81 Гц, 1 H) 5,96 (д, J=7,09 Гц, 1 H) 7,20 - 7,27 (м, 2 H) 7,34 - 7,41 (м, 1 H) 7,42 (с, 1 H) 8,10 (с, 1 H)

25 Приклад 120 (2R,3R,4S,5R)-2-(2-аміно-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-((R)-3,4-дифлуорфеніл)(гідрокси)метилтетрагідрофуран-3,4-діол (NNN-6)

Схема NNN



30

Стадія 1: Синтез (S)-4-хлор-3-флуорфеніл((3aR,4R,6R,6aR)-6-метокси-2,2-

диметилтетрагідрофуру[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метанол (NNN-1)

До білої суспензії (4-хлор-3-флуорфеніл)боронової кислоти (3550 мг, 20,36 ммоль) в сухому толуолі (92 мл) повільно додавали розчин Et₂Zn (71,3 мл, 1М в толуолі, 71,3 ммоль) при 20 °С в атмосфері N₂. Суміш нагрівали при 60 °С протягом 1 години. Білу тверду речовину розчиняли та суміш ставала прозорою. Потім повільно додавали розчин MMM-1 (4,11 г, 20,33 ммоль) в толуолі (10 мл) при 60 °С. Суміш перемішували при 60 °С протягом додаткових 1,5 годин. Суміш ставала жовтою. ТШХ (петролейним етер:EtOAc=2:1, РМА пляма, R_f~0,6) показала, що вихідна речовина прореагувала, та нова пляма була виявлена. Суміш повільно гасили водою (40 мл) при 10 °С, та жовта тверда речовина утворювалась. Суміш розбавляли EtOAc (80 мл) та фільтрували. Фільтрат розділяли та промивали концентрованим сольовим розчином (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували, отримуючи сирий продукт у вигляді жовтої олії. Сирий продукт чистили, застосовуючи ISCO (силікагель, петролейним етер : EtOAc = 4:1) отримуючи 3,75 г NNN-1 (55% вихід) у вигляді безбарвної смоли. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 7,40 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=1,8, 10,0 Гц, 1H), 7,13 - 7,05 (м, 1H), 4,97 (с, 1H), 4,91 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,75 - 4,62 (м, 3H), 4,09 (д, J=9,3 Гц, 1H), 3,38 (с, 3H), 1,49 (с, 3H), 1,34 (с, 3H)

Стадія 2: Синтез (R)-(4-хлор-3-флуорфеніл)((3aR,4R,6R,6aR)-6-метокси-2,2-диметилтетрагідрофуру[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метил бензоату (NNN-2)

До суміші NNN-1 (2,91 г, 8,745 ммоль), PhCOOH (1,6 г, 13,1 ммоль), PPh₃ (3440 мг, 13,1 ммоль) в толуолі (60 мл) додавали DIAD (2,65 г, 13,1 ммоль) при 0 °С в атмосфері N₂. Жовтий розчин перемішували при 20 °С протягом 3 годин. ТШХ (петролейним етер:EtOAc = 10:1) показала, що вихідна речовина прореагувала, та пляма нижчої полярності була виявлена. Суміш розбавляли EtOAc (60 мл) та промивали нас. Na₂CO₃ (30 мл X 2), концентрованим сольовим розчином (60 мл), сушили над Na₂SO₄ та фільтрували. Фільтрат концентрували, отримуючи сирий продукт у вигляді жовтої олії. Сирий продукт чистили, застосовуючи ISCO (силікагель, EtOAc: петролейним етер = 0~10%), отримуючи 3,1 г NNN-2 (81% вихід) у вигляді безбарвної смоли. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,06 (дд, J=1,3, 8,5 Гц, 2H), 7,63 - 7,56 (м, 1H), 7,47 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,43 - 7,37 (м, 1H), 7,31 - 7,27 (м, 1H), 7,24 - 7,19 (м, 1H), 5,96 - 5,90 (м, 1H), 4,94 (с, 1H), 4,88 - 4,85 (м, 1H), 4,70 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,67 - 4,61 (м, 1H), 3,22 (с, 3H), 1,50 (с, 3H), 1,33 (с, 3H) MCBP3 m/z для C₂₂H₂₂FCIO₆ [M+23]⁺ 459,0567

Стадія 3: Синтез біс-трет-бутил (5-йод-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)карбамат (NNN-7)

До розчину біс-трет-бутил (4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2-іл)карбамату (350 мг, 1,00 ммоль) в 5 мл ДМФ додавали N-йодсукцинімід (271 мг, 1,21 ммоль), перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. В реакційну суміш додавали EtOAc та H₂O, промивали H₂O 3 рази, концентрували та чистили, застосовуючи колоночну хроматографію з 50% EtOAc/гептаном, отримуючи 288 мг (60% вихід) NNN-7 у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХ-МС [M+1] 475,0; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 1,39 (с, 17 H) 2,86 (с, 3 H) 7,79 (д, J=2,32 Гц, 1 H) 12,54 (ш с, 1 H)

Стадія 4: Синтез (1R)-(4-хлор-3-флуорфеніл)((2S,3S,4R)-3,4,5-трігідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил бензоату (NNN-3)

За процедурами подібними до стадії 3 прикладу 119. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 2,61 (ш с, 1 H) 3,98 - 4,11 (м, 1 H) 4,19 (ш с, 1 H) 4,48 - 4,56 (м, 1 H) 5,28 - 5,39 (м, 1 H) 6,03 - 6,15 (м, 1 H) 7,17 - 7,25 (м, 1 H) 7,27 - 7,33 (м, 1 H) 7,37 - 7,45 (м, 1 H) 7,45 - 7,53 (м, 2 H) 7,55 - 7,68 (м, 1 H) 8,01 - 8,16 (м, 2 H)

Стадія 5: Синтез (R)-((2S,3S,4R,5R)-5-(2-((біс-трет-бутоксикарбоніл)аміно)-5-йод-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)(4-хлор-3-флуорфеніл)метил бензоату (NNN-4)

За процедурами подібними до стадії 4 прикладу 119. РХ-МС [M+1] 839,0.

Стадія 6: Синтез (R)-((2S,3S,4R,5R)-5-(2-аміно-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)(4-хлор-3-флуорфеніл)метил бензоату (NNN-5)

NNN-4 (150 мг, 0,179 ммоль) розчиняли в 2,0 мл ТГФ, додавали ізопропіл магнію хлорид (64,9 мг, 0,447 ммоль, 0,344 мл, 1,3 М) при кімнатній температурі, перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакцію гасили H₂O, додавали ст. NH₄Cl та EtOAc, екстрагували EtOAc 3 рази, органічні шари об'єднували, промивали концентрованим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ та концентрували.

Розчин зазначеного вище сирого матеріалу в 1 мл ДХМ та 1 мл трифлуороцтової кислоти перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували, додавали EtOAc, промивали водою, органічні шари об'єднували та концентрували, чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ з оберненою фазою, отримуючи 44 мг (48% два стадіяс) NNN-5 у вигляді жовтої олії. РХ-МС [M+1] 513,0.

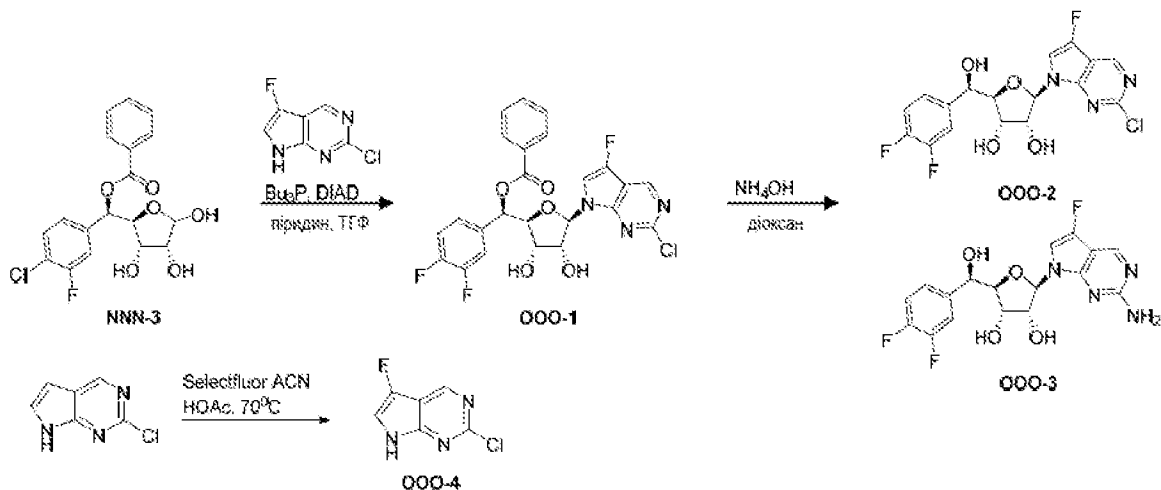
Стадія 6: Синтез (2R,3R,4S,5R)-2-(2-аміно-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-((R)-(4-хлор-3-флуорфеніл)(гідрокси)метил)тетрагідрофуран-3,4-діолу (NNN-6)

За процедурами подібними до стадії 5 прикладу 119. РХ-МС [M+1] 408,9; ¹H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 2,42 (с, 3 H) 3,92 (д, J=4,84 Гц, 1 H) 4,07 (ш с, 1 H) 4,43 - 4,52 (м, 1 H) 4,77 (ш с, 1 H) 5,00 (д, J=3,74 Гц, 1 H) 5,17 (д, J=6,82 Гц, 1 H) 5,97 (д, J=7,48 Гц, 1 H) 6,09 (ш с, 2 H) 6,12 (д, J=4,40 Гц, 1 H) 6,44 (ш с, 1 H) 7,20 - 7,29 (м, 1 H) 7,38 (д, J=10,34 Гц, 1 H) 7,50 (т, J=7,81 Гц, 1 H)

Приклад 121 (2R,3R,4S,5R)-2-(2-хлор-5-флуор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-((R)-(3,4-дифлуорфеніл)(гідрокси)метил)тетрагідрофуран-3,4-діол (ООО-2)

Приклад 122 (2R,3R,4S,5R)-2-(2-аміно-5-флуор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-((R)-(3,4-дифлуорфеніл)(гідрокси)метил)тетрагідрофуран-3,4-діол (ООО-3)

Схема ООО



Стадія 1: Синтез 2-хлор-5-флуор-7H-піроло[2,3-d]піримідину (ООО-4)

До суспензії 2-хлор-7H-піроло[2,3-d]піримідину (2,4 г, 15,63 ммоль) в MeCN (80 мл) додавали selectfluor (8,3 г, 23,4 ммоль). Додавали оцтову кислоту (8 мл), та реакційну суміш нагрівали при 70°C протягом 17 год. Леткі речовини видаляли, та залишок розчиняли у воді, нейтралізували над NaHCO₃ та екстрагували EtOAc 3 рази. Органічні фази об'єднували, концентрували та залишок чистили, застосовуючи колоночну хроматографію з 40% EtOAc/гептан, отримуючи 460 мг (17% вихід) ООО-4 у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС [M+1] 172,0; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 7,30 (д, J=2,57 Гц, 1 H) 8,89 (с, 1 H)

Стадія 2: Синтез (R)-(4-хлор-3-флуорфеніл)((2S,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-5-флуор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил бензоату (ООО-1)

За процедурами подібними до стадії 4 прикладу 119. РХ-МС [M+1] 536,0; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 4,25 - 4,34 (м, 1 H) 4,37 (дд, J=6,24, 3,55 Гц, 1 H) 4,52 (кв. J=6,15 Гц, 1 H) 5,53 (д, J=5,50 Гц, 1 H) 5,58 (д, J=6,24 Гц, 1 H) 6,13 (д, J=6,11 Гц, 1 H) 6,19 (д, J=6,36 Гц, 1 H) 7,36 (д, J=8,56 Гц, 1 H) 7,49 - 7,56 (м, 2 H) 7,59 (т, J=7,70 Гц, 2 H) 7,67 (д, J=1,71 Гц, 1 H) 7,70 - 7,76 (м, 1 H) 8,07 (с, 1 H) 8,09 (с, 1 H) 9,06 (с, 1 H)

Стадія 3: Синтез (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-хлор-3-флуорфеніл)(гідрокси)метил)-5-(2-хлор-5-флуор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)тетрагідрофуран-3,4-діолу (ООО-2) та (2R,3R,4S,5R)-2-(2-аміно-5-флуор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-((R)-(4-хлор-3-флуорфеніл)(гідрокси)метил)тетрагідрофуран-3,4-діолу (ООО-3)

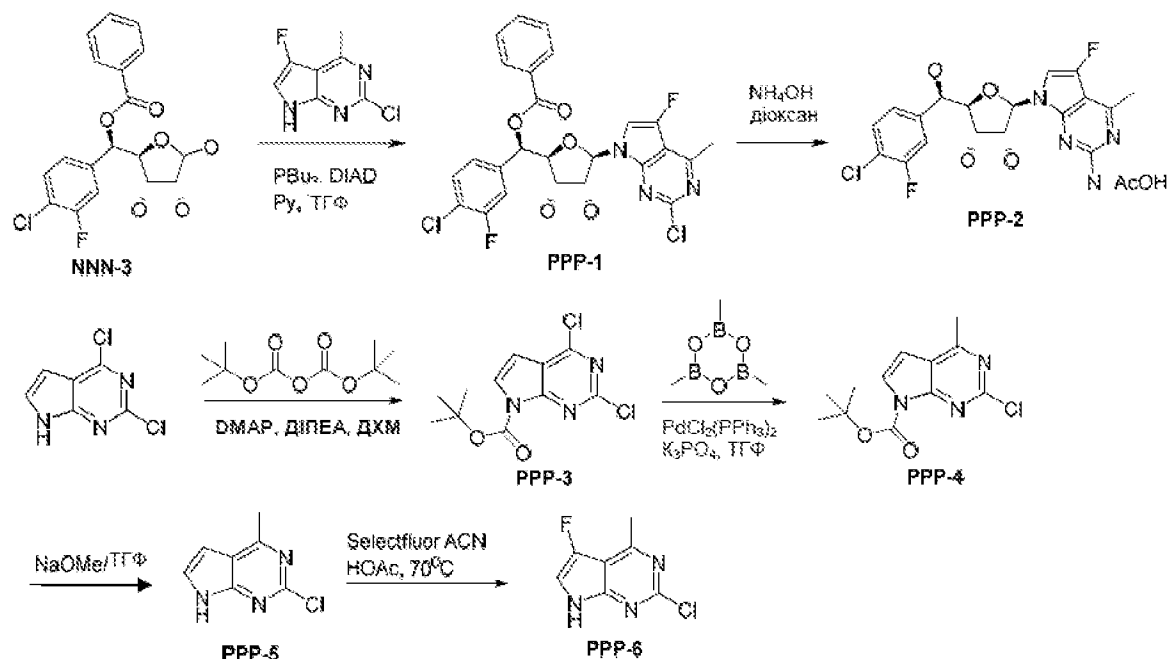
За процедурами подібними до стадії 5 прикладу 119.

ООО-2 РХ-МС [M+1] 432,0. ¹H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 3,93 (ш с, 1 H) 4,05 (ш с, 1 H) 4,39 (ш с, 1 H) 4,72 (ш с, 1 H) 5,10 - 5,20 (м, 1 H) 5,33 (д, J=6,38 Гц, 1 H) 5,94 - 6,03 (м, 1 H) 6,04 - 6,13 (м, 1 H) 7,19 (д, J=7,70 Гц, 1 H) 7,32 (д, J=10,12 Гц, 1 H) 7,44 (т, J=7,15 Гц, 1 H) 7,87 (ш с, 1 H) 9,02 (ш с, 1 H)

ООО-3 РХ-МС [M+1] 413,0; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 4,14 - 4,23 (м, 2 H) 4,60 (дд, J=6,97, 5,26 Гц, 1 H) 4,93 (д, J=3,42 Гц, 1 H) 5,96 - 6,03 (м, 1 H) 7,02 (д, J=2,08 Гц, 1 H) 7,24 (дд, J=8,19, 1,83 Гц, 1 H) 7,35 (дд, J=10,51, 1,59 Гц, 1 H) 7,43 (т, J=7,89 Гц, 1 H) 8,51 (ш с, 1 H)

Приклад 123 (2R,3R,4S,5R)-2-(2-аміно-5-флуор-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-((R)-(4-хлор-3-флуорфеніл)(гідрокси)метил)тетрагідрофуран-3,4-діолацетат (PPP-2)

Схема PPP



Стадія 1: Синтез трет-бутил 2,4-дихлор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбоксилату (PPP-3)

4-Диметиламіно піридин (650 мг, 5,32 ммоль), Вос ангідрид (8710 мг, 39,9 ммоль) та діізопропілетиламін (4120 мг, 31,9 ммоль) поступово додавали до перемішуваної суспензії 2,4-дихлор-7H-піроло[2,3-d]піримідину (5000 мг, 26,59 ммоль) в дихлорметану (50 мл), та суміш перемішували протягом 2 год при кімнатній температурі Розчинник видаляли при зниженому тиску, отримуючи сирий продукт, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію з дихлорметаном, отримуючи 5,4 г (70,5% вихід) PPP-3 у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС $[\text{M}+1-2\text{Cl}-\text{Boc}]$ 120,1; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 1,70 (с, 9 H) 6,66 (д, $J=4,03$ Гц, 1 H) 7,71 (д, $J=4,16$ Гц, 1 H)

Стадія 2: Синтез трет-бутил 2-хлор-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбоксилату (PPP-4)

До PPP-3 (4600 мг, 15,96 ммоль), триметилбороксину (5010 мг, 39,9 ммоль), триосновного калію фосфату (6780 мг, 31,9 ммоль) та $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1120 мг, 1,60 ммоль) додавали тетрагідрофуран (50 мл), суміш дегазували, герметизували та нагрівали при 100°C при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 1,5 год. Реакційну суміш охолоджували до к.т., розчинник випаровували, до залишку додавали дихлорметан та H_2O , шари розділяли, водний шар промивали дихлорметаном 3 рази, органічні шари об'єднували та концентрували, отримуючи сирий продукт, який чистили, застосовуючи колоночну хроматографію з 10% EtOAc/ДХМ, отримуючи 2,5 г (58,5% вихід) PPP-4 у вигляді майже білої твердої речовини. РХ-МС $[\text{M}+1-\text{Cl}-\text{Boc}]$ 134,1; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 1,69 (с, 9 H) 2,72 (с, 3 H) 6,58 (д, $J=4,03$ Гц, 1 H) 7,62 (д, $J=4,03$ Гц, 1 H)

Стадія 3: Синтез 2-хлор-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (PPP-5)

До охолодженого (крижана баня) розчину PPP-4 (1940 мг, 7,246 ммоль) в тетрагідрофурані (60 мл, $c=0,12$ М) по краплям додавали натрію метоксид 25 мас.% в метанолі (2350 мг, 10,9 ммоль, 2,49 мл). Реакційну суміш перемішували на крижаній бані протягом 10 хв. Перед тим, як додавали воду. Суміш екстрагували EtOAc (3 x 25 мл). Об'єднані органічні шари промивали концентрованим сольовим розчином, потім сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували. Тверду речовину розтирали з ДХМ, фільтрували та промивали ДХМ, отримуючи 1,13 г (93% вихід) PPP-5 у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС $[\text{M}+1-\text{Cl}]$ 134,1; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 2,77 (с, 3 H) 6,61 (дд, $J=3,67, 1,96$ Гц, 1 H) 7,32 (дд, $J=3,55, 2,32$ Гц, 1 H) 10,36 (ш с, 1 H)

Стадія 4: Синтез 2-хлор-5-флуор-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (PPP-6)

За процедурами подібними до стадії 1 прикладу 121 та прикладу 122. РХ-МС $[\text{M}+1]$ 186,0; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.ч. 2,70 (с, 3 H) 7,53 (т, $J=2,32$ Гц, 1 H) 12,14 (ш с, 1 H)

Стадія 5: Синтез (R)-(4-хлор-3-флуорфеніл)((2S,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-5-флуор-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил бензоату (PPP-1)

За процедурами подібними до стадії 4 прикладу 119. РХ-МС [M+1] 550,0; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 2,68 (с, 3 H) 4,23 - 4,31 (м, 1 H) 4,35 (дд, J=6,17, 3,48 Гц, 1 H) 4,50 (кв. J=5,79 Гц, 1 H) 5,51 (д, J=5,38 Гц, 1 H) 5,56 (д, J=6,11 Гц, 1 H) 6,09 (д, J=6,11 Гц, 1 H) 6,17 (д, J=6,11 Гц, 1 H) 7,34 (дд, J=8,25, 1,65 Гц, 1 H) 7,47 - 7,54 (м, 2 H) 7,54 - 7,61 (м, 3 H) 7,68 - 7,76 (м, 1 H) 8,03 - 8,10 (м, 2 H)

Стадія 6: Синтез (2R,3R,4S,5R)-2-(2-аміно-5-флуор-4-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-5-((R)-(4-хлор-3-флуорфеніл)(гідрокси)метил)тетрагідрофуран-3,4-діол ацетату (PPP-2)

За процедурами подібними до стадії 5 прикладу 119. РХ-МС [M+1] 427,0; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.ч. 1,99 (с, 3 H) 2,56 (с, 3 H) 4,15 - 4,21 (м, 2 H) 4,62 (дд, J=6,97, 5,01 Гц, 1 H) 4,93 (д, J=3,18 Гц, 1 H) 5,94 (д, J=6,97 Гц, 1 H) 6,94 (д, J=2,08 Гц, 1 H) 7,23 (дд, J=8,25, 1,77 Гц, 1 H) 7,34 (дд, J=10,51, 1,59 Гц, 1 H) 7,41 (т, J=7,89 Гц, 1 H)

Біологічні приклади

Способи біохімічного аналізу

Сполуки розчиняли в ДМСО та серійно розбавляли, застосовуючи 3-разові розбавлення, в 100% ДМСО при концентрації в 50 разів більше, ніж бажана концентрація аналізу. Після розбавлення 1мкл в пустий 96-лунковий планшет для мікротитрування додавали. Протеїновий комплекс PRMT5/MEP50 змішували з пептидом H4 (1-21) у буфері для аналізу PRMT5 (50 mM Тріс, pH 8,5, 50 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 1 mM ЕДТО, 1 mM ТСЕР) та додали 44 мкл в планшет для мікротитрування, що містить сполуку. S-аденозил-L-метионін (SAM) одержують комбінацією ³H міченого SAM з неміченим SAM в буфері для аналізу PRMT5 таким чином, що кінцева концентрація SAM становила 10 мкМ, та питома активність становила 0,2 мкКі/мкл. Реакційну суміш ініціювали додаванням 5 мкл вихідного SAM в планшет для мікротитрування. Остаточні умови реакції становили 10 нМ комплексу PRMT5/MEP50, 200 нМ пептиду та 1мкМ SAM. Після 25-хвилинного інкубування при кімнатній температурі, реакцію зупиняли додаванням 100 мкл 20% ТСА. Продукт ³H-пептиду фіксували, застосовуючи 96-лунковий планшет для фільтрування (MSIPN4B, Millipore) та промивали 5 разів буфером PBS. Сцинтиляційну рідину (100 мкл) додавали у висушений планшет для фільтрування, та рахували в рідинному сцинтиляційному лічильнику. Значення IC₅₀ визначали шляхом наближення даних до стандартного рівняння 4-параметрої відповіді на дозу, застосовуючи власне програмне забезпечення Pfizer.

Результати біохімічного аналізу для прикладів, наведено в таблиці 1, показано як значення IC₅₀ в мкМ.

Таблиця 1

Інгібування ферменту PRMT5

Приклад	PRMT5 IC50 (мкМ)	Приклад	PRMT5 IC50 (мкМ)	Приклад	PRMT5 IC50 (мкМ)	Приклад	PRMT5 IC50 (мкМ)
1	0,082	33	2,638	65	0,488	97	0,030
2	3,906	34	0,006	66	1,988	98	0,018
3	0,333	35	1,738	67	1,560	99	0,021
4	44,06	36	0,006	68	5,497	100	0,090
5	0,159	37	2,641	69	1,054	101	0,030
6	21,10	38	0,005	70	0,050	102	0,304
7	1,834	39	1,552	71	0,052	103	0,002
8	17,90	40	0,114	72	2,031	104	0,147
9	0,003	41	3,849	73	23,32	105	0,002
10	0,007	42	0,663	74	3,144	106	0,079
11	0,003	43	73,99	75	21,74	107	0,007
12	0,012	44	0,052	76	1,809	108	0,050
13	0,004	45	1,743	77	24,36	109	4,836
14	0,017	46	0,367	78	51,14	110	0,024
15	0,039	47	15,37	79	5,231	111	0,012

Приклад	PRMT5 IC50 (мкМ)	Приклад	PRMT5 IC50 (мкМ)	Приклад	PRMT5 IC50 (мкМ)	Приклад	PRMT5 IC50 (мкМ)
16	0,023	48	0,517	80	0,032	112	0,001
17	2,267	49	37,47	81	91,72	113	0,087
18	0,004	50	0,050	82	0,150	114	
19	0,065	51	14,73	83	0,013	115	0,002
20	0,054	52	1,261	84	0,003	116	0,005
21	0,033	53	9,229	85	0,001	117	0,005
22	0,108	54	0,024	86	0,002	118	0,035
23	0,793	55	4,757	87	0,001	119	0,007
24	30,79	56	0,011	88	0,001	120	
25	0,010	57	6,311	89	1,734	121	
26	0,018	58	1,983	90	3,241	122	
27	5,166	59	0,491	91	0,355	123	
28	11,22	60	0,002	92	0,014		
29	200	61	0,003	93	0,299		
30	0,752	62	0,052	94	0,009		
31	61,70	63	0,038	95	0,150		
32	0,005	64	0,005	96	0,051		

A549 Проіферативний аналіз

Клітини аденокарциноми легені (American Type Culture Collection) витримували в середовищі для росту DMEM (Life Technologies), доповненому 10% об./об. heat інактивованою нагріванням фетальною бичачою сироваткою (Sigma), та культивували при 37°C, 5% CO₂. Експоненціально ростучі клітини A549 висівали в 96-лункові чорні планшети оброблені тканинною культурою (Corning) з щільністю 2500 клітин/мл об'ємом 100 мкл культурального середовища та давали прикріпитися протягом ночі при 37°C, 5% CO₂. На наступний день, планшети сполук отримували застосовуючи дев'яти-точкове 3,3-разове розбавлення в ДМСО з найвищою концентрацією 10 мМ. Сполуки додатково розбавляли в культуральному середовищі, та 11 мкл додавали до клітин (кінцева найвища концентрація аналізу становила 10 мкМ, та ДМСО становила 0,2%). Клітини інкубували зі сполукою при 37°C, 5%CO₂ протягом 7 днів із заміною середовища та сполуки на 4-й день. Вживаність клітин аналізували на 7-й день, додаючи 100 мкл реагента Cell Titer Glo (Promega) в планшет для вимірювання кількості АТФ, присутньої у клітинах. Люмінесценцію зчитували, застосовуючи рідер Envision 2104 Multilabel Reader (Perkin Elmer). 50% інгібуючої концентрації (IC₅₀) визначали з використанням 4-параметричної моделі наближення нормалізованого до відповіді на дозу контролю ДМСО.

Результати A549 проіферативного аналізу для прикладів наведено в таблиці 2, показано як значення IC₅₀ в мкМ.

Таблиця 2

A549 Клітинна проліферація IC50

Приклад	A549 Клітин. IC50 (мкМ)	Приклад	A549 Cell IC50 (мкМ)	Приклад	A549 Клітин. IC50 (мкМ)	Приклад	A549 Клітин. IC50 (мкМ)
9	0,016	36	0,044	63	3,400	98	0,250
10	0,043	37	3,000	64	0,018	99	0,364
11	0,015	38	0,042	83	0,323	110	1,730
12	0,100	39	10,50	84	0,048	111	0,148
13	0,112	40	2,700	85	0,006	112	0,350
26	0,211	44	3,400	86	0,009	115	0,046

Приклад	A549 Клітин. IC50 (мкМ)	Приклад	A549 Cell IC50 (мкМ)	Приклад	A549 Клітин. IC50 (мкМ)	Приклад	A549 Клітин. IC50 (мкМ)
27	8,700	50	3,200	87	0,005	116	1,640
32	0,025	60	0,010	88	0,003	117	0,092
33	4,400	61	0,014	92	0,257	119	0,322
34	0,026	62	2,300	94	1,785		

Молекулярна біологія

5 Генне кодування повної довжини PRMT5, відкрита рамка зчитування (ORF) були безпосередньо злиті з Ala2 до MDYKDDDDKGRAT послідовності кодування Flag tag (SEQ ID: 1) та повнодовжинний немічений MEP50 (SEQ ID: 2) були кодоном, оптимізованим для експресії у ссавців та синтезованих GenScript, Piscataway, NJ. Синтезовані гени клонували в експресійний вектор клітин коммах рFASTBac Dual (Life Technologies), застосовуючи стандартні процедури клонування на основі ферментів рестрикції. В кінцевому конструкті PRMT5 ORF знаходився під 10 контролем поліедринового промотора (polH) тоді як MEP50 ORF знаходився під контролем промотора р10. Крім того, MEP50 (SEQ ID: 2) субклонували у вектор рFASTBac1, застосовуючи стандартні процедури клонування на основі ферментів рестрикції.

Експресія протеїну

15 Віруси генерували за допомогою стандартних протоколів генерації вірусів Bac-to-Bac (Life Technologies) та ампліфікували до високотитрованих пасажних двох (P2) вихідних розчинів. Над експресією протеїну проводили в експоненціально ростучих Sf21 клітинах, інфікованого при 2×10^6 з P2 вірусного вихідного розчину при MOI=1 PRMT5-Mer50 вірусу подвійного конструкту та вірусу Мер50 конструкту при співвідношенні 1:1. Протокол спів-експресування застосовували для додавання додаткового Мер50 для формування гетеродімеру FlagPRMT5-Mer50. Клітини 20 збирали через 72 години після інфікування центрифугуванням та заморожені пелети зберігали при -80 °C.

Очистка Протеїна

25 Комплекс FlagPRMT5-Mer50 чистили від клітинного лізату, застосовуючи афінну хроматографію Flag. Клітину лізували в 50 mM Тріс 7,5, 200 mM NaCl, 10% гліцерину, 0,25 mM ТСЕР, доповненому коктейлем інгібітора протеази, що не містить ЕДТО (Roche). 1,5 мл лізисного буфер додавали на 1 г замороженої пелети. Очищений лізат одержували шляхом центрифугування клітинного лізату при 10 000 g протягом 1 години при 4 °C. Для виділення FlagPRMT5-Mer50 до прозорого лізату додавали 5 мл Anti-FLAG M2 агароза (Sigma) протягом 3 годин. Після зв'язування партії протягом 3 годин при 4 °C, Flag смола, зв'язану з FlagPRMT5-Mer50 промивали 20 об'ємами колонок (CV) 50 mM Тріс 7,5, 200 mM NaCl, 10% гліцерину, 0,25 mM ТСЕР з наступним елююванням комплексу FlagPRMT5-Mer50, застосовуючи 3 CV 50 mM Тріс 7,5, 200 mM NaCl, 10% гліцерину, 0,25 mM ТСЕР, доповненому 200 мкг/мл FLAG пептиду (DYKDDDDK). FlagPRMT5-Mer50 додатково чистили, застосовуючи S300 26/600 колонку (GE Healthcare) попередньо урівноважену 2 CV 25 mM Тріс pH7,5, 150 mM NaCl, 5% гліцерину, 0,5 mM ТСЕР буферу. Фракції піку, що містять комплекс FlagPRMT5-Mer50 концентрували до 1,6 мг/мл, швидко заморожували в невеликих аліквотах, застосовуючи рідкий азот та зберігали при -80 °C.

Послідовності

SEQ ID: 1

MDYKDDDDKGRATAAMAVGGAGGSRVSSGRDLNCVPEIADTLGAVAKQGDFLQMPVFHP
 RFKREFIQEPAKNRPGPQTRSDLLLSGRDWNTLIVGKLSPWIRPDSKVEKIRRNSEAAMN
 QELNFGAYLGLPAFLLPLNQEDNTNLARVLTNHIHTGHHSSMFWMRVPLVAPEDLRDDII
 ENAPTTHTTEEYSGEEKTWMMWHNFRTWDXDYSKRIAAVALEIGADLPSNHVIDRWLGEPKA
 AILPTSIFLTNKKGFPVLSKMHQRLIFRLLKLEVQFIITGTNHHSEKEFCSYLQYLEYLS
 QNRPPPNAYELFAKGYEDYLQSPLOPLMDNLESQTYEVFEKDKPIKYSQYQQAIYKCLDR
 VPREEKDTNVQVLMVLGAGRGPLVNASLRAAKQADRRIKLYAVEKNPNAVVTLENWQFEE
 WGSQVTVVSSDMREWVAPEKADIIVSELLGSFADNELSPECLDGAQHFLKDDGVSIPGEY
 TSFLAPISSSKLYNEVRACREKDRDPEAQFEMPYVVRHLNHFHQLSAPQPCFTFSHPNRDP
 MIDNNRYCTLEFPVEVNTVLHGFAGYFETVLYQDITLSIRPETHSPGMFSWFPILFPIKQ
 PITVREGQTICVRFWRCSNSKKVWYEWAVTAPVCSAIHNPTGRSYTIGL*

SEQ ID: 2

MRKETPPPLVPPAAREWNLPPNAPACMERQLEAARYRSDGALLLGASSLSGRCWAGSLWL
 FKDPCAAPNEGFCAGVQTEAGVADLTWVGGERGILVASDSGAVELWELDENETLIVSKFC
 KYEHDDIVSTVSVLSSGTQAVSGSKDICKVWDLAQVVLSSYRAHAAQVTCVAASPHKD
 SVFLSCSEDNRILLWDTRCPKPASQIGCSAPGYLPTSLAWHPQQSEVFVFGDENGTVSLV
 DTKSTSCVLSSAVHSQCVTGLVFSPHSVPLASLSEDCSLAVLDSSSELFRSQAHDFV
 RDATWSPLNHSLLTTVGWDHQVHHVVPTEPLPAPGPASVTE*

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> Тетлок Джон

Тран-Д'юб Мішель Бін

Жуй Юджін Юаньдзінь

Вайтс Мартін Джеймс

Кампф Роберт Арнолд

МакТігу Мішель Енн

МакАлпайн Індраван Джеймс

<120> Заміщені нуклеозидні похідні, прийнятні як протиракові агенти

<130> PC72171A

<140> 15/045,679

<141> 2016-02-17

<150> 62/119,932

<151> 2015-02-24

<150> 62/213,801

<151> 2015-09-03

<150> 62/279,209

<151> 2016-01-15

<160> 2

<170> Patentin version 3.5

<210> 1

<211> 649

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Arg Ala Thr Ala Ala Met

1 5 10 15

Ala Val Gly Gly Ala Gly Gly Ser Arg Val Ser Ser Gly Arg Asp Leu

20 25 30

Asn Cys Val Pro Glu Ile Ala Asp Thr Leu Gly Ala Val Ala Lys Gln

35 40 45

Gly Phe Asp Phe Leu Cys Met Pro Val Phe His Pro Arg Phe Lys Arg

50 55 60

Glu Phe Ile Gln Glu Pro Ala Lys Asn Arg Pro Gly Pro Gln Thr Arg

65 70 75 80

Ser Asp Leu Leu Leu Ser Gly Arg Asp Trp Asn Thr Leu Ile Val Gly

85 90 95

Lys Leu Ser Pro Trp Ile Arg Pro Asp Ser Lys Val Glu Lys Ile Arg

100 105 110

Arg Asn Ser Glu Ala Ala Met Leu Gln Glu Leu Asn Phe Gly Ala Tyr

115	120	125	
Leu Gly Leu Pro Ala Phe Leu Leu Pro Leu Asn Gln Glu Asp Asn Thr			
130	135	140	
Asn Leu Ala Arg Val Leu Thr Asn His Ile His Thr Gly His His Ser			
145	150	155	160
Ser Met Phe Trp Met Arg Val Pro Leu Val Ala Pro Glu Asp Leu Arg			
165	170	175	
Asp Asp Ile Ile Glu Asn Ala Pro Thr Thr His Thr Glu Glu Tyr Ser			
180	185	190	
Gly Glu Glu Lys Thr Trp Met Trp Trp His Asn Phe Arg Thr Leu Cys			
195	200	205	
Asp Tyr Ser Lys Arg Ile Ala Val Ala Leu Glu Ile Gly Ala Asp Leu			
210	215	220	
Pro Ser Asn His Val Ile Asp Arg Trp Leu Gly Glu Pro Ile Lys Ala			
225	230	235	240
Ala Ile Leu Pro Thr Ser Ile Phe Leu Thr Asn Lys Lys Gly Phe Pro			
245	250	255	

Val Leu Ser Lys Met His Gln Arg Leu Ile Phe Arg Leu Leu Lys Leu
260 265 270

Glu Val Gln Phe Ile Ile Thr Gly Thr Asn His His Ser Glu Lys Glu
275 280 285

Phe Cys Ser Tyr Leu Gln Tyr Leu Glu Tyr Leu Ser Gln Asn Arg Pro
290 295 300

Pro Pro Asn Ala Tyr Glu Leu Phe Ala Lys Gly Tyr Glu Asp Tyr Leu
305 310 315 320

Gln Ser Pro Leu Gln Pro Leu Met Asp Asn Leu Glu Ser Gln Thr Tyr
325 330 335

Glu Val Phe Glu Lys Asp Pro Ile Lys Tyr Ser Gln Tyr Gln Gln Ala
340 345 350

Ile Tyr Lys Cys Leu Leu Asp Arg Val Pro Glu Glu Glu Lys Asp Thr
355 360 365

Asn Val Gln Val Leu Met Val Leu Gly Ala Gly Arg Gly Pro Leu Val
370 375 380

Asn Ala Ser Leu Arg Ala Ala Lys Gln Ala Asp Arg Arg Ile Lys Leu
385 390 395 400

Tyr Ala Val Glu Lys Asn Pro Asn Ala Val Val Thr Leu Glu Asn Trp
405 410 415

Gln Phe Glu Glu Trp Gly Ser Gln Val Thr Val Val Ser Ser Asp Met
420 425 430

Arg Glu Trp Val Ala Pro Glu Lys Ala Asp Ile Ile Val Ser Glu Leu
435 440 445

Leu Gly Ser Phe Ala Asp Asn Glu Leu Ser Pro Glu Cys Leu Asp Gly
450 455 460

Ala Gln His Phe Leu Lys Asp Asp Gly Val Ser Ile Pro Gly Glu Tyr
465 470 475 480

Thr Ser Phe Leu Ala Pro Ile Ser Ser Ser Lys Leu Tyr Asn Glu Val
485 490 495

Arg Ala Cys Arg Glu Lys Asp Arg Asp Pro Glu Ala Gln Phe Glu Met
500 505 510

Pro Tyr Val Val Arg Leu His Asn Phe His Gln Leu Ser Ala Pro Gln
515 520 525

Pro Cys Phe Thr Phe Ser His Pro Asn Arg Asp Pro Met Ile Asp Asn
530 535 540

Asn Arg Tyr Cys Thr Leu Glu Phe Pro Val Glu Val Asn Thr Val Leu
545 550 555 560

His Gly Phe Ala Gly Tyr Phe Glu Thr Val Leu Tyr Gln Asp Ile Thr
565 570 575

Leu Ser Ile Arg Pro Glu Thr His Ser Pro Gly Met Phe Ser Trp Phe
580 585 590

Pro Ile Leu Phe Pro Ile Lys Gln Pro Ile Thr Val Arg Glu Gly Gln
595 600 605

Thr Ile Cys Val Arg Phe Trp Arg Cys Ser Asn Ser Lys Lys Val Trp
610 615 620

Tyr Glu Trp Ala Val Thr Ala Pro Val Cys Ser Ala Ile His Asn Pro
625 630 635 640

Thr Gly Arg Ser Tyr Thr Ile Gly Leu

<210> 2

<211> 342

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Arg Lys Glu Thr Pro Pro Pro Leu Val Pro Pro Ala Ala Arg Glu

1 5 10 15

Trp Asn Leu Pro Pro Asn Ala Pro Ala Cys Met Glu Arg Gln Leu Glu

20 25 30

Ala Ala Arg Tyr Arg Ser Asp Gly Ala Leu Leu Leu Gly Ala Ser Ser

35 40 45

Leu Ser Gly Arg Cys Trp Ala Gly Ser Leu Trp Leu Phe Lys Asp Pro

50 55 60

Cys Ala Ala Pro Asn Glu Gly Phe Cys Ser Ala Gly Val Gln Thr Glu

65 70 75 80

Ala Gly Val Ala Asp Leu Thr Trp Val Gly Glu Arg Gly Ile Leu Val

85 90 95

Ala Ser Asp Ser Gly Ala Val Glu Leu Trp Glu Leu Asp Glu Asn Glu
100 105 110

Thr Leu Ile Val Ser Lys Phe Cys Lys Tyr Glu His Asp Asp Ile Val
115 120 125

Ser Thr Val Ser Val Leu Ser Ser Gly Thr Gln Ala Val Ser Gly Ser
130 135 140

Lys Asp Ile Cys Ile Lys Val Trp Asp Leu Ala Gln Gln Val Val Leu
145 150 155 160

Ser Ser Tyr Arg Ala His Ala Ala Gln Val Thr Cys Val Ala Ala Ser
165 170 175

Pro His Lys Asp Ser Val Phe Leu Ser Cys Ser Glu Asp Asn Arg Ile
180 185 190

Leu Leu Trp Asp Thr Arg Cys Pro Lys Pro Ala Ser Gln Ile Gly Cys
195 200 205

Ser Ala Pro Gly Tyr Leu Pro Thr Ser Leu Ala Trp His Pro Gln Gln
210 215 220

Ser Glu Val Phe Val Phe Gly Asp Glu Asn Gly Thr Val Ser Leu Val
225 230 235 240

Asp Thr Lys Ser Thr Ser Cys Val Leu Ser Ser Ala Val His Ser Gln
245 250 255

Cys Val Thr Gly Leu Val Phe Ser Pro His Ser Val Pro Phe Leu Ala
260 265 270

Ser Leu Ser Glu Asp Cys Ser Leu Ala Val Leu Asp Ser Ser Leu Ser
275 280 285

Glu Leu Phe Arg Ser Gln Ala His Arg Asp Phe Val Arg Asp Ala Thr
290 295 300

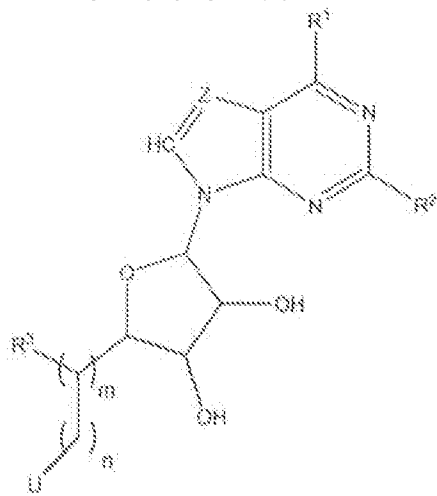
Trp Ser Pro Leu Asn His Ser Leu Leu Thr Thr Val Gly Trp Asp His
305 310 315 320

Gln Val Val His His Val Val Pro Thr Glu Pro Leu Pro Ala Pro Gly
325 330 335

Pro Ala Ser Val Thr Glu
340

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (II):



(II)

або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій:

R¹ вибрано з групи, яка складається з (C₁-C₈)алкілу, N(R⁴)₂ або (C₃-C₁₀)циклоалкілу, де кожен R⁴ незалежно є гідрогеном, (C₁-C₈)алкілом, (C₅-C₁₂)арилом або 5-12-членним гетероарилом;

R² є гідрогеном, метилом або NH₂;

R³ є гідрокси або NH₂;

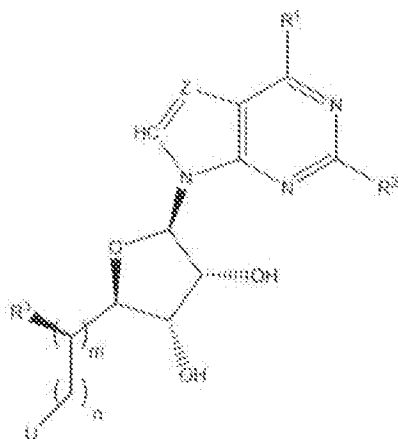
U є (C₅-C₁₂)арилом або 5-12-членним гетероарилом, де U є необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками, де кожен є незалежно вибраним з (C₁-C₈)алкілу, (C₁-C₈)алкіл-N(R⁶)₂, O(C₂-C₈)алкіл-N(R⁶)₂, (C₁-C₈)галогеналкілу, гідрокси, (C₁-C₈)алкокси, галогену, (C₅-C₁₂)арилу, 5-12-членного гетероарилу, (C₃-C₁₀)циклоалкілу, 3-12-членного гетероциклілу, OR⁶, N(R⁶)₂ та SO₂R⁶, де кожен R⁶ незалежно є гідрогеном, (C₁-C₈)алкілом, (C₁-C₈)алкіл-N(R⁷)₂, де кожен R⁷ є гідрогеном або (C₁-C₈)алкілом, (C₅-C₁₂)арилом, 5-12-членним гетероарилом, (C₃-C₁₀)циклоалкілом або 3-12-членним гетероциклілом, або два R⁶ сполучаються з утворенням 4-6-членного гетероциклічного кільця, яке містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S;

Z є CR¹², де кожен R¹² є гідрогеном, (C₁-C₈)алкілом або галогеном;

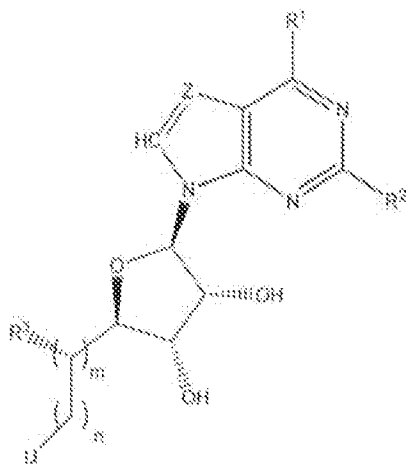
m є 0-1; та

n є 0-1.

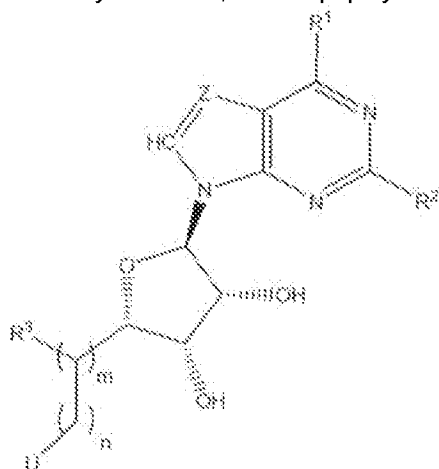
2. Сполука за п. 1, в якій формулою (II) є:



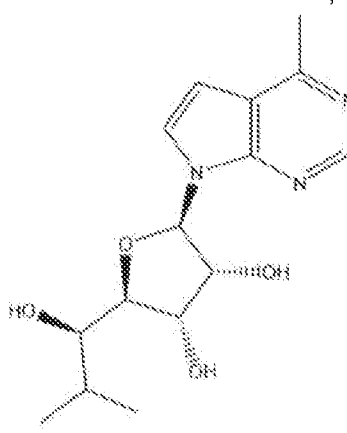
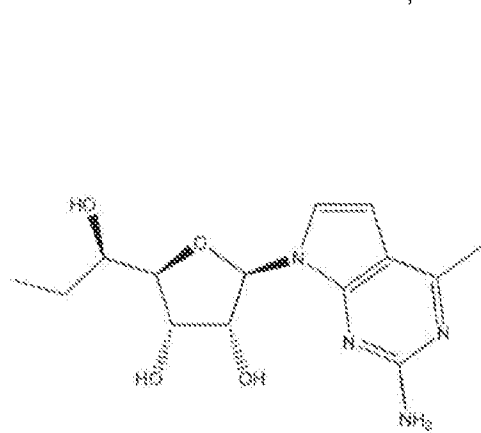
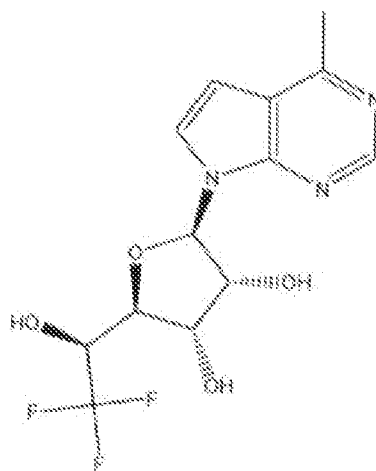
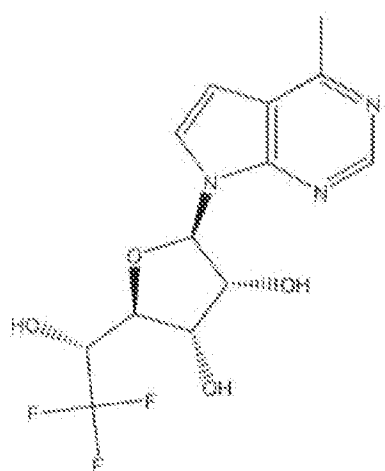
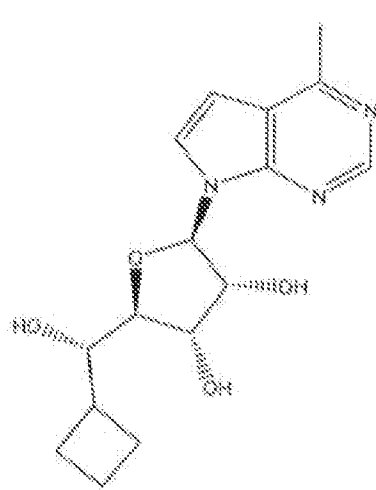
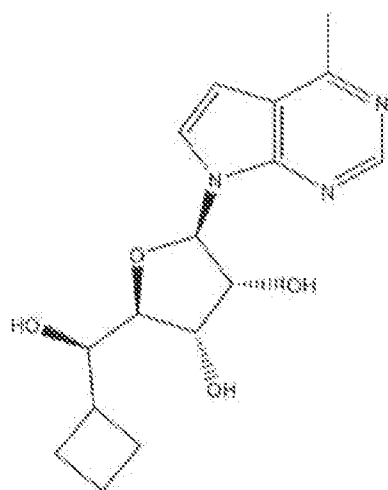
3. Сполука за п. 1, в якій формулою (II) є:

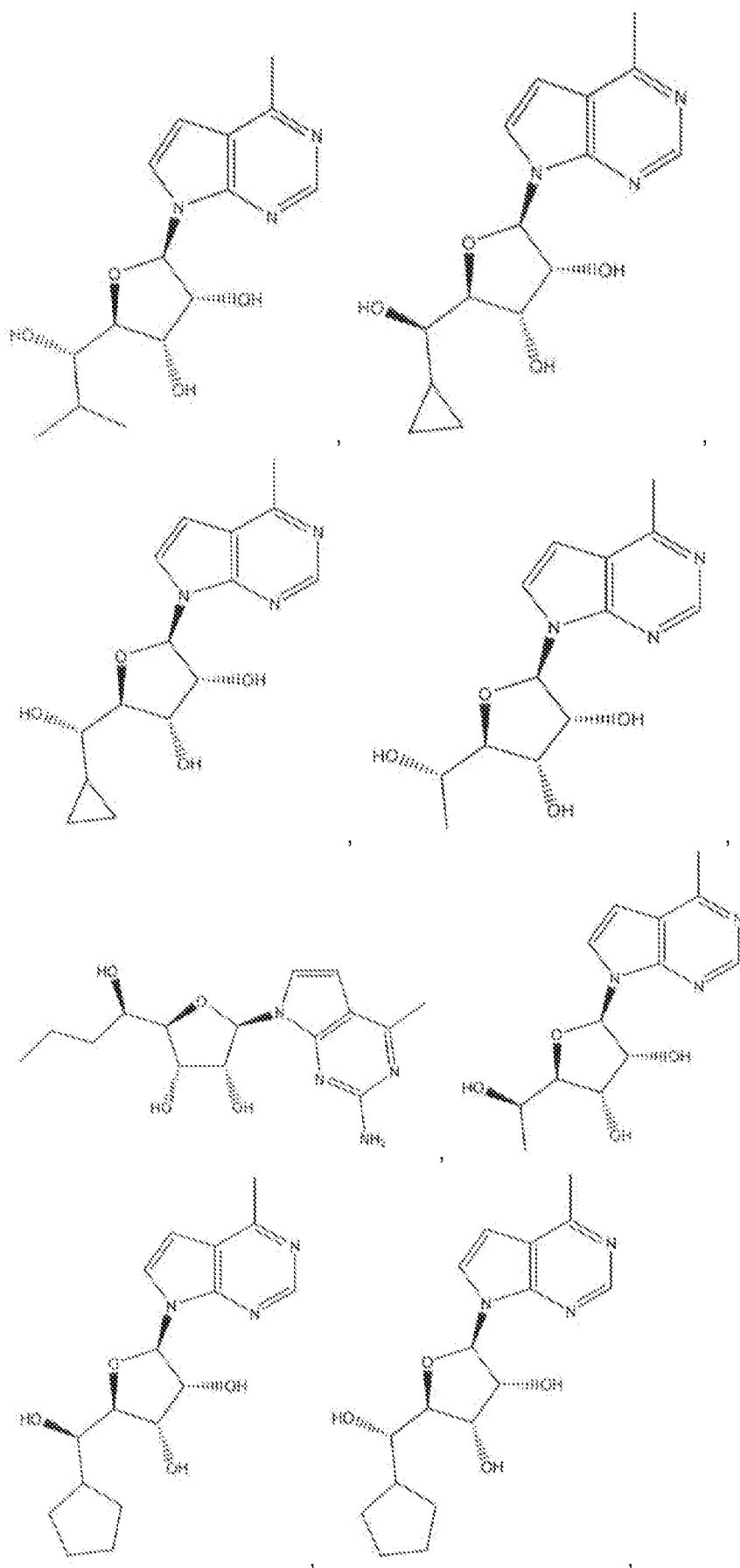


4. Сполука за п. 1, в якій формулою (II) є:

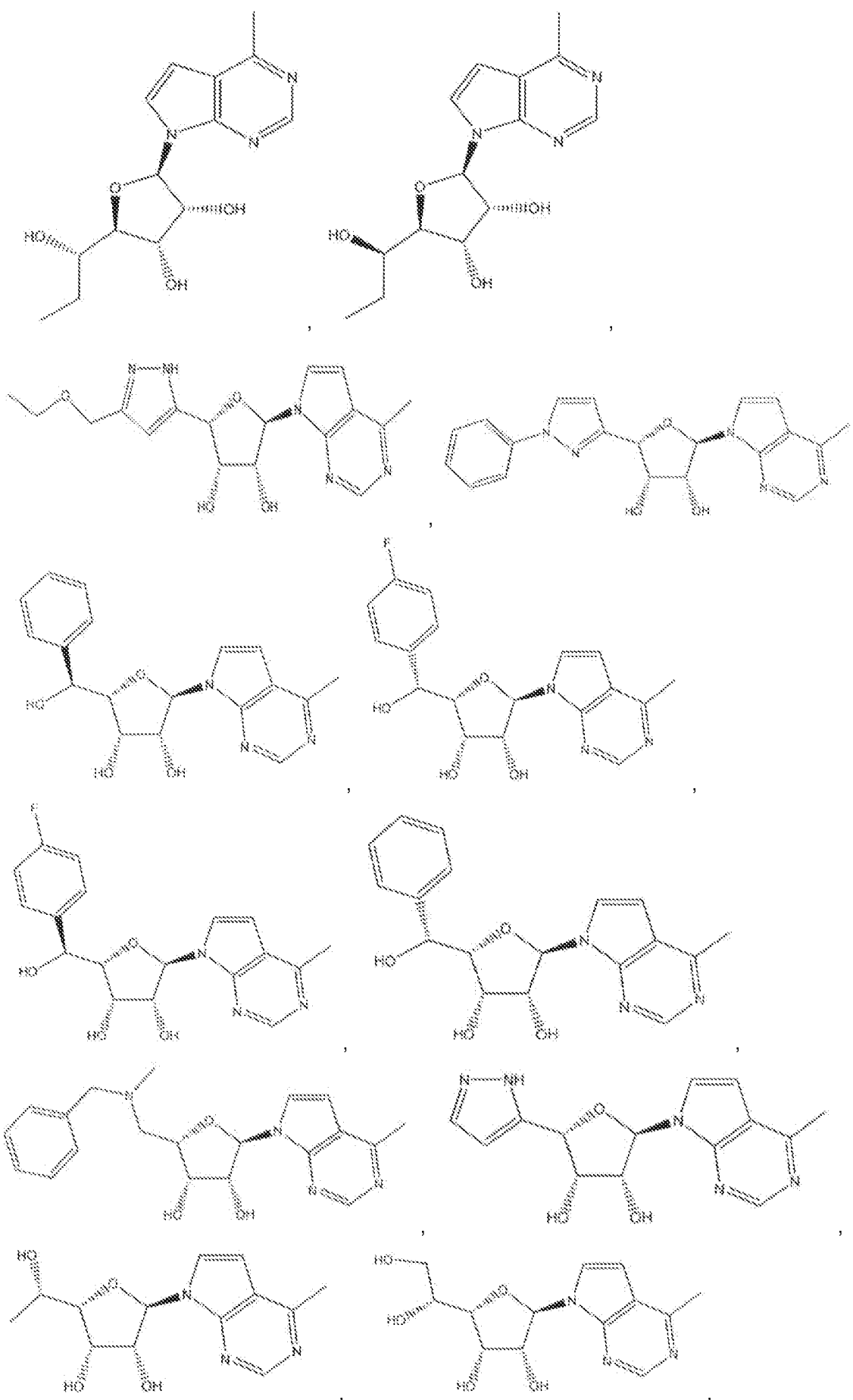


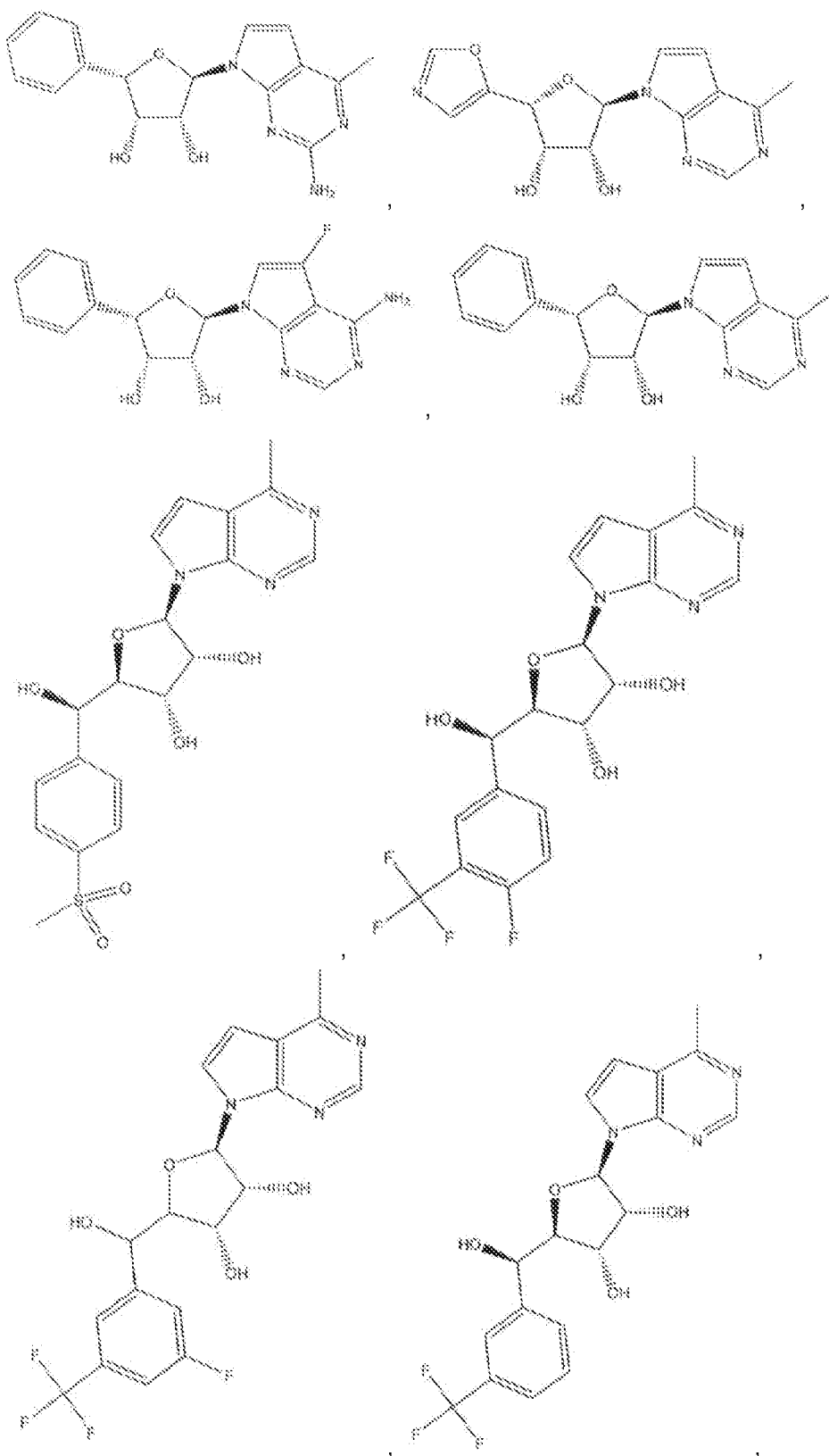
5. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, в якій R^1 є NH_2 , Z є CF , R^2 є гідрогеном, R^3 є гідрокси, m є 1, та n є 0.
6. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, в якій R^1 є NH_2 , Z є CH , R^2 є гідрогеном, R^3 є гідрокси, m є 1, та n є 0.
7. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, в якій R^1 є CH_3 , Z є CH , R^2 є гідрогеном, R^3 є гідрокси, m є 1, та n є 0.
10. 8. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, в якій R^1 є CH_3 , Z є CF , R^2 є гідрогеном, R^3 є гідрокси, m є 1, та n є 0.
9. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, в якій R^1 є CH_3 , Z є CH , R^2 є NH_2 , R^3 є гідрокси, m є 1, та n є 0.
10. 10. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, в якій R^1 є CH_3 , Z є CH , R^2 є CH_3 , R^3 є гідрокси, m є 1, та n є 0.
15. 11. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, в якій U є необов'язково заміщеним (C_5 - C_{12})арилом або 5-12-членним гетероарилом.
12. Сполука, вибрана з:

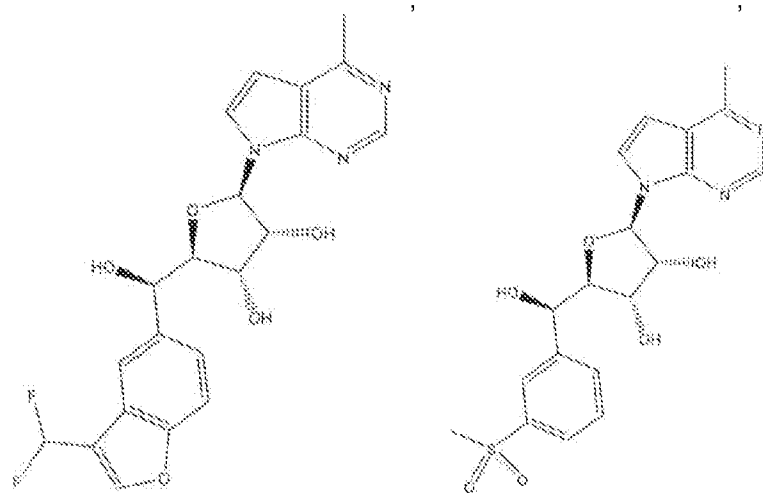
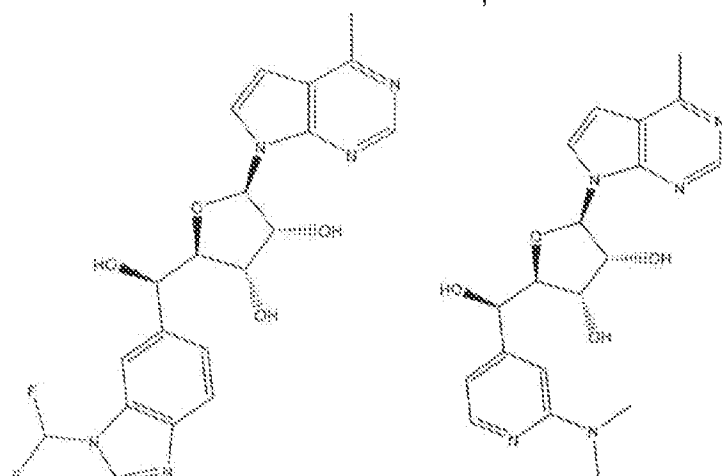
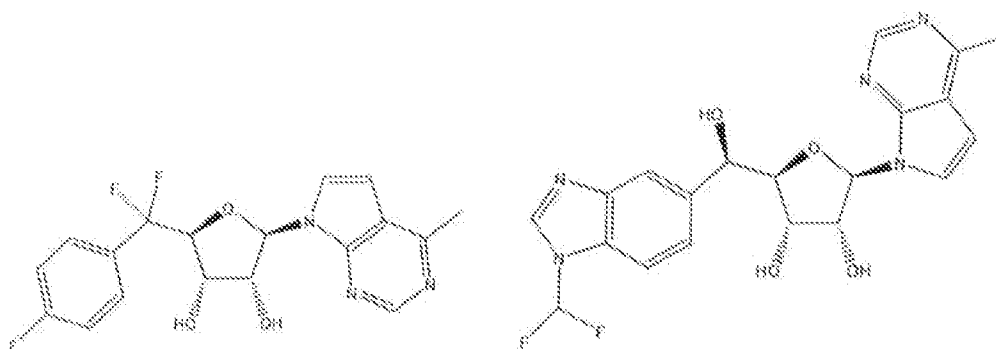


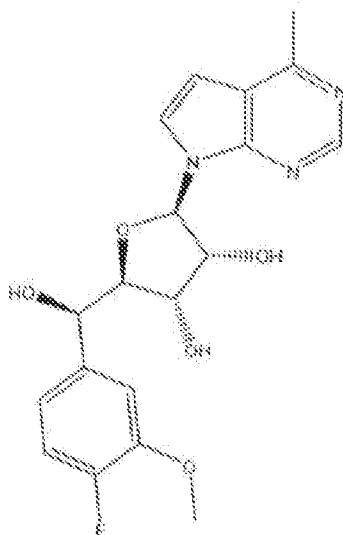
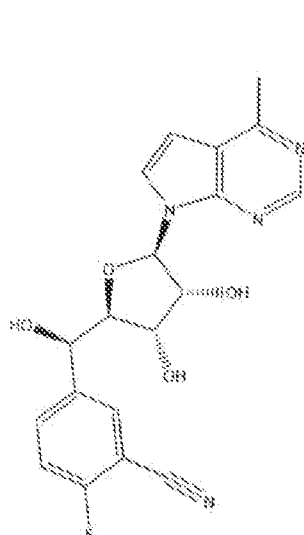
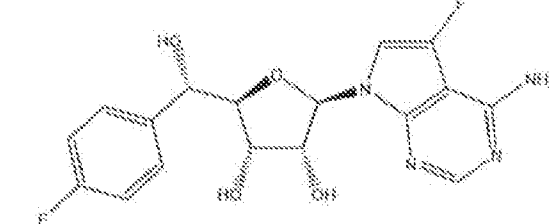
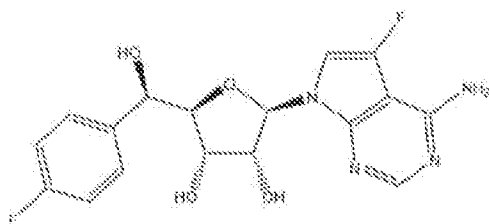
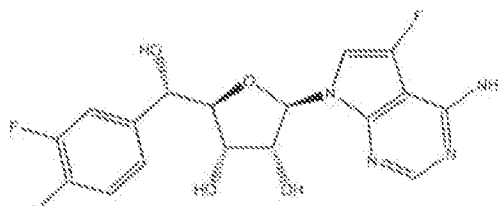
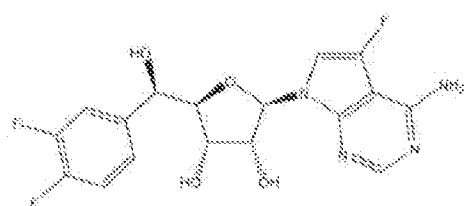
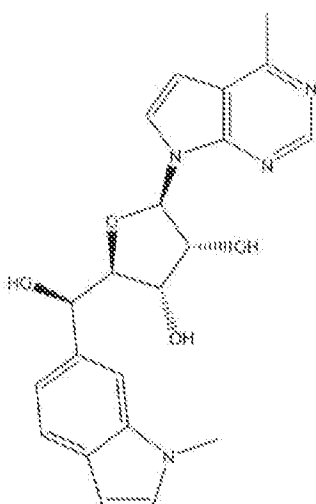
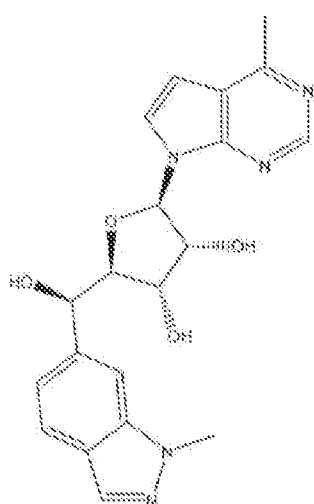


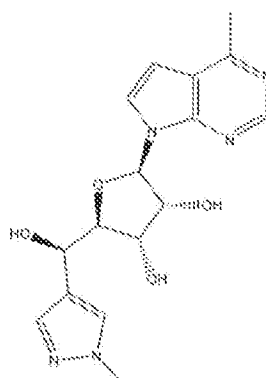
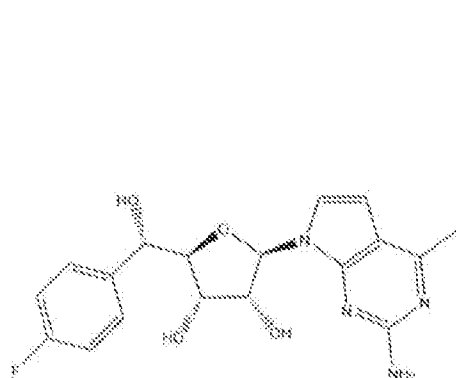
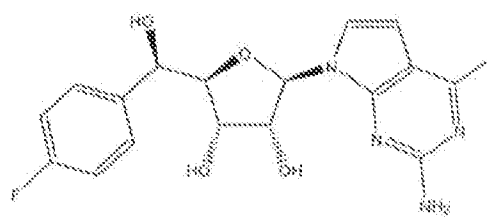
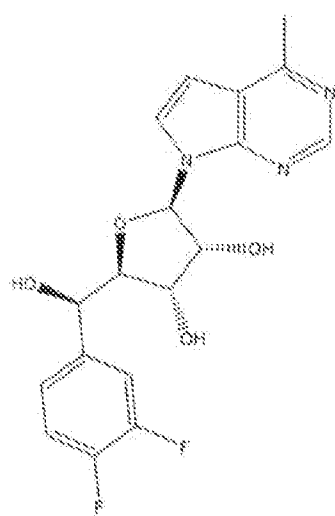
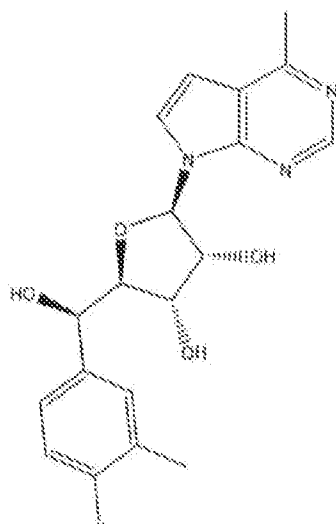
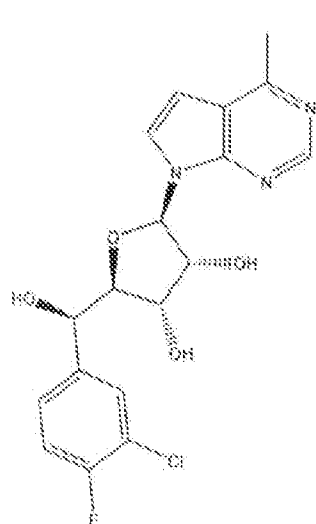
5

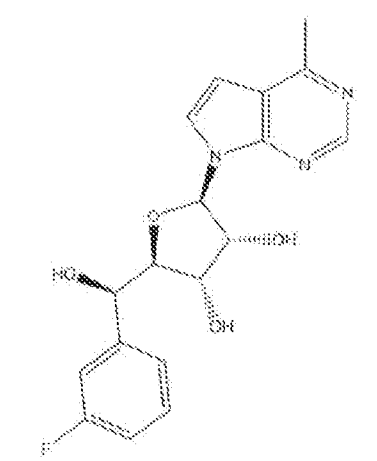
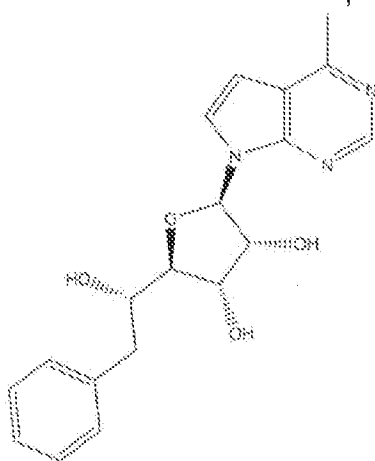
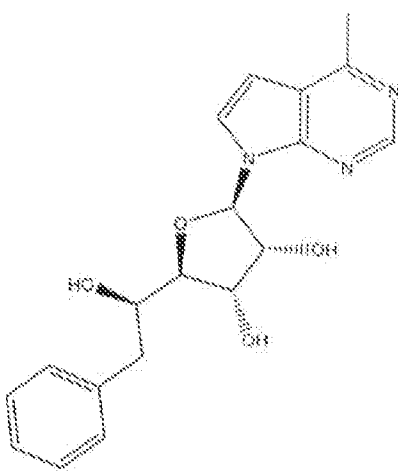
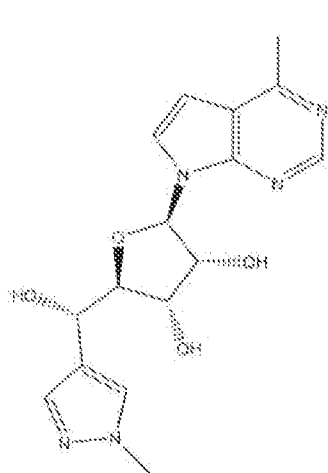
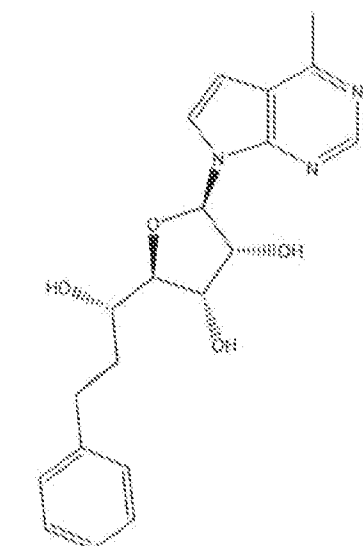
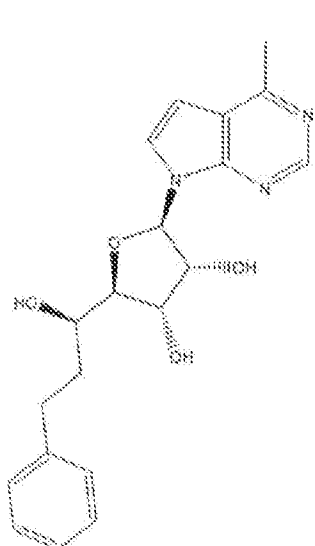


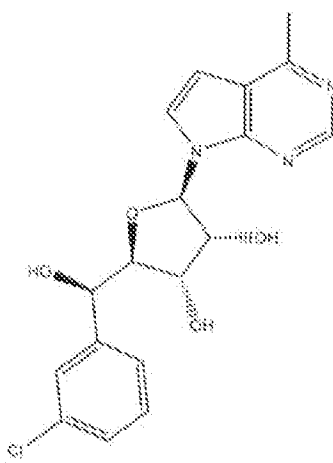
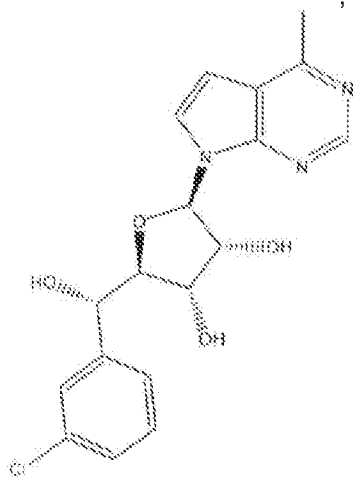
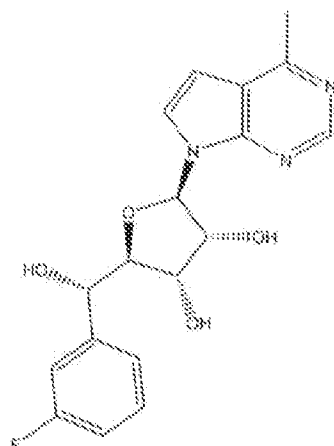
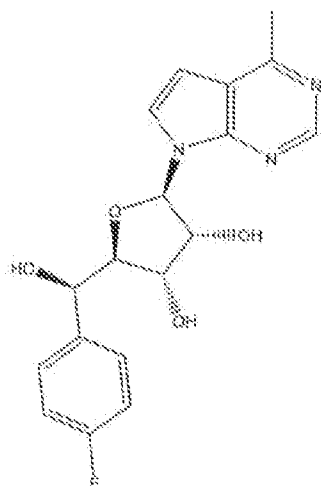
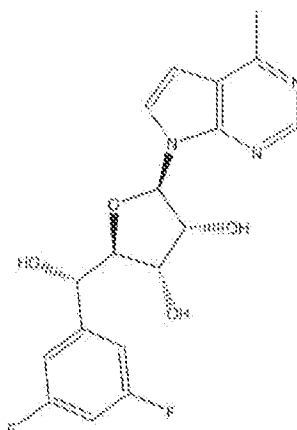
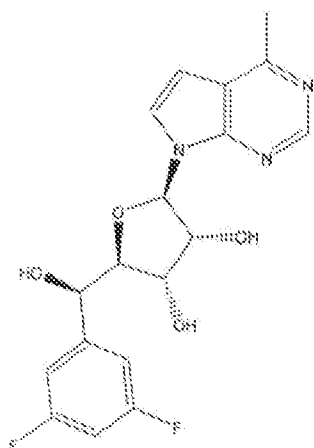


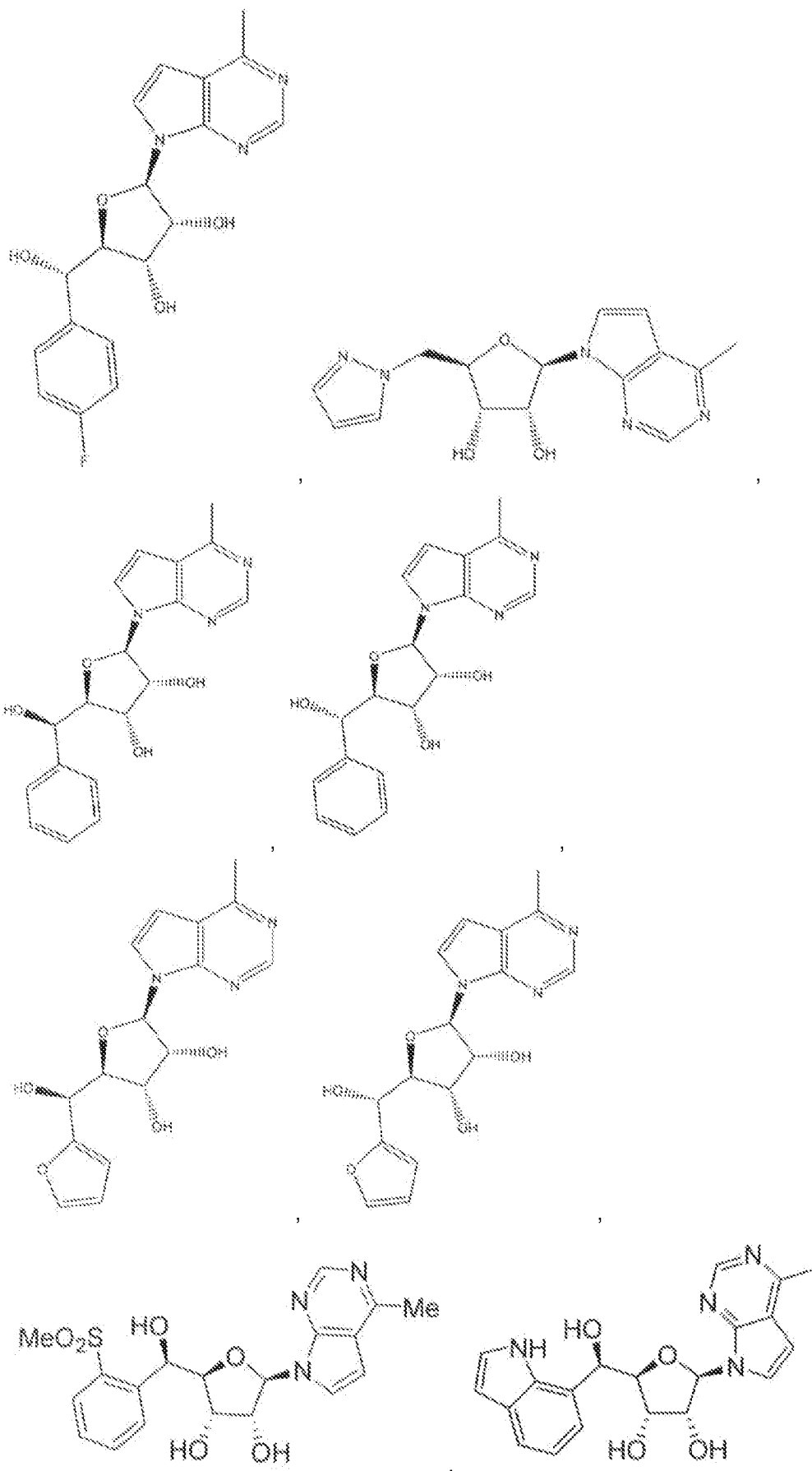


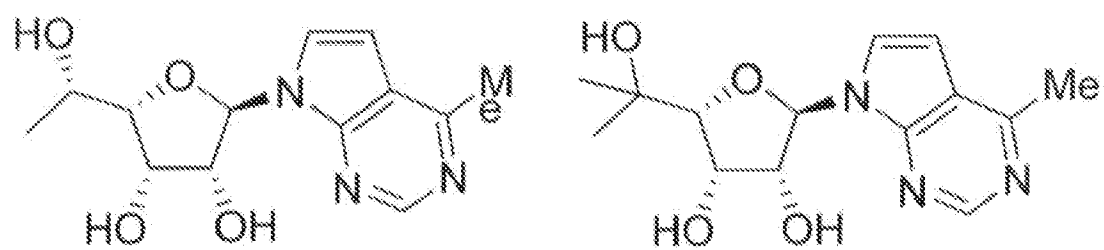
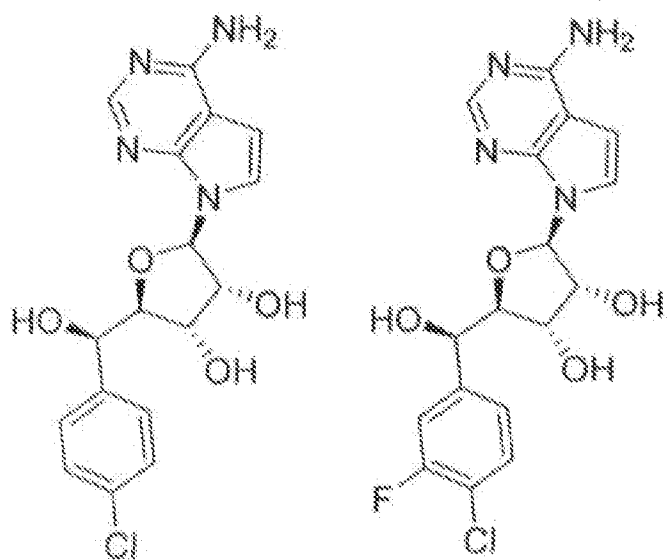
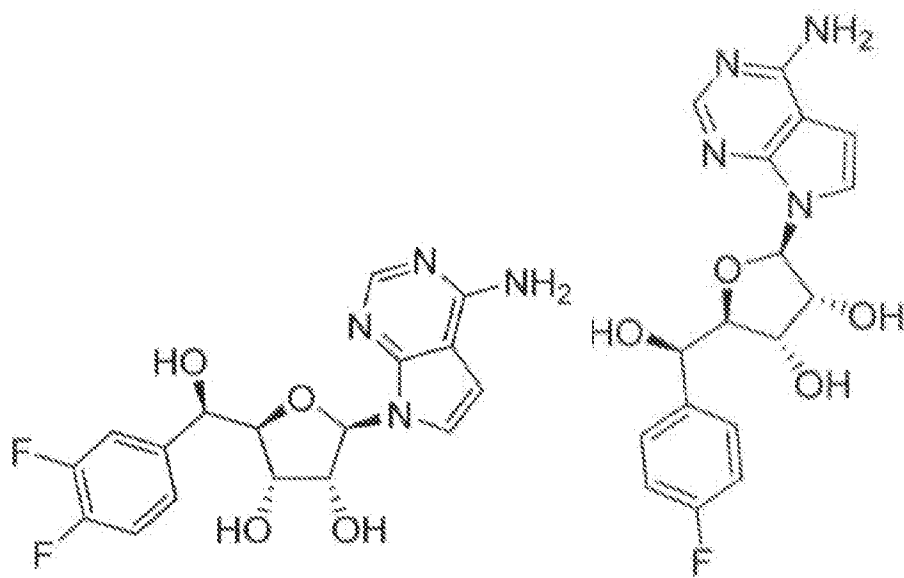
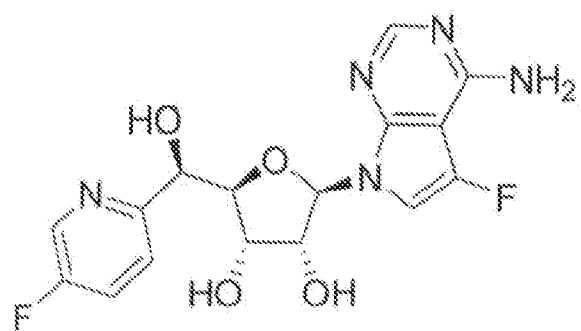


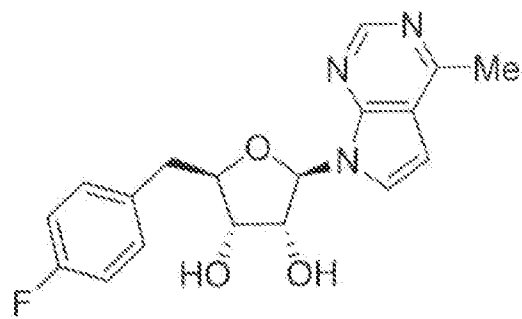
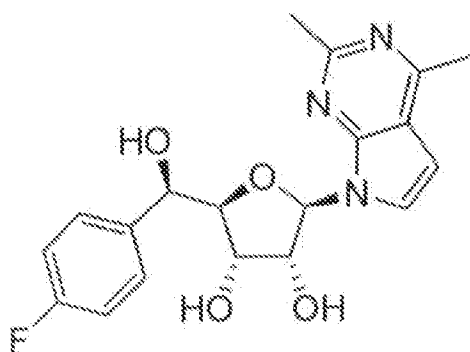
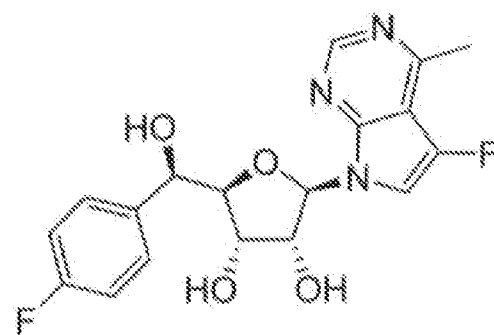
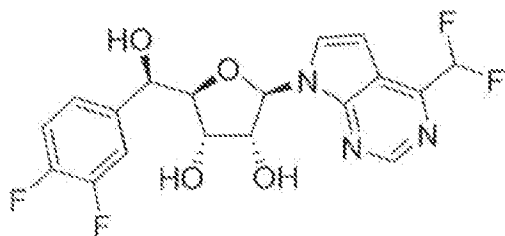
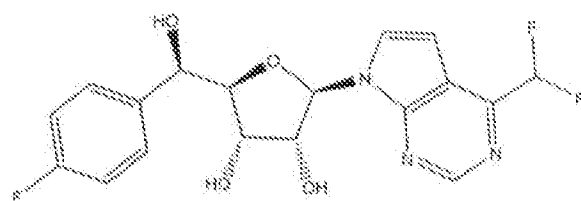
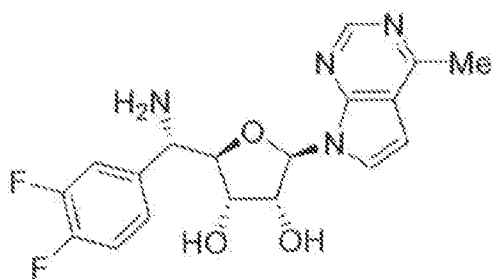
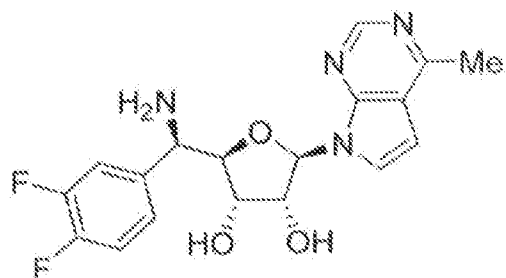
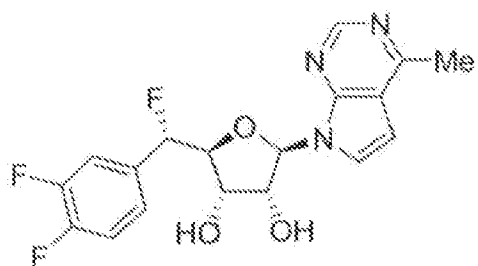
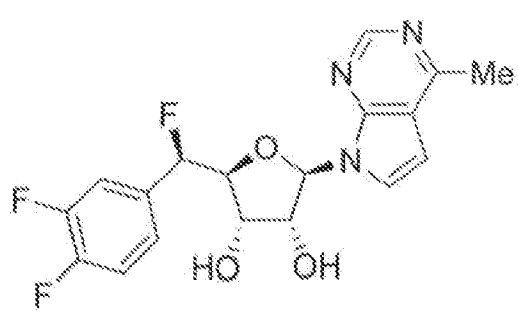
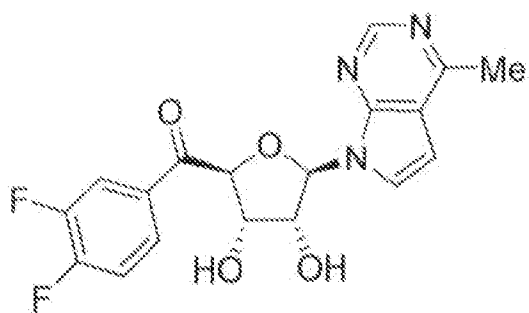


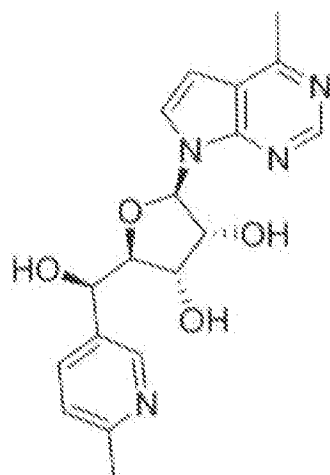
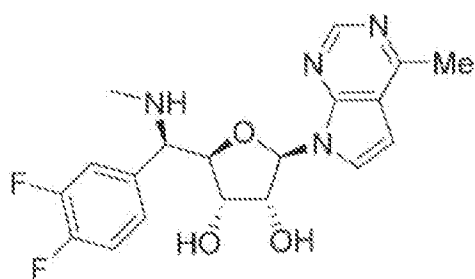
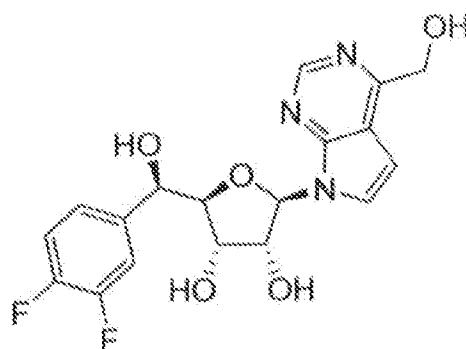
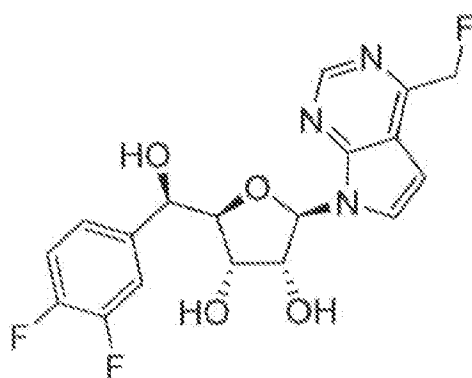
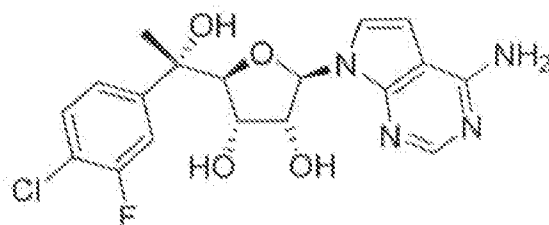
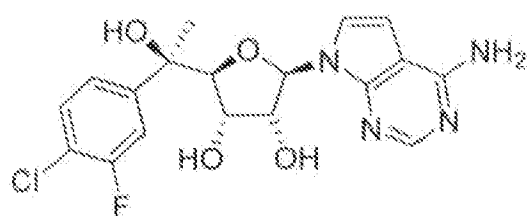
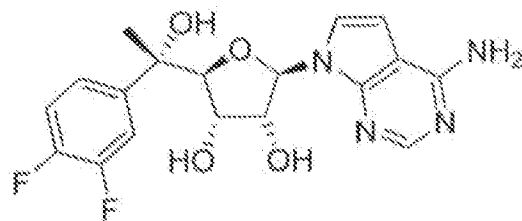
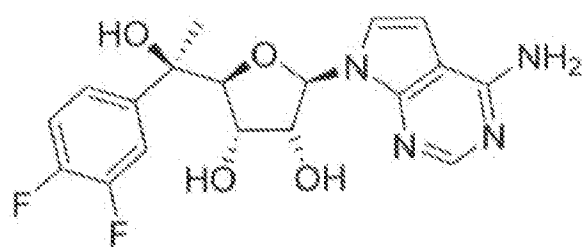
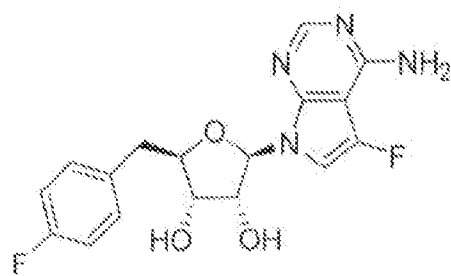


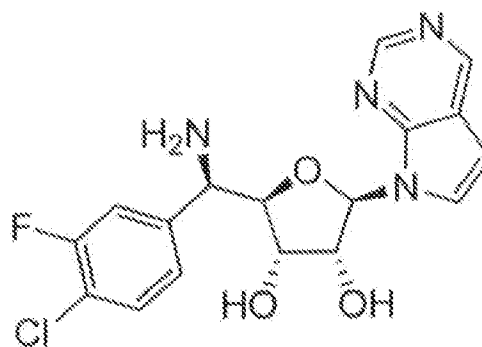
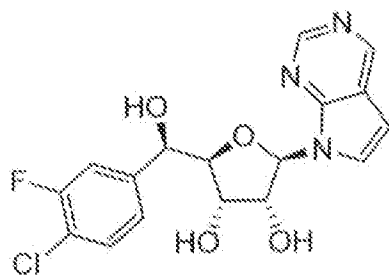
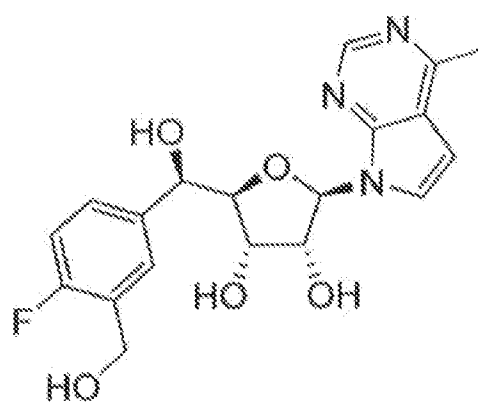
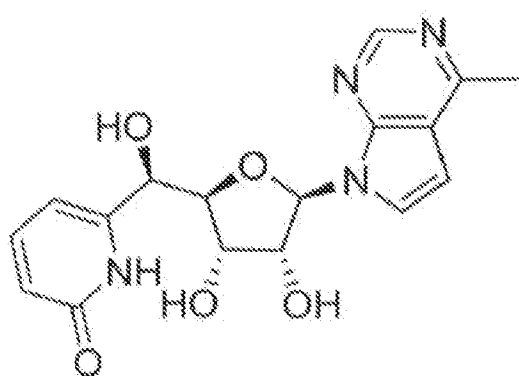
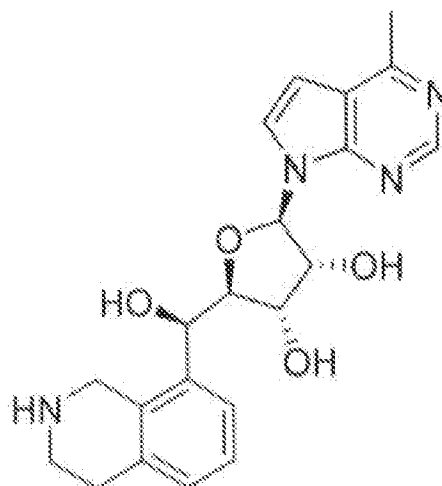
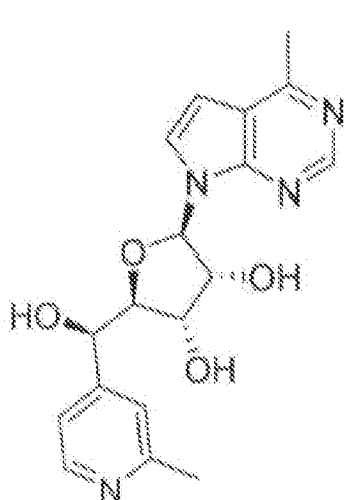


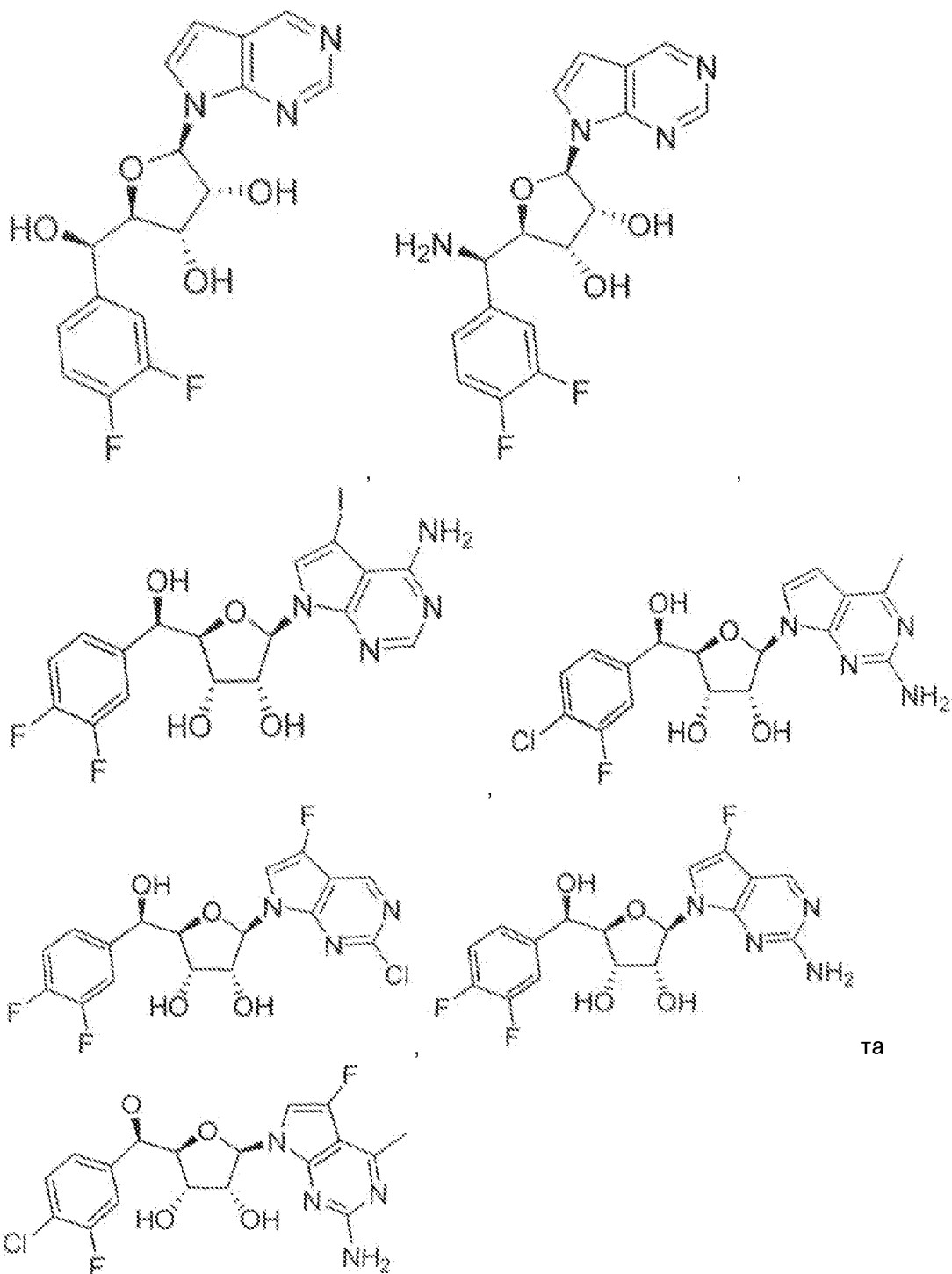






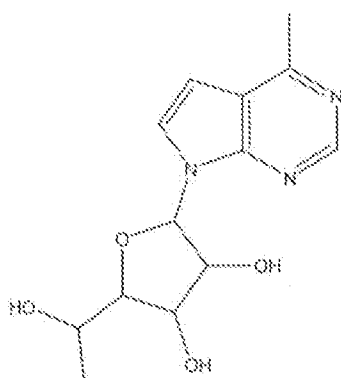
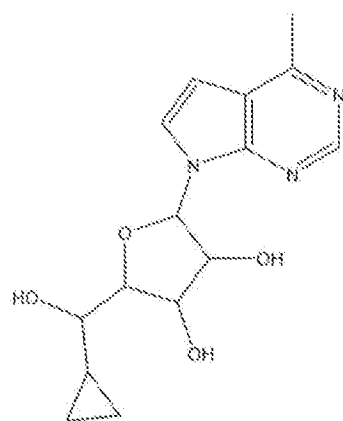
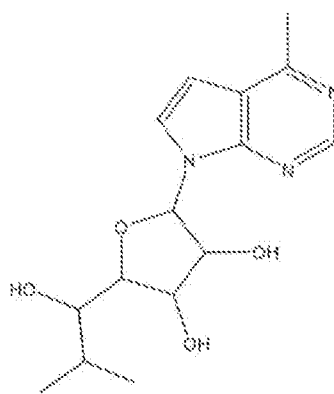
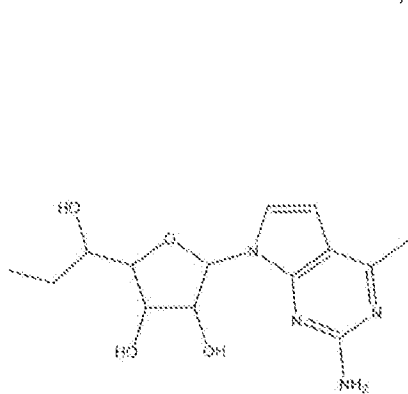
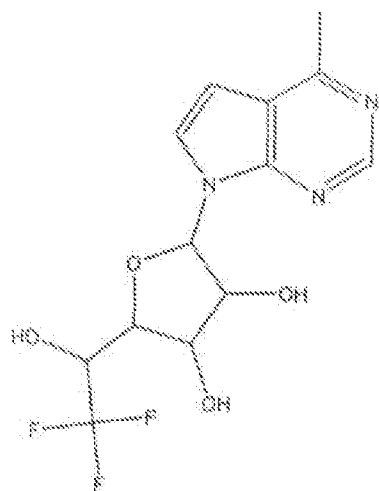
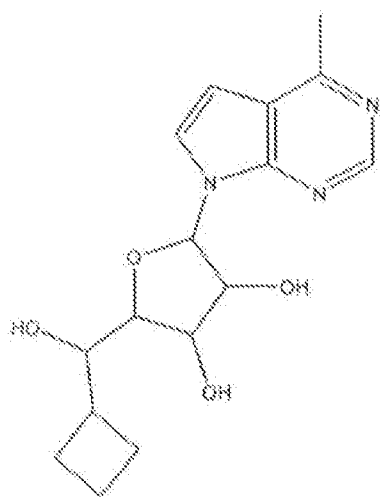


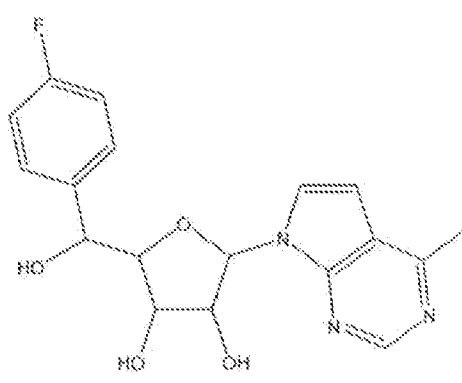
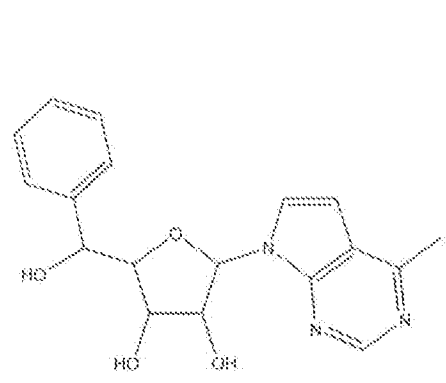
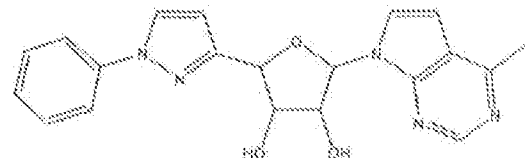
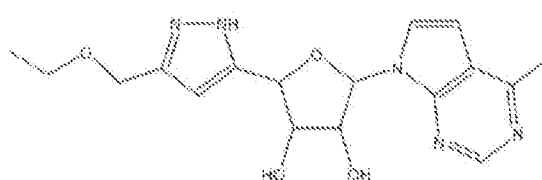
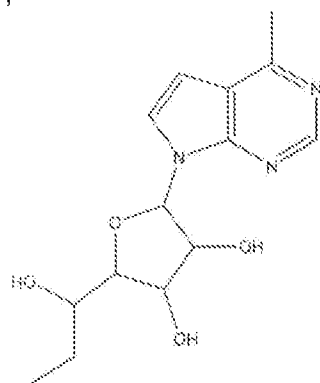
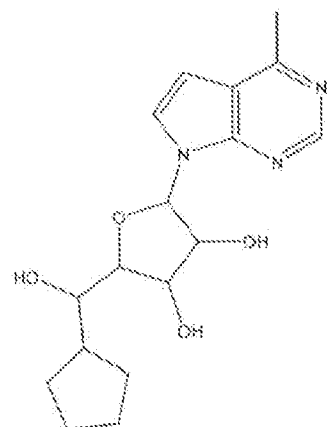
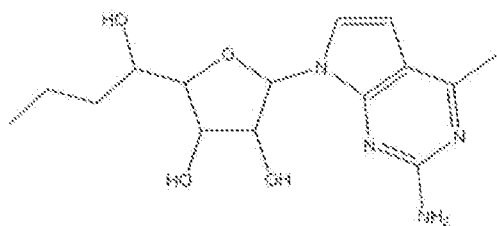




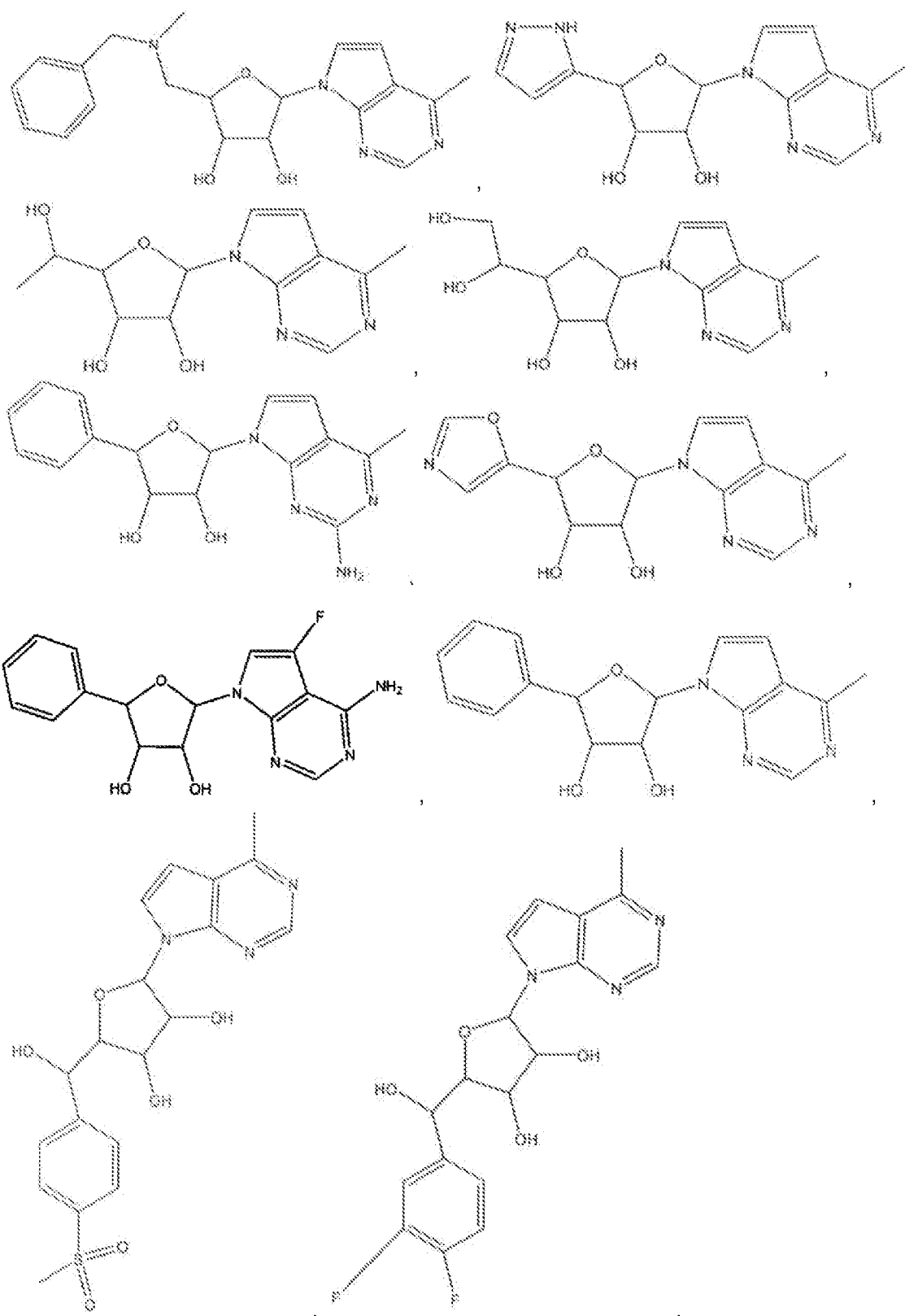
та

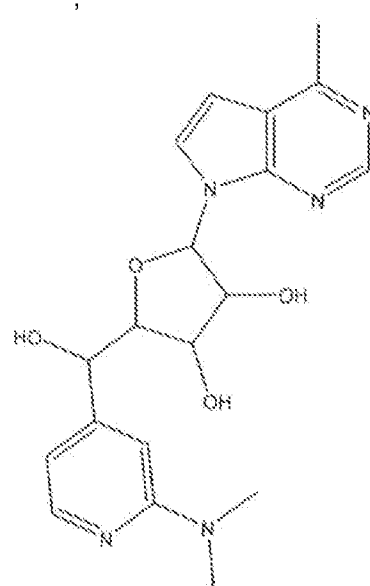
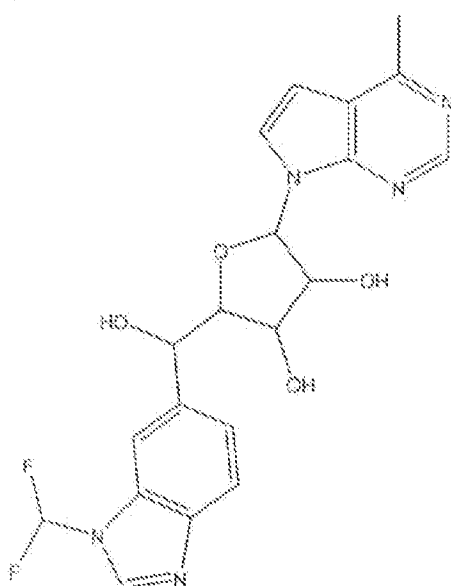
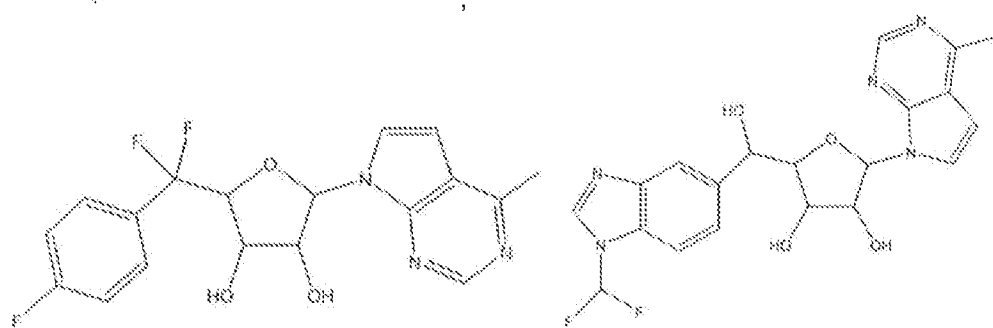
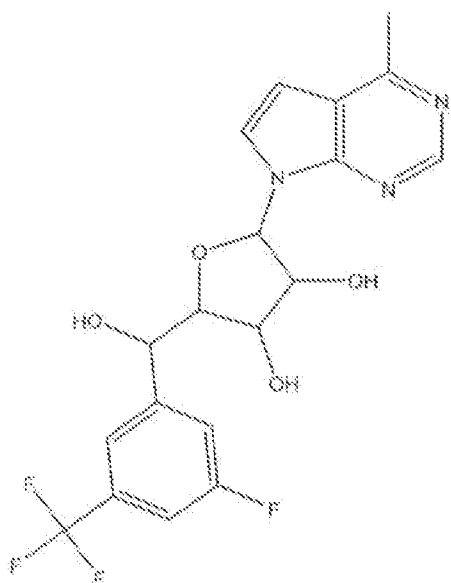
- 5 або її фармацевтично прийнятна сіль.
13. Сполука, вибрана з:

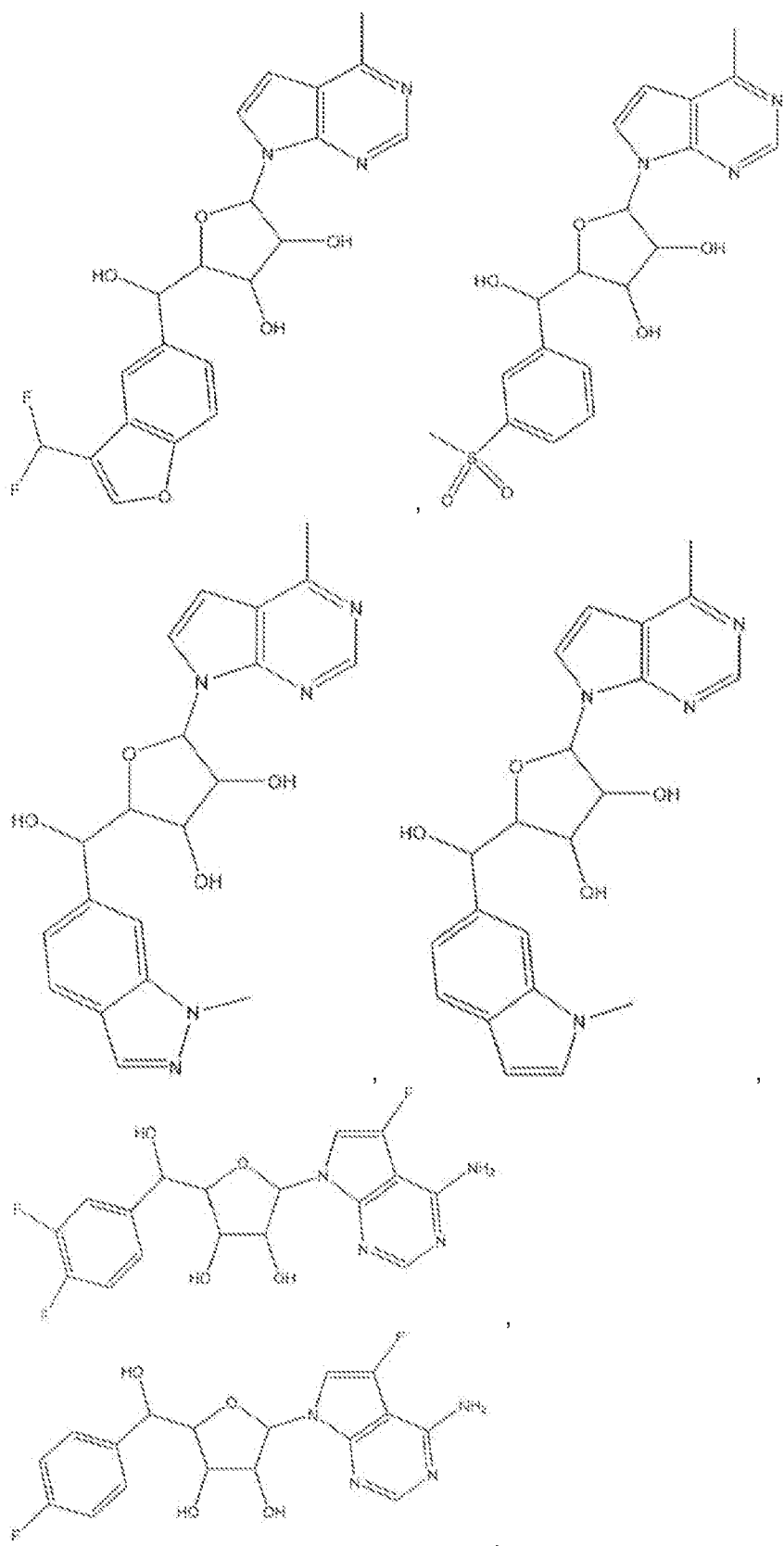


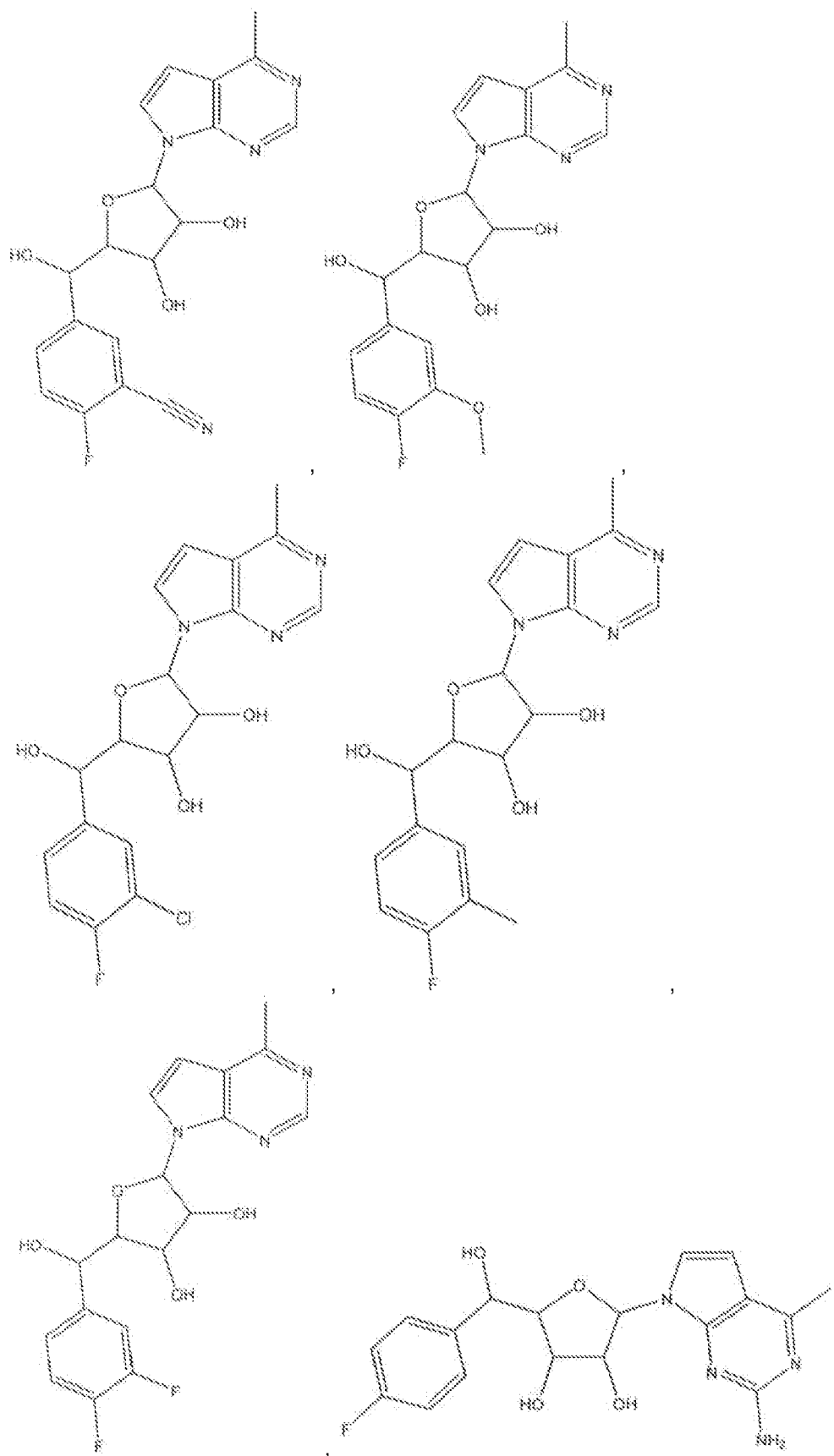


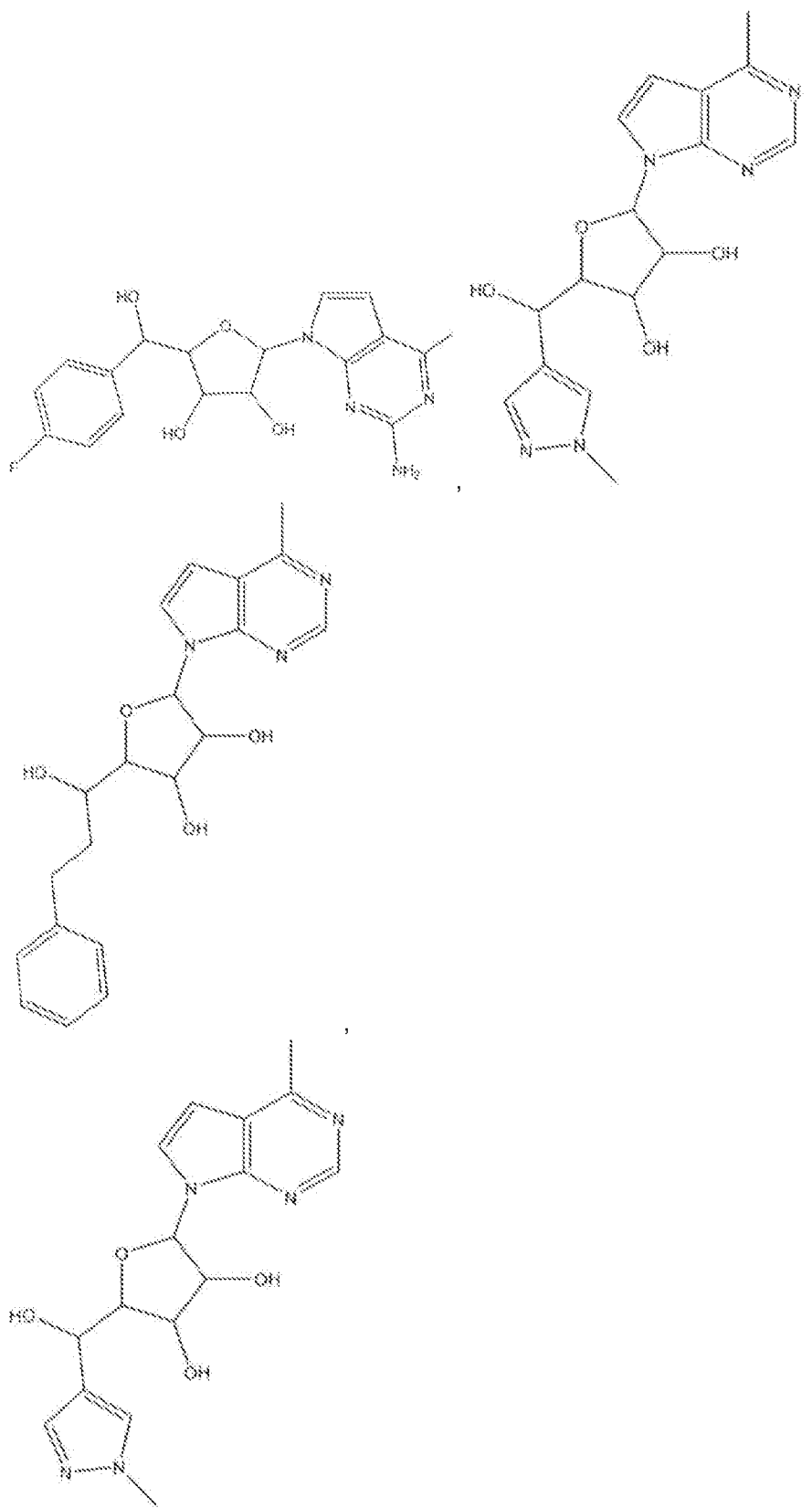
5

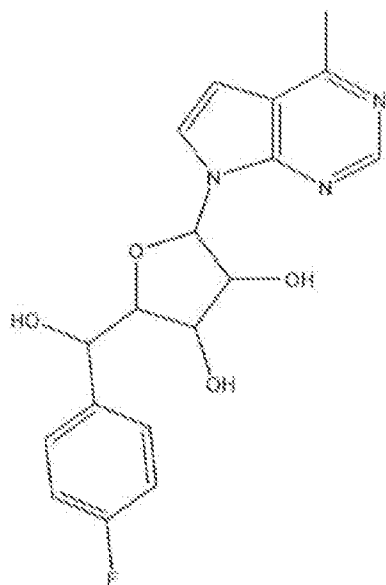
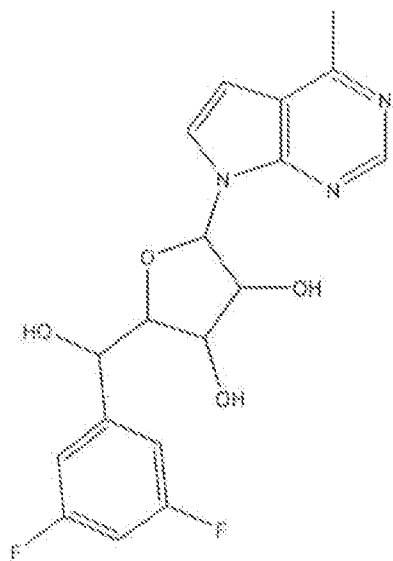
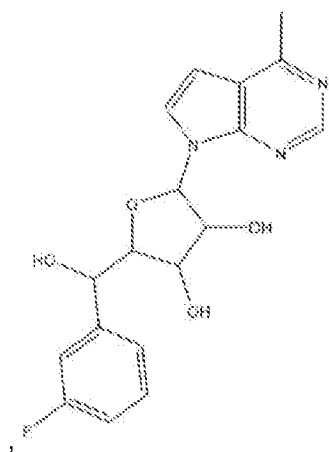
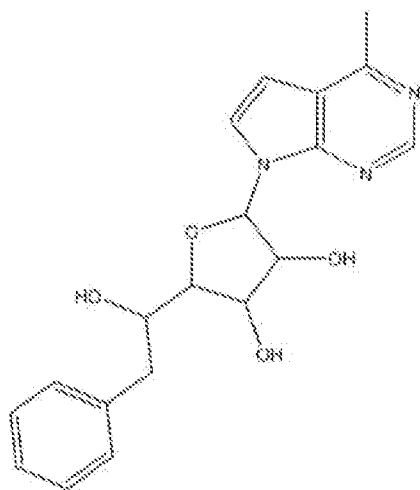


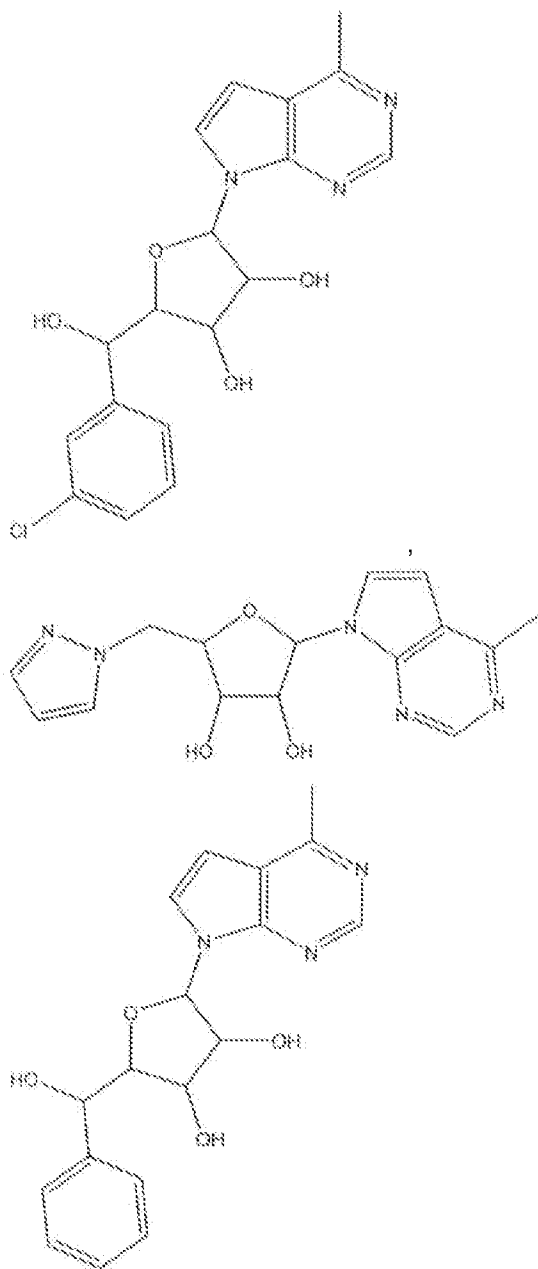


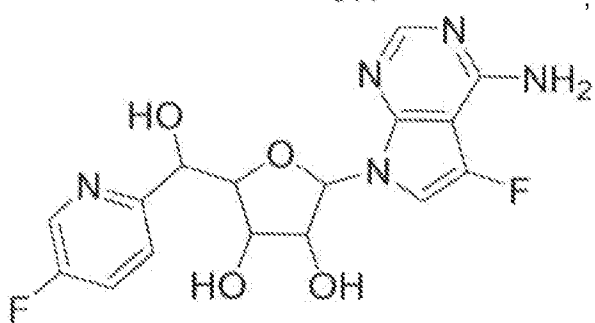
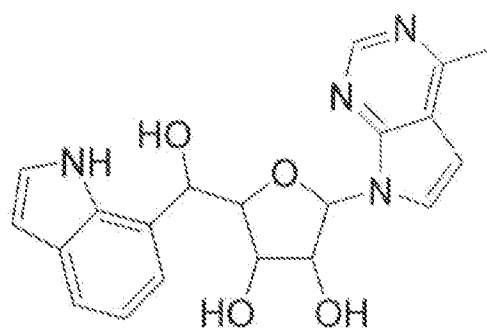
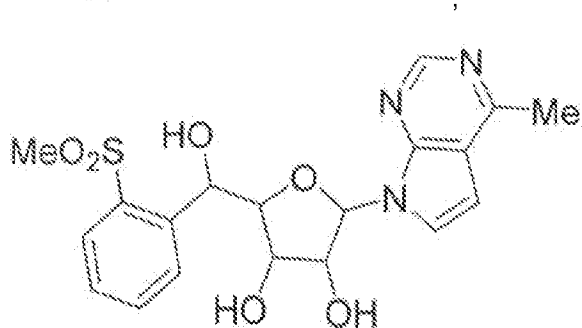
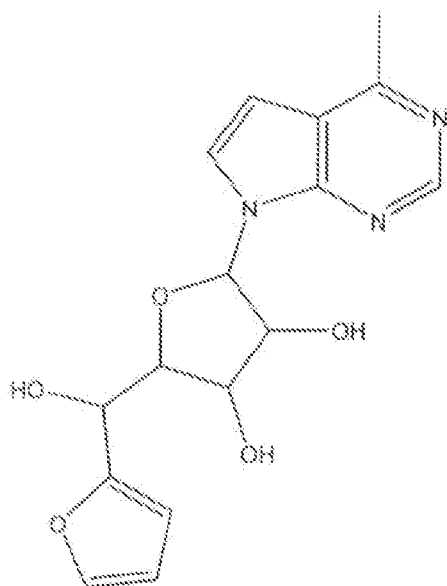


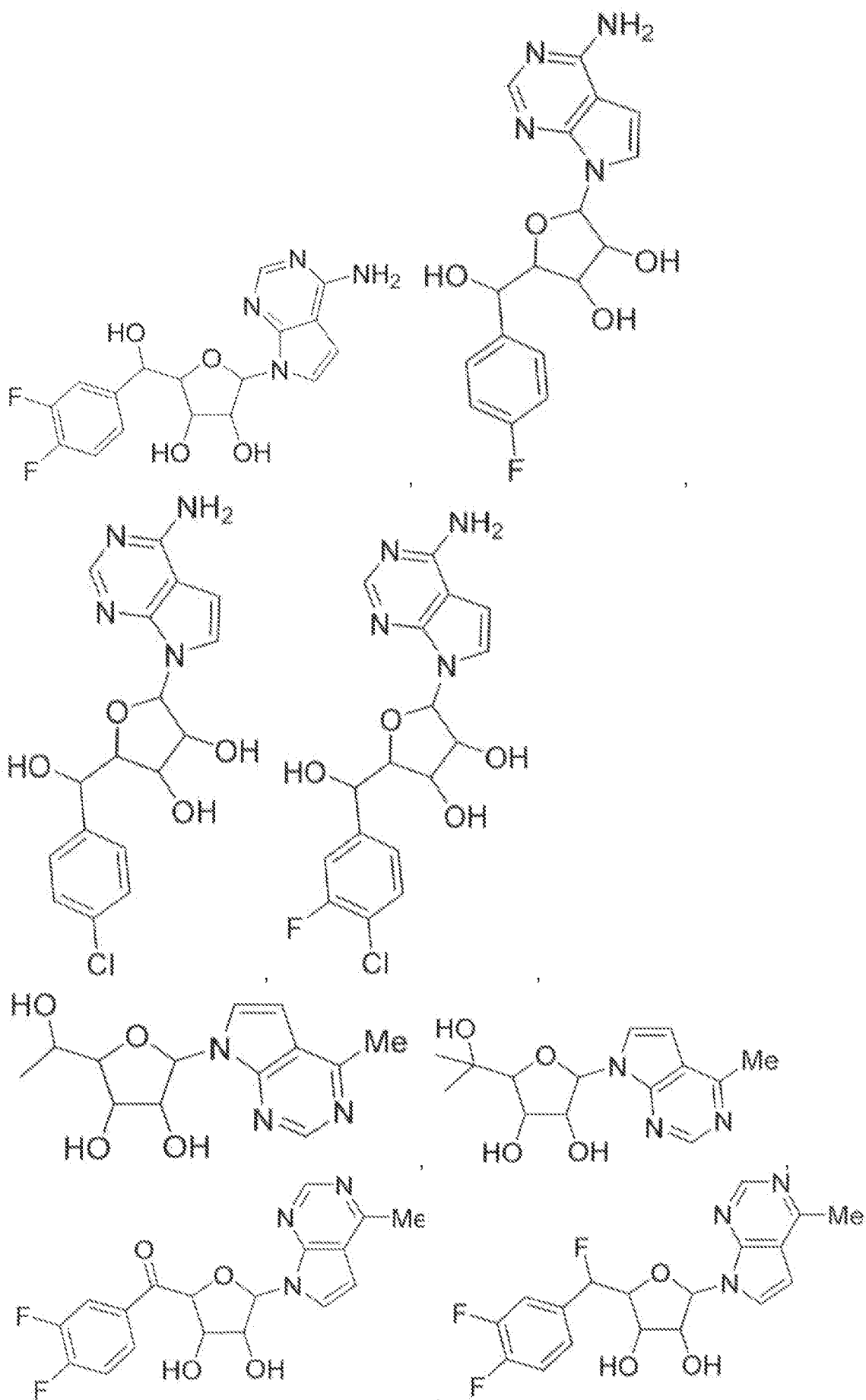


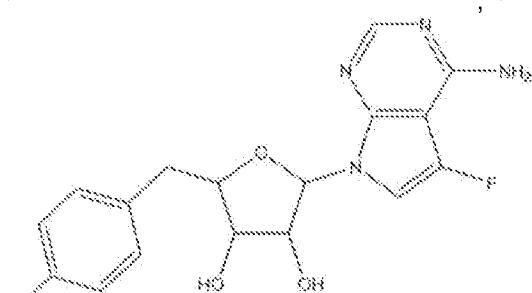
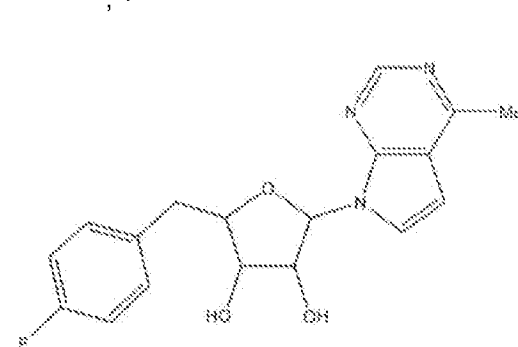
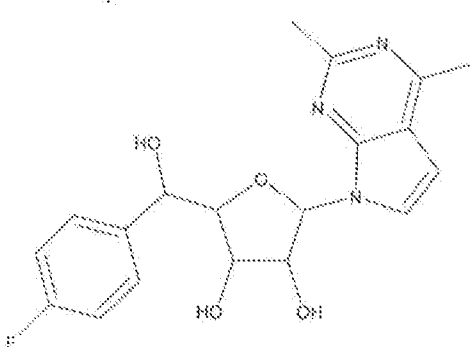
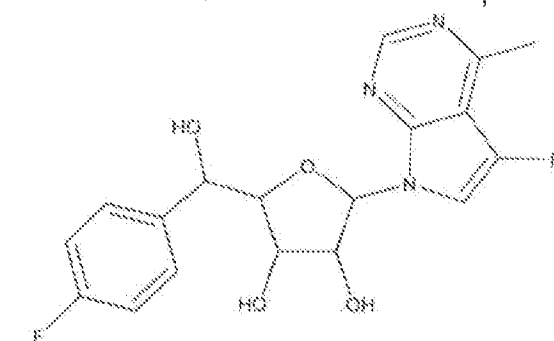
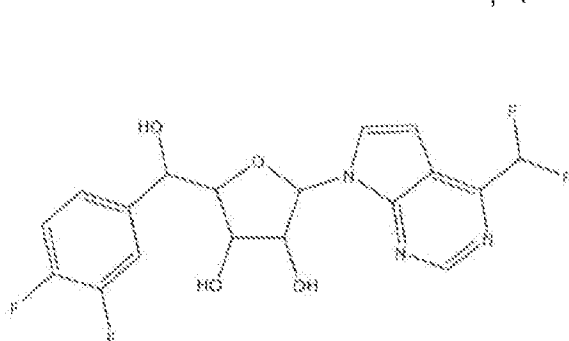
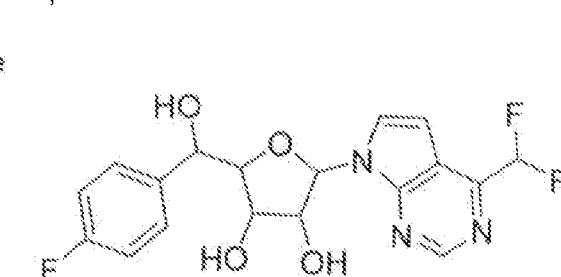
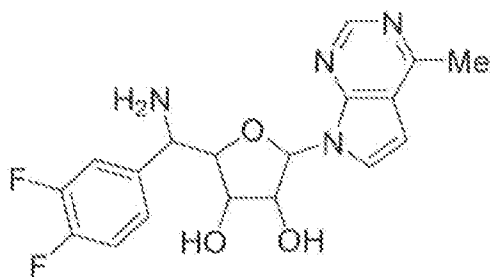
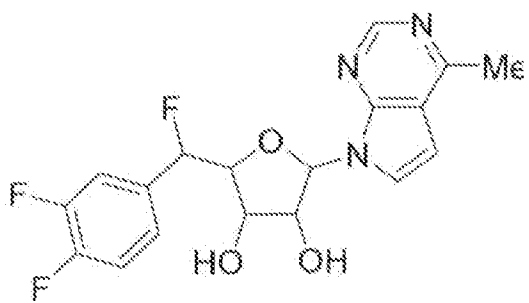




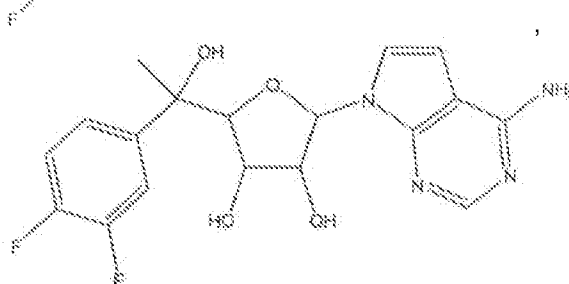


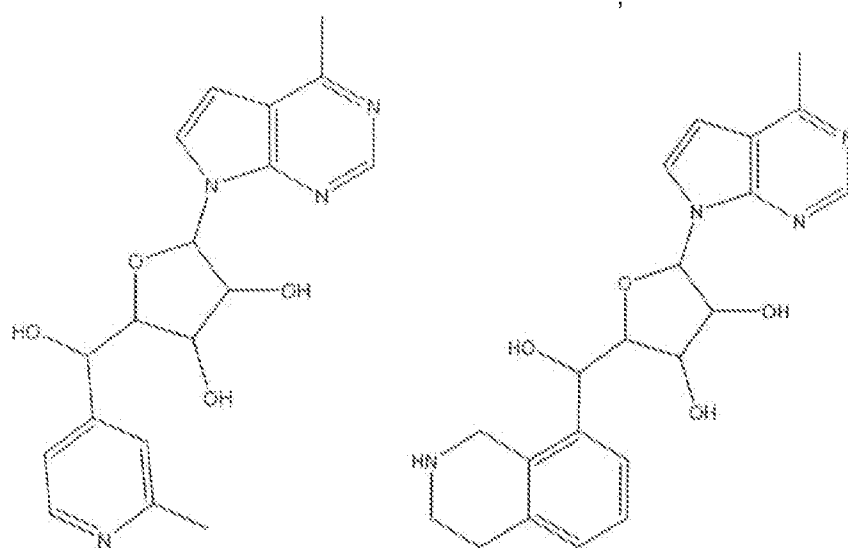
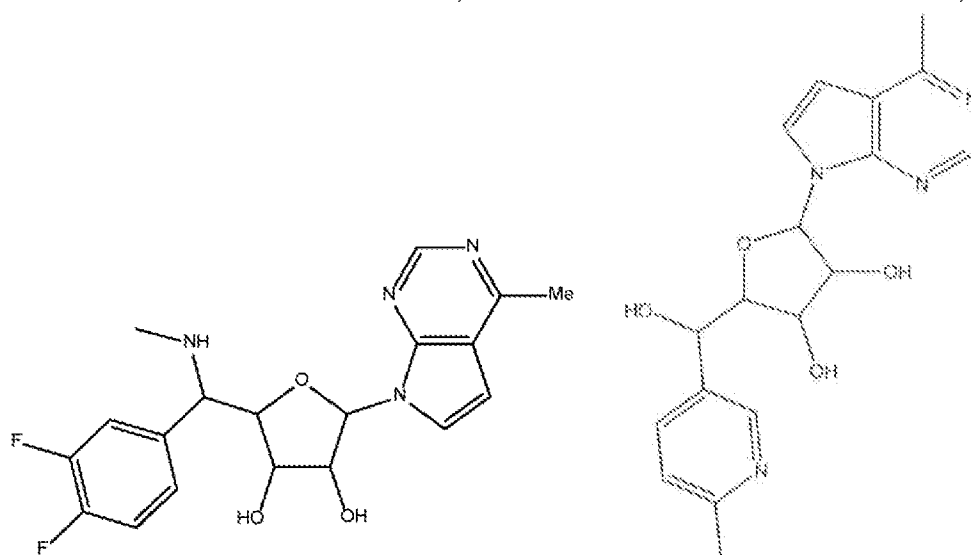
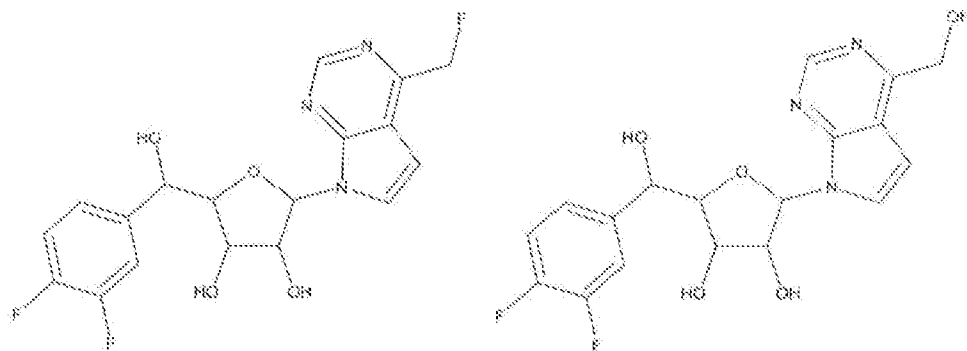
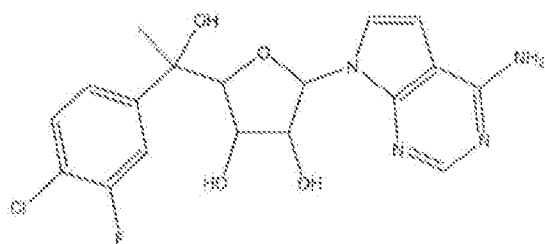


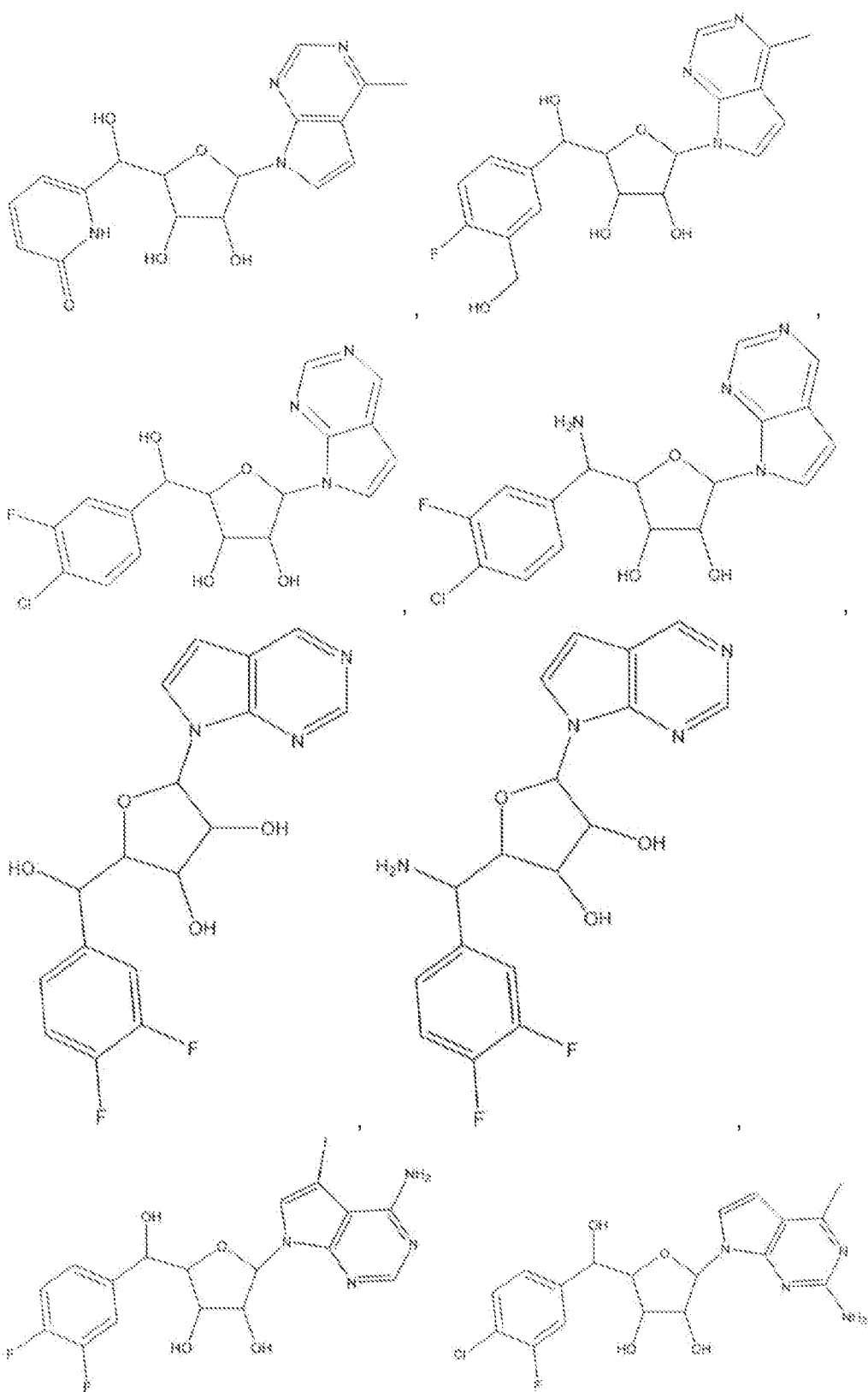


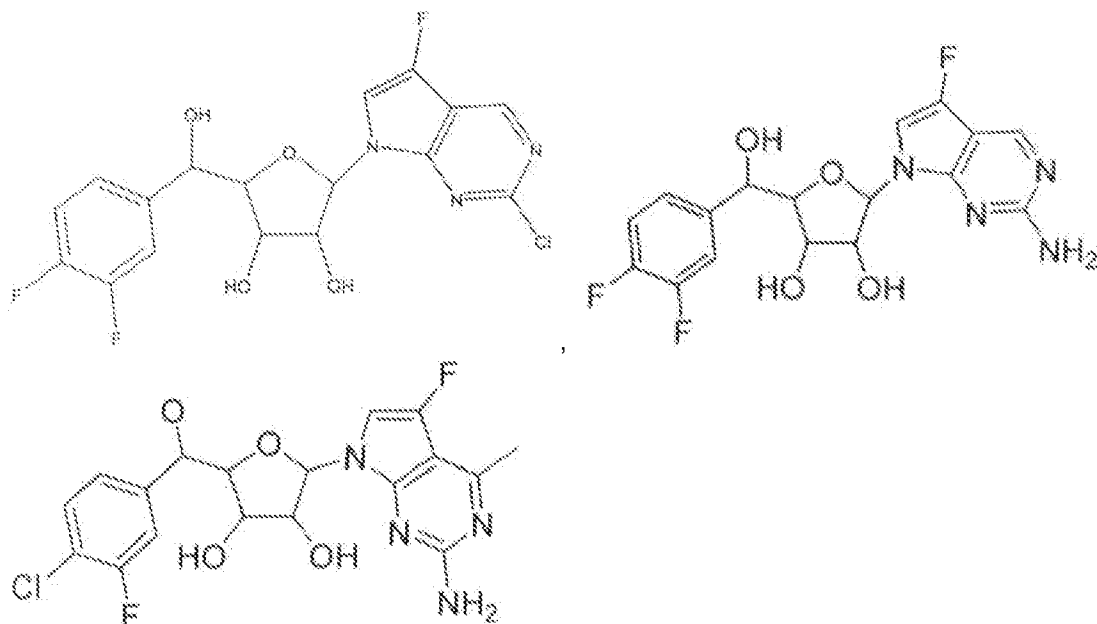


5









та

або її фармацевтично прийнятна сіль.

14. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким одним з пп. 1-13 або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій.

15. Спосіб лікування ненормального клітинного росту у ссавців, який полягає у введенні ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким одним з пп. 1-13 або її фармацевтично прийнятної солі, де ненормальним клітинним ростом є захворювання на рак.

16. Спосіб за п. 15, в якому захворюванням на рак є рак легенів, рак кісток, рак підшлункової залози, рак шкіри, рак голови або шиї, шкірна або внутрішньоочна меланома, рак матки, рак яєчника, рак прямої кишки, рак анальної області, рак шлунка, рак товстої кишки, рак молочної залози, карцинома маточних труб, карцинома ендометрія, карцинома шийки матки, карцинома піхви, карцинома вульви, захворювання Ходжкіна, рак стравоходу, рак тонкої кишки, рак ендокринної системи, рак щитоподібної залози, рак параштитоподібної залози, рак надниркової залози, саркома м'яких тканин, рак уретри, рак пеніса, рак передміхурової залози, хронічна або гостра лейкемія, лімфоцитарні лімфоми, рак сечового міхура, рак нирки або сечоводу, нирково-клітинна карцинома, карцинома ниркової миски, новоутворення центральної нервової системи (ЦНС), первинна лімфома ЦНС, пухлини хребта, гліома стовбура головного мозку або аденома гіпофізу.

17. Застосування сполуки за будь-яким одним з пп. 1-13 або її фармацевтично прийнятної солі для отримання лікарського засобу, прийнятного для лікування ненормального клітинного росту у ссавців, де ненормальним клітинним ростом є захворювання на рак.

18. Застосування за п. 17, в якому захворюванням на рак є рак легенів, рак кісток, рак підшлункової залози, рак шкіри, рак голови або шиї, шкірна або внутрішньоочна меланома, рак матки, рак яєчника, рак прямої кишки, рак анальної області, рак шлунка, рак товстої кишки, рак молочної залози, карцинома маточних труб, карцинома ендометрія, карцинома шийки матки, карцинома піхви, карцинома вульви, захворювання Ходжкіна, рак стравоходу, рак тонкої кишки, рак ендокринної системи, рак щитоподібної залози, рак параштитоподібної залози, рак надниркової залози, саркома м'яких тканин, рак уретри, рак пеніса, рак передміхурової залози, хронічна або гостра лейкемія, лімфоцитарні лімфоми, рак сечового міхура, рак нирки або сечоводу, нирково-клітинна карцинома, карцинома ниркової миски, новоутворення центральної нервової системи (ЦНС), первинна лімфома ЦНС, пухлини хребта, гліома стовбура головного мозку або аденома гіпофіза.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601