

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) 031895

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2019.03.29

(21) Номер заявки

201791563

(22) Дата подачи заявки

2016.02.15

(51) Int. Cl. C07H 19/14 (2006.01)

C07H 19/167 (2006.01)

C07H 19/24 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ НУКЛЕОЗИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ, ПОЛЕЗНЫЕ В КАЧЕСТВЕ АГЕНТОВ ПРОТИВ РАКА

(31) 62/119,932; 62/213,801; 62/279,209

(32) 2015.02.24; 2015.09.03; 2016.01.15

(33) US

(43) 2018.01.31

(86) PCT/IB2016/050803

(87) WO 2016/135582 2016.09.01

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ПФАЙЗЕР ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Тэтлок Джон Ховард, Макаллини

Индраван Джеймс, Трэн-Дьюб

Мишель Бич, Жуй Юджин

Юаньцзинь, Уайтс Мартин Джеймс,

Кампф Роберт Арнольд, Мактиг

Мишель Энн (US)

(74) Представитель:

Поликарпов А.В., Соколова М.В.,

Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев

А.В. (RU)

(56) 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, XP055271873, ISSN: 1477-0520, DOI: 10.1039/C4OB01734J, the whole document, schemes 1-5; figure 3; table 1

DONGHANG CHENG ET AL.: "Small Molecule Regulators of Protein Arginine Methyltransferases", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 279, no. 23, 2004, pages 23892-23899, XP002647699, ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/jbc.M401853200 [retrieved on 2004-03-31], the whole document, figure 1; table 1

DAVID SMIL ET AL.: "Discovery of a Dual PRMT5-PRMT7 Inhibitor", ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 6, no. 4, 2 March 2015 (2015-03-02), pages 408-412, XP055271830, ISSN: 1948-5875, DOI: 10.1021/ml500467h, the whole document supporting information; figure 1

WO-A2-2015200680

US-B1-6492348

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, XP028157805, ISSN: 0005-2736, DOI: 10.1016/J.BBAMEM.2010.12.017 [retrieved on 2010-12-23], figure 1; compound 7

US-A1-2004043960

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, XP055271475, ISSN: 1948-5875, DOI: 10.1021/ml4002503, figure 1; compounds 3, 4

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, XP022526127, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/J.BMC.2007.11.075, table 1; compounds 5, 9

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, XP027801098, ISSN: 0960-894X [retrieved on 2005-06-02], tables 1-4; compounds 1, 2, 9-34

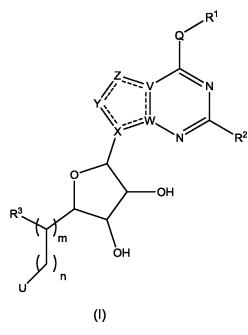
ERICA W. VAN TILBURG ET AL.: "5'-0-ALKYL ETHERS OF N,2-SUBSTITUTED ADENOSINE DERIVATIVES: PARTIAL AGONISTS FOR THE ADENOSINE A1 AND A3 RECEPTORS", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 44, no. 18, 2001, pages 2966-2975, XP002197488, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM0011140, table 1; compounds 18-29

(57) Предложены соединения общей формулы (I)

B1

031895

031895
B1



(I)

или их фармацевтически приемлемая соль, где значения Q, U, X, Y, Z, V, W, R¹, R², R³, m и n такие, как определено в формуле изобретения, содержащая их фармацевтическая композиция для лечения рака, способ лечения аномального клеточного роста у млекопитающего, включающий введение терапевтически эффективного количества указанных соединений, а также применение этих соединений для изготовления лекарственного средства, полезного в лечении аномального клеточного роста у млекопитающего.

031895
B1

B1

031895

Область изобретения

Данное изобретение относится к новым нуклеозидным производным, полезным в лечении аномального клеточного роста, такого как рак, у млекопитающих. Данное изобретение также относится к способу использования таких соединений в лечении аномального клеточного роста у млекопитающих, в частности людей, и к фармацевтическим композициям в качестве агентов против рака.

Предшествующий уровень техники

Посттрансляционная модификация остатков аргинина посредством метилирования является важной для многих ключевых клеточных процессов, включая ремоделирование хроматина, транскрипцию гена, трансляцию белка, передачу сигналов, сплайсинг РНК и клеточную пролиферацию. Метилирование аргинина катализируется ферментами протеинаргининметилтрансферазами (PRMT). Существует всего девять представителей PRMT, и в отношении восьми из них сообщалось о ферментативной активности относительно целевых субстратов.

Семейство ферментов протеинаргининметилтрансфераз (PRMT) утилизирует S-аденозилметионин (SAM) с переносом метильных групп на остатки аргинина на целевых белках. PRMT I типа катализируют образование моно-метиларгинина и асимметричных ди-метиларгининов, в то время как PRMT II типа катализируют образование моно-метиларгинина и симметричных ди-метиларгининов. PRMT5 представляет собой фермент II типа, дважды переносящий метильную группу с SAM на два атома азота ω-гуанидиногруппы аргинина, приводя к ω-NG, N'G ди-симметричному метилированию белковых субстратов.

Белок PRMT5 обнаруживается как в ядре, так и в цитоплазме и имеет множество белковых субстратов, таких как гистоны, транскриptionные факторы и белки сплайсингосомы. PRMT5 имеет партнера связывания Mer50 (метилосомный белок 50) и функционирует во множестве белковых комплексов. PRMT5 ассоциирован с комплексами ремоделирования хроматина (SWI/SNF, NuRD) и эпигенетически регулирует гены, вовлеченные в развитие, пролиферацию и дифференцировку клеток, включая супрессоры опухоли, через метилирование гистонов (Karkhanis V. et al., Versatility of PRMT5 Induced Methylation in Growth Control and Development, Trends Biochem Sci 36(12) 633-641 (2011)). PRMT5 также регулирует генную экспрессию через ассоциирование с белковыми комплексами, которые рекрутируют PRMT5 с метилированием некоторых транскриptionных факторов: p53 (Jansson, M. et al., Arginine Methylation Regulates 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)) и NFκB (Wei H. et al., PRMT5 dimethylates R30 of p65 Subunit to Activate NFκB, PNAS 110(33), 13516-13521 (2013)). В цитоплазме PRMT5 имеет разнообразный набор субстратов, вовлеченных в разные клеточные функции, включая сплайсинг RNA (Sm белки), сборку комплекса Гольджи (gm130), биогенез рибосомы (RPS10), piRNA-опосредованный сайленсинг гена (Piwi белки) и передачу сигналов EGFR (Karkhanis, 2011).

Дополнительные литературные источники, касающиеся PRMT5, включают: Aggarwal., P. et al., (2010) Nuclear Cyclin D1/CDK4 Kinase Regulates CUL4B Expression and Triggers Neoplastic Growth via Activation of 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 Metyltransferase 5 Functions in Opposite Ways in Cytoplasm and Nucleus of Prostate Cancer Cells, PLoS One 7(8) e44033 (2012); Gu, Z. et al., Protein Arginine Metyltransferase 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 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(Kipl), PLoS One 8(9) e74710 (2012); Powers, M. et al., Protein Arginine Methyltransferase 5 Accelerates Tumor Growth by Arginine Methylation of Tumor Suppressor Programmed Cell Death 4, Cancer Res. 71(16) 5579-5587 (2011); Wang, L. et al., Protein Arginine Methyltransferase 5 Suppresses Transcription of RB Family of Tumor Suppressors in Leukemia and Lymphoma Cells, Mol. Cell Biol. 28(20), 6262-6277 (2008).

PRMT5 сверхэкспрессируется при многих видах рака и обнаружен в образцах пациентов и клеточных линиях, включая В-клеточную лимфому и лейкоз (Wang, 2008) и следующие солидные опухоли: желудка (Kim 2005), пищевода (Aggarwal., 2010), молочной железы (Powers, 2011), легких (Gu, 2012), простаты (Gu, 2012), меланомы (Nicholas 2012), толстой кишки (Cho, 2012) и яичников (Bao, 2013). Во многих этих видах рака сверхэкспрессия PRMT5 коррелировала с плохим прогнозом. Аберрантное метилирование аргинина PRMT5 субстратов связано с другими показаниями, помимо рака, такими как метаболические расстройства, воспалительные и аутоиммунные расстройства и гемаглобинопатии.

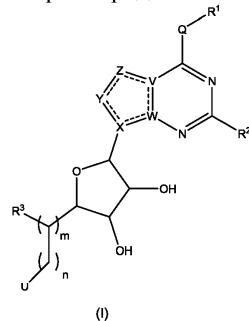
Краткое изложение сущности изобретения

Принимая во внимание ее роль в регулировании различных биологических процессах, PRMT5 представляет собой привлекательную мишень для модулирования с помощью низкомолекулярных инги-

биторов. На настоящее время было выявлено очень мало ингибиторов PRMT5, и ни одного ингибитора PRMT5 не было введено в клиническое использование.

Каждое из воплощений соединений по настоящему изобретению, описанных ниже, может быть объединено с любым другим воплощением соединений по настоящему изобретению, описанным здесь, без противоречия с воплощением, с которым его объединяют. Кроме того, каждое из указанных ниже воплощений, описывающих изобретение, предусматривает в его объеме фармацевтически приемлемые соли соединений по изобретению. Соответственно, фраза "или его фармацевтически приемлемая соль" подразумевает в данном описании все описанные здесь соединения.

Изобретение включает воплощения, в которых предложено соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 выбран из группы, состоящей из (C_1-C_8) алкила, (C_1-C_8) галогеналкила, гидрокси, (C_1-C_8) алкокси, (C_5-C_{12}) арила, 5-12-членного гетероарила, (C_3-C_{10}) циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, OR^4 , SR^4 и $N(R^4)_2$, где каждый R^4 независимо представляет собой $A-R^{14}$, где A отсутствует или представляет собой (C_1-C_3) алкил, $-C(O)-$ или $-SO_2-$, и R^{14} представляет собой водород, (C_1-C_8) алкил, (C_5-C_{12}) арил, 5-12-членный гетероарил, (C_3-C_{10}) циклоалкил или 3-12-членный гетероциклик, или два R^4 соединены с образованием 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R^2 представляет собой водород, галоген, (C_1-C_8) алкил, гидрокси, (C_1-C_8) алкокси или $N(R^5)_2$, где каждый R^5 независимо представляет собой водород или (C_1-C_8) алкил, или два R^5 соединены с образованием 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R^3 представляет собой водород, гидрокси или NH_2 , или R^3 отсутствует, когда m равно 0;

Q отсутствует или представляет собой дивалентную группировку, выбранную из O, S, NH и (C_1-C_8) алкилена;

U выбран из группы, состоящей из OR^6 , SR^6 , $N(R^6)_2$, группы (C_1-C_8) алкил- $N(R^6)_2$, (C_5-C_{12}) арила, 5-12-членного гетероарила, (C_3-C_{10}) циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, (C_1-C_8) алкила, (C_1-C_8) гетероалкила и (C_1-C_8) галогеналкила, где U не представляет собой CH_2 -гидрокси, когда $m+n=0$, и где U не представляет собой гидрокси, когда $m+n=1$, и R^3 представляет собой водород, где U возможно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_8) алкила, групп (C_1-C_8) алкил- $N(R^6)_2$, $O(C_2-C_8)$ алкил- $N(R^6)_2$, (C_1-C_8) галогеналкила, гидрокси, (C_1-C_8) алкокси, галогена, (C_5-C_{12}) арила, 5-12-членного гетероарила, (C_3-C_{10}) циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, OR^6 , $N(R^6)_2$ и SO_2R^6 , и где каждый R^6 независимо представляет собой водород, (C_1-C_8) алкил, (C_1-C_8) алкил- $N(R^7)_2$, где каждый R^7 представляет собой водород или (C_1-C_8) алкил, (C_5-C_{12}) арил, 5-12-членный гетероарил, (C_3-C_{10}) циклоалкил или 3-12-членный гетероциклик, или два R^6 соединены с образованием 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

V представляет собой N или C, причем когда V образует двойную связь, V представляет собой углерод;

W представляет собой N или C, причем когда W образует двойную связь, W представляет собой углерод;

X представляет собой N или C, причем когда X образует двойную связь, X представляет собой углерод;

Y представляет собой CR^{10} , N, NR^{10} , O или S, где каждый R^{10} независимо выбран из водорода, (C_1-C_8) алкила, гидрокси, (C_1-C_8) алкокси, галогена, SH, $S-(C_1-C_8)$ алкила и $N(R^{11})_2$, когда Y представляет собой CR^{10} , где Y образует двойную связь с соседним членом кольца, когда Y представляет собой CR^{10} или N, и где каждый R^{11} независимо представляет собой водород, (C_1-C_8) алкил, (C_5-C_{12}) арил или 5-12-членный гетероарил, или два R^{11} соединены с образованием 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, или Y представляет собой $C(R^{10})_2$, а два R^{10} и углерод, с которым они связаны, образуют карбонил или тиокарбонил;

Z представляет собой CR^{12} , N, NR^{12} , O или S, где каждый R^{12} независимо выбран из водорода, (C_1-C_8) алкила, гидрокси, (C_1-C_8) алкокси, фтора, хлора, брома, SH, $S-(C_1-C_8)$ алкила и $N(R^{13})_2$, где Z образует двойную связь с соседним членом кольца, когда он представляет собой CR^{12} или N, где каждый R^{13} независимо представляет собой водород, (C_1-C_8) алкил, (C_5-C_{12}) арил или 5-12-членный гетероарил, или два

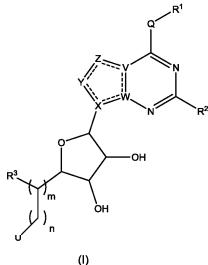
R^{13} соединены с образованием 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, и где Z не представляет собой NR^{12} , когда X представляет собой N, V представляет собой C, W представляет собой C, и Y представляет собой CR^{10} , или Z представляет собой $C(R^{12})_2$, а два R^{12} углерод, с которым они связаны, образуют карбонил или тиокарбонил;

каждый ----- представляет собой возможную связь, причем может присутствовать не более двух не-соседних -----;

m равно 0-1; и

n равно 0-1.

В изобретении также предложено соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 выбран из группы, состоящей из (C_1 - C_8)алкила, (C_1 - C_8)галогеналкила, гидрокси, (C_1 - C_8)алкокси, (C_5 - C_{12})арила, 5-12-членного гетероарила, (C_3 - C_{10})циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, OR^4 , SR^4 и $N(R^4)_2$, где каждый R^4 независимо представляет собой $A-R^{14}$, где A отсутствует или представляет собой (C_1 - C_3)алкил, -C(O)- или $-SO_2-$, и R^{14} представляет собой водород, (C_1 - C_8)алкил, (C_5 - C_{12})арил, 5-12-членный гетероарил, (C_3 - C_{10})циклоалкил или 3-12-членный гетероциклил, или два R^4 соединены с образованием 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R^2 представляет собой водород, галоген, (C_1 - C_8)алкил, гидрокси, (C_1 - C_8)алкокси или $N(R^5)_2$, где каждый R^5 независимо представляет собой водород или (C_1 - C_8)алкил, или два R^5 соединены с образованием 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R^3 представляет собой водород, гидрокси или NH_2 , или R^3 отсутствует, когда m равно 0;

Q отсутствует или представляет собой дивалентную группировку, выбранную из O, S, NH и (C_1 - C_8)алкилена;

U выбран из группы, состоящей из OR^6 , SR^6 , $N(R^6)_2$, группы (C_1 - C_8)алкил- $N(R^6)_2$, (C_5 - C_{12})арила, 5-12-членного гетероарила, (C_3 - C_{10})циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, (C_1 - C_8)алкила, (C_1 - C_8)гетероалкила и (C_1 - C_8)галогеналкила, где U не представляет собой CH_2 -гидрокси, когда $m+n=0$, и где U не представляет собой гидрокси, когда $m+n=1$, и R^3 представляет собой водород, где U возможно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1 - C_8)алкила, групп (C_1 - C_8)алкил- $N(R^6)_2$, $O(C_2-C_8)$ алкил- $N(R^6)_2$, (C_1 - C_8)галогеналкила, гидрокси, (C_1 - C_8)алкокси, галогена, (C_5 - C_{12})арила, 5-12-членного гетероарила, (C_3 - C_{10})циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, OR^6 , $N(R^6)_2$ и SO_2R^6 , и где каждый R^6 независимо представляет собой водород, (C_1 - C_8)алкил, (C_1 - C_8)алкил- $N(R^7)_2$, где каждый R^7 представляет собой водород или (C_1 - C_8)алкил, (C_5 - C_{12})арил, 5-12-членный гетероарил, (C_3 - C_{10})циклоалкил или 3-12-членный гетероциклил, или два R^6 соединены с образованием 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, где когда $-Q-R^1$ представляет собой NH_2 или H,



не представляет собой $-CH_2-SH$, $-CH_2-S-(C_1-C_8\text{алкил})$, $-CH_2-NH_2$, $-CH_2(H)(C_1-C_8\text{-алкил})$ или $-CH_2-(C_1-C_8\text{-алкил})_2$;

V представляет собой N или C, причем когда V образует двойную связь, V представляет собой углерод;

W представляет собой N или C, причем когда W образует двойную связь, W представляет собой углерод;

X представляет собой N или C, причем когда X образует двойную связь, X представляет собой углерод;

Y представляет собой CR^{10} , N, NR^{10} , O или S, где каждый R^{10} независимо выбран из водорода, (C_1 - C_8)алкила, гидрокси, (C_1 - C_8)алкокси, галогена, SH, $S-(C_1-C_8)$ алкила и $N(R^{11})_2$, когда Y представляет собой CR^{10} , где Y образует двойную связь с соседним членом кольца, когда Y представляет собой CR^{10} или N, и где каждый R^{11} независимо представляет собой водород, (C_1 - C_8)алкил, (C_5 - C_{12})арил или 5-12-членный гетероарил, или два R^{11} соединены с образованием 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, или Y представляет собой $C(R^{10})_2$, а два R^{10} углерод, с которым они связаны, образуют карбонил или тиокарбонил;

Z представляет собой CR^{12} , N, NR^{12} , O или S, где каждый R^{12} независимо выбран из водорода, (C_1 -

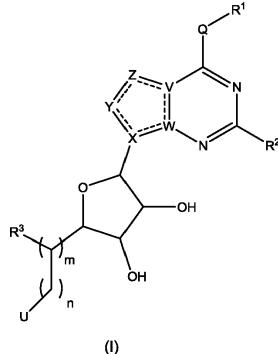
C_8)алкила, гидрокси, (C_1-C_8) алкокси, фтора, хлора, брома, SH, S- (C_1-C_8) алкила и N(R^{13})₂, где Z образует двойную связь с соседним членом кольца, когда он представляет собой CR¹² или N, где каждый R¹³ независимо представляет собой водород, (C_1-C_8) алкил, (C_5-C_{12}) арил или 5-12-членный гетероарил, или два R¹³ соединены с образованием 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, и где Z не представляет собой NR¹², когда X представляет собой N, V представляет собой C, W представляет собой C, и Y представляет собой CR¹⁰, или Z представляет собой C(R¹²)₂, а два R¹² и углерод, с которым они связаны, образуют карбонил или тиокарбонил;

каждый ----- представляет собой возможную связь, причем может присутствовать не более двух несоседних -----;

m равно 0-1 и

n равно 0-1.

В изобретении дополнительно предложено соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R¹ выбран из группы, состоящей из (C_1-C_8) алкила, (C_1-C_8) галогеналкила, гидрокси, (C_1-C_8) алкокси, (C_5-C_{12}) арила, 5-12-членного гетероарила, (C_3-C_{10}) циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, OR⁴, SR⁴ и N(R^4)₂, где каждый R⁴ независимо представляет собой A-R¹⁴, где A отсутствует или представляет собой (C_1-C_3) алкил, -C(O)- или -SO₂- и R¹⁴ представляет собой водород, (C_1-C_8) алкил, (C_5-C_{12}) арил, 5-12-членный гетероарил, (C_3-C_{10}) циклоалкил или 3-12-членный гетероциклил, или два R⁴ соединены с образованием 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R² представляет собой водород, галоген, (C_1-C_8) алкил, гидрокси, (C_1-C_8) алкокси или N(R^5)₂, где каждый R⁵ независимо представляет собой водород или (C_1-C_8) алкил, или два R⁵ соединены с образованием 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R³ представляет собой водород, гидрокси или NH₂, или R³ отсутствует, когда m равно 0;

Q отсутствует или представляет собой дивалентную группировку, выбранную из O, S, NH и (C_1-C_8) алкилена;

U выбран из группы, состоящей из OR⁶, группы (C_1-C_8) алкил-N(R^6)₂, (C_5-C_{12}) арила, 5-12-членного гетероарила, (C_3-C_{10}) циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, (C_1-C_8) алкила, (C_1-C_8) гетероалкила и (C_1-C_8) галогеналкила, где U не представляет собой CH₂-гидрокси, когда m+n=0, и где U не представляет собой гидрокси, когда m+n=1, и R³ представляет собой водород, где U возможно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_8) алкила, групп (C_1-C_8) алкил-N(R^6)₂, O(C_2-C_8)алкил-N(R^6)₂, (C_1-C_8) галогеналкила, гидрокси, (C_1-C_8) алкокси, галогена, (C_5-C_{12}) арила, 5-12-членного гетероарила, (C_3-C_{10}) циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, OR⁶, N(R^6)₂ и SO₂R⁶, и где каждый R⁶ независимо представляет собой водород, (C_1-C_8) алкил, (C_1-C_8) алкил-N(R^7)₂, где каждый R⁷ представляет собой водород или (C_1-C_8) алкил, (C_5-C_{12}) арил, 5-12-членный гетероарил, (C_3-C_{10}) циклоалкил или 3-12-членный гетероциклил, или два R⁶ соединены с образованием 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

V представляет собой N или C, причем когда V образует двойную связь, V представляет собой углерод;

W представляет собой N или C, причем когда W образует двойную связь, W представляет собой углерод;

X представляет собой N или C, причем когда X образует двойную связь, X представляет собой углерод;

Y представляет собой CR¹⁰, N, NR¹⁰, O или S, где каждый R¹⁰ независимо выбран из водорода, (C_1-C_8) алкила, гидрокси, (C_1-C_8) алкокси, галогена, SH, S- (C_1-C_8) алкила и N(R^{11})₂, когда Y представляет собой CR¹⁰, где Y образует двойную связь с соседним членом кольца, когда Y представляет собой CR¹⁰ или N, и где каждый R¹¹ независимо представляет собой водород, (C_1-C_8) алкил, (C_5-C_{12}) арил или 5-12-членный гетероарил, или два R¹¹ соединены с образованием 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, или Y представляет собой C(R¹⁰)₂, а два R¹⁰ и углерод, с которым они связаны, образуют карбонил или тиокарбонил;

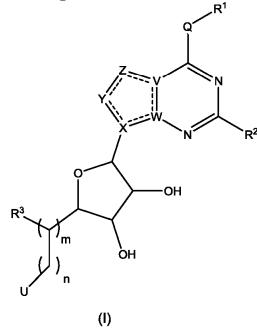
Z представляет собой CR^{12} , N, NR^{12} , O или S, где каждый R^{12} независимо выбран из водорода, ($\text{C}_1\text{-C}_8$)алкила, гидрокси, ($\text{C}_1\text{-C}_8$)алкокси, фтора, хлора, брома, SH, S-($\text{C}_1\text{-C}_8$)алкила и $\text{N}(\text{R}^{13})_2$, где Z образует двойную связь с соседним членом кольца, когда он представляет собой CR^{12} или N, где каждый R^{13} независимо представляет собой водород, ($\text{C}_1\text{-C}_8$)алкил, ($\text{C}_5\text{-C}_{12}$)арил или 5-12-членный гетероарил, или два R^{13} соединены с образованием 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, и где Z не представляет собой NR^{12} , когда X представляет собой N, V представляет собой C, W представляет собой C, и Y представляет собой CR^{10} , или Z представляет собой $\text{C}(\text{R}^{12})_2$, а два R^{12} и углерод, с которым они связаны, образуют карбонил или тиокарбонил;

каждый ----- представляет собой возможную связь, причем может присутствовать не более двух несоседних -----;

m равно 0-1 и

n равно 0-1.

Дополнительно в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 выбран из группы, состоящей из ($\text{C}_1\text{-C}_8$)алкила, ($\text{C}_1\text{-C}_8$)галогеналкила, гидрокси, ($\text{C}_1\text{-C}_8$)алкокси, ($\text{C}_5\text{-C}_{12}$)арила, 5-12-членного гетероарила, ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$)циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, OR^4 , SR^4 и $\text{N}(\text{R}^4)_2$, где каждый R^4 независимо представляет собой A-R^{14} , где A отсутствует или представляет собой ($\text{C}_1\text{-C}_3$)алкил, -C(O)- или $-\text{SO}_2-$, и R^{14} представляет собой водород, ($\text{C}_1\text{-C}_8$)алкил, ($\text{C}_5\text{-C}_{12}$)арил, 5-12-членный гетероарил, ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$)циклоалкил или 3-12-членный гетероциклил, или два R^4 соединены с образованием 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R^2 представляет собой водород, ($\text{C}_1\text{-C}_8$)алкил или $\text{N}(\text{R}^5)_2$, где каждый R^5 независимо представляет собой водород или ($\text{C}_1\text{-C}_8$)алкил, или два R^5 соединены с образованием 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R^3 представляет собой водород, гидрокси или NH_2 , или R^3 отсутствует, когда m равно 0;

Q отсутствует или представляет собой дивалентную группировку, выбранную из O, S, NH и ($\text{C}_1\text{-C}_8$)алкилена;

U представляет собой ($\text{C}_5\text{-C}_{12}$)арил или 5-12-членный гетероарил, где U возможно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из ($\text{C}_1\text{-C}_8$)алкила, групп ($\text{C}_1\text{-C}_8$)алкил- $\text{N}(\text{R}^6)_2$, O($\text{C}_2\text{-C}_8$)алкил- $\text{N}(\text{R}^6)_2$, ($\text{C}_1\text{-C}_8$)галогеналкила, гидрокси, ($\text{C}_1\text{-C}_8$)алкокси, галогена, ($\text{C}_5\text{-C}_{12}$)арила, 5-12-членного гетероарила, ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$)циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, OR^6 , $\text{N}(\text{R}^6)_2$ и SO_2R^6 , где каждый R^6 независимо представляет собой водород, ($\text{C}_1\text{-C}_8$)алкил, ($\text{C}_1\text{-C}_8$)алкил- $\text{N}(\text{R}^7)_2$, где каждый R^7 представляет собой водород или ($\text{C}_1\text{-C}_8$)алкил, ($\text{C}_5\text{-C}_{12}$)арил, 5-12-членный гетероарил, ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$)циклоалкил или 3-12-членный гетероциклил, или два R^6 соединены с образованием 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

V представляет собой N или C, причем когда V образует двойную связь, V представляет собой углерод;

W представляет собой N или C, причем когда W образует двойную связь, W представляет собой углерод;

X представляет собой N или C, причем когда X образует двойную связь, X представляет собой углерод;

Y представляет собой CH, C(O), C(S), N или NR^{10} , где R^{10} представляет собой водород, ($\text{C}_1\text{-C}_8$)алкил, гидрокси, ($\text{C}_1\text{-C}_8$)алкокси, галоген, SH, S-($\text{C}_1\text{-C}_8$)алкил, и где Y образует двойную связь с соседним членом кольца, когда он представляет собой CH или N;

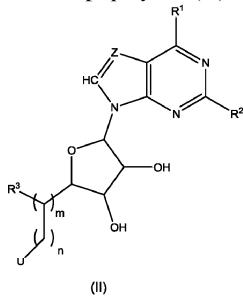
Z представляет собой CR^{12} , N, NR^{12} или O, где каждый R^{12} представляет собой водород, ($\text{C}_1\text{-C}_8$)алкил или галоген, и где Z образует двойную связь с соседним членом кольца, когда он представляет собой CR^{12} или N;

каждый ----- представляет собой возможную связь, причем может присутствовать не более двух несоседних -----;

m равно 0-1 и

n равно 0-1.

В изобретении также предложено соединение формулы (II)



(II)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 выбран из группы, состоящей из (C_1-C_8) алкила, $N(R^4)_2$ или (C_3-C_{10}) циклоалкила, где каждый R^4 независимо представляет собой водород, (C_1-C_8) алкил, (C_5-C_{12}) арил или 5-12-членный гетероарил;

R^2 представляет собой водород, метил или NH_2 ;

R^3 представляет собой гидрокси или NH_2 ;

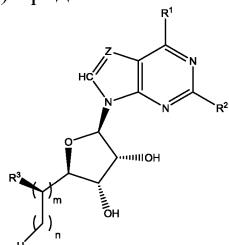
У представляет собой (C_5-C_{12}) арил или 5-12-членный гетероарил, где У возможно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_8) алкила, групп (C_1-C_8) алкил- $N(R^6)_2$, $O(C_2-C_8)$ алкил- $N(R^6)_2$, (C_1-C_8) галогеналкила, гидрокси, (C_1-C_8) алкокси, галогена, (C_5-C_{12}) арила, 5-12-членного гетероарила, (C_3-C_{10}) циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, OR^6 , $N(R^6)_2$ и SO_2R^6 , где каждый R^6 независимо представляет собой водород, (C_1-C_8) алкил, (C_1-C_8) алкил- $N(R^7)_2$, где каждый R^7 представляет собой водород или (C_1-C_8) алкил, (C_5-C_{12}) арил, 5-12-членный гетероарил, (C_3-C_{10}) циклоалкил или 3-12-членный гетероциклик, или два R^6 соединены с образованием 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

Z представляет собой CR^{12} , где каждый R^{12} представляет собой водород, (C_1-C_8) алкил или галоген;

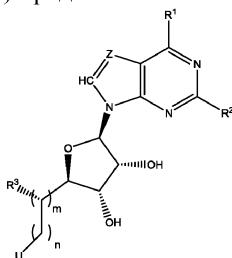
m равно 0-1; и

n равно 0-1.

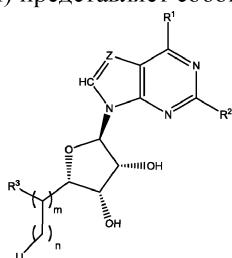
В некоторых воплощениях формула (II) представляет собой



В некоторых воплощениях формула (II) представляет собой



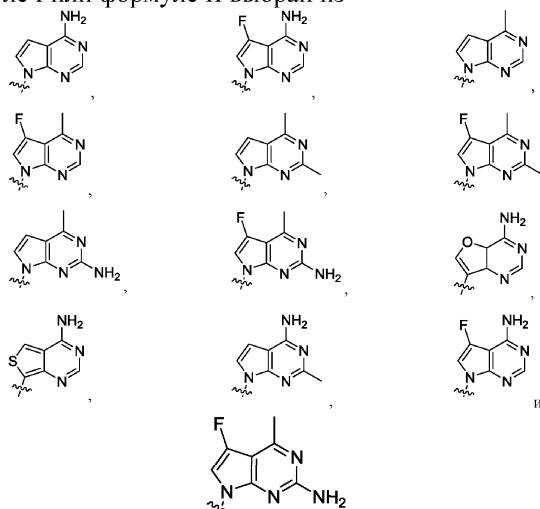
В некоторых воплощениях формула (II) представляет собой



В некоторых воплощениях изобретения предложено соединение или фармацевтически приемлемая соль формулы I, где R^1 представляет собой NH_2 , Z представляет собой CF , R^2 представляет собой водород, R^3 представляет собой гидрокси, m равно 1 и n равно 0.

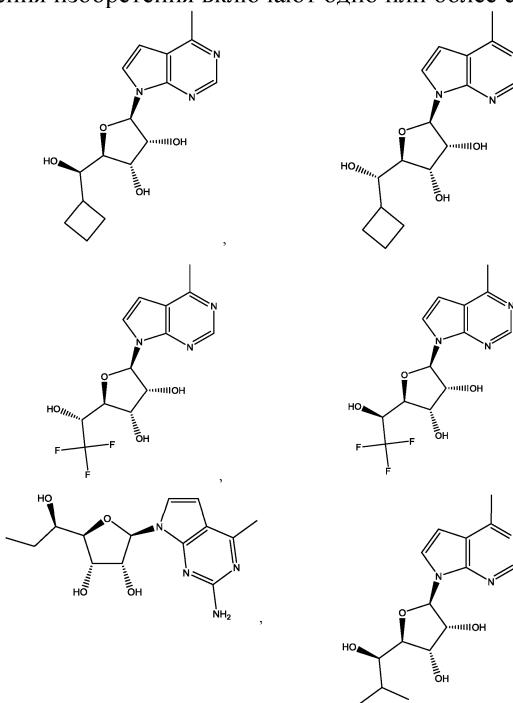
В некоторых воплощениях изобретения предложено соединение или фармацевтически приемлемая

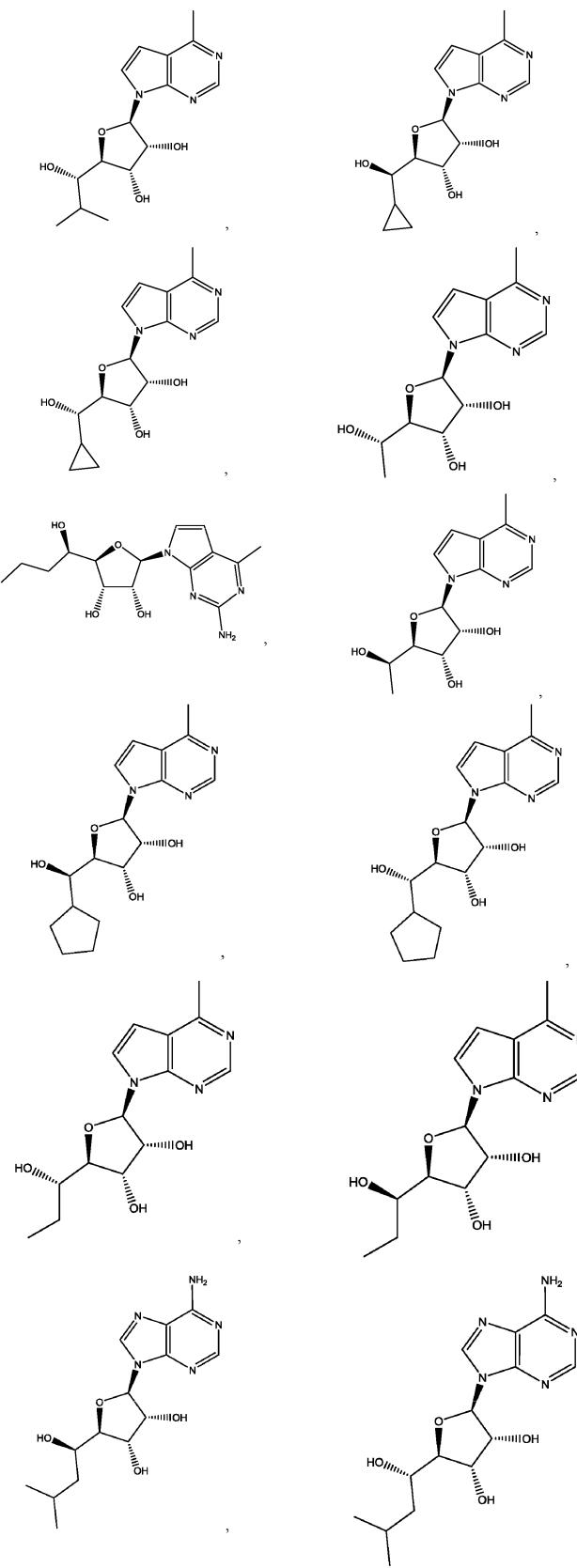
присутствующий в формуле I или формуле II выбран из

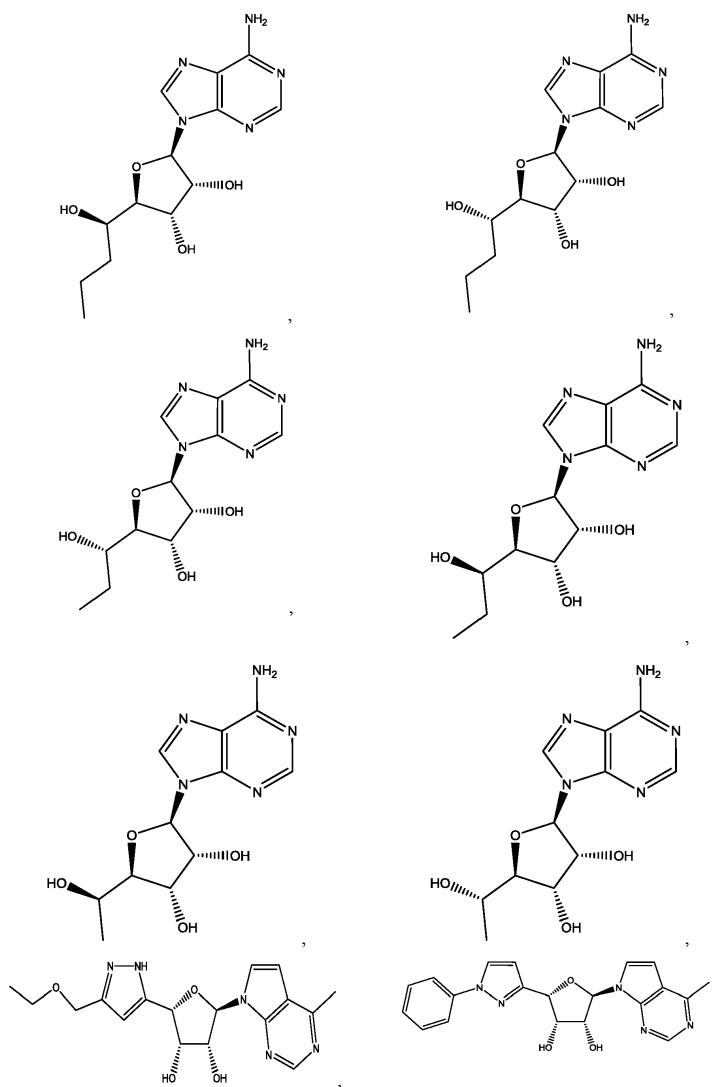


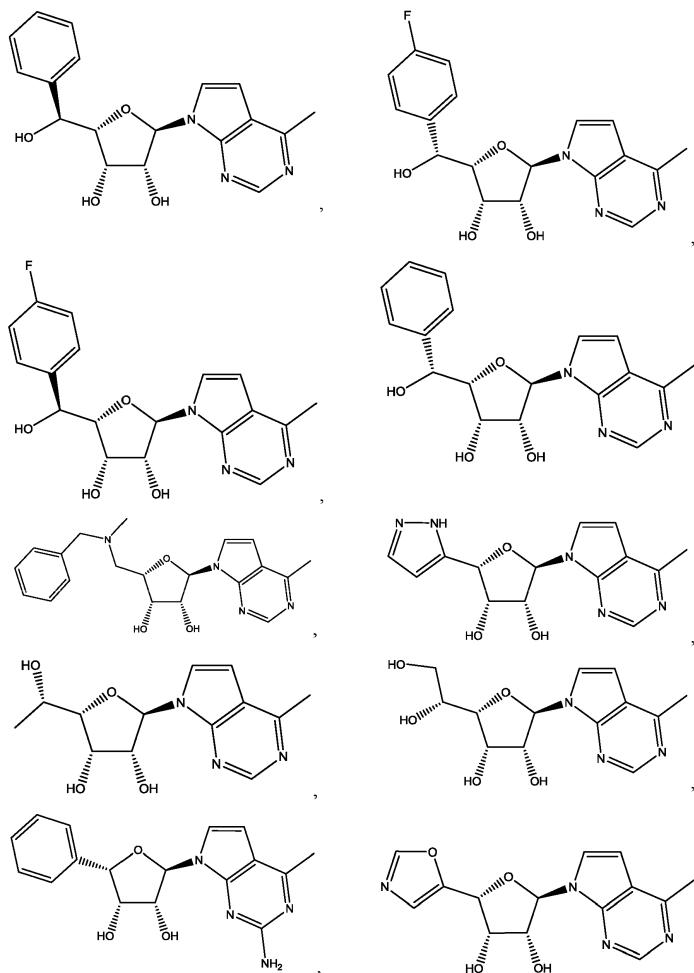
II

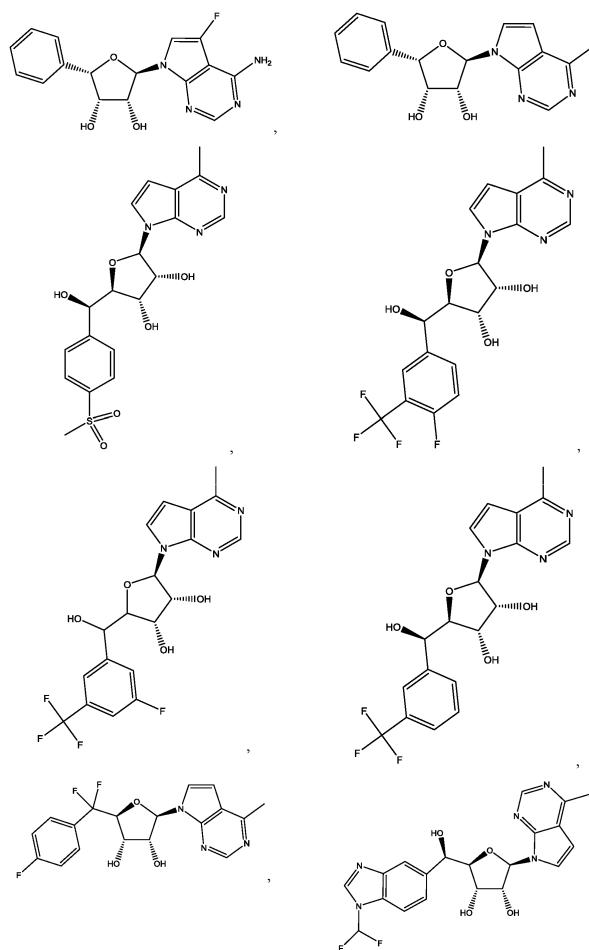
Дополнительные воплощения изобретения включают одно или более соединений

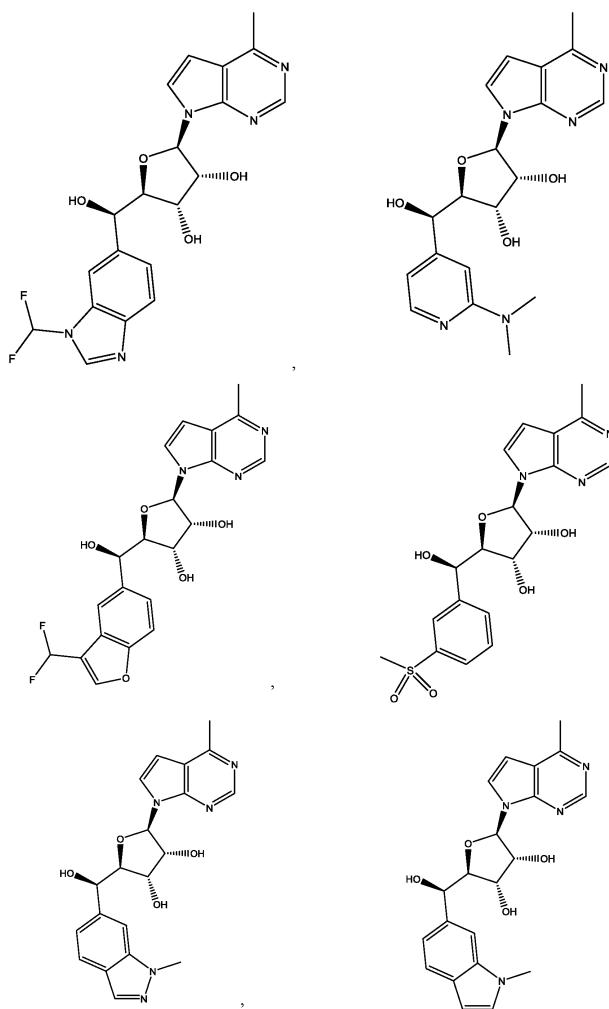


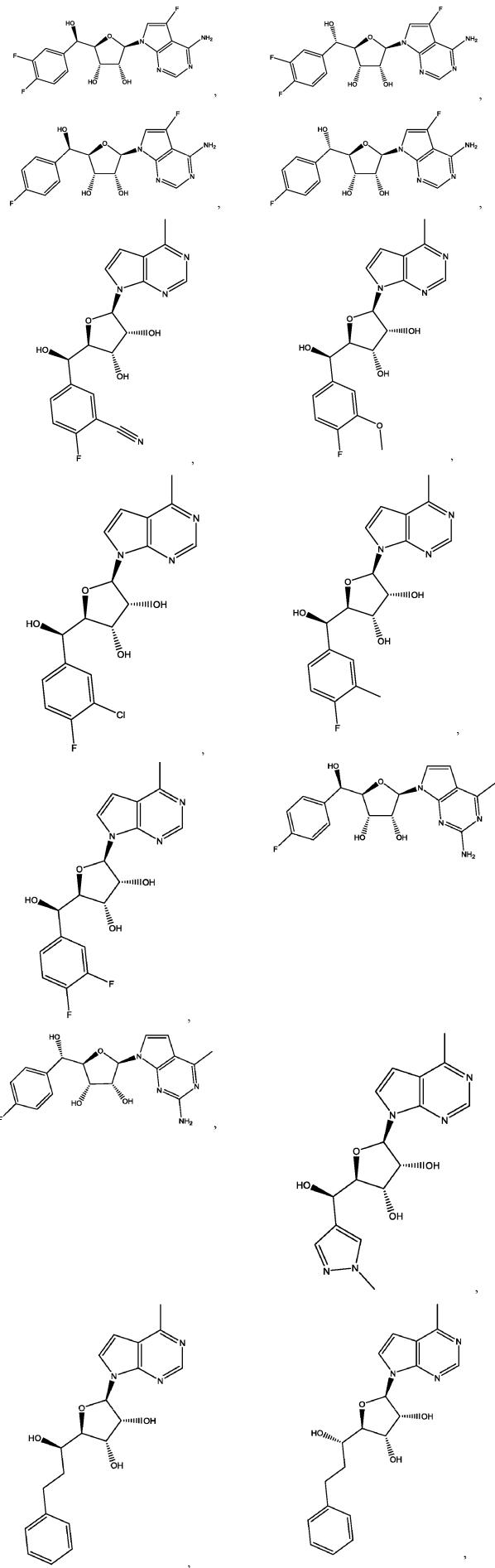


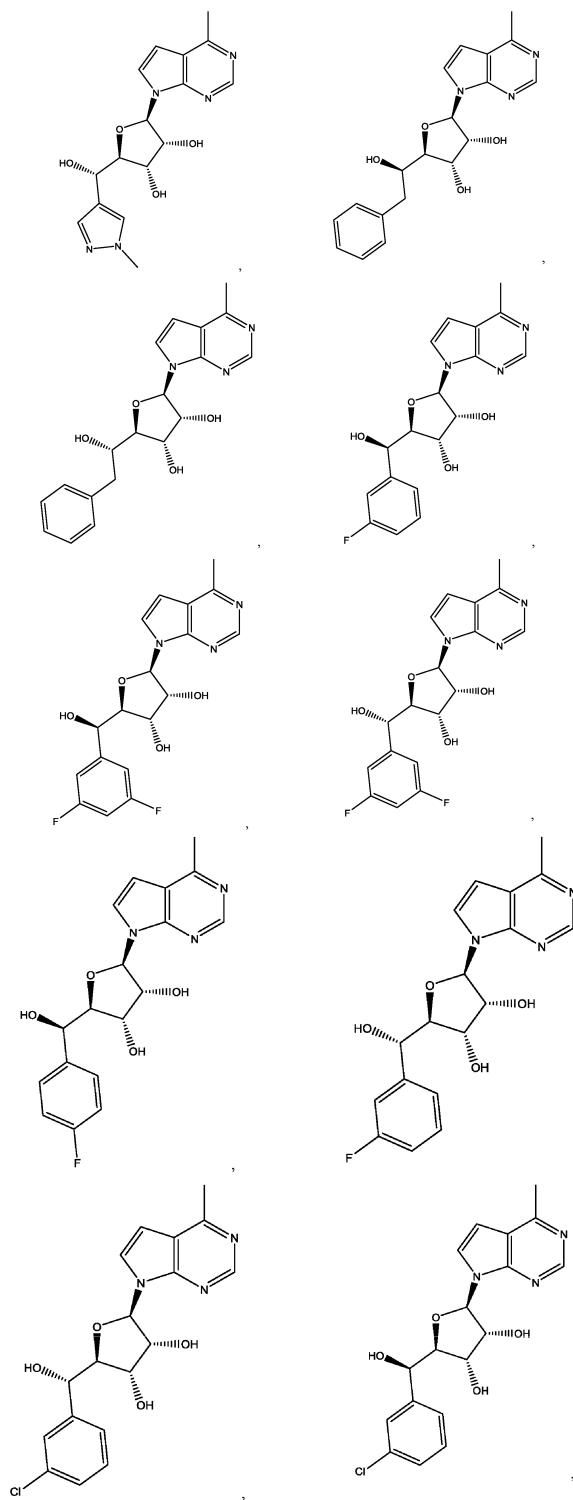


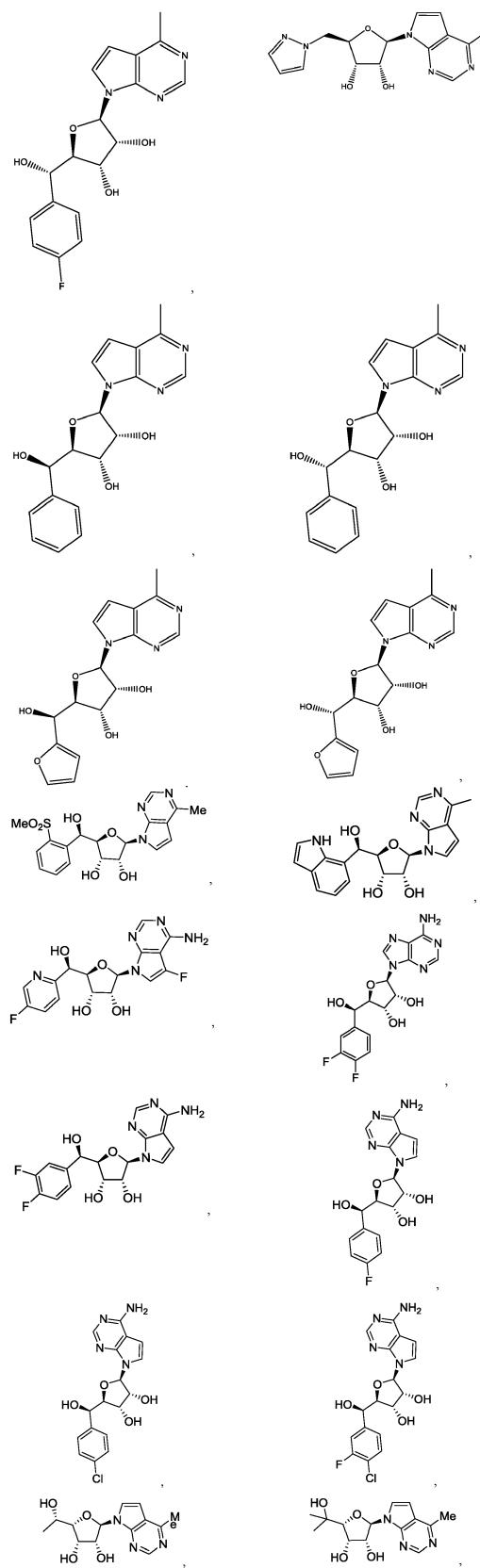


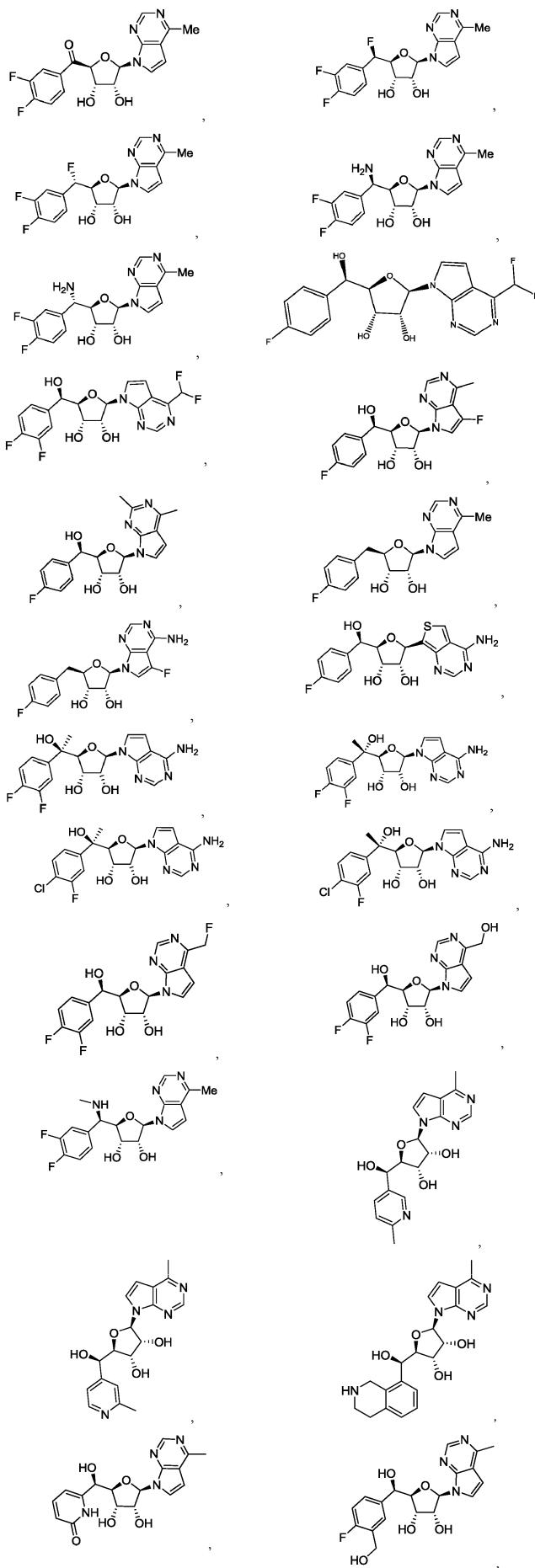


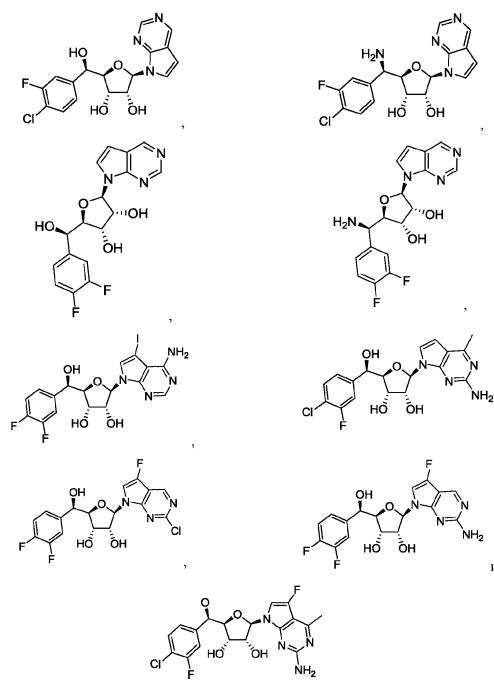






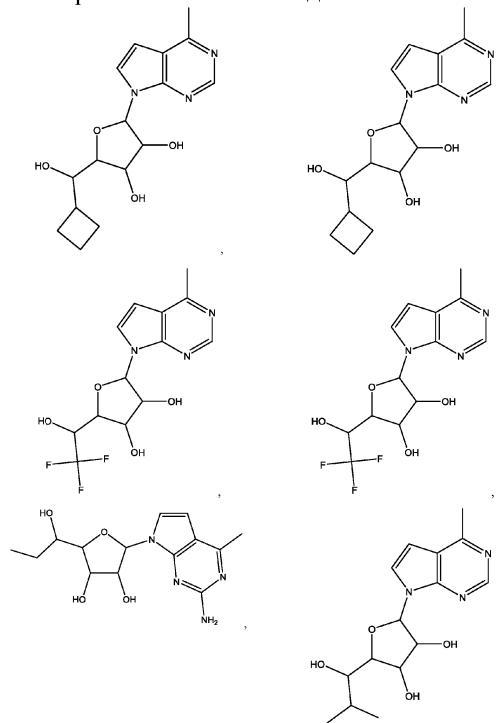


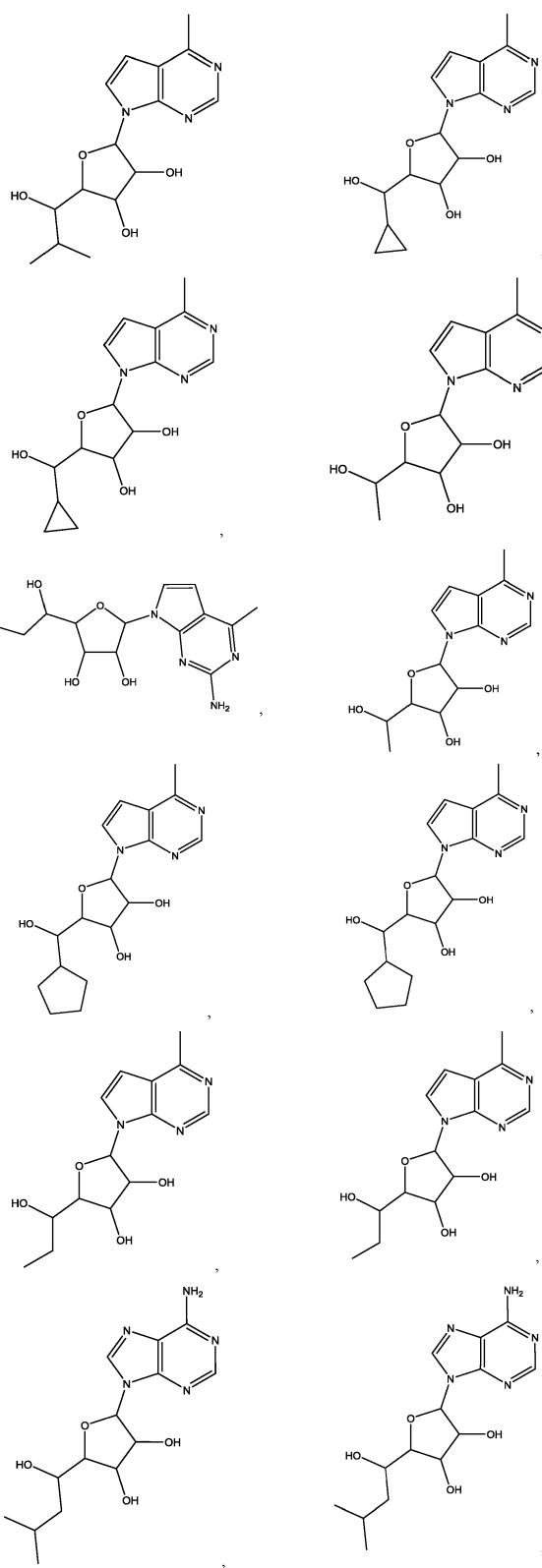


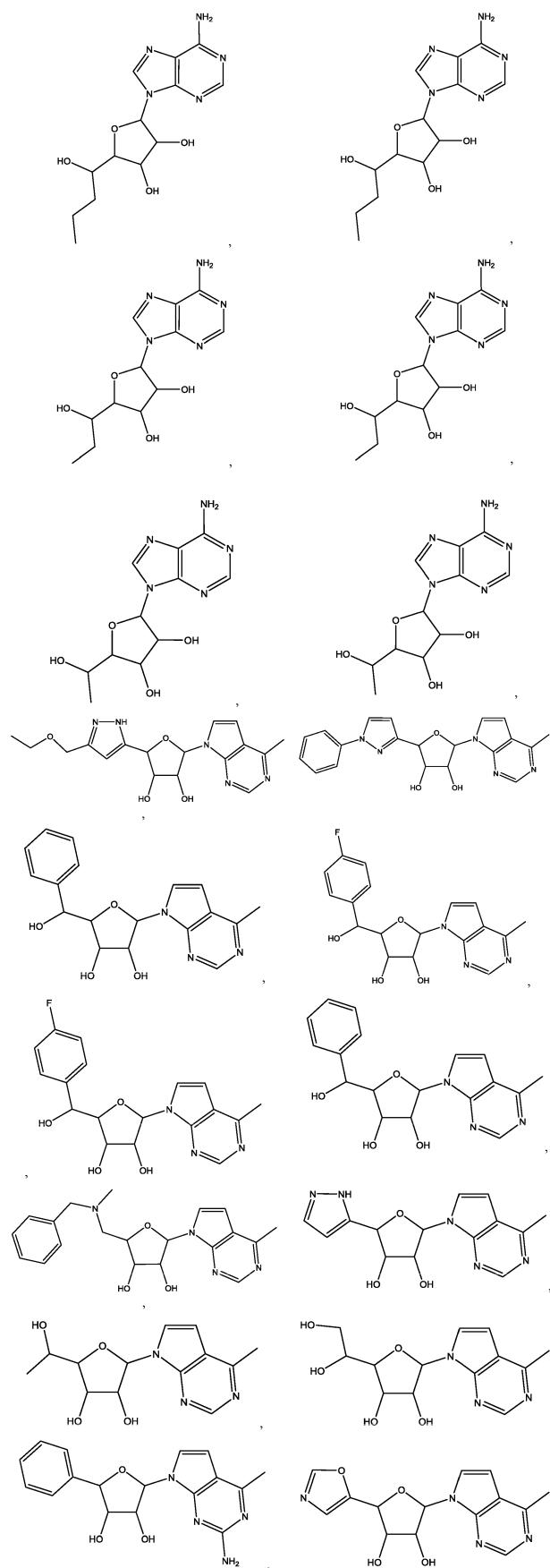


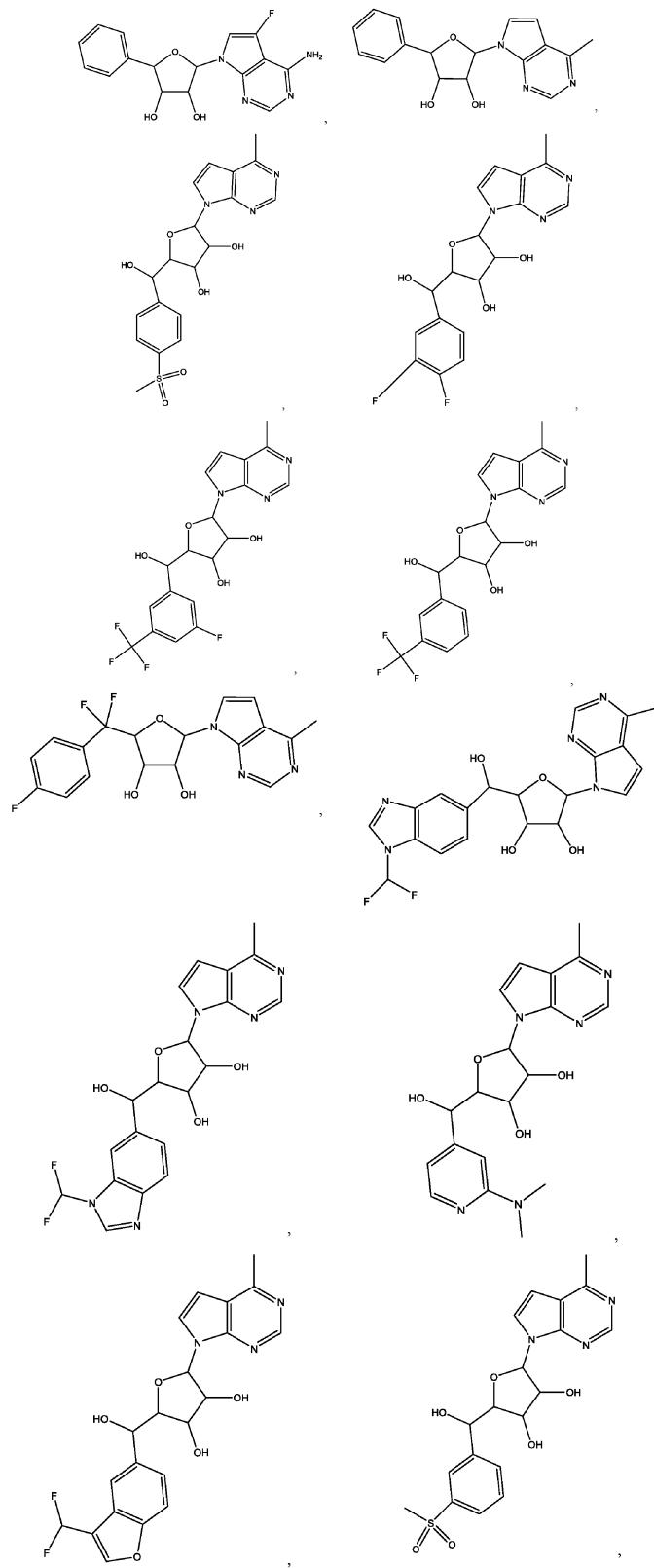
или его фармацевтически приемлемые соль или соли.

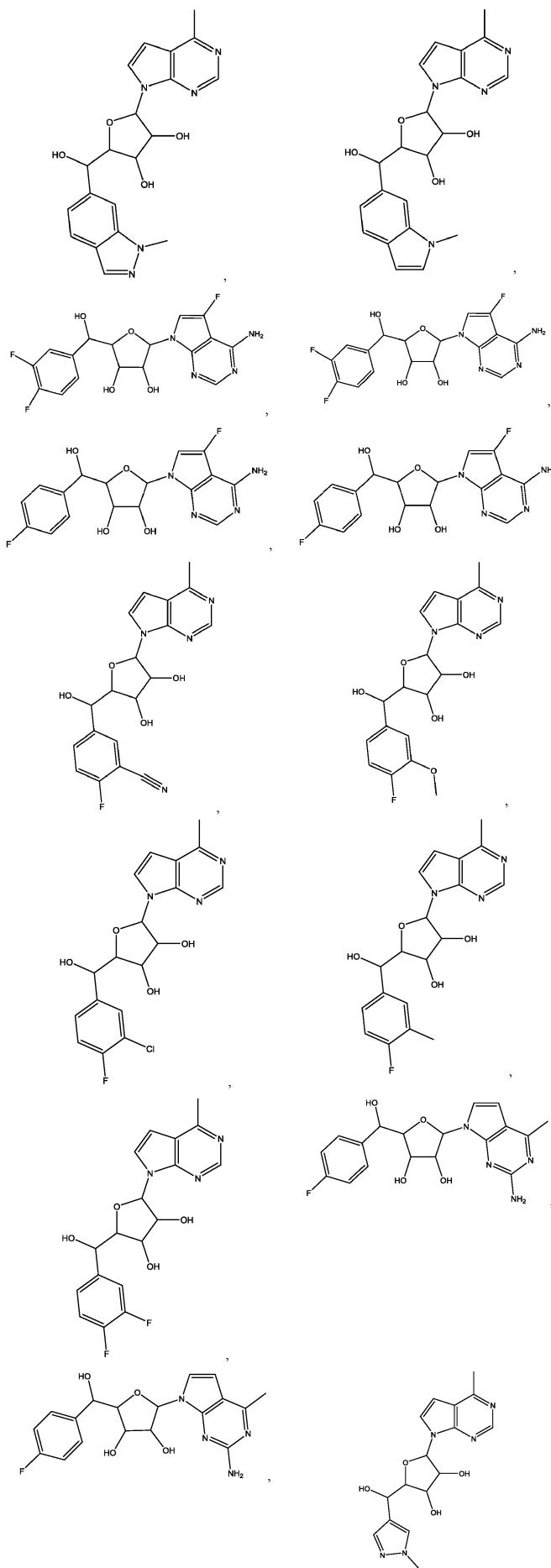
Дополнительные воплощения изобретения включают одно или более соединений:

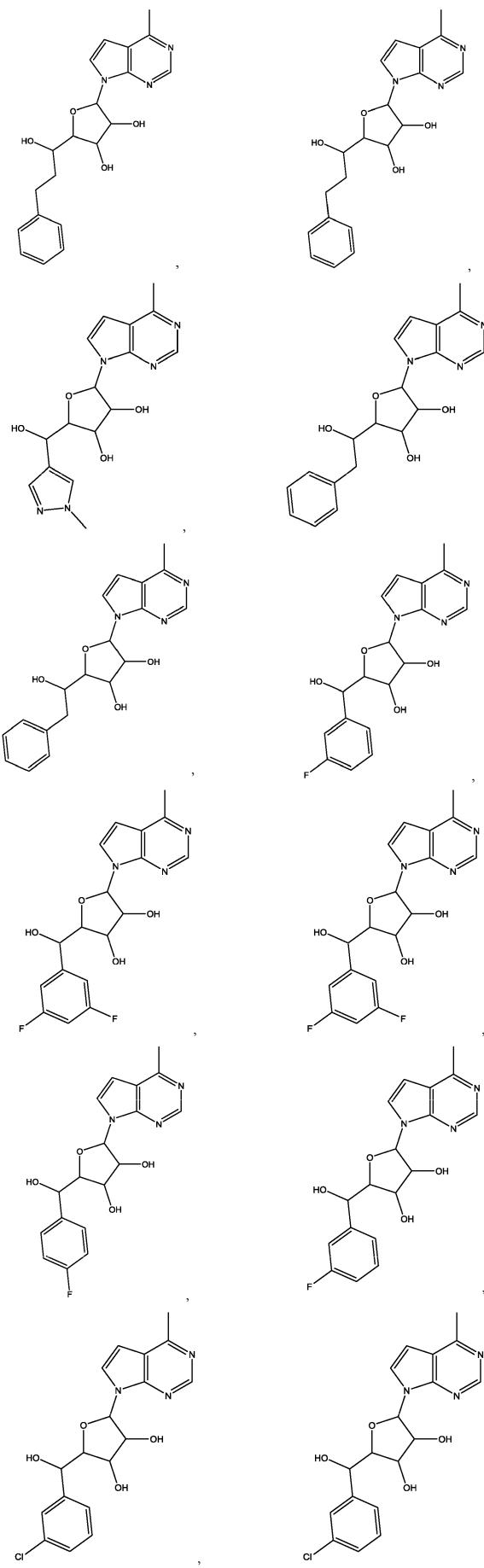


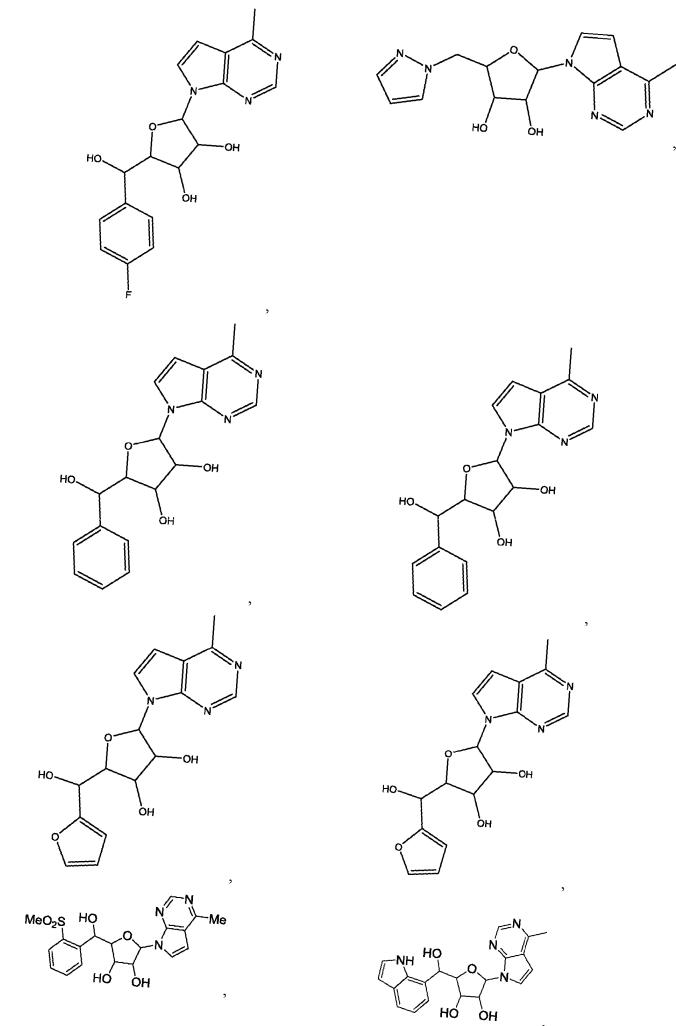


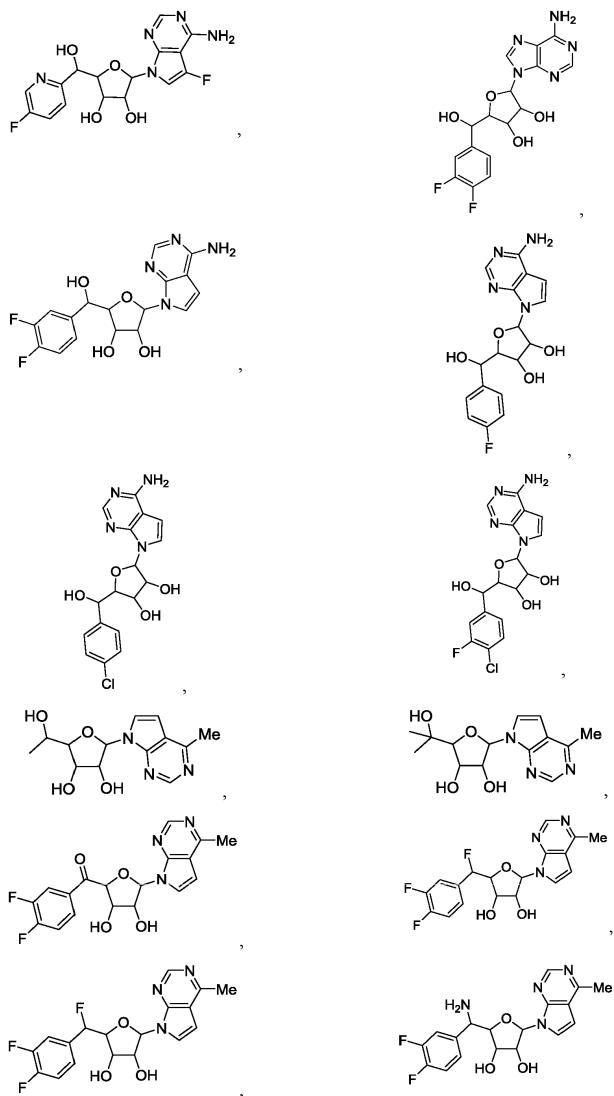


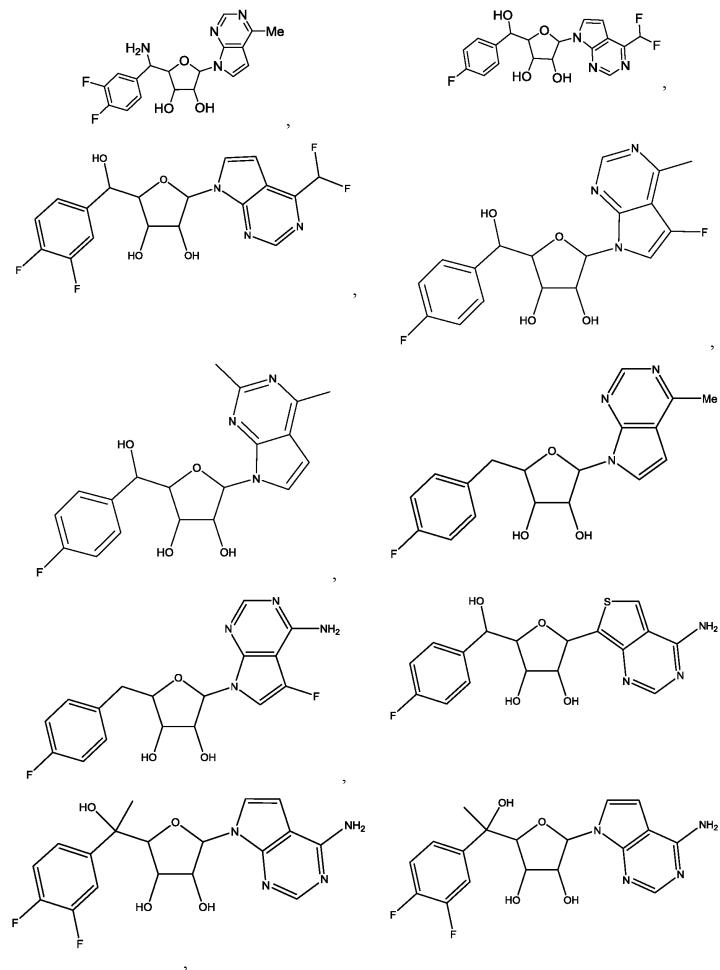


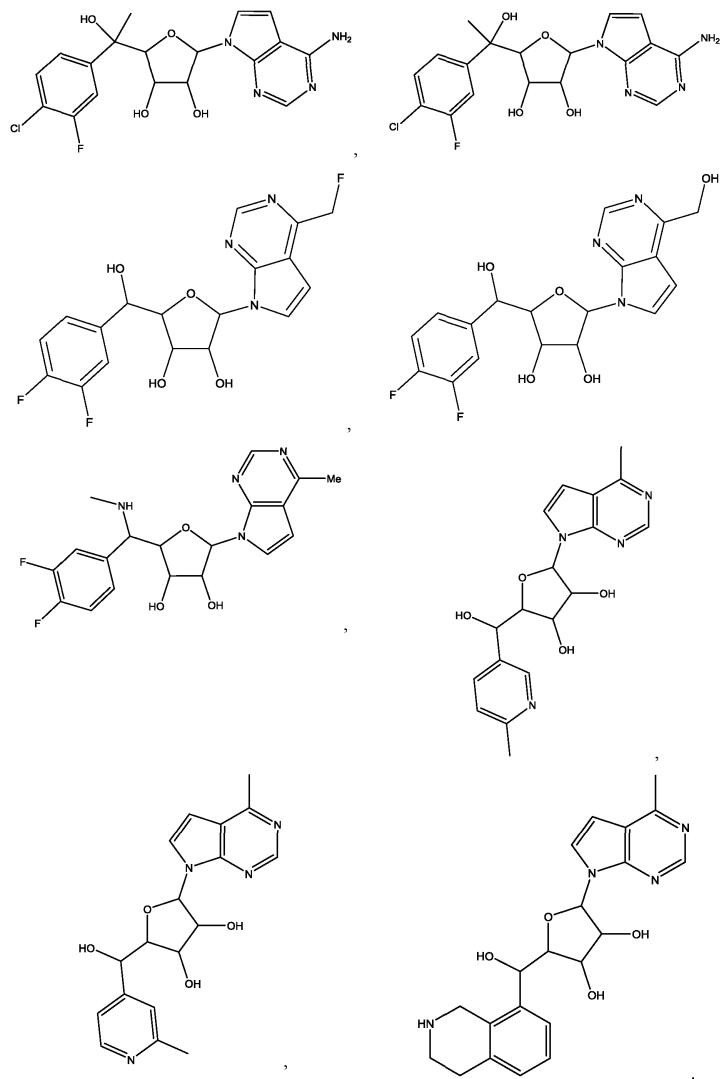


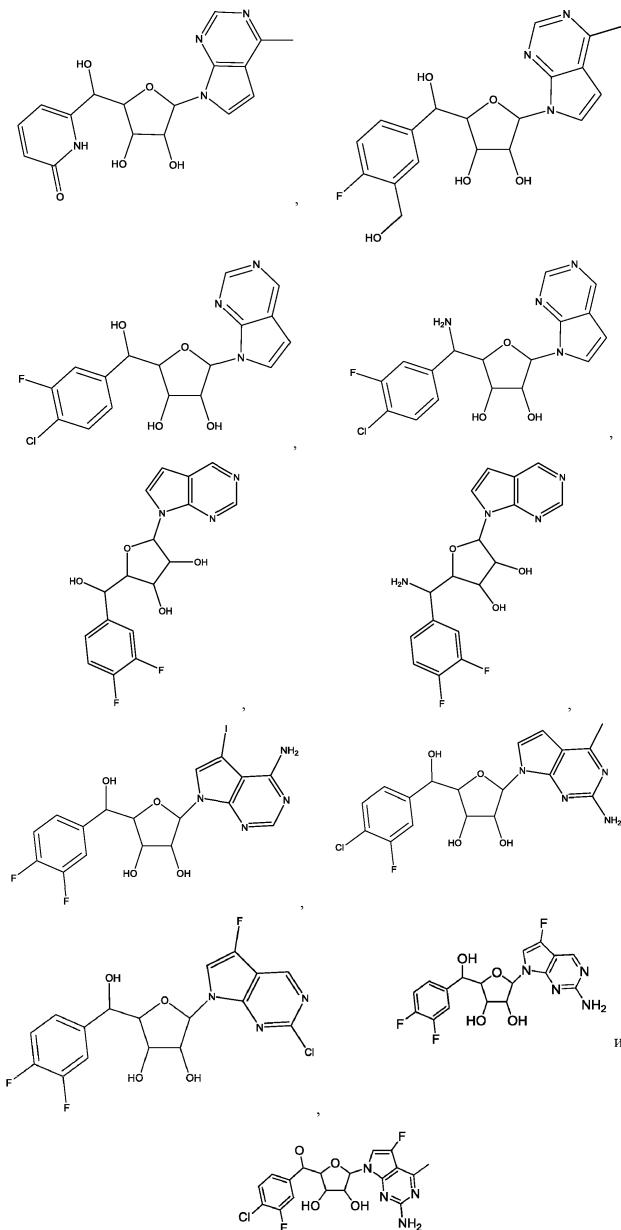












или его фармацевтически приемлемые соль или соли.

Дополнительные воплощения изобретения включают фармацевтическую композицию, содержащую описанное здесь соединение или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

Дополнительные воплощения изобретения включают способы лечения аномального клеточного роста у млекопитающего, включающие введение млекопитающему терапевтически эффективного количества описанного здесь соединения или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя.

Дополнительные воплощения изобретения включают такие способы лечения, как описано здесь, где аномальный клеточный рост представляет собой рак. В частности, такие способы, где рак представляет собой рак легких, рак кости, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или внутриглазную меланому, рак матки, рак яичников, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак толстой кишки, рак груди, рак матки, карциному фалlopиевых труб, карциному эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному вульвы, болезнь Ходжкина, рак пищевода, рак тонкой кишки, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак парашитовидной железы, рак надпочечника, саркому мягких тканей, рак уретры, рак пениса, рак простаты, хронический или острый лейкоз, лимфоцитарные лимфомы, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеточника, почечно-клеточную карциному, карциному почечной лоханки, неоплазмы центральной нервной системы (CNS), первичную лимфому CNS, опухоли спинного мозга, глиому спинного мозга или аденому гипофиза.

Кроме того, предложено воплощение изобретения, представляющее собой применение описанного здесь соединения или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства,

полезного в лечении аномального клеточного роста у млекопитающего, в частности, где аномальный клеточный рост представляет собой рак, и более конкретно, где рак представляет собой рак легких, рак кости, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или внутриглазную меланому, рак матки, рак яичников, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак толстой кишки, рак груди, рак матки, карциному фаллопиевых труб, карциному эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному вульвы, болезнь Ходжкина, рак пищевода, рак тонкой кишки, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечника, саркому мягких тканей, рак уретры, рак пениса, рак простаты, хронический или острый лейкоз, лимфоцитарные лимфомы, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеточника, почечно-клеточную карцину, карцину почечной лоханки, неоплазмы центральной нервной системы (CNS), первичную лимфому CNS, опухоли спинного мозга, глиому спинного мозга или аденому гипофиза.

В другом воплощении изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

В еще одном воплощении предложен способ лечения аномального клеточного роста у млекопитающего, в том числе человека, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В другом воплощении аномальный клеточный рост представляет собой рак. В еще одном воплощении рак представляет собой рак легких, рак кости, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или внутриглазную меланому, рак матки, рак яичников, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак толстой кишки, рак груди, рак матки, карциному фаллопиевых труб, карциному эндометрия, карцину шейки матки, карциному влагалища, карциному вульвы, болезнь Ходжкина, рак пищевода, рак тонкой кишки, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечника, саркому мягких тканей, рак уретры, рак пениса, рак простаты, хронический или острый лейкоз, лимфоцитарные лимфомы, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеточника, почечно-клеточную карцину, карцину почечной лоханки, неоплазмы центральной нервной системы (CNS), первичную лимфому CNS, опухоли спинного мозга, глиому спинного мозга или аденому гипофиза.

Определения

Если не указано иное, следующие термины, используемые в описании изобретения и формуле изобретения, имеют значения, обсуждаемые ниже. Переменные, определенные в данном разделе, такие как R, X, n и тому подобное, даны со ссылкой только на этот раздел и не предназначены иметь то же самое значение, как может быть использовано за пределами данного раздела определений. Кроме того, многие из определенных здесь групп, могут быть возможно замещенными. Перечисление в данном разделе определений типичных заместителей является иллюстративным и не предназначено для ограничения заместителями, определенными где-либо в настоящем описании и формуле изобретения.

"Алкенил" относится к алкильной группе, как она определена здесь, состоящей из по меньшей мере двух атомов углерода и по меньшей мере одной двойной связи углерод-углерод. Репрезентативные примеры включают этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-, 2- или 3-бутенил и тому подобные, но не ограничиваются ими. "Алкинилен" относится к дивалентной форме алкенила.

"Алкокси" относится к группе -O-алкил, где алкил предпочтительно представляет собой C₁-C₈, C₁-C₇, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂ или C₁алкил.

"Алкил" относится к насыщенному алифатическому углеводородному радикалу, включая группы с прямой цепью и группы с разветвленной цепью из 1-20 атомов углерода ("(C₁-C₂₀)алкил"), предпочтительно от 1 до 12 атомов углерода ("(C₁-C₁₂)алкил"), более предпочтительно от 1 до 8 атомов углерода ("(C₁-C₈)алкил") или от 1 до 6 атомов углерода ("(C₁-C₆)алкил"), или от 1 до 4 атомов углерода ("(C₁-C₄)алкил"). Примеры алкильных групп включают метил, этил, пропил, 2-пропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, неопентил, и тому подобные. Алкил может быть замещенным или незамещенным. Типичные группы-заместители включают циклоалкил, арил, гетероарил, гетероалициклическую группу, гидрокси, алкокси, арилокси, меркапто, алкилтио, арилтио, циано, галоген, карбонил, тиокарбонил, O-карбамил, N-карбамил, O-тиокарбамил, N-тиокарбамил, С-амидо, N-амидо, С-карбокси, O-карбокси, нитро, силил, амино и группу -NR^xR^y, где R^x и R^y представляют собой, например, водород, алкил, циклоалкил, арил, карбонил, ацетил, сульфонил, трифторметансульфонил и, объединенные вместе, пяти- или шестичленное гетероалициклическое кольцо.

"Галогеналкил", например (C₁-C₈)галогеналкил, относится к алкилу, имеющему один или более заместителей-галогенов.

"Алкилен" относится к дивалентной форме алкила.

"Алкинил" относится к алкильной группе, как она определена здесь, состоящей из по меньшей мере двух атомов углерода и по меньшей мере одной тройной связи углерод-углерод. Репрезентативные примеры включают этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-, 2- или 3-бутинил и тому подобные, но не ограничиваются ими. "Алкинилен" относится к дивалентной форме алкинила.

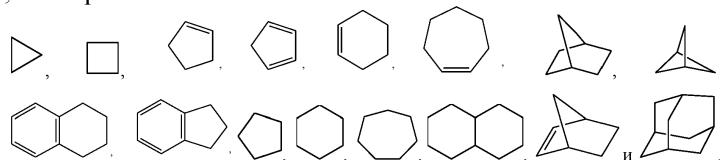
"Амино" относится к группе -NR^xR^y, где R^x и R^y оба представляют собой водород.

"(C₆-C₁₂)арил" относится к полностью углеродным моноциклическим или полициклическим групп-

пам конденсированных колец из 6-12 атомов углерода, имеющим полностью конъюгированную пи-электронную систему. Примеры арильных групп, без ограничения, представляют собой фенил, нафтилинил и антрацинил. Арильная группа может быть замещенной или незамещенной. Типичные заместители включают галоген, тригалогенметил, алкил, гидрокси, алкокси, арилокси, меркапто, алкилтио, арилтио, циано, нитро, карбонил, тиокарбонил, С-карбокси, О-карбокси, О-карбамил, N-карбамил, О-тиокарбамил, N-тиокарбамил, С-амидо, N-амидо, сульфинил, сульфонил, амино и группу $-NR^xR^y$, где R^x и R^y являются такими, как определено выше.

"Циано" относится к группе $-C\equiv N$. Циано может быть обозначена как CN.

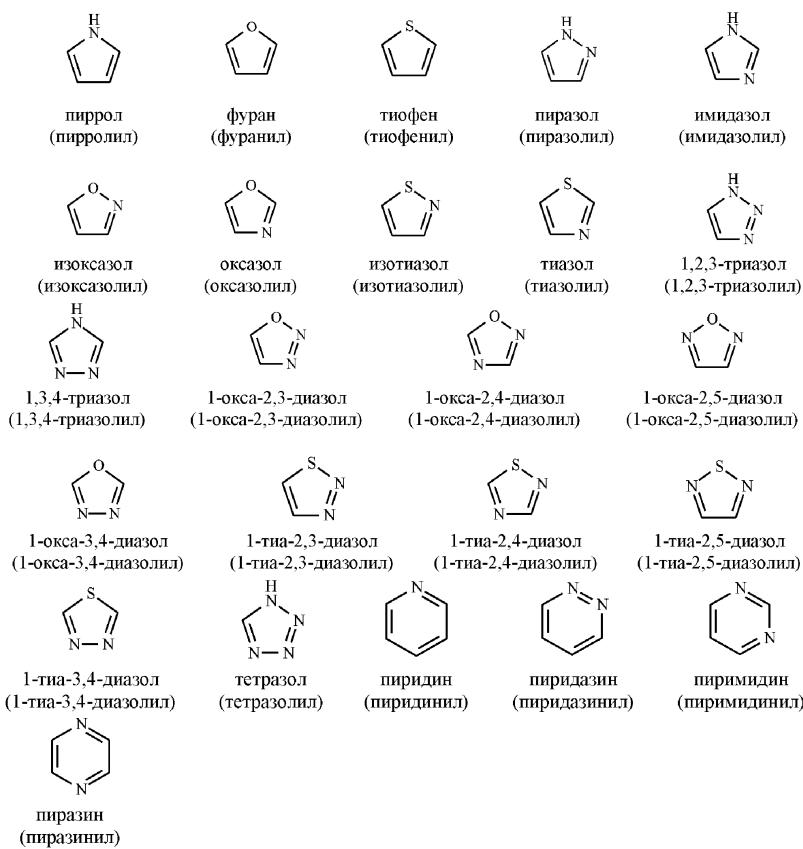
"(С₃-С₁₀)циклоалкил" относится к 3-10-членному полностью углеродному моноциклическому кольцу, 3-10-членному полностью углеродному бициклическому кольцу, полностью углеродному 5-членному/6-членному или 6-членному/6-членному конденсированному бициклическому кольцу, поликлическому конденсированному кольцу ("конденсированная" кольцевая система означает, что каждое кольцо в системе имеет общую смежную пару атомов углерода с каждым другим кольцом в системе), где одно или более колец может содержать одну или более двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью конъюгированную пи-электронную систему, а также мостиковой полностью углеродной кольцевой системе. Примеры циклоалкильных групп, без ограничения, представляют собой циклопропан, циклобутан, цикlopентан, цикlopентен, циклогексан, циклогексадиен, адамантан, циклогептан, циклогептатриен и тому подобное. Циклоалкильная группа может быть замещенной или незамещенной. Типичные группы-заместители включают алкил, арил, гетероарил, гетероалициклическую группу, гидрокси, алкокси, арилокси, меркапто, алкилтио, арилтио, циано, галоген, карбонил, тиокарбонил, С-карбокси, О-карбокси, О-карбамил, N-карбамил, С-амидо, N-амидо, нитро, амино и группу $-NR^xR^y$, где R^x и R^y являются такими, как определено выше. Иллюстративные примеры циклоалкила являются производными из следующих, без ограничения



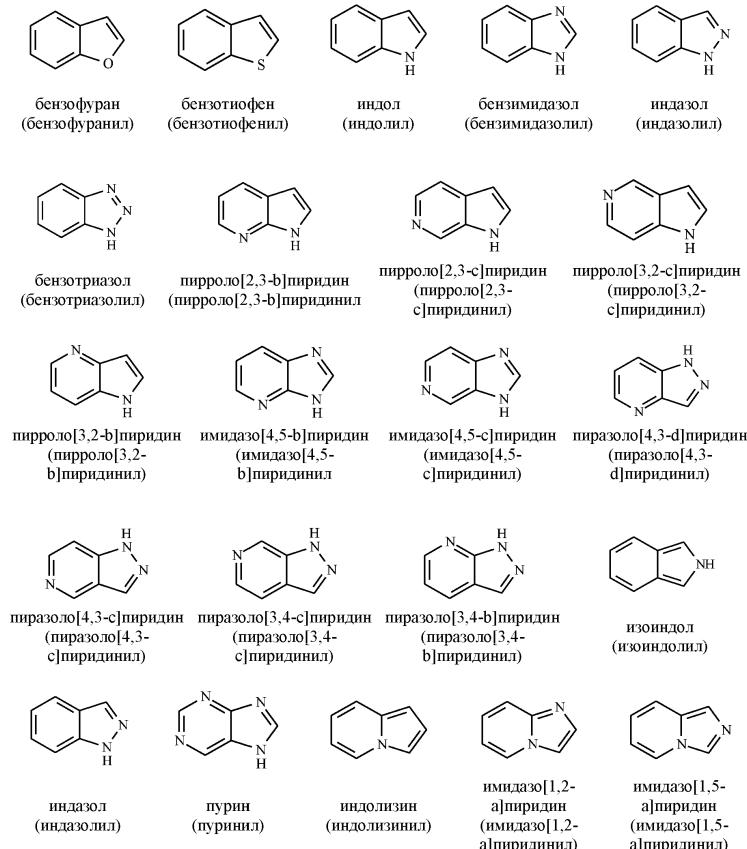
"Галоген" или префикс "галоген" относится к фтору, хлору, брому и йоду. Предпочтительно галоген относится к фтору или хлору.

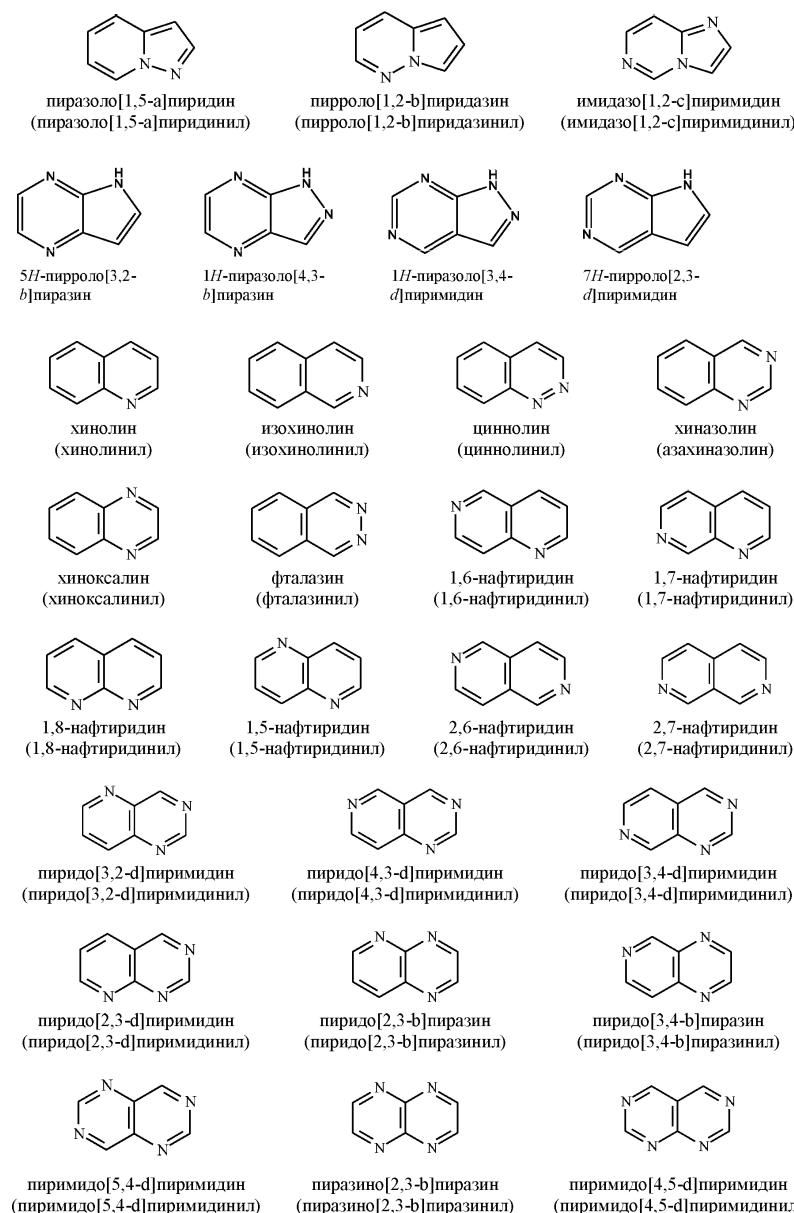
"Гетероалкил" относится к алкильной группе с прямой цепью или разветвленной цепью из 1-20 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 12 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 8 атомов углерода, или от 1 до 6 атомов углерода, или от 1 до 4 атомов углерода, где один, два или три из атомов углерода заменены гетероатомом, выбранным из NR^x, O и S(O)_n (где n равно 0, 1 или 2). Репрезентативные гетероалкилы включают алкиловые эфиры, вторичные и третичные алкиламины, амиды, алкилсульфиды и тому подобное. Группа может быть концевой группой или мостиковой группой. Как используют здесь, ссылка на нормальную цепь при использовании в контексте мостиковой группы относится к прямой цепи из атомов, связывающих два конечных положения мостиковой группы. Как и в случае "алкила", типичные группы-заместители по "гетероалкилу" включают циклоалкил, арил, гетероарил, гетероалициклическую группу, гидрокси, алкокси, арилокси, меркапто, алкилтио, арилтио, циано, галоген, карбонил, тиокарбонил, О-карбамил, N-карбамил, О-тиокарбамил, N-тиокарбамил, С-амидо, N-амидо, С-карбокси, О-карбокси, нитро, силил, амино и группу $-NR^xR^y$, где R^x и R^y представляют собой, например, водород, алкил, циклоалкил, арил, карбонил, ацетил, сульфонил, трифторметансульфонил и, объединенные вместе, пяти- или шестичленное гетероалициклическое кольцо. "Гетероалкенил" относится к гетероалкилу, имеющему одну или более двойных связей углерод-углерод. "Гетероалкилен" относится к дивалентной форме гетероалкила. "Гетероалкенилен" относится к дивалентной форме гетероалкенила.

"Гетероарил" относится к моноциклической группе или группе конденсированных колец из 5-12 кольцевых атомов углерода, содержащей один, два, три или четыре кольцевых гетероатомов, выбранных из NR^x, O и S(O)_n (где n равно 0, 1 или 2) и, в дополнение, имеющей полностью конъюгированную пи-электронную систему. Предпочтительные гетероарильные группы включают (С₂-С₇)гетероарил в соответствии с определением, данным выше. Примеры незамещенных гетероарильных групп, без ограничения, представляют собой пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, тиазол, пиразол, пиридин, пиридин, хинолин, изохинолин, пурин, тетразол, триазин и карбазол. Гетероарильная группа может быть замещенной или незамещенной. Типичные заместители включают алкил, циклоалкил, галоген, тригалогенметил, гидрокси, алкокси, арилокси, меркапто, алкилтио, арилтио, циано, нитро, карбонил, тиокарбонил, сульфонамидо, С-карбокси, О-карбокси, сульфинил, сульфонил, О-карбамил, N-карбамил, О-тиокарбамил, N-тиокарбамил, С-амидо, N-амидо, амино и группу $-NR^xR^y$, где R^x и R^y являются такими, как определено выше. Фармацевтически приемлемый гетероарил является таким, который достаточно стабилен для присоединения к соединению по изобретению, приготовления в виде фармацевтической композиции и последующего введения пациенту, нуждающемуся в этом. Примеры типичных моноциклических гетероарильных групп включают, без ограничения

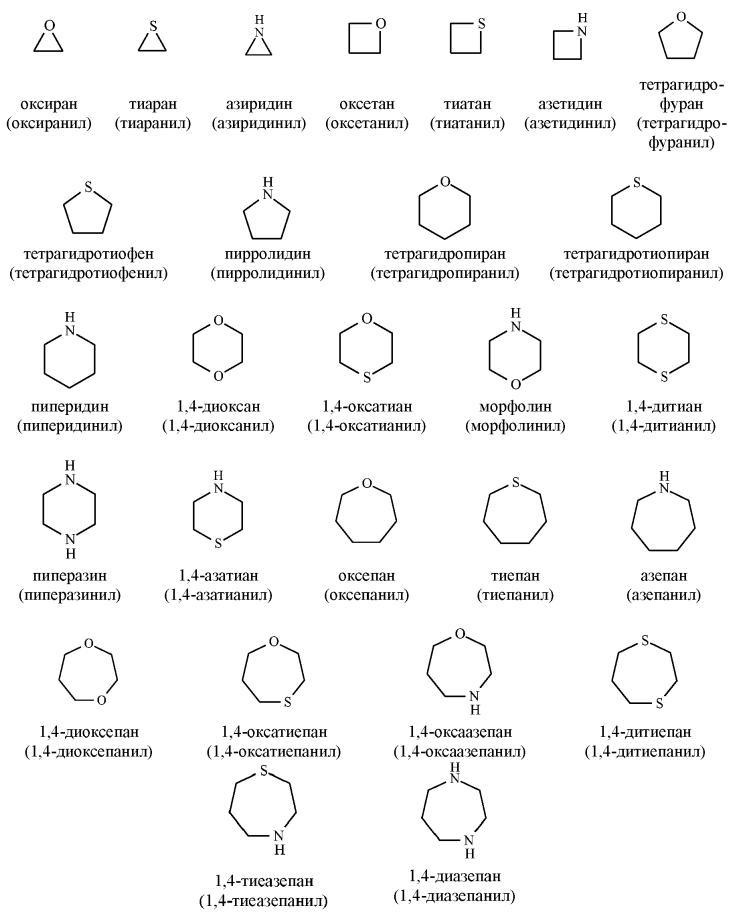


Примеры подходящих гетероарильных групп из конденсированных колец включают, но не ограничиваются ими

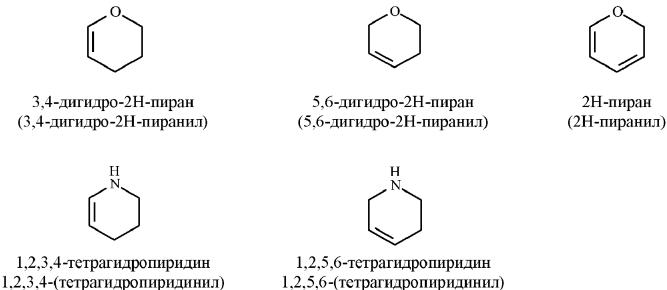




"Гетероциклик" относится кmonoциклической или конденсированной кольцевой системе, имеющей 3-12 кольцевых атомов, содержащей один, два, три или четыре кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S(O)_n (где n равно 0, 1 или 2), и 1-9 атомов углерода. Кольца также могут иметь одну или более двойных связей. Однако, кольца не имеют полностью конъюгированную пи-электронную систему. Предпочтительные гетероциклы включают (C₂-C₆)гетероциклы в соответствии с данным выше определением. Примеры подходящих насыщенных гетероалициклических групп включают, без ограничения



Примеры подходящих частично ненасыщенных гетероалициклических групп включают, без ограничения



Гетероциклическая группа возможно замещена одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, низшего алкила, низший алкилзамещенного карбокси, сложного эфира, гидрокси или моно- или диалкиламино. Кроме того, гетероцикл может содержать мостик, включая мостик между несоседними углеродами на гетероцикле, содержащий 1-2 углерода и 0-1 гетероатом, выбранный из NR^x, O или S(O)_n (где n равно 0, 1 или 2).

"Гидрокси" или "гидроксил" относится к группе -OH.

"In vitro" относится к методикам, осуществляяемым в искусственной среде, такой как, например, без ограничения, в тест-пробирке или культуральной среде.

"In vivo" относится к методикам, осуществляемым на живом организме, таком как, без ограничения, мышь, крыса или кролик.

"Возможный" или "возможно" означает, что событие или условие, описанные потом, не обязательно могут иметь место, и описание включает случаи, когда событие или условие имеет место, и случаи, когда этого не происходит. Например, "гетероциклическая группа, возможно замещенная алкильной группой" означает, что алкил не обязательно должен присутствовать, и описание включает ситуации, когда гетероциклическая группа замещена алкильной группой, и ситуации, когда гетероциклическая группа не замещена алкильной группой.

"Организм" относится к любому живому существу, состоящему из по меньшей мере одной клетки. Живой организм может быть простым, как, например, одна эукариотическая клетка, или сложным, как млекопитающее, включая человека.

"Фармацевтически приемлемый эксквилиент" относится к инертному веществу, добавляемому к фармацевтической композиции для дополнительного облегчения введения соединения. Примеры эксци-

пинтов включают, без ограничения, карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и типы крахмалов, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли.

Как используют здесь, термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства исходного соединения. Такие соли включают:

(1) соли присоединения кислоты, которые могут быть получены путем взаимодействия свободного основания исходного соединения с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромисто-водородная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота и им подобные, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, (D)- или (L)-яблочная кислота, малеиновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, паратолуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота и им подобные; или

(2) соли, образованные с протоном кислоты, присутствующем в исходном соединении, который заменяют на ион металла, например, ион щелочного металла, ион щелочно-земельного металла или ион алюминия; или координирует с органическим основанием, таким как этианоламин, диэтаноламин, триэтаноламин, трометамин, N-метилглюкамин и им подобные.

"Фармацевтическая композиция" относится к смеси одного или более чем одного описанного здесь соединения или его физиологически/фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов или проглекарств с другими химическими компонентами, такими как физиологически/фармацевтически приемлемые носители и эксципиенты. Предназначение фармацевтической композиции заключается в облегчении введения соединения в организм.

Как используют здесь, "физиологически/фармацевтически приемлемый носитель" относится к носителю или разбавителю, который не вызывает значительного раздражения в организме и не влияет на биологическую активность и свойства вводимого соединения.

Термин "терапевтически эффективное количество" относится к такому количеству вводимого соединения, которое будет ослаблять в некоторой степени один или более симптомов расстройства, которое лечат. При ссылке на лечение рака, терапевтически эффективное количество относится к такому количеству, которое обладает по меньшей мере одним из следующих эффектов:

(1) уменьшение размера опухоли,

(2) ингибирование (то есть, замедление в некоторой степени, предпочтительно прекращение) метастазирования опухоли,

(3) ингибирование в некоторой степени (то есть, замедление в некоторой степени, предпочтительно прекращение) роста опухоли, и

(4) ослабление в некоторой степени (или, предпочтительно, устранение) одного или более симптомов, ассоциированных с раком.

Термины "лечить", "проведение лечения" и "лечение" относятся к способу облегчения или подавления опосредованных метилтрансферазой клеточных расстройств и/или связанных с ними симптомов. В частности, что касается рака, эти термины просто означают, что продолжительность жизни индивидуума, пораженного раком, будет увеличена, или что один или более симптомов заболевания будут облегчены.

Подробное описание

Общие схемы синтеза соединений по изобретению можно найти в разделе Примеров данного описания.

Если не указано иное, все ссылки, данные здесь на соединения по изобретению, включают ссылки на их соли, сольваты, гидраты и комплексы, а также на сольваты, гидраты и комплексы их солей, включая полиморфы, стереоизомеры и их изотопно-меченные варианты.

Фармацевтически приемлемые соли включают соли присоединения кислоты и соли с основаниями (включая дисоли).

Подходящие соли присоединения кислоты получают из кислот, которые образуют нетоксичные соли. Примеры включают соли ацетат, аспартат, бензоат, бензилат, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, борат, камсилат, цитрат, эдисилат, эзилат, формиат, фумарат, глюцентрат, глюконат, глюкуронат, гексафторфосфат, гибензат, гидрохлорид/хлорид, гидробромид/бромид, гидройодид/йодид, изэтионат, лактат, малат, малеат, малонат, мезилат, метилсульфат, нафтилат, 2-напсилат, никотинат, нитрат, оротат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, сахарат, стеарат, сукцинат, тартрат, тозилат и трифторацетат.

Подходящие соли оснований получают из оснований, которые образуют нетоксичные соли. Примеры включают соли алюминия, аргинина, бензатина, кальция, холина, диэтиламина, диоламина, глицина, лизина, магния, меглумина, оламина, калия, натрия, трометамина и цинка. Для обзора по подходящим солям см. "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl и Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002), описание которой включено в данное описание ссылкой во всей своей полноте.

Фармацевтически приемлемая соль соединения по изобретению может быть легко получена путем смешивания вместе растворов соединения и желаемых кислоты или основания, как подходит. Соль можно осадить из раствора и собрать фильтрованием, или она может быть выделена путем выпаривания рас-

творителя. Степень ионизации в соли может варьировать от полностью ионизированной до почти неионизированной.

Соединения по изобретению могут существовать как в несольватированной, так и в сольватированной формах. Термин 'сольват' используют здесь для описания молекулярного комплекса, содержащего соединение по изобретению и одну или более чем одну молекулу фармацевтически приемлемого растворителя, например этанола. Термин 'гидрат' используют в тех случаях, когда растворителем является вода. Фармацевтически приемлемые сольваты по этому изобретению включают гидраты и сольваты, в которых растворитель кристаллизации может быть изотопно-замещенным, например D₂O, d₆-ацетон, d₆-DMSO.

Также в объем изобретения включены такие комплексы, как клатраты, комплексы включения лекарство-хозяин, где в отличие от вышеупомянутых сольватов, лекарство и хозяин присутствуют в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Также включены комплексы лекарства, содержащие два или более чем два органических и/или неорганических компонента, которые могут быть в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Полученные комплексы могут быть ионизированными, частично ионизированными или неионизированными. Обзор таких солей см. в Halebian, J. Pharm. Sci., 1975, 64 (8): 1269-1288, описание которого включено в настоящее описание путем ссылки во всей своей полноте.

Также в объем изобретения включены полиморфы, пролекарства и изомеры (включая оптические, геометрические и таутомерные изомеры) соединений по изобретению.

Производные соединений по изобретению, которые сами могут иметь небольшую фармакологическую активность или не иметь ее, могут при введении пациенту превращаться в соединения по изобретению, например, путем гидролитического расщепления. Такие производные называют 'пролекарствами'. Дополнительную информацию, касающуюся применения пролекарств, можно найти в 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) и 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association), описания которых включены в настоящее описание путем ссылок во всей своей полноте.

Пролекарства по изобретению могут, например, быть получены путем замены подходящих функциональных групп, присутствующих в соединениях по изобретению, некоторыми группировками, которые известны специалистам в области техники как 'про-группировки', как описано, например, в "Design of Prodrugs", H Bundgaard (Elsevier, 1985), описание которого включено в настоящее описание путем ссылки во всей своей полноте.

Некоторые примеры пролекарств по изобретению включают:

(1) если соединение содержит функциональную группу карбоновой кислоты (-COOH), то его сложный эфир, например, с заменой водорода (C₁-C₈)алкилом;

(2) если соединение содержит спиртовую функциональную группу (-OH), то его эфир, например, с заменой водорода (C₁-C₆)алканоилоксиметилом и

(3) если соединение содержит первичную или вторичную функциональную аминогруппу (-NH₂ или -NHR, где R не является H), то его амид, например, с заменой одного или обоих атомов водорода (C₁-C₁₀)алканоилом.

Дополнительные примеры групп-заменителей согласно предшествующим примерам и примеры других типов пролекарств можно найти в вышеупомянутых ссылках.

Наконец, некоторые соединения по изобретению сами могут вести себя как пролекарства других соединений по изобретению.

Соединения по изобретению, содержащие один или более асимметрических атомов углерода, могут существовать в виде двух или более стереоизомеров. Когда соединения по изобретению имеют по меньшей мере один хиальный центр, они могут существовать соответственно в виде энантиомеров. Когда соединения имеют два или более хиальных центров, они могут дополнительно существовать в виде диастереомеров. Подобным образом, если соединение по изобретению содержит циклопропильную группу или другую циклическую группу, где существует хиальность, и алкенильную или алкениленовую группу, то возможны геометрические цис/транс- (или Z/E) изомеры. Если соединение содержит, например, группу кето или оксима либо ароматическую группировку, может иметь место таутомерная изомерия ("таутомерия"). Индивидуальное соединение может иметь более одного типа изомерии.

В объем соединений по изобретению включены все стереоизомеры, геометрические изомеры и таутомерные формы соединений по изобретению, в том числе соединения, демонстрирующие более одного типа изомерии, и смеси одного или более из них. Также включены соли присоединения кислоты или соли с основаниями, где противоион является оптически активным, например, как в солях D-лактата или L-лизина, или рацемическим, например, как в солях DL-тартрата или DL-аргинина.

Цис/транс-Изомеры могут быть разделены традиционными методами, хорошо известными специалистам в данной области техники, например, хроматографией и фракционной кристаллизацией.

Традиционные методы получения/выделения индивидуальных энантиомеров включают хиальный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) с использованием, например, хиальной жидкостной хроматографии высокого давле-

ния (ЖХВД) или сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ).

Альтернативно, рацемат (или рацемический предшественник) может быть приведен во взаимодействие с подходящим оптически активным соединением, например, спиртом, или, в том случае когда соединение содержит кислотную или основную группировку, с кислотой или основанием, такими как винная кислота или 1-фенилэтиламин. Полученную диастереомерную смесь можно разделить хроматографией и/или фракционной кристаллизацией, и один или оба из диастереоизомеров можно превратить в соответствующий(ие) чистый(ые) энантиomer(ы) способами, хорошо известными специалисту в данной области техники.

Смеси стереоизомеров могут быть разделены традиционными методами, известными специалистам в данной области техники; см., например, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E L Eliel (Wiley, New York, 1994), описание которой включено в данное описание посредством ссылки во всей ее полноте.

Изобретение также включает меченные изотопом соединения по изобретению, в которых один или более атомов заменены атомом, имеющим один и тот же атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, подходящих для включения в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, такие как ²H и ³H, углерода, такие как ¹¹C, ¹³C и ¹⁴C, хлора, такие как ³⁶Cl, фтора, такие как ¹⁸F, йода, такие как ¹²³I и ¹²⁵I, азота, такие как ¹³N и ¹⁵N, кислорода, такие как ¹⁵O, ¹⁷O и ¹⁸O, фосфора, такие как ³²P, и серы, такие как ³⁵S. Некоторые меченные изотопом соединения по изобретению, например те, в которые включен радиоактивный изотоп, полезны в исследованиях распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Радиоактивные изотопы трития, т.е. ³H, и углерода-14, т.е. ¹⁴C, особенно полезны для этой цели ввиду простоты их включения и доступных средств обнаружения. Замена на более тяжелые изотопы, такие как дейтерий, т.е. ²H, может давать некоторые терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличенный *in vivo* период полуыведения или снижение дозировки, и поэтому может быть предпочтительной в некоторых обстоятельствах. Замена позитрон-излучающими изотопами, такими как ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O и ¹³N, может быть полезной в исследованиях позитронно-эмиссионной топографии (PET) для изучения занятости рецептора субстратом.

В общем, меченные изотопом соединения по изобретению могут быть получены традиционными методами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными описанным здесь, используя соответствующие меченные изотопом реагенты вместо ранее используемого немеченого реагента.

Фармацевтически приемлемые сольваты по изобретению включают те, в которых растворитель кристаллизации может быть замещенным изотопом, например D₂O, d₆-ацетон, d₆-DMSO.

Соединения по изобретению, предназначенные для фармацевтического применения, могут быть введены в виде кристаллических или аморфных продуктов или их смесей. Они могут быть получены, например, в виде твердых пробок, порошков или пленок такими способами, как осаждение, кристаллизация, лиофильная сушка, сушка распылением или сушка выпариванием. Микроволновая или радиочастотная сушка могут быть использованы для этой цели.

Соединения могут быть введены сами по себе или в комбинации с одним или более чем одним другим соединением по изобретению. В общем, они будут введены в виде препаратов с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами. Термин "эксципиент" используют здесь для описания любого ингредиента, отличного от соединения(ий) по изобретению. Выбор эксципиента в большой степени зависит от таких факторов, как конкретный путь введения, влияние эксципиента на растворимость и стабильность и природа лекарственной формы.

Фармацевтические композиции, подходящие для доставки соединений по изобретению, и способы их изготовления будут очевидны специалистам в данной области техники. Такие композиции и способы их изготовления можно найти, например, в 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995), описание которого включено в настоящее описание путем ссылки во всей своей полноте.

Пероральное введение:

Соединения по изобретению могут быть введены перорально. Пероральное введение может включать проглатывание, так что соединение попадает в желудочно-кишечный тракт, или может быть использовано трансбукиальное или сублингвальное введение, посредством которых соединение попадает в кровоток непосредственно из полости рта.

Препараты, подходящие для перорального введения, включают твердые препараты, такие как таблетки, содержащие макрочастицы капсулы, жидкости или порошки, лепешки (включая заполненные жидкостью), жевательные резинки, мульти- иnano-частицы, гели, твердый раствор, липосому, пленки (включая мукоадгезивные), овули, спреи и жидкие композиции.

Жидкие композиции включают суспензии, растворы, сиропы и эликсиры. Такие композиции могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких или твердых капсулах и обычно содержат носитель, например воду, этанол, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, метилцеллюлозу или подходящее масло, и один или более эмульгаторов и/или суспендирующих веществ. Жидкие композиции также могут быть приготовлены путем восстановления влагосодержания твердого вещества, например, из саше.

Соединения по изобретению также можно применять в быстрорастворимых, быстрораспадающихся лекарственных формах, таких как описанные в Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, Liang and Chen (2001), описание которого включено в настоящее описание путем ссылки во всей своей полноте.

Для таблетированных лекарственных форм лекарство в зависимости от дозы может составлять от 1 до 80 мас.% лекарственной формы, более типично от 5 до 60 мас.% лекарственной формы. Кроме лекарства таблетки обычно содержат разрыхлитель. Примеры разрыхлителей включают крахмалгликолят натрия, карбоксиметилцеллюзу натрия, карбоксиметилцеллюзу кальция, кроскармеллозу натрия, кросповидон, поливинилпирролидон, метилцеллюзу, микрокристаллическую целлюзу, низший алкил-замещенную гидроксипропилцеллюзу, крахмал, прежелатинизированный крахмал и альгинат натрия. Обычно разрыхлитель будет содержать от 1 до 25 мас.%, предпочтительно от 5 до 20 мас.% лекарственной формы.

Связующие вещества обычно используют для придания таблетированному препарату когезионных свойств. Подходящие связующие вещества включают микрокристаллическую целлюзу, желатин, сахара, полиэтиленгликоль, природные и синтетические смолы, поливинилпирролидон, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилцеллюзу и гидроксипропилметилцеллюзу. Таблетки также могут содержать разбавители, такие как лактоза (моногидрат, высущенный распылением моногидрат, безводная и тому подобные), маннит, ксилит, декстрозу, сахарозу, сорбит, микрокристаллическую целлюзу, крахмал и дигидрат двухосновного фосфата кальция.

Таблетки также возможно могут содержать поверхностно-активные вещества, такие как лаурилсульфат натрия и полисорбат 80, и скользящие вещества, такие как диоксид кремния и тальк. Когда они присутствуют, поверхностно-активные вещества обычно находятся в количествах от 0,2 до 5 мас.% таблетки, а скользящие вещества обычно от 0,2 до 1 мас.% таблетки.

Таблетки также обычно содержат смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, стеарилфумарат натрия и смеси стеарата магния с лаурилсульфатом натрия. Смазывающие вещества обычно присутствуют в количествах от 0,25 до 10%, предпочтительно от 0,5 до 3 мас.% таблетки.

Другие общепринятые ингредиенты включают антиоксиданты, красители, корригенты, консерванты и вещества, маскирующие вкус.

Типичные таблетки содержат вплоть до примерно 80 мас.% лекарства, от примерно 10 до примерно 90 мас.% связующего вещества, от примерно 0 до примерно 85 мас.% разбавителя, от примерно 2 до примерно 10 мас.% разрыхлителя и от примерно 0,25 до примерно 10 мас.% смазывающего вещества.

Таблеточные смеси могут быть подвергнуты непосредственному прессованию или прессованию с помощью врачающегося цилиндра с формированием таблеток. Альтернативно, таблеточные смеси или части смесей могут быть подвергнуты влажному, сухому гранулированию или гранулированию из расплава, застыванию расплава или экструзии перед таблетированием. Конечный препарат может содержать один или более слоев и может быть покрытым или непокрытым, или инкапсулированным.

Изготовление таблеток подробно рассмотрено в "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X), описание которого включено в настоящее описание путем ссылки во всей своей полноте.

Твердые препараты для перорального введения могут быть изготовлены для немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препараты модифицированного высвобождения включают отсроченное, замедленное, прерывистое, контролируемое, направленное и программируемое высвобождение.

Подходящие препараты модифицированного высвобождения описаны в патенте США 6106864. Подробности других подходящих технологий высвобождения, таких как высокоенергетические дисперсии и осмотические и покрытые частицы, можно найти в Verma et al., Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). Использование жевательной резинки для достижения контролируемого высвобождения описано в WO 00/35298. Описания этих ссылок включены в настоящее описание путем ссылок во всей их полноте.

Парентеральное введение

Соединения по изобретению также можно вводить непосредственно в кровоток, в мышцу или во внутренний орган. Подходящие способы парентерального введения включают внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное, интратекальное, внутрижелудочковое, интрауретральное, интрастернальное, интракраниальное, внутримышечное и подкожное. Подходящие устройства для парентерального введения включают игольчатые (в том числе микроигольчатые) инжекторы, безигольчатые инжекторы и оборудование для инфузии.

Парентеральные композиции обычно представляют собой водные растворы, которые могут содержать эксципиенты, такие как соли, углеводы и буферные вещества (предпочтительно с pH от 3 до 9), но в некоторых случаях они могут быть более подходящим образом изготовлены в виде стерильного неводного раствора или в виде сухой формы, которую следует использовать совместно с подходящим наполнителем, таким как стерильная апирогенная вода.

Приготовление парентеральных композиций в стерильных условиях, например, путем лиофилиза-

ции, может быть легко осуществлено с использованием стандартных фармацевтических методик, хорошо известных специалистам в данной области техники.

Растворимость соединений по изобретению, используемых при приготовлении парентеральных растворов, можно увеличить с помощью подходящих методик приготовления, таких как включение веществ, улучшающих растворимость. Препараты для парентерального введения могут быть изготовлены для немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препараты модифицированного высвобождения включают отсроченное, замедленное, прерывистое, контролируемое, направленное и программируемое высвобождение. Таким образом, соединения по изобретению могут быть изготовлены в виде твердого вещества, полутвердого вещества или тиксотропной жидкости для введения в качестве имплантируемого депо, обеспечивающего модифицированное высвобождение активного соединения. Примеры таких препаратов включают покрытые лекарством стенты и микросферы из PGLA (сополимера гликоловой и молочной кислот).

Местное введение

Соединения по изобретению также можно вводить местно на кожу или слизистую оболочку, то есть дермально или трансдермально. Типичные препараты для этой цели включают гели, гидрогели, лосьоны, растворы, кремы, мази, присыпки, перевязочные материалы, пены, пленки, кожные пластыри, пластины, имплантаты, губки, волокна, повязки и микроэмulsionи. Также могут быть использованы липосомы. Типичные носители включают спирт, воду, минеральное масло, вазелиновое масло, медицинский вазелин, глицерин, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль. Могут быть включены усилители проникновения; см., например, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, Finnin and Morgan (October 1999). Другие средства для местного введения включают доставку электропорацией, ионофорезом, фенофорезом, сонофорезом и микроигольчатой или безигольчатой (например, Powderject™, Bioject™ и так далее) инъекцией. Описания этих ссылок включены в настоящее описание путем ссылок во всей их полноте.

Препараты для местного введения могут быть изготовлены для немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препараты модифицированного высвобождения включают отсроченное, замедленное, прерывистое, контролируемое, направленное и программируемое высвобождение.

Ингаляционное/интраназальное введение

Соединения по изобретению также можно вводить интраназально или ингаляцией, обычно в форме сухого порошка (либо в отдельности в виде, например, сухой смеси с лактозой, либо в виде частицы из смешанных компонентов, например в смеси с фосфолипидами, такими как фосфатидилхолин) из ингалятора сухого порошка или в виде аэрозольного спрея из находящегося под давлением контейнера, насоса, разбрзгивателя, пульверизатора (предпочтительно пульверизатора, использующего электрогидродинамику для получения мелкодисперсного тумана) или небулайзера с использованием подходящего пропеллента, такого как 1,1,1,2-тетрафторэтан или 1,1,1,2,3,3-гептафторпропан, или без его использования. Для интраназального применения порошок может содержать биоадгезивные вещества, например хитозан или циклодекстрин.

Находящийся под давлением контейнер, насос, разбрзгиватель, пульверизатор или небулайзер содержит раствор или суспензию соединения(ий) по изобретению, содержащую, например, этанол, водный этанол или подходящее альтернативное вещество для диспергирования, солюбилизации или пролонгирования высвобождения активного вещества, пропеллент(ы) в качестве растворителя и возможное поверхностно-активное вещество, такое как сорбитантриолеат, олеиновая кислота или олигомолочная кислота.

Лекарственный продукт перед применением в препарате сухого порошка или суспензионном препарате подвергают микронизации до размера, подходящего для доставки ингаляцией (обычно менее чем 5 мкм). Этого можно достичь любым подходящим способом измельчения, таким как размол на спиральной струйной мельнице, размол на струйной мельнице с кипящим слоем, сверхкритической флюидной обработкой с образованием наночастиц, гомогенизацией при высоком давлении или сушкой распылением.

Капсулы (сделанные, например, из желатина или HPMC), блистеры и картриджи для применения в ингаляторе или инсуффляторе могут быть изготовлены таким образом, чтобы содержать порошковую смесь соединения по изобретению, подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал, и модifikатора характеристик, такого как 1-лейцин, маннит или стеарат магния. Лактоза может быть безводной или в форме моногидрата, предпочтительно в форме последнего. Другие подходящие эксципиенты включают декстран, глюкозу, мальтозу, сорбит, ксилит, фруктозу, сахарозу и трегалозу.

Подходящие композиции в форме раствора для применения в пульверизаторе, использующем электрогидродинамику для получения мелкодисперсного тумана, могут содержать от 1 мкг до 20 мг соединения по изобретению на акт приведения в действие, а приводимый в действие объем может варьироваться от 1 до 100 мкл. Типичная композиция содержит соединение по изобретению, пропиленгликоль, стерильную воду, этанол и хлорид натрия. Альтернативные растворители, которые могут быть использованы вместо пропиленгликоля, включают глицерин и полиэтиленгликоль.

Подходящие корригенты, такие как ментол и левоментол, или подсласители, такие как сахарин или сахарин натрия, могут быть добавлены к таким композициям по изобретению, предназначенным для ингаляционного/интраназального введения.

Препараты для ингаляционного/интраназального введения могут быть изготовлены для немедленного и/или модифицированного высвобождения с использованием, например, поли(DL-молочная-согликоловая кислота) (PGLA). Препараты модифицированного высвобождения включают отсроченное, замедленное, прерывистое, контролируемое, направленное и программируемое высвобождение.

В случае ингаляторов сухого порошка и аэрозолей стандартную дозу определяют с помощью клапана, который доставляет отмеренное количество. Устройства в соответствии с изобретением типично оборудованы для введения отмеренной дозы или "вспышка", содержащего желаемое количество соединения по изобретению. Общую суточную дозу можно вводить в однократной дозе или чаще всего в виде разделенных доз на протяжении суток.

Ректальное/вагинальное введение

Соединения по изобретению можно вводить ректально или вагинально, например, в форме суппозитория, пессария или клизмы. Масло какао является традиционной основой для суппозиториев, но можно использовать различные альтернативы как пригодные. Препараты для ректального/вагинального введения могут быть изготовлены для немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препараты модифицированного высвобождения включают отсроченное, замедленное, прерывистое, контролируемое, направленное и программируемое высвобождение

Глазное введение

Соединения по изобретению также можно вводить непосредственно в глаз или в ухо, типично в форме капель микронизированной суппензии или раствора в изотоническом стерильном солевом растворе с установленным pH. Другие препараты, подходящие для глазного и ушного введения, включают мази, биоразлагаемые (например, гемостатические губки, коллаген) и бионеразлагаемые (например, силиконовые) имплантаты, пластины, линзы и системы из множества частиц или везикул, таких как нiosомы или липосомы. Полимер, такой как поперечно-сшитая полиакриловая кислота, поливиниловый спирт, гиалуроновая кислота, целлюлозный полимер, например гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза или метилцеллюлоза, или гетерополисахаридный полимер, например гелановую камедь, можно включать вместе с консервантом, таким как хлорид бензалкония. Такие препараты можно также доставлять ионофорезом.

Препараты для глазного/ушного введения могут быть изготовлены для немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препараты модифицированного высвобождения включают отсроченное, замедленное, прерывистое, контролируемое, направленное и программируемое высвобождение.

Другие технологии

Соединения по изобретению можно объединять с растворимыми макромолекулярными единицами, такими как циклодекстрин и его подходящие производные или полимеры, содержащие полиэтиленгликоль, для улучшения их растворимости, скорости растворения, маскирования вкуса, биодоступности и/или стабильности для применения при любом из вышеупомянутых путей введения.

Например, обнаружено, что комплексы лекарство-циклодекстрин, в целом полезны для большинства лекарственных форм и путей введения. Могут быть использованы как комплексы включения, так и комплексы без включения. В качестве альтернативы непосредственному комплексообразованию с лекарством циклодекстрин можно использовать в качестве вспомогательной добавки, то есть в качестве носителя, разбавителя или солюбилизатора. Чаще всего для этих целей используют альфа-, бета- и гамма-циклодекстрины, примеры которых можно найти в РСТ публикациях WO 91/11172, WO 94/02518 и WO 98/55148, описания которых включены в настоящее описание путем ссылок во всей их полноте.

Дозировка: Количество вводимого активного соединения будет зависеть от субъекта, которого лечат, тяжести расстройства или состояния, скорости введения, возможности воспользоваться соединением и усмотрения лечащего врача. Однако эффективная дозировка обычно находится в диапазоне от примерно 0,001 до примерно 100 мг на кг массы тела в сутки, предпочтительно от примерно 0,01 до примерно 35 мг/кг/сутки, в однократной или разделенных дозах. Для человека с массой 70 кг это количество составляет от примерно 0,07 до примерно 7000 мг/сутки, предпочтительно от примерно 0,7 до примерно 2500 мг/сутки. В некоторых случаях уровни доз ниже нижнего предела вышеупомянутого диапазона могут быть более адекватными, тогда как в других случаях могут быть использованы даже большие дозы без вызывания какого-либо опасного побочного эффекта, где такие большие дозы обычно разделены на несколько меньших доз для введения в течение суток.

Наборы: Поскольку может быть желательным введение комбинации активных соединений, например, с целью лечения конкретного заболевания или состояния, то в пределах объема настоящего изобретения находится то, что две или более чем две фармацевтические композиции, по меньшей мере одна из которых содержит соединение по изобретению, можно удобно объединять в форме набора, подходящего для совместного введения композиций. Таким образом, набор по изобретению содержит две или более чем две отдельные фармацевтические композиции, по меньшей мере одна из которых содержит соединение по изобретению, и средства для отдельного хранения указанных композиций, такие как контейнер, секционная бутыль или секционный пакет из фольги. Примером такого набора является знакомая blisterная упаковка, используемая для упаковки таблеток, капсул и тому подобного.

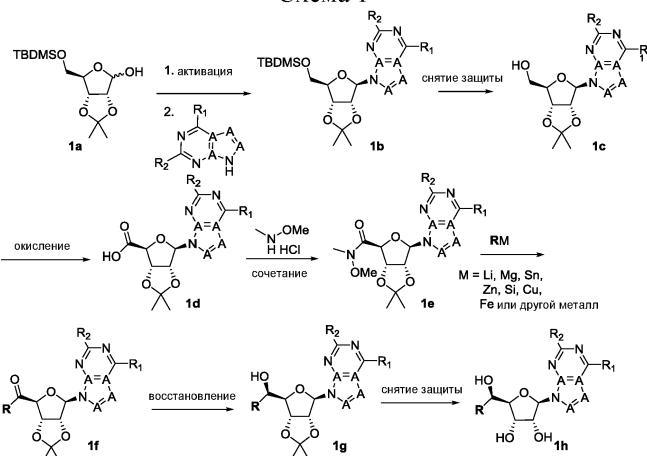
Набор по изобретению является особенно подходящим для введения разных лекарственных форм,

например пероральной и парентеральной, для введения отдельных композиций при разных интервалах дозирования или для титрования отдельных композиций одна относительно другой. Чтобы способствовать соблюдению пациентом режима и схемы лечения, набор обычно содержит инструкции по введению и может быть снабжен так называемой памяткой.

Примеры

Общие схемы синтеза рибозных соединений

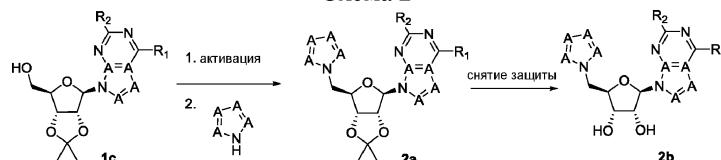
Схема 1



Как показано на схеме 1, подходящим образом защищенная рибоза, такая как 1a, может быть приобретена или синтезирована (J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 7128-7135). Как правило, (3aR,6R,6aR)-6-((трет-бутилдиметилсил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ол (1a) активируют по положению C1 с уходящей группой, такой как фторид, используя N,N-диэтил- α,α -дифтор-(метаметилбензил)амин, трифторид диэтиламиносеры (DAST) или гидрофторид пиридин-хлорид, используя CCl₄ и НМРТ, диметилтрихлорметиламин или метансульфонилхлорид; бромид, используя триметилсилабромид, бромистый водород или тетрабромид углерода; или ацетат, используя уксусный ангидрид и пиридин. Как правило, эти реакции проводят при низких температурах в диапазоне от -78 до -20°C в растворителях, таких как толуол. Замещение C1 активированного сахара нуклеозидом или азотсодержащим гетероциклом осуществляют с использованием основания, такого как гидрид натрия, гидроксид калия или TDA-1, с получением соединений, таких как 1b. Эти реакции как правило проводят при комнатной температуре в том же растворителе, что и активацию. Альтернативно, замещение C1 активированного сахара может быть осуществлено с использованием нуклеозида или азотсодержащего гетероцикла и триметилсилатрифторметансульфоната или кислоты Льюиса, такой как дихлорид диэтилалюминия, с получением соединений, таких как 1b. Эти реакции как правило проводят в растворителях, таких как толуол, ацетонитрил, THF или подобный растворитель, при температурах в диапазоне от -78 до 60°C. Снятие защиты с первичного спирта 1b как правило осуществляют с использованием источника фторида, такого как TBAF, с получением соединений, таких как 1c. Как правило, эти реакции проводят в THF растворителе при температурах в диапазоне от 0°C до комнатной температуры. Окисление первичного спирта 1c до соединений, таких как карбоновая кислота 1d, как правило осуществляют с использованием TEMPO и NaClO₂ или PhI(OAc)₂. Как правило, эти реакции проводят в смесях ацетонитрила и воды при температурах в диапазоне от -20 до 60°C. Соединения, подобные карбоновой кислоте 1d, превращают в соединения, такие как амид Вайнреба 1e, посредством обработки N,O-диметилгидроксиламина HCl и стандартными реагентами амидного сочетания, такими как HOBT и EDCI, T3P или HATU, с использованием основания, такого как DIPEA или TEA. Как правило, эти реакции проводят в растворителях, таких как DMF или THF, и проводят при температурах в диапазоне от 0 до 60°C. Амиды Вайнреба, такие как 1e, превращают в алкил- и арилкетоны, такие как 1f, используя алкил- и арилметаллические реагенты, такие как алкилы и арилы Гриньяра (M=Mg), алкил- и ариллитиевые реагенты, алкил- и арилкуараты, алкил- и арилцинкаты, а также другие металлоганические реагенты. Как правило, эти реакции проводят в эфирных растворителях, таких как THF, MeTHF, диоксан или подобный растворитель, при температурах в диапазоне от -78 до 60°C. Алкил- и арилкетоны, такие как 1f, могут быть превращены во вторичные спирты, такие как 1g, используя восстановители, такие как NaBH₄, LiBH₄, LiAlH₄, DIBAL и другие. Как правило, эти реакции могут быть проведены в разнообразных растворителях, таких как DCM, THF, MeOH, EtOH или другие, при различных температурах. Алкил- и арилкетоны, такие как 1f, могут быть предпочтительно превращены в диастереомерно обогащенные вторичные спирты, такие как 1g, с использованием хиральных условий восстановления, таких как RuCl(пара-цимени)[(R,R)-Ts-DPEN] и формиат натрия (J. Org. Chem., 2014, 79, 3238-3243). Как правило, эти реакции проводят в EtOAc растворителе и проводят при комнатной температуре. Наконец, соединения, такие как 1g, могут быть подвергнуты снятию защиты с высвобождением триольных соединений, таких как 1h, посредством обработки кислотой, такой как TFA или разбавленная HCl. Как правило, эти реакции проводят в присутствии воды при 0°C или кт. Соединения на каждой стадии могут быть

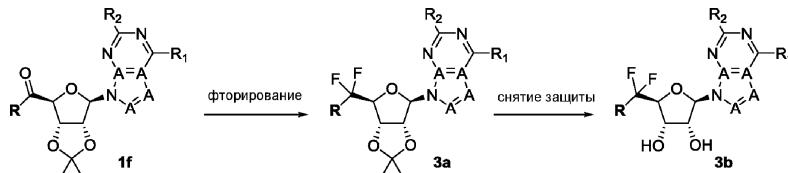
очищены стандартными методиками, такими как колоночная хроматография, кристаллизация, HPLC с обращенной фазой или SFC. При необходимости разделение диастереомеров 1g или 1h может быть осуществлено стандартными методиками, известными в данной области техники, такими как хиральная SFC или HPLC, с получением индивидуальных диастереомеров.

Схема 2



Как показано на схеме 2, соединения, такие как 1c, могут быть активированы по первичной спиртовой группе с использованием реагентов, таких как цианометилентрибутилфосфоран. Азотсодержащий ароматический гетероцикл, такой как пиррол, пиразол, имидазол или подобный гетероцикл, может быть использован в этой реакции с получением соединений, таких как 2a. Как правило, эти реакции проводят в толуоле, THF, ацетонитриле или подобном растворителе при температурах в диапазоне от комнатной температуры до 100°C. Соединения, такие как 2a, могут быть подвергнуты снятию защиты с высвобождением диольных соединений, таких как 2b, посредством обработки кислотой, такой как TFA или разбавленная HCl. Как правило, эти реакции проводят в присутствии воды при 0°C или кт. Соединения на каждой стадии могут быть очищены стандартными методиками, такими как колоночная хроматография, кристаллизация, HPLC с обращенной фазой или хиральная SFC.

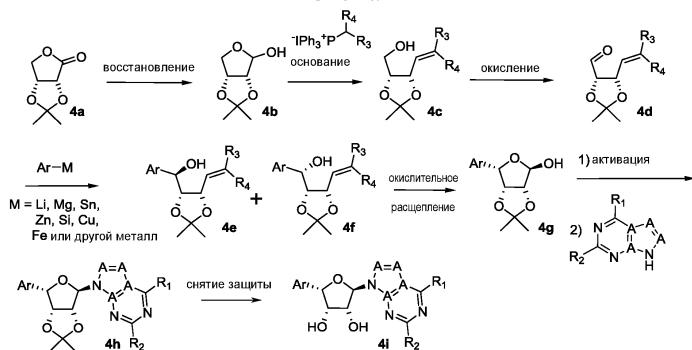
Схема 3



Как показано на схеме 3, алкил- и арилкетоны, такие как соединение 1f, могут быть превращены в соответствующее первичное дифторсоединение, такое как 3a, используя фторирующие реагенты, такие как трифтормирид диэтиламиносеры, DAST, BAST, NFSI или подобный реагент. Эти реакции как правило проводят в галогенированных растворителях, таких как DCM или DCE. Соединения, такие как 3a, могут быть подвергнуты снятию защиты с высвобождением диольных соединений, таких как 3b, посредством обработки кислотой, такой как TFA или разбавленная HCl. Как правило, эти реакции проводят в присутствии воды при 0°C или кт. Соединения на каждой стадии могут быть очищены стандартными методиками, такими как колоночная хроматография, кристаллизация, HPLC с обращенной фазой или хиральная SFC.

Общие схемы синтеза ликсозных соединений

Схема 4

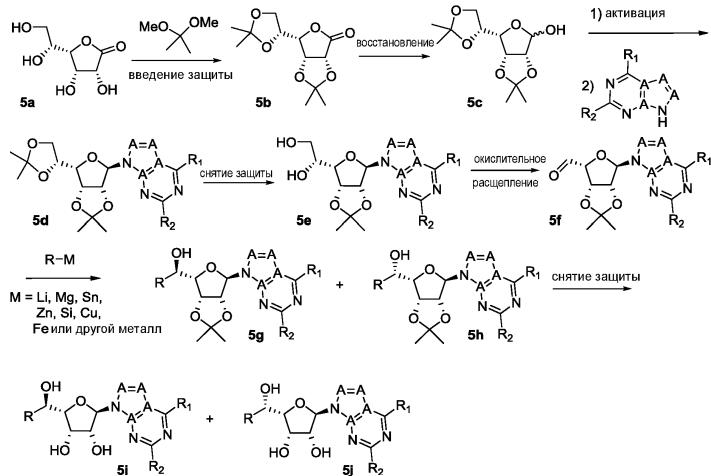


Как показано на схеме 4, соединения лактона, такие как 4a, могут быть превращены в лактольные соединения, такие как 4b, с использованием восстановителей, таких как LiAlH₄, NaBH₄, LiBH₄, DIBAL или подобных реагентов. Как правило, эти реакции могут быть осуществлены в разнообразных растворителях, таких как DCM, THF, MeOH, EtOH или другие, при различных температурах (J. Am. Chem. Soc. 1983, 105, 3661-3672). Лактольные соединения, такие как 4b, могут быть превращены в алкеновые соединения, такие как 4c, путем взаимодействия с солью алкилфосфония, такой как йодид изопропилтрифенилфосфония, и основанием, таким как бутиллитий, гидрид натрия, гексаметилдисилиламид лития или подобное основание. Как правило, эти реакции проводят в растворителе, таком как толуол, THF или подобный растворитель, при температурах в диапазоне от -78°C до комнатной температуры (J. Org. Chem. 1993, 55, 3277-3284). Первичные спиртовые соединения, такие как 4c, окисляют до альдегидов, таких как соединение 4d, с использованием реагентов гипервалентного юрида, таких как перидинан Десс-Мартина, активации DMSO оксалилхлоридом или тионилхлоридом, или посредством других окислите-

лей.

Эти реакции как правило проводят в разнообразных растворителях, таких как DCM, THF, ацетонитрил или DCE, при температурах в диапазоне от 0 до 80°C. Альдегиды, такие как 4d, превращают в арилспирты, такие как 4e и 4f, с использованием арилметаллических реагентов, таких как арил Гриньара ($M=Mg$), ариллитиевые реагенты, арилкупраты, арилцинкаты, а также другие металлогорганические реагенты. Как правило, эти реакции проводят в эфирных растворителях, таких как THF, MeTHF, диоксан или подобный растворитель, при температурах в диапазоне от -78 до 60°C. Арилспирты, такие как 4f, могут быть превращены в лактолы, такие как 4g, посредством обработки озоном и восстановителем, таким как диметилсульфид или трифенилfosфин. Как правило, эти реакции проводят в растворителях, таких как DCM, THF, MeOH или подобный растворитель, при температурах в диапазоне от -78 до 0°C. Как правило, лактолы, такие как соединение 4g, активируют по положению C1 с уходящей группой, такой как фторид, используя N,N-диэтил- α,α -дифтор-(мета-метилбензил)амин, трифторид диэтиламиносера (DAST) или гидрофторид пиридина; хлорид, используя CCl_4 и HMPT, диметилтрихлорметиламин или метансульфонилхлорид; бромид, используя триметилсилилбромид, бромистый водород или тетрабромид углерода; или ацетат, используя уксусный ангидрид и пиридин. Как правило, эти реакции проводят при низких температурах в диапазоне от -78 до -20°C в растворителях, таких как толуол. Замещение C1 активированного лактоля нуклеозидом или азотсодержащим гетероциклом осуществляют с использованием основания, такого как гидрид натрия, гидроксид калия или TDA-1, с получением соединений, таких как 4h. Эти реакции как правило проводят при комнатной температуре в том же растворителе, что и активацию. Альтернативно, замещение C1 активированного лактоля может быть осуществлено с использованием нуклеозида или азотсодержащего гетероцикла и триметилсилилтрифторметансульфоната или кислоты Льюиса, такой как дихлорид диэтилалюминия, с получением соединений, таких как 4h. Эти реакции как правило проводят в растворителях, таких как толуол, ацетонитрил, THF или подобный растворитель, при температурах в диапазоне от -78 до 60°C. Соединения, такие как 4h, могут быть подвергнуты снятию защиты с высвобождением диольных соединений, таких как 4i, посредством обработки кислотой, такой как TFA или разбавленная HCl. Как правило, эти реакции проводят в присутствии воды при 0°C или кт. Соединения на каждой стадии могут быть очищены стандартными методиками, такими как колоночная хроматография, кристаллизация, HPLC с обращенной фазой или SFC. При необходимости разделение диастереомеров 4e и 4f может быть осуществлено стандартными методиками, известными в данной области техники, такими как хиральная SFC или HPLC, с получением индивидуальных диастереомеров.

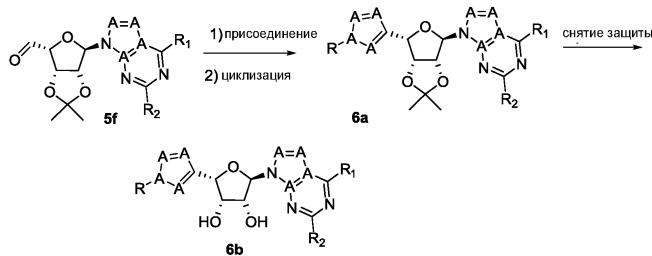
Схема 5



Как показано на схеме 5, лактолы, такие как соединение 5c, могут быть приобретены или синтезированы путем защиты D-гуулуронолактона (5a) или (3R,4S,5S)-5-((R)-1,2-дигидроксиэтил)-3,4-дигидроксидигидрофuran-2(3H)-она и его защиты с образованием соединений, таких как 5b, путем обработки ацетоном или 2,2-диметоксипропаном и кислотой, такой как пара-толуолсульфоновая кислота или разбавленная HCl. Как правило, эти реакции проводят в растворителях, таких как толуол или ацетон, при комнатной температуре (Synthesis 2008, 22, 3682-3686). Защищенные лактоновые соединения, такие как 5b, могут быть превращены в лактольные соединения, такие как 5c, с использованием восстановителей, таких как LiAlH₄, NaBH₄, LiBH₄, DIBAL или подобный реагент. Как правило, эти реакции могут быть проведены в разнообразных растворителях, таких как DCM, THF, MeOH, EtOH или другие, при различных температурах (J. Org. Chem. 1984, 49, 3994-4003). Активация лактолов, таких как 5c, может быть достигнута по C1 положительному с уходящей группой, такой как: фторид, используя N,N-диэтил- α,α -дифтор-(мета-метилбензил)амин, трифторид диэтиламиносера (DAST) или гидрофторид пиридина; хлорид, используя CCl_4 и HMPT, диметилтрихлорметиламин или метансульфонилхлорид; бромид, используя триметилсилилбромид, бромистый водород или тетрабромид углерода; или ацетат, используя уксусный ангидрид и пиридин. Как правило, эти реакции проводят при низких температурах в диапазоне от

-78°C до -20°C в растворителях, таких как толуол. Замещение C1 активированного сахара нуклеозидом или азотсодержащим гетероциклом проводят с использованием основания, такого как гидрид натрия, гидроксид калия или TDA-1, с получением соединения, такого как 5d. Эти реакции как правило проводят при комнатной температуре в том же растворителе, что и активацию. Альтернативно, замещение C1 активированного сахара может быть проведено с нуклеозидом или азотсодержащим гетероциклом и trimetilsilyl trifluoromethanesulfonate или кислотой Льюиса, такой как дихлорид диэтилалюминия, с получением соединений, таких как 5d. Эти реакции как правило проводят в растворителях, таких как толуол, ацетонитрил, THF или подобный растворитель, при температурах в диапазоне от -78°C до 60°C. Соединения, такие как 5d, могут быть подвергнуты селективному снятию защиты с получением диолов, таких как 5e, обработкой слабой уксусной кислотой. Как правило, эти реакции проводят в водной уксусной кислоте при комнатной температуре. Диол-соединения, такие как 5e, могут быть превращены в альдегидные соединения, такие как 5f, обработкой мягкими окислителями, такими как перидат натрия или подобные реагенты. Как правило, эти реакции проводят в растворителях, таких как THF, ацетонитрил или вода, при комнатной температуре. Альдегидные соединения, такие как 5f, превращают в алкил- и арилспирты, такие как 5g и 5h, с использованием алкил- и арилметаллических реагентов, таких как алкилы и арилы Гриньяра ($M=Mg$), ариллитиевые реагенты, алкил- и арилкүпраты, алкил- и арилцинкаты, а также другие металлогорганические реагенты. Как правило, эти реакции проводят в эфирных растворителях, таких как THF, MeTHF, диоксан или подобный растворитель, при температурах в диапазоне от -78°C до 60°C. Соединения, такие как 5g и 5h, могут быть подвергнуты снятию защиты с высвобождением триольных соединений, таких как 5i и 5j, посредством обработки кислотой, такой как TFA или разбавленная HCl. Как правило, эти реакции проводят в присутствии воды при 0°C или кт. Соединения на каждой стадии могут быть очищены стандартными методами, такими как колоночная хроматография, кристаллизация, HPLC с обращенной фазой или SFC. При необходимости разделение диастереомеров 5g и 5h или 5i и 5j может быть осуществлено стандартными методами, известными в данной области техники, такими как хиральная SFC или HPLC с получением индивидуальных диастереомеров.

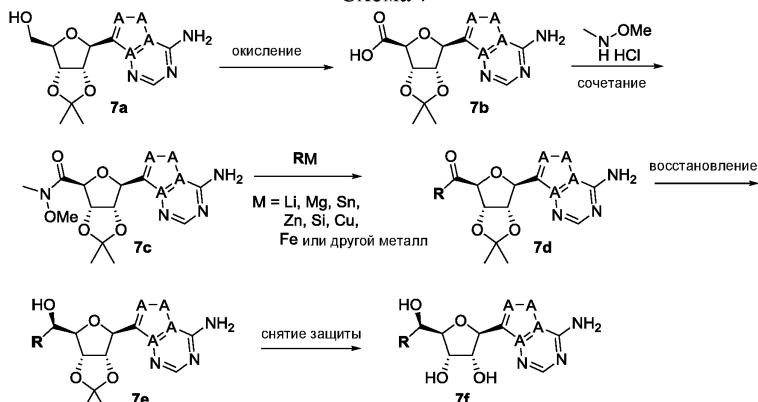
Схема 6



Как показано на схеме 6, альдегидные соединения, такие как 5f, могут быть обработаны реагентами, такими как TOSMIC, и затем циклизация может быть инициирована реагентами, такими как карбонат калия или аммиак, с образованием 5-членных кольцевых гетероциклических соединений, таких как 6a. Как правило, эти реакции проводят в растворителях, таких как MeOH, EtOH, THF или подобный растворитель при температурах в диапазоне от 25 до 80°C. В другой альтернативе, альдегидные соединения, такие как 5f, могут быть обработаны ацетиленилметаллическими соединениями, такими как бромид этинилмагния или подобный реагент, с образованием пропаргиловых спиртов. Эти реакции как правило проводят в эфирных растворителях, таких как THF, MeTHF, диоксан или подобный растворитель, при температурах в диапазоне от -78 до 0°C. Пропаргиловые спирты затем окисляют до пропаргилкетонов с использованием окислителей, таких как перидинан Десс-Мартина или подобный реагент, и затем циклизуют с гидразинами с получением 5-членных кольцевых гетероциклических соединений, таких как 6a. Как правило, реакцию окисления проводят в растворителях, таких как DCM, DCE или подобный растворитель, при комнатной температуре. Неочищенный материал затем экстрагируют и снова растворяют в растворителе, таком как MeOH, EtOH или подобный растворитель, с желаемым гидразином при температурах в диапазоне от 25 до 80°C. Соединения, такие как 6a, могут быть подвергнуты снятию защиты с высвобождением диольных соединений, таких как 6b, путем обработки кислотой, такой как TFA или разбавленная HCl. Как правило, эти реакции проводят в присутствии воды при 0°C или кт. Соединения на каждой стадии могут быть очищены стандартными методами, такими как колоночная хроматография, кристаллизация, HPLC с обращенной фазой или SFC. При необходимости разделение 6b может быть осуществлено стандартными методами, известными в данной области техники, такими как хиральная SFC или HPLC, с получением индивидуального энантиомера.

Общие схемы синтеза С-гликозидных соединений

Схема 7



Как показано на схеме 7, соединения, такие как 7a, которое может быть синтезировано различными способами (J. Med. Chem. 1974, 17, 1286-1289; US2012/77814 A1, 2012), могут быть окислены до карбоновых кислот, таких как 7b, путем обработки TEMPO и NaClO_2 или $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ или подобным окислителем. Как правило, эти реакции проводят в смесях ацетонитрила и воды при температурах в диапазоне от -20°C до 60°C. Соединения, подобные карбоновой кислоте 7b, превращают в соединения, такие как амид Вайнреба 7c, посредством обработки N,O -диметилгидроксилиамина HCl и стандартными реагентами амидного сочетания, такими как НОВТ и EDCI, T3P или НАТУ, с основанием, таким как DIPEA или TEA. Как правило, эти реакции проводят в растворителях, таких как DMF или THF, и проводят при температурах в диапазоне от 0°C до 60°C. Амиды Вайнреба, такие как 7c, превращают в алкил- и арилкетоны, такие как 7d, используя алкил- и арилметаллические реагенты, такие как алкилы и арилы Гриньяра ($M=\text{Mg}$), алкил- и ариллитиевые реагенты, алкил- и арилкупраты, алкил- и арилцинкаты, а также другие металлогорганические реагенты. Как правило, эти реакции проводят в эфирных растворителях, таких как THF, MeTHF , диоксан или подобный растворитель, при температурах в диапазоне от -78 до 60°C. Алкил- и арилкетоны, такие как 7d, могут быть превращены во вторичные спирты, такие как 7e, с использованием восстановителей, таких как NaBH_4 , LiBH_4 , LiAlH_4 , DIBAL и другие. Как правило, эти реакции могут быть проведены в разнообразных растворителях, таких как DCM, THF, MeOH , EtOH или другие, при различных температурах. Алкил- и арилкетоны, такие как 7d, могут быть предпочтительно превращены в диастеропено-обогащенные вторичные спирты, такие как 7e, используя хиральные восстановительные условия, такие как $\text{RuCl}(\text{пара-цимен})[(R,R)-\text{Ts-DPEN}]$ и формиат натрия (J. Org. Chem., 2014, 79, 3238-3243). Как правило, эти реакции проводят в EtOAc растворителе и проводят при комнатной температуре. Наконец, соединения, такие как 7e, могут быть подвергнуты снятию защиты с высвобождением триольных соединений, таких как 7f, путем обработки кислотой, такой как TFA или разбавленная HCl . Как правило, эти реакции проводят в присутствии воды при 0°C или кт. Соединения на каждой стадии могут быть очищены стандартными методиками, такими как колоночная хроматография, кристаллизация, HPLC с обращенной фазой или SFC. При необходимости разделение диастереомеров 7e или 7f может быть осуществлено стандартными методиками, известными в данной области техники, такими как хиральная SFC или HPLC, с получением индивидуальных диастереомеров.

Примеры

На некоторых стадиях описанного здесь способа получения соединений по изобретению может оказаться необходимым защищать потенциальные реакционноспособные функциональные группы, которые не должны вступать в реакцию, и затем отщеплять указанные защитные группы. В таком случае может быть использован любой совместимый защитный радикал. В конкретных способах защиты и снятия защиты могут быть использованы такие, которые описаны в T.W. Greene (Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication, 1981) или в P. J. Kocienski (Protective groups, Georg Thieme Verlag, 1994).

Все вышеописанные реакции и получения новых исходных материалов, используемых в предыдущих способах, являются традиционными, а соответствующие реагенты и условия реакций для их осуществления или получения, а также методики для выделения целевых продуктов хорошо известны специалистам в данной области техники, со ссылкой на литературные источники и примеры и их получения.

Следующие сокращения могут быть использованы здесь:

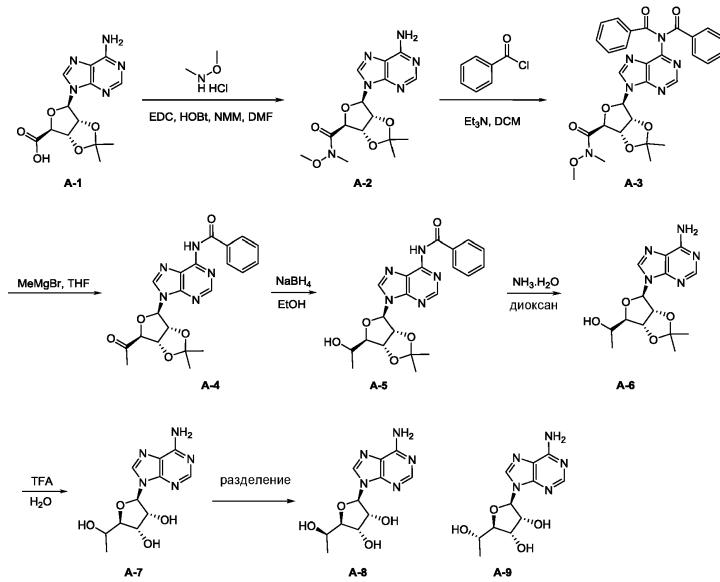
Ac (ацетил); AcCl (ацетилхлорид); AcOH или HOAc (уксусная кислота); Ac₂O (уксусный ангидрид); водн. (водный); Вос или вос (трет-бутиксикарбонил); са. (примерно или приблизительно); CDCl₃ (дейтерированный хлороформ); CH₂Cl₂ и/или DCM (дихлорметан); DAST (трифторид диэтиламиносеры); DCE (дихлорэтан); DEA (диэтиламин); DIBAL или DIBAL-H (гидрид дизобутилалюминия); DIC (дизопропилкарбодиимид); DIPEA или основание Хюнига (N,N-дизопропилэтиламин); DMA (диметилацетамид); DMF (диметилформамид); DME (этиленгликоль); DMP (периодинан Десс-Мартина); DMAP (4-

диметиламинопиридин); DMSO (диметилсульфоксид); DMSO-d₆ (дейтерированный диметилсульфоксид); EDC или EDCI (1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиимид); Et (этил); Et₃N или TEA (триэтиламин); EtOH (этанол); EtOAc (этилацетат); Et₂O (диэтиловый эфир); г или гм (грамм или граммы); HATU (гексафторфосфат 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония); HBTU (гексафторфосфат орто-(бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония); НМРТ (три(диметиламино)fosфин); HPLC (высокоэффективная жидкостная хроматография); НОВТ (1-гидроксибензотриазол); ч или час (час или часов, как подходит); iBu (изобутил); IPA (изопропиловый спирт); iPr (изопропил); iPrOAc (изопропил-ацетат); KHMDS (бис(триметилсilyл)амид калия); KOAc (ацетат калия); ЖХ-МС (жидкостная хроматография/масс-спектрометрия); LiHMDS (бис(триметилсilyл)амид лития); Me (метил); MeOH (метанол); MeOD (дейтерированный метанол); MeCN (ацетонитрил); м или мин (минут или минуты, как подходит); мг (милиграмм или милиграммы); Ms (метилсульфонил); MsCl (метансульфонилхлорид); н. (нормальный); NBS (N-бромусукцинид); NFSI (N-фтордибензолсульфонимид); ЯМР (ядерный магнитный резонанс); nBu (н-бутил); nBuLi (н-бутиллитий); nPr (н-пропил); Pd/C (палладий на углероде); Pd₂(dba)₃ (трис(дibenзилиденакетон)дипалладий(0)); Pd(dppf)Cl₂ ([1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)); Ph (фенил); PTSA или pTSA (пара-толуолсульфоновая кислота); Rt (время удерживания); кт (комнатная температура); RuCl(пара-цимен)[(R,R)-Ts-DPEN] [(N-[(1R,2R)-2-(амино-кН-1,2-дифенилэтил]-4-метилбензолсульфонамидо-кН]хлор[(1,2,3,4,5,6-η)-1-метил-4-(1-метилэтил)бензол]-рутений); с или сек (секунд или секунды, как подходит); Selectfluor (бис(тетрафторборат) N-хлорметил-N'-фтортриэтилендиаммония); SEM (2-триметилсilyлэтоксиметокси); SFC (сверхкритическая флюидная хроматография); Si-Thiol (кремнийдиоксидный 1-пропантиол); T3P (пропилфосфорный ангидрид); TBAF (фторид тетрабутиламмония); TBDMSCl (трет-бутилдиметилсilyлхлорид); TBME или MTBE (трет-бутилметиловый эфир); трет-ВиОН (2-метил-2-пропанол, трет-бутанол или трет-бутиловый спирт); TDA-1 (трис[2-(2-метоксизтокси)этил]амин или трис(3,6-диоксагептил)амин); TEA, NEt₃ или Et₃N (триэтиламин); TFA (трифтормускусная кислота); THF (тетрагидрофуран); THP (тетрагидропиран); TLC (тонкослойная хроматография); TMS (триметилсilyл); TMSCl (триметилсilyлхлорид); TMSCF₃ (триметил(трифторметил)силан); Tos или тозил (4-толуолсульфонил); TOSMIC (пара-толуолсульфонилметилизоцианид); UV (ультрафиолет).

Пример 1. (Схема А) (2R,3R,4S,5R)-2-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-5-((R)-1-гидроксиэтил)тетрагидрофуран-3,4-диол (A-8)

Пример 2. (Схема А) (2R,3R,4S,5R)-2-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-5-((S)-1-гидроксиэтил)тетрагидрофуран-3,4-диол (A-9)

Схема А



Стадия 1: Синтез (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-N-метокси-N,2,2-триметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксамида (A-2)

К смеси A-1 (JACS, 2007, 13812-13813) (1000 мг, 3,1 ммоль) и N,O-диметилгидроксиламина HCl (334 мг, 3,4 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли N-метилморфолин (944 мг, 9,3 ммоль) с последующим добавлением EDC (776 мг, 4,0 ммоль), НОВТ (547 мг, 4,0 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали с получением неочищенного масла, которое очищали на фланш-колонке с использованием смеси DCM:MeOH 1:4% с получением A-2 (1,1 г, 97,0%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: Синтез неочищенного (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-(N-бензоилбензамидо)-9Н-пурин-9-ил)-N-метокси-N,2,2-триметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксамида (A-3)

К смеси A-2 (1,2 г, 3,3 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли по каплям при 0°C бензоилхлорид (1,02 г,

7,2 ммоль). После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. TLC (DCM/MeOH 10:1) показала, что осталось 30% В-2. Смесь снова охлаждали до 0°C и добавляли бензоилхлорид (500 мг, 3,6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь промывали водн. NaHCO₃, концентрировали с получением неочищенного масла. Масло очищали на флэш-колонке с использованием смеси петролейный эфир/EtOAc 1-40% с получением неочищенного материала А-3 (1,5 г, 79,5%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: Синтез N-(9-((3aR,4R,6S,6aS)-6-ацетил-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-9Н-пурин-6-ил)бензамида (А-4)

К перемешиваемому раствору А-3 (400 мг, 0,70 ммоль) в THF (15 мл) добавляли MeMgBr (1,2 мл, 3М в THF) при -78°C. После добавления смесь перемешивали при -30°C в течение 30 мин. TLC (DCM/MeOH 20:1) показала, что реакция завершена. Смесь гасили H₂O (5 мл), экстрагировали EtOAc (15 мл ×2). Органический слой концентрировали с получением неочищенного масла. Масло очищали с использованием смеси DCM:EtOAc 1%-60% с получением А-4 (180 мг, 60,9%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: 424,0 (M+H)⁺.

Стадия 4: Синтез N-(9-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((S)-1-гидроксиэтил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-9Н-пурин-6-ил)бензамида (А-5)

К раствору А-4 (180 мг, 0,42 ммоль) в EtOH добавляли NaBH₄ (32,2 мг, 0,85 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. TLC (DCM/MeOH 20:1) показала, что реакция завершена. Смесь концентрировали с получением неочищенного масла, которое очищали на флэш-колонке с использованием смеси DCM/MeOH 0%-4% с получением А-5 (140 мг, 77,4%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 5: Синтез (S)-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)этан-1-ола (А-6)

Смесь А-5 (140 мг, 0,33 ммоль) в диоксане/NH₃.H₂O (1 мл/1 мл) перемешивали при 90°C в автоклаве в течение 4 ч. TLC (DCM/MeOH 10:1) показала, что реакция завершена. Смесь концентрировали с получением продукта, который очищали на флэш-колонке с использованием смеси DCM/MeOH 0-5% с получением А-6 (94 мг, 89%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: 343,8 (M+Na)⁺.

Стадия 6: Синтез (2R,3R,4S,5R)-2-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-5-(1-гидроксиэтил)тетрагидрофуран-3,4-диола (А-7)

Раствор А-6 (90 мг, 0,28 ммоль) в TFA/H₂O (1 мл/1 мл) перемешивали при кт в течение 2 ч. TLC (DCM/MeOH 10:1) показала, что реакция завершена. Смесь концентрировали с получением неочищенного масла, которое растворяли в H₂O, промывали EtOAc (1 мл ×2). Водный слой сразу подвергали лиофилизации с получением А-7 (45 мг, 57%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: 282,12 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 8.64-8.53 (m, 1H), 8.38-8.36 (m, 1H), 6.10-6.02 (m, 1H), 4.66-4.63 (m, 1H), 4.33-4.31 (m, 1H), 4.01-4.00 (m, 2H), 1.30-1.26 (m, 3H).

Стадия 7: Разделение диастереомеров с использованием колонки SFC Chiralpak AD-3 4,6×100 мм, 3 мкм, 40% MeOH при 120 бар, 4 мл/мин

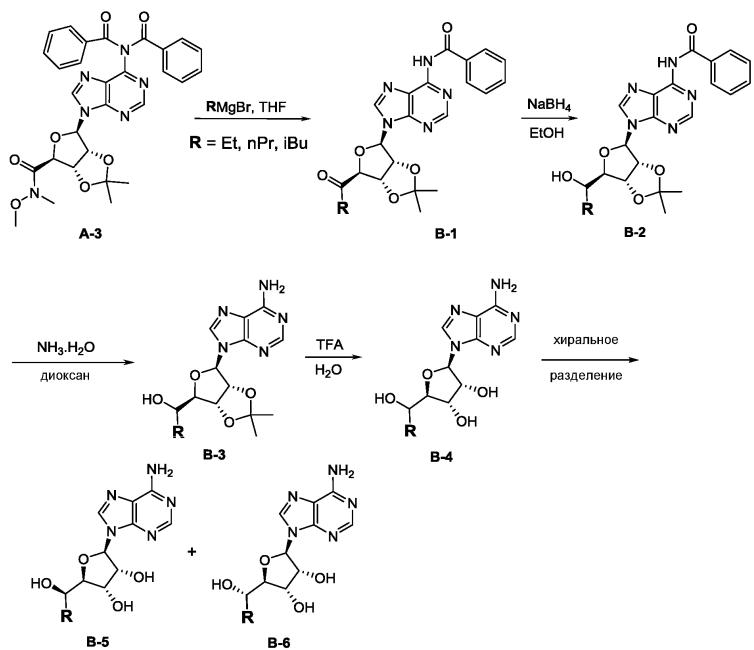
А-8: (2R,3R,4S,5R)-2-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-5-((R)-1-гидроксиэтил)тетрагидрофуран-3,4-диол

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 8.26 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 5.90 (d, J=7,34 Гц, 1H), 4.77 (dd, J=5,38, 7,34 Гц, 1H), 4.33 (d, J=5,26 Гц, 1H), 4.03-4.11 (m, 1H), 4.02 (d, J=1,47 Гц, 1H), 1.25 (d, J=6,72 Гц, 3H). ЖХ-МС: 282,12 (M+H)⁺.

А-9: (2R,3R,4S,5R)-2-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-5-((S)-1-гидроксиэтил)тетрагидрофуран-3,4-диол

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 8.31 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 5.96 (d, J=6,60 Гц, 1H), 4.70-4.77 (m, 1H), 4.28 (dd, J=2,32, 5,14 Гц, 1H), 4.01 (t, J=2,26 Гц, 1H), 3.94 (dd, J=2,32, 6,60 Гц, 1H), 1.26 (d, J=6,60 Гц, 3H). ЖХ-МС: 282,12 (M+H)⁺.

Примеры 3-8 (Схема В).



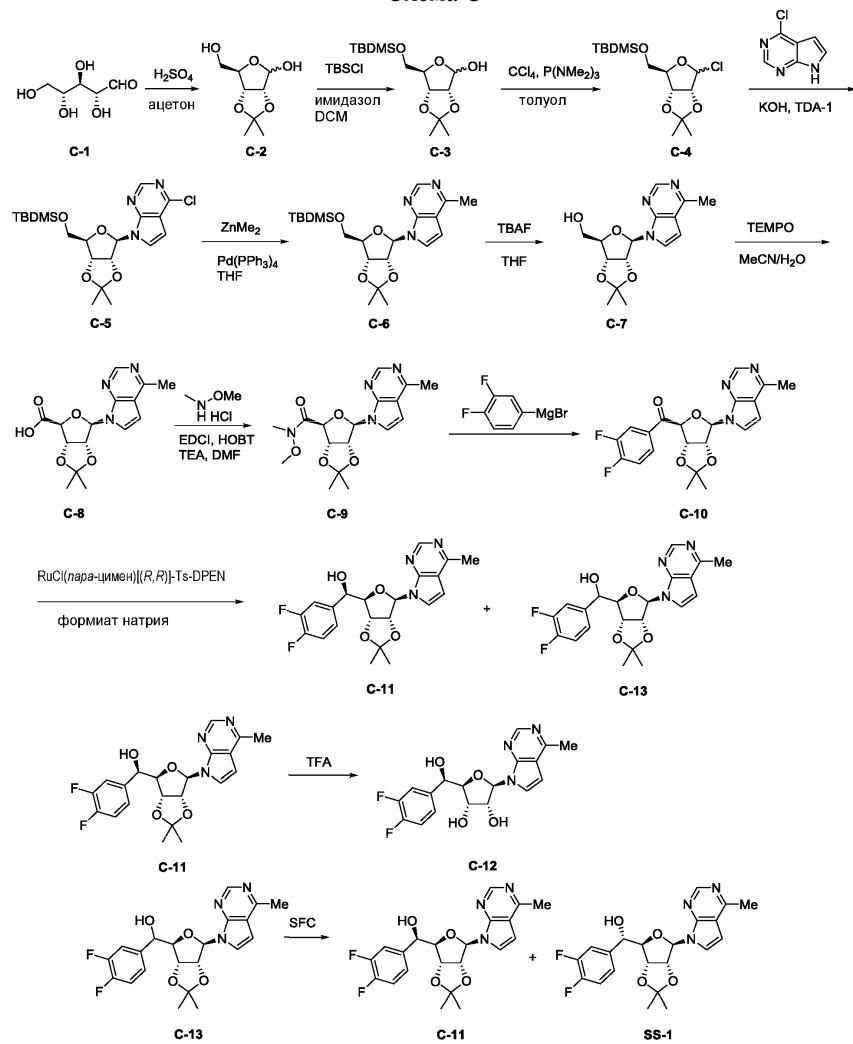
Для синтеза соединений примеров 3-8 на схеме В следовали методикам, аналогичным стадиям 3-7 примеров 1 и 2 (схема А) с использованием подходящего алкильного реагента Гриньера.

Пример	Структура	MW [M+1]	ИЮПАК
3 R=Et (B-5)		296	(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-((R)-1-hydroxipropyl)tetrahydrofuran-3,4-diol ¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.д. 8.28 (s, 1H), 8.13-8.22 (m, 1H), 5.91 (d, J=7,21 Гц, 1H), 4.73-4.78 (m, 1H), 4.31 (d, J=4,52 Гц, 1H), 4.07 (бр. с., 1H), 3.73-3.81 (m, 1H), 1.50-1.64 (m, 2H), 1.06 (t, J=7,27 Гц, 3H)

4 R=Et (B-6)		296	(2R,3R,4S,5R)-2-(6-аминотиазин-9-ил)-5-((S)-1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.д. 8.32 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 5.95 (d, J=6,72 Гц, 1H), 4.72-4.76 (m, 1H), 4.30 (dd, J=2,14, 5,07 Гц, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.62 (t, J=6,05 Гц, 1H), 1.61 (dt, J=4,58, 7,18 Гц, 2H), 1.00 (t, J=7,46 Гц, 3H)
5 R=nPr (B-5)		310	(2R,3R,4S,5R)-2-(6-аминотиазин-9-ил)-5-((R)-1-гидроксибутил)тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.д. 8.15 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 5.79 (d, J=7,46 Гц, 1H), 4.67 (dd, J=5,38, 7,34 Гц, 1H), 4.21 (d, J=5,38 Гц, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.71-3.81 (m, 1H), 1.32-1.55 (m, 4H), 0.88 (t, J=7,15 Гц, 3H)
6 R=nPr (B-6)		310	(2R,3R,4S,5R)-2-(6-аминотиазин-9-ил)-5-((S)-1-гидроксибутил)тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.д. 8.31 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 5.95 (d, J=6,72 Гц, 1H), 4.75 (dd, J=5,26, 6,60 Гц, 1H), 4.30 (dd, J=2,08, 5,14 Гц, 1H), 4.11 (t, J=1,96 Гц, 1H), 3.68-3.76 (m, 1H), 1.36-1.65 (m, 4H), 0.95 (t, J=7,09 Гц, 3H)
7 R=iBu (B-5)		324	(2R,3R,4S,5R)-2-(6-аминотиазин-9-ил)-5-((R)-1-гидрокси-3-метилбутил)тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.д. 8.30 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 5.94 (d, J=7,21 Гц, 1H), 4.90-4.94 (m, 1H), 4.35 (d, J=6,36 Гц, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.93-4.05 (m, 1H), 1.84-2.00 (m, J=7,20 Гц, 1H), 1.53 (dd, J=5,32, 9,48 Гц, 1H), 1.33-1.42 (m, 1H), 1.02 (dd, J=6,60, 11,86 Гц, 6H)
8 R=iBu (B-6)		324	(2R,3R,4S,5R)-2-(6-аминотиазин-9-ил)-5-((S)-1-гидрокси-3-метилбутил)тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.д. 8.35 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 5.99 (d, J=6,85 Гц, 1H), 4.75-4.81 (m, J=6,60 Гц, 1H), 4.35 (dd, J=2,14, 5,07 Гц, 1H), 4.12 (t, J=2,02 Гц, 1H), 3.83-3.92 (m, 1H), 1.82-1.93 (m, 1H), 1.55-1.69 (m, 1H), 1.28-1.39 (m, 1H), 0.99 (dd, J=2,08, 6,60 Гц, 6H)

Пример 9. (Схема С) (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиридин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол (С-12)

Схема С



Стадия 1: Синтез (3aR,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ола (C-2)

Белую суспензию (2R,3R,4R)-2,3,4,5-тетрагидроксипентаналя C-1 (150 г, 999 ммоль) и конц. H_2SO_4 (9,8 г, 5,33 мл, 99,9 ммоль) в ацетоне (1500 мл) перемешивали при комнатной температуре ($25^{\circ}C$) в течение 3 ч. Суспензия превратилась почти в прозрачный раствор. TLC (петролейный эфир/ $EtOAc$ 1:1) показала большое пятно. Добавили 120 г $NaHCO_3$ и перемешивали в течение 1 ч, затем фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха с получением неочищенного материала C-2 (210 г, более 100%) в виде бесцветного масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

Стадия 2: Синтез (3aR,6R,6aR)-6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ола (C-3)

К раствору неочищенного C-2 (210 г, примерно 990 ммоль) и имидазола (94,7 г, 1,39 моль) в CH_2Cl_2 (1500 мл) добавляли раствор TBDMSCl (157 г, 1,04 моль) в CH_2Cl_2 (300 мл) при $0-10^{\circ}C$ в течение 30 мин. Внимание: реакция экзотермическая. После добавления образовалось большое количество осадка. TLC (петролейный эфир/ $EtOAc$ 1:1, 8:1) показала израсходование большей части исходного материала и образование четкого нового пятна. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи (20 ч). Смесь вливалась в воду (1500 мл) и разделяли. Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (1000 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (500 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/ $EtOAc$ от 50:1 до 20:1 с получением C-3 (98 г, 32%) в виде светло-желтого масла.

Стадия 3: Синтез трет-бутил(((3aR,4R,6aR)-6-хлор-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метокси)диметилсилана (C-4)

$P(NMe_2)_3$ (61,3 г, 376 ммоль) добавляли по каплям к раствору соединения C-3 (88 г, 289 ммоль) и CCl_4 (66,7 г, 434 ммоль) в безводном толуоле (500 мл) при $-30^{\circ}C$. Внутренняя температура поднялась до $-20^{\circ}C$, и цвет раствора изменился с бесцветного на красный. После добавления смесь перемешивали при $0^{\circ}C$ в течение еще 2 ч. TLC (петролейный эфир/ $EtOAc$ 8:1) показала, что осталось примерно 50% исходного материала, а также образование четкого пятна. Реакционную смесь гасили охлажденным рассолом (300 мл) и разделяли. Желтый органический слой (примерно 500 мл) промывали рассолом (200 мл), су-

шили над Na_2SO_4 с получением С-4 и использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 4: Синтез 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидина (С-5)

К суспензии 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидина (44,4 г, 289 ммоль) и порошкообразного KOH (19,5 г, 347 ммоль) в безводном толуоле (400 мл) добавляли три[2-(2-метоксизотокси)этил]амин (TDA-1) (46,7 г, 144 ммоль) (суспензия становилась почти прозрачной), и внутренняя температура поднялась до 35°C. Раствор неочищенного А-4 (93,3 г, 288,9 ммоль) в толуоле (500 мл) добавляли по каплям без охлаждения (внутренняя температура 35°C). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре (25°C) в течение 20 ч. TLC (петролейный эфир/EtOAc 8:1) показала образование нового УФ-поглощающего пятна. Красный прозрачный раствор гасили водн. NH_4Cl (300 мл). Избыток 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидина выпал в осадок. Смесь фильтровали. Органический слой отделяли, промывали рассолом (200 мл) и сушили над Na_2SO_4 и концентрировали досуха с получением неочищенного материала С-5 (156 г). Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc от 40:1 до 20:1 с получением А-5 (49 г, 38,5%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8.66 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.41 (br, 1H), 5.07-5.05 (m, 1H), 4.96-4.94 (m, 1H), 4.36-4.35 (m, 1H), 3.90-3.79 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).

Стадия 5: Синтез 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидина (С-6)

Pd(PPh_3)₄ (5,15 г, 4,45 ммоль) добавляли к раствору С-5 (49 г, 111,36 ммоль) в безводном THF (500 мл). Суспензию дегазировали Ar четыре раза. К этой смеси добавляли 1M раствор диметилцинка в толуоле (557 мл, 557 ммоль). Смесь снова дегазировали Ar четыре раза. Желтый раствор нагревали при 70°C в течение 4 ч, затем оставляли стоять при комнатной температуре в течение ночи. TLC (петролейный эфир/EtOAc 8:1, 3:1) показала израсходование большей части исходного материала и присутствие прозрачного продукта. Смесь осторожно вливали в охлажденный водн. NH_4Cl (1000 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (800 мл ×3). Экстракт промывали рассолом (500 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного материала (60 г). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc от 10:1 до 4:1 с получением С-6 (37 г, 79,2%) в виде желтого масла. ЖХ-МС [M+1] 420;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8.77 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 5.14-5.11 (m, 1H), 4.99-4.96 (m, 1H), 4.32-4.31 (m, 1H), 3.88-3.77 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (d, 6H).

Стадия 6: Синтез ((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанола (С-7)

К раствору С-6 (37 г, 88,2 ммоль) в THF (370 мл) добавляли 1M раствор TBAF в THF (8,82 мл, 8,82 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре (25°C) в течение выходных. TLC (петролейный эфир/EtOAc 1:1) показала израсходование большей части исходного материала. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного материала (40 г). Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc от 3:1 до 1:3 с получением С-7 (24,1 г, 89,2%) в виде желтой смолы. ЖХ-МС [M+1] 306;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8.72 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.11 (br, 1H), 5.84 (d, 1H), 5.29-5.26 (m, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.00-3.79 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).

Стадия 7: Синтез (3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоновой кислоты (С-8)

К раствору С-7 (24,1 г, 78,931 ммоль) в MeCN (66 мл) добавляли H_2O (66 мл), TEMPO (9,64 г, 61,7 ммоль) и $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (56,8 г, 150 ммоль) порциями при комнатной температуре (25°C) без охлаждения. Реакция была экзотермической. После перемешивания при комнатной температуре (25°C) в течение 5 мин температура реакционной смеси поднялась до 65°C. Смесь перемешивали в течение еще 10 мин без охлаждения. TLC (петролейный эфир/EtOAc 1:2, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH/HOAc}$ 100:10:1) показала израсходование большей части исходного материала и образование нового пятна. Смесь оставляли стоять при комнатной температуре (25°C) в течение ночи. Жидкость выливали. Остаток растирали с TBME (400 мл). Твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме с получением соединения С-8 (12 г, 47,6%) в виде белого твердого вещества. Жидкость концентрировали в вакууме для удаления MeCN. Остаток разбавляли водой (100 мл) и промывали TBME (50 мл ×3). Водный слой экстрагировали EtOAc/THF (1:1, 100 мл ×4). Экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением соединения С-8 (примерно 80%-ная чистота, определенная посредством TLC, 3,6 г, 14,3%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 320;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 12.79 (br, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.53 (d, 1H), 5.42 (d, 1H), 4.66 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.36 (s, 3H).

Стадия 8: Синтез (3aS,4S,6R,6aR)-N-метокси-N,2,2- trimetil-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксамида (С-9)

К суспензии С-8 (11,4 г, 35,702 ммоль) и N,O-диметилгидроксиламина HCl (5,22 г, 53,6 ммоль) в CH_2Cl_2 (300 мл) добавляли DIPEA (13,8 г, 107 ммоль), HOEt (5,31 г, 39,3 ммоль) и EDC (7,53 г, 39,3 ммоль) при 10°C. После добавления DIPEA твердые вещества растворились. Полученный бесцветный раствор перемешивали при комнатной температуре (25°C) в течение 24 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции и прозрачную смесь. Смесь вливали в воду (300 мл) и разделяли. Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (100 мл $\times 3$). Экстракт промывали рассолом (300 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного материала (13 г) в виде бесцветной смолы. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc от 1:1 до 1:3 с получением С-9 (11 г, 85%) в виде желтой смолы. ЖХ-МС [M+1] 363;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8.74 (s, 1H), 7.55 (br, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.59 (d, 1H), 5.29 (br, 1H), 5.22-5.17 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).

Стадия 9: Синтез (3,4-дифторфенил)((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанона (C-10)

К раствору С-9 (20,0 г, 55,2 ммоль) в безводном THF (800 мл) добавляли бромид 3,4-дифторфенилмагния (0,5M в 2-Ме-THF, 375 мл, 188 ммоль) при 5°C. Полученный желтый раствор перемешивали при 5°C в течение 0,5 ч. TLC (петролейный эфир/EtOAc 1:1) показала израсходование большей части исходного материала и образование нового пятна. Смесь вливали в водн. NH_4Cl (500 мл) и экстрагировали EtOAc (1000 мл). Экстракт промывали рассолом (500 мл $\times 2$), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения С-10 (27 г, более 100%) в виде желтой смолы, которая затвердевала при стоянии и которую использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС [M+1] 416; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 8.49 (s, 1H), 7.54-7.35 (m, 4H), 6.60 (d, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.66-5.64 (m, 1H), 5.54 (d, 1H), 5.48 (d, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).

Стадия 10: Синтез (R)-(3,4-дифторфенил)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанола (C-11) и (3,4-дифторфенил)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-метанола (C-12)

К светло-желтому раствору неочищенного С-10 (172 г, примерно 377,5 ммоль) в EtOAc (1800 мл) добавляли 2,5M водный формиат натрия (6040 мл, 1,51 моль) при 20°C. Смесь барботировали N_2 в течение 1 ч. Добавляли Ru(пара-цимен)[(R,R)TsDPEN] (2,5 г, 3,93 ммоль) и барботировали N_2 в течение 5 мин. Полученную желтую смесь перемешивали при 20°C в течение выходных. TLC (петролейный эфир/EtOAc 1:1) показала израсходование большей части SM и образование четкого пятна. Смесь разделяли и органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного материала (180 г). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc от 10:1 до 2:1. Элюат концентрировали в вакууме до примерно 200 мл, затем фильтровали. Твердое вещество сушили в вакууме с получением С-11 (95 г, 60%) в виде светло-желтого твердого вещества и С-13 (27 г, 17%) в виде светло-желтого твердого вещества.

C-11: ЖХ-МС [M+H] 418; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8.79 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.27-7.13 (m, 3H), 6.59 (d, $J=3,8$ Гц, 1H), 5.82 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 5.27 (t, $J=5,5$ Гц, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.92 (dd, $J=1,3, 6,0$ Гц, 1H), 4.55 (s, 1H), 2.81-2.72 (m, 3H), 1.60-1.52 (m, 3H), 1.33-1.24 (m, 3H).

C-13: ЖХ-МС [M+H] 418.

Стадия 11: Синтез (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (C-12)

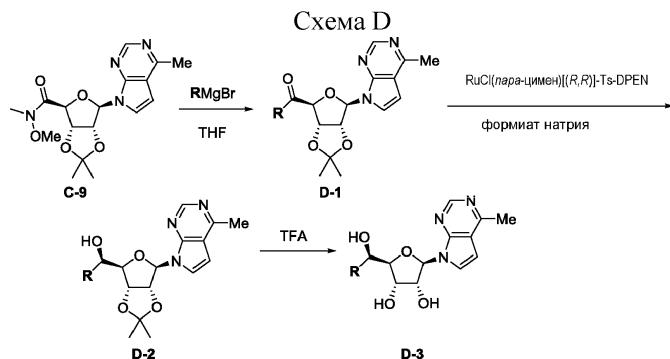
К суспензии С-11 (14 г, 33,5 ммоль) в H_2O (100 мл) добавляли TFA (100 мл) при 0°C. Полученный красный раствор перемешивали при КТ (25°C) в течение 1 ч. ЖХ-МС показала, что было израсходовано 5% исходного материала, и 93% продукта было обнаружено. Смесь перемешивали при кт (25°C) в течение еще 20 мин. Смесь добавляли к 20% водн. K_2CO_3 (800 мл) при 0°C. Смесь экстрагировали EtOAc (250 мл $\times 2$). Экстракт промывали рассолом (200 мл $\times 2$), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением С-12 (12,2 г, 96,4%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H] 378;

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 8.65 (s, 1H), 7.64 (d, $J=3,8$ Гц, 1H), 7.46-7.31 (m, 1H), 7.28-7.13 (m, 2H), 6.77 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 6.15 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 4.98 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 4.80-4.75 (m, 1H), 4.30-4.22 (m, 2H), 2.76 (s, 3H).

Выделение (S)-(3,4-дифторфенил)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-метанола (SS-1) С-12 (1 г, 2,4 ммоль) выделяли посредством SFC хиральной хроматографии с получением С-11 (386 мг, 39%) и SS-1 (494 мг, 49%).

SS-1: ЖХ-МС [M+H] 418; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8.84 (s, 1H), 7.21-7.11 (m, 3H), 7.07-7.00 (m, 2H), 6.56 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 5.79 (d, $J=3,8$ Гц, 1H), 5.30-5.20 (m, 2H), 4.99 (d, $J=10,6$ Гц, 1H), 4.64 (s, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).

Примеры 10-24.



В синтезе соединений примеров 10-24 на схеме D следовали методикам, аналогичным стадиям 9-11 примера 9 (схема C), с использованием подходящего реагента Гриньара.

В примерах 10-11 использовали имеющиеся в продаже реагенты Гриньара.

Пример	Структура	Мол. масса	Номенклатура по ИЮПАК
10		374 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-4-фтор-3-метилфенил)-(гидрокси)метил-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)-тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 8.64 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.16 (d, 1H), 4.96 (d, 1H), 4.79-4.77 (m, 1H), 4.28-4.27 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)
11		394 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-3-хлор-4-фторфенил)-(гидрокси)метил-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)-тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 8.64 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.40-7.30 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.16 (d, 1H), 4.98 (d, 1H), 4.81-4.78 (m, 1H), 4.28-4.25 (m, 2H), 2.75 (s, 3H)
12		390 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-4-фтор-3-метоксифенил)-(гидрокси)метил-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)-тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 8.64 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.09-7.01 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.16 (d, 1H), 4.98 (d, 1H), 4.81-4.78 (m, 1H), 4.31-4.28 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.75 (s, 3H)
13		385 [M+1]	5-((R)-((2R,3S,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)-тетрагидрофуран-2-ил)(гидрокси)метил)-2-фторбензонитрил ¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8.65 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 6.16 (d, 1H), 5.33 (d, 1H), 5.18 (d, 1H), 4.87-4.85 (m, 1H), 4.61-4.56 (m, 1H), 4.13-4.13 (m, 1H), 4.02 (d, 1H), 2.67 (s, 3H)

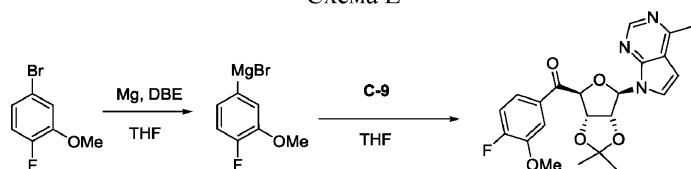
14		386 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(2-(диметиламино)-пиридин-4-ил)(гидрокси)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиrimидин-7-ил)-тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8.66 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.20-6.60 (m, 2H), 6.15 (d, 1H), 6.11 (d, 1 H), 5.27 (d, 1H), 5.11 (d, 1H), 4.72-4.62 (m, 2H), 4.11-4.09 (m, 1H), 4.03 (d, 1H), 2.96 (s, 6H), 2.67 (s, 3H)
15		396 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-гидрокси(1-метил-1Н-индазол-6-ил)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиrimидин-7-ил)-тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8.67 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.23 (d, 1 H), 6.18 (d, 1H), 5.27 (d, 1H), 5.07 (d, 1H), 4.98-4.96 (m, 1H), 4.68-4.67 (m 1H), 4.19-4.15 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.67 (s, 3H)
16		410 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-гидрокси(3-(трифторметил)фенил)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиrimидин-7-ил)-тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8.65 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.22 (d, 1H), 6.16 (d, 1 H), 5.31 (d, 1H), 5.16 (d, 1H), 4.93-4.90 (m, 1H), 4.13 (br, 1H), 4.04 (d, 1H), 2.66 (s, 3H)
17		428 [M+1]	(3S,4R,5R)-2-((3-фтор-5-(трифторметил)-фенил)(гидрокси)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиrimидин-7-ил)-тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8.67 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 5.69 (d, 1 H), 5.52 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.98-4.95 (m, 1H), 4.42-4.40 (m 1H), 3.68

			(br, 1H), 2.66 (s, 3H)
18		428 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-фтор-3-(трифторметил)-фенил)(гидрокси)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8.65 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.46-7.41 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.22 (d, 1H), 6.15 (d, 1H), 5.32 (d, 1H), 5.19 (d, 1H), 4.92-4.89 (m, 1H), 4.65-4.62 (m, 1H), 4.15-4.13 (m 1H), 4.00 (d, 1H), 2.66 (s, 3H)
19		442 [M+23]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-гидрокси(3-(метилсульфонил)фенил)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8.67 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.75-7.73 (m, 1H), 7.60 (t, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.29 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 5.32 (d, 1H), 5.18 (d, 1H), 4.95 (t, 1H), 4.68-4.63 (m, 1H), 4.16 (t, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.68 (3H)
20		420 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-гидрокси(4-(метилсульфонил)фенил)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, MeOD): δ м.д. 8.75 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.11 (d, 1H), 4.79 (t, 1H), 4.33-4.28 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.83 (s, 3H)
21		432 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3-(дифторметил)-бензофуран-5-ил)гидрокси)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8.66 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.82-7.93 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.44-7.16 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.17-6.15 (m, 2H), 5.29 (d, 1H), 5.11 (br, 1H), 4.95-4.94 (m,

			1H), 4.69-4.64 (m, 1H), 4.16 (br, 1H), 4.09 (d, 1H), 2.67 (s, 3H)
22		432 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-1-(difluoromethyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)(hydroxymethyl)-5-(4-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-il)tetrahydrofuran-3,4-diol ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8.65 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.21-7.91 (m, 1H), 7.80-7.79 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.21 (d, 1H), 6.16 (d, 1H), 5.27 (d, 1H), 5.09 (d, 1H), 4.98-4.96 (m, 1H), 4.69-4.64 (m, 1H), 4.17-4.15 (m, 1H), 4.10 (d, 1H), 2.66 (s, 3H)
23		432 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-1-(difluoromethyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)(hydroxymethyl)-5-(4-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-il)tetrahydrofuran-3,4-diol ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8.65 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20-7.91 (m, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.17 (d, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.26 (d, 1H), 5.08 (d, 1H), 4.95-4.94 (m, 1H), 4.64-4.63 (m, 1H), 4.17 (br, 1H), 4.09 (d, 1H), 2.66 (s, 3H)
24		442 [M+23]	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-1-hydroxy-2-(phenylsulfonyl)ethyl)-5-(4-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-il)tetrahydrofuran-3,4-diol ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 8.64 (s, 1H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.62-7.60 (m, 3H), 6.77 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.98-4.96 (m, 1H), 4.53-4.52 (m, 1H), 4.38-4.32 (m, 2H), 3.53 (d, 1H), 3.41-3.38 (m, 1H), 2.74 (s, 3H)

Для примера 12, реагент Гриньяра получали из арилбромида и использовали непосредственно в следующей реакции с С-9, как показано на схеме Е.

Схема Е



E-1

E-2

E-3

Синтез ((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(4-фтор-3-метоксифенил)метанона (Е-3)

Стадия 1: Синтез бромида (4-фтор-3-метоксифенил)магния (Е-2)

Очищенную магниевую стружку (593 мг, 24,4 ммоль) суспендировали в безводном THF (10 мл). 5-Бром-2-фторанизол (1 г, 4,877 ммоль) и 1,2-дигромэтан (500 мг, 2,66 ммоль) растворяли в безводном THF (10 мл). Вышеуказанный раствор добавляли к суспензии магния при комнатной температуре (25°C) без охлаждения. После добавления реакционную смесь нагревали до слабого флегмообразования с помощью промышленного фена. Реакцию инициировали и поддерживали при флегмообразовании в течение еще 0,5 ч. Аликвоту гасили ацетоном, и TLC (петролейный эфир) показала израсходование большей части исходного материала. Смесь соединения Е-2 (приблизительно 0,244 М в THF) использовали непосредственно на следующей стадии.

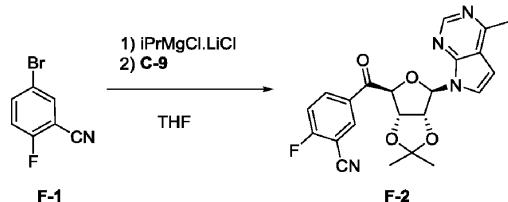
Стадия 2: Синтез ((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(4-фтор-3-метоксифенил)метанона (Е-3)

К раствору соединения С-9 (200 мг, 0,552 ммоль) в безводном THF (5 мл) добавляли реагент Гриньера соединение Е-2 (приблизительно 0,244 М в THF, 20 мл, 4,88 ммоль) при комнатной температуре (25°C). Полученный желтый раствор перемешивали при комнатной температуре (25°C) в течение еще 0,5 ч. TLC (петролейный эфир/EtOAc 1:1) показала израсходование большей части исходного материала и образование нового пятна. Смесь вливали в водн. NH₄Cl (40 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл ×2). Экс-

тракт промывали рассолом (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением (600 мг) в виде желтого масла. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc от 3:1 до 1:1 с получением соединения E-3 (113 мг, 47,9%) в виде бесцветной смолы.

Для примера 13, реагент Гриньяра получали из арилбромида и использовали непосредственно в следующей реакции с C-9, как показано на схеме F.

Схема F

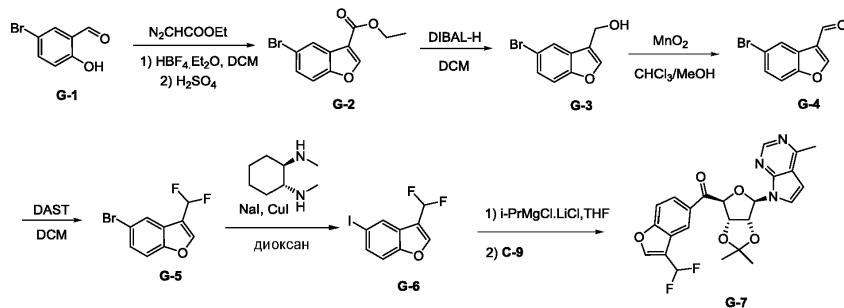


Синтез 5-((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуру[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбонил)-2-фторбензонитрила (F-2)

К раствору 5-бром-2-фторбензонитрила (400 мг, 2,00 ммоль) в безводном THF (4 мл) добавляли 1,3 М i-PrMgCl.LiCl (1,69 мл, 2,2 ммоль) при -60°C. Полученный красный раствор перемешивали при -60°C в течение 5 мин, затем при 0°C в течение 15 мин. Добавляли раствор C-9 (150 мг, 0,414 ммоль) в безводном THF (1,5 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. TLC (петролейный эфир/EtOAc 1:1) показала израсходование большей части C-9 и образование четкого пятна. Смесь гасили водн. NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 2). Экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного материала (500 мг) в виде желтого твердого вещества. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc от 5:1 до 1:1 с получением соединения F-2 (150 мг, 85,8%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС[M+1] 423.

Для примера 21, получали арильйодид, используемый для получения соответствующего реагента Гриньяра, и подвергали взаимодействию с C-9, как показано на схеме G.

Схема G



Синтез (3-(дифторометил)бензофуран-5-ил)((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуру[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанона (G-7)

Стадия 1: Синтез этил-5-бромбензофуран-3-карбоксилата (G-2)

К раствору 5-бромсалцилового альдегида (10 г, 49,747 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) добавляли $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (806 мг, 4,97 ммоль), а затем раствор $\text{N}_2\text{CH}_2\text{COOEt}$ (9,08 г, 79,6 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) при температуре ниже 38°C по каплям осторожно. Внимание: выделение газа. После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре (25°C) в течение 10 мин. TLC (петролейный эфир/EtOAc 8/1, 3/1) показала израсходование большей части исходного материала и образование четкого пятна. Смесь концентрировали в вакууме досуха с получением желтого взякого масла. К полученному маслу медленно добавляли конц. H_2SO_4 (5 мл). Смесь перемешивали при кт (25°C) в течение 10 мин. Смесь стала коричневой. Смесь разбавляли DCM (100 мл). Добавляли порциями NaHCO_3 (20 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре (25°C) в течение 20 ч. TLC (петролейный эфир/EtOAc 3/1, 8/1) показала израсходование большей части промежуточного соединения и образование четкого пятна. Смесь фильтровали через силикагель и концентрировали в вакууме с получением G-2 (14 г, более 99%) в виде желтого масла, которое затвердевало при стоянии. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8.24 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 4.43-4.38 (m, 2H), 1.44-1.40 (m, 3H).

Стадия 2: Синтез (5-бромбензофуран-3-ил)метанола (G-3)

К желтому раствору G-2 (13 г, 48,311 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (220 мл) добавляли 1 M DIBAL-H в толуоле (116 мл, 116 ммоль) при 5-10°C. Полученный желтый раствор перемешивали при комнатной температуре (25°C) в течение 30 мин.

TLC (петролейный эфир/EtOAc 8/1, 3/1) показала израсходование большей части исходного материала и образование четкого пятна. Смесь гасили водн. NH_4Cl (10 мл) при кт 10°C осторожно. К смеси добавляли Na_2SO_4 и целит. После перемешивания в течение 30 мин смесь фильтровали через целит.

Фильтрат концентрировали в вакууме с получением G-3 (6 г, 54,7%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3: Синтез 5-бромбензофуран-3-карбальдегида (G-4)

К желтому раствору G-3 (5,8 г, 25,54 ммоль) в $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (120 мл/12 мл) добавляли MnO_2 (22,2 г, 255 ммоль) при комнатной температуре (25°C). Черную суспензию перемешивали при флегмообразовании в течение 3 ч. TLC (петролейный эфир/EtOAc 3/1) показала, что осталось примерно 20% исходного материала. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение еще 3 ч, затем оставляли стоять при комнатной температуре в течение ночи. TLC (петролейный эфир/EtOAc 3/1) показала израсходование большей части исходного материала и образование четкого пятна. Смесь фильтровали через целинит. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением G-4 (5,1 г, 88,7%) в виде желтого твердого вещества и использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 4: Синтез 5-бром-3-(дифторметил)бензофурана (G-5)

К желтому раствору G-4 (5,1 г, 22,66 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (110 мл) добавляли DAST (14,6 г, 90,7 ммоль) при 0°C . Смесь перемешивали при комнатной температуре (25°C) в течение выходных. TLC (петролейный эфир/EtOAc 3/1, 8/1) показала, что исходный материал остался и образовалось четкое пятно. Смесь вливали в водн. NaHCO_3 (200 мл) и фильтровали через целинит. Органический слой концентрировали в вакууме с получением неочищенного материала (6 г). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле и элюировали EtOAc в петролейном эфире от 0 до 10% с получением G-5 (4 г, 71,4%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7.87 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.01-6.73 (m, 1H).

Стадия 5: Синтез 3-(дифторметил)-5-йодбензофурана (G-6) Смесь G-5 (1000 мг, 4,048 ммоль), NaI (1,82 г, 12,1 ммоль), CuI (77,1 мг, 0,405 ммоль) и транс-N,N-диметилциклогексана (115 мг, 0,810 ммоль) в безводном диоксане (12 мл) продували Ar. Полученную желтую суспензию перемешивали при 110°C в герметично закрытой пробирке в течение 24 ч. Смесь вливали в воду/ $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (50 мл/10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл $\times 3$). Экстракт промывали рассолом/ $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (20 мл/5 мл) дважды, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением

неочищенного материала (1,4 г). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc в петролейном эфире от 0 до 50% с получением G-6 (1200 мг, 101%) в виде бесцветного масла, которое затвердевало при стоянии.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8.06 (s, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.86 (t, 1H).

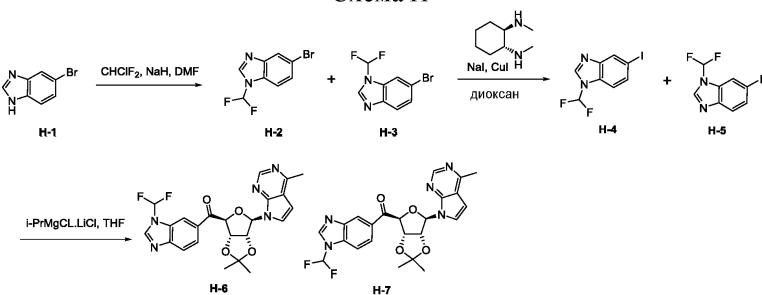
Стадия 6: Синтез (3-(дифторметил)бензофuran-5-ил)((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанона (G-7)

К раствору G-6 (230 мг, 0,782 ммоль) в безводном THF (2 мл) добавляли 1,3 M i-PrMgCl.LiCl (0,722 мл, 0,939 ммоль) при -60°C . Смесь перемешивали при -30°C в течение 1 ч. Смесь меняла цвет на светло-желтый. Раствор соединения C-9 (90 мг, 0,25 ммоль) в THF (1 мл) добавляли к реакционной смеси. Смесь перемешивали при -30°C в течение 30 мин, затем при 0°C в течение 30 мин. TLC (петролейный эфир/EtOAc 1/1) показала израсходование большей части соединения C-9 и образование четкого пятна. Смесь гасили насыщ. водн. NH_4Cl (5 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (5 мл $\times 3$). Экстракт концентрировали в вакууме с получением неочищенного материала (300 мг). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc в петролейном эфире от 0 до 100% с получением соединения G-7 (100 мг, 86%) в виде бесцветной смолы, которая затвердевала при стоянии.

Для примеров 14-20, соответствующий арилбромид превращали в арил Гриньяра через арильодид и подвергали взаимодействию с соединением C-9 с образованием соответствующего арилкетона таким же образом, как на стадиях 5 и 6 схемы G. Полученные арилкетоны подвергали восстановлению и снятию защиты таким же образом, как на стадиях 10 и 11 схемы C.

Для примеров 22 и 23 арильодид получали, использовали для получения соответствующего реагента Гриньяра и подвергали взаимодействию с C-9, как показано на схеме H.

Схема H



Стадия 1: Синтез 5-бром-1-(дифторметил)-1Н-бензо[d]имидазола (H-2) и 6-бром-1-(дифторметил)-1Н-бензо[d]имидазола (H-3)

Красную суспензию 5-бром-1Н-бензо[d]имидазола (5000 мг, 25,38 ммоль) и K_2CO_3 (14 г, 102 ммоль) в безводном DMF (80 мл) барботировали CHCl_2 при 90°C в течение 20 мин. TLC (петролейный эфир/EtOAc 8:1) показала, что осталась большая часть исходного материала и образовалось четкое пятно.

Эту смесь барботировали CHClF_2 при 90°C в течение еще 1 ч. TLC (петролейный эфир/ EtOAc 1:1) показала израсходование большей части исходного материала и образование четкого пятна. Смесь вливали в воду (150 мл) и экстрагировали TBME (50 мл $\times 3$). Экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного материала (5,8 г). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка Biotage 120g), элюируя EtOAc в петролейном эфире от 0 до 50% с получением смеси соединения H-2 и H-3 (5 г, 79,8%) в виде желтой смолы, которая затвердевала при стоянии.

Стадия 2: Синтез 1-(дифторметил)-5-йод-1Н-бензо[d]имидазола (H-4) и 1-(дифторметил)-6-йод-1Н-бензо[d]имидазола (H-5)

Смесь соединения H-2 и H-3 (1000 мг, 4,048 ммоль), NaI (1,82 г, 12,1 ммоль), CuI (77,1 мг, 0,405 ммоль) и транс- N,N' -деметилциклогексана (115 мг, 0,81 ммоль) в безводном диоксане (10 мл) продували Ar. Полученную желтую суспензию перемешивали при 110°C в герметично закрытой пробирке в течение 20 часов. ЖХ-МС показала завершение реакции и образование прозрачного раствора. Смесь вливали в воду/ $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ (50 мл/10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл $\times 3$). Экстракт промывали рассолом/ $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ (20 мл/5 мл) два раза, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного материала (1,4 г). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле и элюировали EtOAc в петролейном эфире от 0 до 50% с получением соединения H-4 и H-5 (1000 мг, 84%) в виде неразделимой смеси, которая затвердевала при стоянии.

Стадия 3: Синтез (1-(дифторметил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанона (H-6) и (1-(дифторметил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанона (H-7)

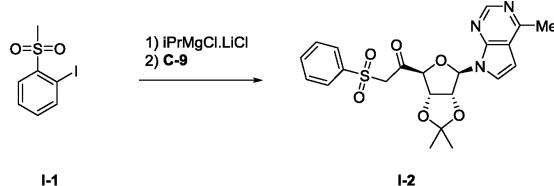
К красному раствору соединения H-4 и H-5 (230 мг, 0,782 ммоль) в безводном THF (2 мл) добавляли 1,3 М i-PrMgCl.LiCl (0,722 мл, 0,939 ммоль) при -60°C . Красную смесь перемешивали при -30°C в течение 1 часа. Добавляли раствор, содержащий C-9 (100 мг, 0,276 ммоль) в THF (1 мл). Смесь перемешивали при -30°C в течение 30 мин, затем при 0°C в течение 30 мин. Смесь гасили водн. NH_4Cl (5 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (5 мл $\times 3$). Экстракт концентрировали в вакууме с получением неочищенного материала (300 мг). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя EA в PE от 0 до 100% с получением соединения H-6 и H-7 (100 мг, 77,2%) в виде бесцветной смолы. Этую смесь очищали посредством SFC с получением соединения G-6 (13 мг) и соединения G-7 (53 мг). ЖХ-МС [M+1] 470.

Соединение H-6: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8.54 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.47-7.18 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.42-6.39 (m, 2H), 5.79 (d, 1H), 5.52-5.49 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.46 (s, 3H).

Соединение H-7: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8.53 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.31-7.16 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.44 (s, 2H), 5.77-5.76 (m, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.47 (d, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.45 (s, 3H).

Для примера 24, арильодид использовали и подвергали взаимодействию с C-9, как показано на схеме I.

Схема I



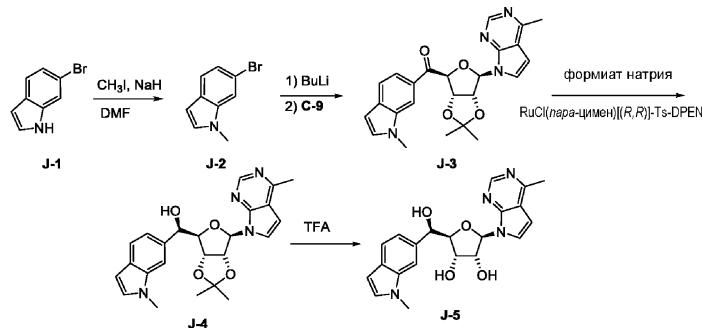
Синтез 1-((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-2-(фенилсульфонил)-этан-1-она (1-2)

К раствору 1-йод-2-(метилсульфонил)бензола (400 мг, 1,42 ммоль) в безводном THF (4 мл) добавляли 1,3 М i-PrMgCl.LiCl (1,48 мл, 1,9 ммоль) при -60°C . Смесь перемешивали при -30°C в течение 1 ч. Смесь меняла цвет на желтый. Добавляли раствор соединения C-9 (200 мг, 0,552 ммоль) в THF (2 мл). Смесь перемешивали при -30°C в течение 30 мин, затем при 0°C в течение 30 мин. ЖХ-МС показала завершение реакции, и основной пик представлял собой целевое соединение. Смесь гасили водн. NH_4Cl (5 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (5 мл $\times 3$). Экстракт концентрировали в вакууме с получением неочищенного материала (370 мг). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле и элюировали EtOAc в петролейном эфире от 0-100% с получением соединения 1-2 (100 мг, 39,6%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 458.

Соединение 1-2 подвергали восстановлению и снятию защиты аналогично стадиям 10 и 11 схемы C с получением (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-1-гидрокси-2-(фенилсульфонил)этил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-тетрагидрофuran-3,4-диола (пример 24).

Пример 25: (Схема J) (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-гидрокси(1-метил-1Н-индол-6-ил)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол (J-5)

Схема J



Стадия 1: Синтез 6-бромо-1-метил-1Н-индола (J-2)

К суспензии 60% NaH (3,61 г, 90,3 ммоль) в безводном DMF (150 мл) добавляли порциями 6-броминдол (11,8 г, 60,191 ммоль) при 0°C. Внимание: выделение газа. Внутренняя температура выросла до 7°C. Смесь снова охлаждали до 0°C. Полученную красную суспензию перемешивали при 0°C в течение 3 ч. CH₃I (3,26 г, 23 ммоль) добавляли по каплям при 0°C-5°C. Реакционную суспензию перемешивали при комнатной температуре (25°C) в течение 2 ч. TLC (петролейный эфир/EtOAc 8/1) показала израсходование большей части исходного материала и образование четкого пятна. Смесь вливали в ледяную воду (200 мл) и экстрагировали петролейным эфиром (100 мл ×3). Экстракт промывали рассолом (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме досуха с получением неочищенного материала (15 г). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc в петролейном эфире от 0 до 10% с получением J-2 (10 г, 79,1%) в виде слегка желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7.49-7.47 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 3.76 (s, 3H).

Стадия 2: Синтез ((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(1-метил-1Н-индол-6-ил)метанона

К бесцветному раствору J-2 (700 мг, 3,33 ммоль) в безводном THF (10 мл) добавляли 2,5 M n-BuLi (1,5 мл, 3,8 ммоль) при температуре приблизительно от -60 до -55°C в течение 5 мин. В конце добавления образовалось большое количество твердого вещества, и цвет изменился на желтый. Полученную желтую суспензию перемешивали при -65°C в течение 1 ч. Раствор соединения C-9 (220 мг, 0,607 ммоль) в безводном THF (2 мл) добавляли при -65°C в течение 5 мин. Полученная суспензия превращалась в желтый раствор, и его перемешивали при -65°C в течение 1 ч. TLC (петролейный эфир/EtOAc 1/1) показала израсходование большей части исходного материала и образование четкого пятна. Реакционную смесь вливали в водн. NH₄Cl (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл ×3). Экстракт промывали рассолом (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного материала (1 г). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc в петролейном эфире от 0 до 100% (колонка 10g) с получением J-3 (200 мг, 76,2%) в виде желтой смолы. ЖХ-МС [M+H]⁺ 433.

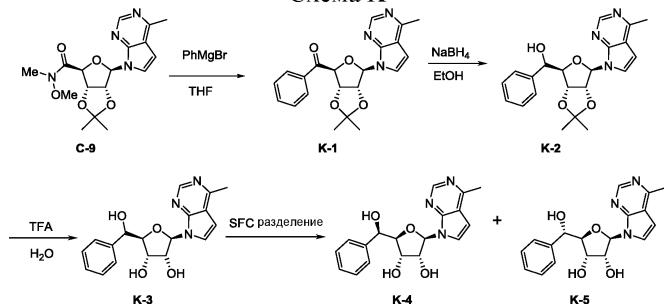
Соединение J-3 подвергали восстановлению и снятию защиты аналогично стадиям 10 и 11 схемы С с получением (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-гидрокси(1-метил-1Н-индол-6-ил)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро-3,4-диола (пример 25).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.67 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.23 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 5.27 (d, 1H), 5.07 (d, 1H), 4.98-4.96 (m, 1H), 4.68-4.67 (m, 1H), 4.19-4.15 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.67 (s, 3H).

Пример 26. (Схема K) (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-гидрокси(фенил)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро-3,4-диол (K-4)

Пример 27. (Схема K) (2R,3S,4R,5R)-2-((S)-гидрокси(фенил)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро-3,4-диол (K-5)

Схема K



Стадия 1: Синтез ((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(фенил)метанона (К-1)

К раствору С-9 (740 мг, 2,04 ммоль) в безводном THF (30 мл) добавляли PhMgBr (3М в Et₂O, 6,81 мл, 20,4 ммоль) при -5-0°C. Полученную желтую суспензию перемешивали при -5°C в течение 0,5 ч. TLC (петролейный эфир/EtOAc 1:1) показала израсходование большей части исходного материала и образование нового пятна. Смесь вливали в водн. NH₄Cl (60 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл ×2). Экстракт промывали рассолом (50 мл), сушили над NaSO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта (1,5 г) в виде желтого масла. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 40g), элюируя EtOAc в петролейном эфире от 0 до 100% с получением К-1 (750 мг, 96,8%) в виде желтой смолы.

Стадия 2: Синтез (S)-(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил(фенил)-метанола (К-2)

К раствору К-1 (90 мг, 0,25 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли NaBH₄ (40 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. TLC (петролейный эфир/EtOAc 1:2) показала завершение реакции и образование прозрачного раствора. Смесь концентрировали в вакууме досуха с получением К-2 (100 мг, более 100%), которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадии 3 и 4: Синтез (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-гидрокси(фенил)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (К-4) и (2R,3S,4R,5R)-2-((S)-гидрокси(фенил)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (К-5)

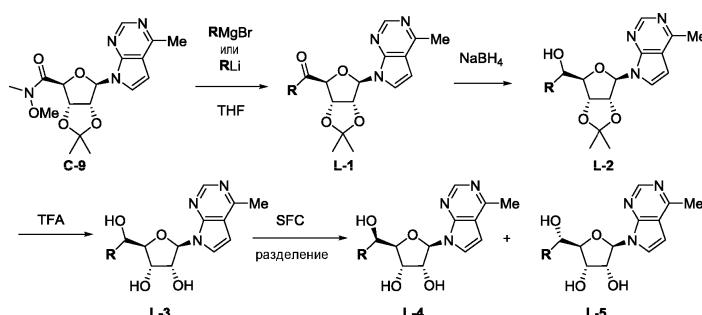
К суспензии К-2 (100 мг, 0,262 ммоль) в H₂O (2 мл) добавляли TFA (2 мл) при комнатной температуре. Полученный светло-желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4,5 ч. ЖХ-МС показала израсходование большей части исходного материала, и было обнаружено 95% продукта. Смесь добавляли к 10% водн. K₂CO₃ (40 мл) при 0°C. Смесь экстрагировали EtOAc (20 мл ×4). Экстракт сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного материала К-3 (100 мг). Неочищенный К-3 очищали посредством SFC с получением К-4 (10 мг, 12%) и К-5 (58 мг, 66%).

Пример 26 (К-4): ЖХ-МС [M+23] 364; ¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 8.64 (s, 1H), 7.61 (d, J=3,7 Гц, 1H), 7.47 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7.36 (t, J=7,5 Гц, 2H), 7.29-7.22 (m, J=7,3 Гц, 1H), 6.75 (d, J=3,7 Гц, 1H), 6.14 (d, J=7,5 Гц, 1H), 5.00 (d, J=2,8 Гц, 1H), 4.78-4.73 (m, 1H), 4.32-4.24 (m, 2H), 2.74 (s, 3H).

Пример 27 (К-5): ЖХ-МС [M+23] 364; ¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 8.68 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.65-4.62 (m, 1H), 4.40-4.39 (m, 1H), 4.30 (br, 1H), 2.76 (s, 3H).

Примеры 28-43.

Схема L



Для синтеза соединений примеров 28-55 на схеме L следовали методикам, аналогичным стадиям 1-4 примеров 26 и 27 (схема K), с использованием соответствующего реагента Гриньяра.

В примерах 28-49 использовали имеющиеся в продаже реагенты Гриньяра.

28 R=Bn (L-4)		356 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-1-гидрокси-2-фенилэтил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил(фенил)метанол ¹ Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 8.66 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.31-7.30 (m, 4H), 7.23-7.20 (m, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.14 (d, 1H), 4.77-4.74 (m, 1H), 4.47-4.46 (m, 1H), 4.09-4.04 (m, 2H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.75 (s, 3H)
---------------------	--	--------------	---

29 R=Bn (L-5)		356 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-1-гидрокси-2-фенилэтил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 8.66 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.31-7.20 (m, 5H), 6.80 (d, 1H), 6.17 (d, 1H), 4.74-4.71 (m, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 4.00-3.98 (m, 2H), 2.90 (d, 2H), 2.77 (s, 3H)
30 R= PhCH ₂ CH ₂ (L-4)		392 [M+23]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-1-гидрокси-3-фенилпропил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 8.65 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.29-7.23 (m, 4H), 7.19-7.15 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 4.70-4.67 (m, 1H), 4.38-4.36 (m, 1H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.84-3.81 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.76-2.72 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 2H)
31 R= PhCH ₂ CH ₂ (L-4)		392 [M+23]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-1-гидрокси-3-фенилпропил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 8.63 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.27-20 (m, 4H), 7.16-7.13 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.68-4.65 (m, 1H), 4.31-4.29 (m, 1H), 4.08-4.07 (m, 1H), 3.76-3.75 (m, 1H), 2.83-2.81 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.75-2.72 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 2H)
32 R=3-Cl-Ph (L-4)		376 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3-хлорфенил)-гидрокси)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)-тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8.65 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.29-7.28 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.17 (d, 2H), 5.32 (br, 1H), 5.18 (br, 1H), 4.81 (br, 1H), 4.59 (br, 1H), 4.11 (br, 1H), 4.02 (d, 1H), 2.66 (s, 3H)

33 R=3-Cl-Ph (L-5)		376 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-(3-хлорфенил)-(гидрокси)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиirimидин-7-ил)-тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 8.65 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.18 (br, 1H), 4.93 (d, 1H), 4.61-4.59 (m, 1H), 4.40-4.38 (m, 1H), 4.27-4.26 (m, 1H), 2.74 (s, 3H)
34 R=3-F-Ph (L-4)		360 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3-фторфенил)-(гидрокси)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиirimидин-7-ил)-тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8.65 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.17-6.15 (m, 2H), 5.30 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.82 (br, 1H), 4.60-4.59 (m, 1H), 4.11 (br, 1H), 4.05-4.02 (m, 1H), 2.67 (s, 3H)
35 R=3-F-Ph (L-5)		360 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-(3-фторфенил)-(гидрокси)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиirimидин-7-ил)-тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 8.67 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.96-6.90 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.65-4.64 (m, 1H), 4.42-4.40 (m, 1H), 4.29-4.28 (m, 1H), 2.76 (s, 3H)
36 R=3,5-диF-Ph (L-4)		378 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,5-дифторфенил)-(гидрокси)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиirimидин-7-ил)-тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8.66 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.11-7.05 (m, 3H), 6.80 (d, 1H), 6.27 (br, 1H), 6.17 (d, 1H), 5.34 (br, 1H), 5.20

			(br, 1H), 4.83 (br, 1H), 4.58 (br, 1H), 4.11 (br, 1H), 4.02 (d, 1H), 2.67 (s, 3H)
37 R=3,5- диF-Ph (L-5)		378 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-(3,5-дифторменил)-гидроксимиэтил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400Гц, MeOD) δ м.д. 8.67 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 6.80-6.76 (m, 2H), 6.21 (d, 1H), 4.96 (br, 1H), 4.68-4.65 (m, 1H), 4.44-4.42 (m, 1H), 4.29 (br, 1H), 2.75 (s, 3H)
38 R=4-F-Ph (L-4)		360 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-фторменил)-гидроксимиэтил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8.65 (s, 1H), 7.77 (d, J=3,8 Гц, 1H), 7.43 (dd, J=5,7, 8,6 Гц, 2H), 7.12 (t, J=8,9 Гц, 2H), 6.77 (d, J=3,7 Гц, 1H), 6.15 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6.03 (d, J=4,2 Гц, 1H), 5.25 (d, J=7,0 Гц, 1H), 5.08 (d, J=4,0 Гц, 1H), 4.80 (t, J=4,6 Гц, 1H), 4.64-4.56 (m, 1H), 4.13 (t, J=4,7 Гц, 1H), 4.04-3.97 (m, J=5,0 Гц, 1H), 2.67 (s, 3H)
39 R=4-F-Ph (L-5)		360 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-(4-фторменил)-гидроксимиэтил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)-тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8.66 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.65-4.64 (m, 1H), 4.40-4.38 (m, 1H), 4.27-4.26 (m, 1H), 2.75 (s, 3H)
40 R=Et (L-4)		294 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-1-гидроксипропил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 8.64 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.11 (d, 1H), 4.70-

			4.73 (m, 1H), 4.34-4.32 (m, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.77-3.73 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.67-1.53 (m, 2H), 1.08-1.05 (m, 3H)
41 R=Et (L-5)		294 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-1-гидроксипропил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пirimидин-7-ил)-тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 8.65 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.68-4.65 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.67-3.64 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.65-1.58 (m, 2H), 1.03-0.99 (m, 3H).
42 R=цикло-пентил (L-4)		334 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-цикlopентил(гидрокси)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пirimидин-7-ил)-тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 8.73 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.16 (d, 1H), 4.68-4.65 (m, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.15 (d, 1H), 3.62 (d, 1H), 2.81 (s, 3 H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 4H), 1.61-1.45 (m, 1H), 1.35-1.25 (m, 1H)
43 R=цикло-пентил (L-5)		334 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-цикlopентил(гидрокси)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пirimидин-7-ил)-тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 8.63 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 4.71-4.68 (m, 1H), 4.31-4.30 (m, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.48 (d, 1 H), 2.75 (s, 3H), 2.11-2.09 (m, 1H), 1.92-1.91 (m, 1H), 1.74-1.44 (m, 6H), 1.30-1.26 (m, 1H)
44 R=Me (L-4)		280 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-1-гидроксиэтил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пirimидин-7-ил)-тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8.65 (s, 1H), 7.77-7.76 (d, 1H), 6.77-6.76 (d, 1H), 6.14-

			6.12 (d, 1H), 5.28-5.18 (m, 3H), 4.49-4.46 (m, 1H), 4.17-4.16 (m, 1H), 3.80-3.71 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.10-1.08 (d, 3H)
45 R=Me (L-5)		280 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-1-гидроксиэтил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиrimидин-7-ил)-тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8.55 (s, 1H), 7.85-7.84 (d, 1H), 6.77-6.76 (d, 1H), 6.19-6.17 (d, 1H), 5.32-5.30 (m, 1H), 5.11-5.06 (m, 2H), 4.41-4.38 (m, 1H), 4.11-4.09 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.12-1.11 (d, 3H)
46 R=цикло- пропил (L-4)		306 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-цикло-пропил(гидрокси)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиrimидин-7-ил)-тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 8.65 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.14 (d, 1H), 4.75-4.72 (m, 1H), 4.47-4.46 (m, 1H), 4.21-4.20 (m, 1H), 3.16-3.14 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.03-1.00 (m, 1H), 0.63-0.58 (m, 2H), 0.45-0.44 (m, 1), 0.35-0.34 (m, 1H)
47 R=цикло- пропил (L-5)		306 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-цикло-пропил(гидрокси)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиrimидин-7-ил)-тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 8.68 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 4.67-4.64 (m, 1H), 4.31-4.30 (m, 1H), 4.18-4.17 (m, 1H), 3.02 (d, 1H), 2.77 (s, 3H), 1.20-1.10 (m, 1H), 0.57-0.52 (m, 2H), 0.41-0.40 (m, 1H), 0.30-0.28 (m, 1H)
48 R=изо- пропил (L-4)		308 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-1-гидрокси-2-метилпропил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-д]пиrimидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 8.66 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.11 (d, 1H), 4.74-

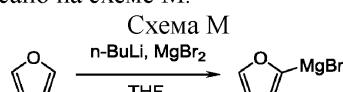
			4.70 (m, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.22-4.21 (m, 1H), 3.52-3.50 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.87-1.82 (m, 1H), 1.07 (d, 3H), 1.03 (d, 3H)
49 R=изо- пропил (L-5)		308 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-1-гидрокси-2- метилпропил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 8.64 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 4.72- 4.69 (m, 1H), 4.32-4.28 (m, 2H), 3.34-3.33 (m, 1 H), 2.76 (s, 3H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.07 (d, 3H), 0.96 (d, 3H)
50 R=N-Me- 4-пиразол (L-4)		345 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-гидрокси(1-метил-1Н- пиразол-4-ил)метил)-5-(4-метил-7Н- пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)- тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 8.66 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.17 (d, 1H), 4.98 (d, 1H), 4.78-4.75 (m, 1 H), 4.32 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.77 (s, 3H)
51 R=N-Me- 4-пиразол (L-5)		345 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-гидрокси(1-метил-1Н- пиразол-4-ил)метил)-5-(4-метил-7Н- пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)- тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8.66 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 5.64 (d, 1H), 5.37 (br, 1H), 5.24 (br, 1H), 4.74 (br, 1H), 4.39-4.83 (br, 1H), 4.13 (br, 1H), 4.04-4.03 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.67 (s, 3H)
52 R=цикло- бутил (L-4)		320 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-цикlobутил(гидрокси)- метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 8.63 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 4.67- 4.64 (m, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 4.06-4.05 (m,

			1H), 3.66-3.63 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.60-2.55 (m, 1H), 1.99-1.83 (m, 6H)
53 R=цикло- бутил (L-5)		320 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-цикlobутил(гидрокси)- метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3- d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 8.64 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.09 (d, 1H), 4.70- 4.67 (m, 1H), 4.29-4.28 (m, 1H), 3.99-3.98 (m, 1H), 3.79 (d, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.54-2.52 (m, 1H), 2.05-1.86 (m, 6H)
54 R=2- фуран (L-4)		354 [M+23]	(2S,3S,4R,5R)-2-((S)-фуран-2-ил(гидрокси)- метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3- d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 8.66 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.42 (s, 2H), 6.22 (d, 1H), 4.97 (d, 1H), 4.78-4.75 (m, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 2.76 (s, 3H)
55 R=2- фуран (L-5)		354 [M+23]	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-фуран-2-ил(гидрокси)- метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3- d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 8.65 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.38 (s, 2H), 6.23 (d, 1H), 4.93 (d, 1H), 4.67-4.61 (m, 1H), 4.42-4.41 (m, 1H), 4.39-4.38 (m, 1H), 2.74 (s, 3H)

Для примеров 50-53, реактив Гриньяра получали из соответствующего арил-или алкилбромида аналогично стадии 1 на схеме Е (пример 12). Этот материал использовали непосредственно с соединением С-9 для получения кетона аналогично стадии 1 схемы К. Последующее восстановление с использованием NaBH₄, снятие защиты с использованием TFA и конечное хиральное разделение посредством SFC проводили аналогично Стадиям 2-4 на схеме К с получением конечного соединения примеров 50, 51, 52 и 53.

Примеры 54 и 55.

Получение реагента Гриньара описано на схеме М.



Стадия 1: Синтез бромида фуран-2-илмагния

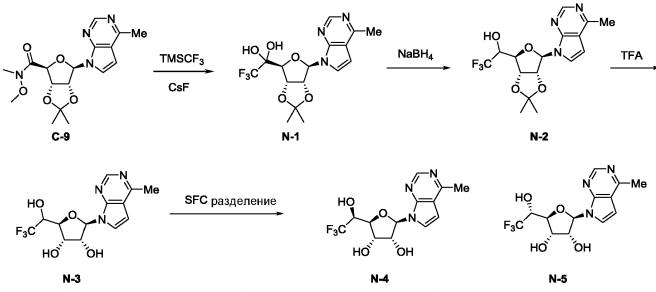
К раствору фурана (0,4 мл, 5,52 ммоль) в безводном THF (5 мл) добавляли 2,5 М n-BuLi (2,21 мл, 5,52 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли одной порцией MgBr₂ (1,3 г, 7,06 ммоль). Температура повышалась до 15°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин с образованием большого количества твердого вещества. Смесь использовали непосредственно на следующей стадии.

Реактив Гриньара использовали непосредственно с соединением С-9 для образования арилкетона способом, аналогичным стадии 1 схемы К. Последующее восстановление NaBH₄, снятие защиты с использованием TFA и конечное хиральное разделение посредством SFC проводили способом, аналогичным стадиям 2-4 на схеме К с получением конечных соединений примеров 54 и 55.

Пример 56: (Схема N) (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)-5-((S)-2,2,2-трифторм-1-гидроксиэтил)тетрагидрофуран-3,4-диол (N-4)

Пример 57: (Схема N) (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)-5-((R)-2,2,2-трифторм-1-гидроксиэтил)тетрагидрофуран-3,4-диол (N-5)

Схема N



Стадия 1: Синтез 1-((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-2,2,2-трифторметан-1,1-диола (N-1)

В сухой реакционный сосуд добавляли CsF (21,8 мг, 0,143 ммоль) и продували N₂. В этот сосуд добавляли раствор C-9 (260 мг, 0,717 ммоль) в толуоле (1,43 мл). Смесь охлаждали до 0°C в ледяной бане. К этой реакционной смеси добавляли по каплям в течение 5 мин TMSCF₃ (408 мг, 2,87 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 25°C и перемешивали при этой температуре в течение 20 ч. TLC (CH₂Cl₂/MeOH 20:1, UV active) показала завершение реакции и образование нового пятна. MeOH (2 мл) добавляли к реакционной смеси, и смесь становилась прозрачной. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и добавляли ее к водному раствору KHSO₄ (100 мг/10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (15 мл ×2). Органический слой отделяли, сушили и упаривали с получением неочищенного материала N-1 (150 мг, 53,7%) в виде желтого масла (Ref. Leadbeater, N. et al., Chem. Commun., 2012, 48, 9610-9612).

Стадия 2: Синтез 1-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-2,2,2-трифторметан-1-ола (N-2)

N-1 (150 мг, 0,385 ммоль) растворяли в этаноле (5 мл). NaBH₄ (79,2 мг, 1,93 ммоль) добавляли двумя порциями к вышеуказанной смеси на ледяной бане, причем происходило выделение газа. Прозрачный желтый раствор перемешивали при 25°C в течение 2 ч. TLC (CH₂Cl₂/MeOH 20:1, UV active) показала завершение реакции, TLC (петролейный эфир/EtOAc 2:1, UV active) показала образование двух главных пятен. Смесь фильтровали с удалением растворителя. Остаток экстрагировали EtOAc (10 мл ×2) и водой (10 мл). Органический слой отделяли, сушили и упаривали с получением неочищенного продукта N-2 (120 мг, 83,4%).

Стадия 3: Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-5-(2,2,2-трифторметил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-3,4-диола (N-3)

К суспензии N-2 (120 мг, 0,321 ммоль) в H₂O (10 мл) добавляли TFA (5 мл) при 0°C. Полученный светло-желтый раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч. ЖХ-МС показала израсходование большей части исходного материала и образование главного пика. Смесь добавляли к 10% K₂CO₃ водн. (5 мл) при 0°C (рН реакционной смеси становился 7-9). Смесь экстрагировали EtOAc (20 мл ×3). Экстракт промывали рассолом (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта (120 мг), который очищали посредством Biotage, элюировали DCM/MeOH от 0% до 10% с получением N-3 (60 мг, 56%).

Стадия 4: Разделение диастереомеров с использованием SFC

N-3 разделяли посредством SFC. Две целевые порции упаривали и лиофилизировали по отдельности с получением N-4 (6,9 мг, 12,8%) в виде белого твердого вещества и N-5 (8,9 мг, 16,6%) в виде белого твердого вещества. Условия SFC: колонка, AD (250*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: 20% EtOH плюс NH₃H₂O, 60 мл/мин, 220 нм, вода.

(2R,3R,4S,5S)-2-(4-Метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-5-((S)-2,2,2-трифторметил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-3,4-диол (N-4): ЖХ-МС [M+1] 334;

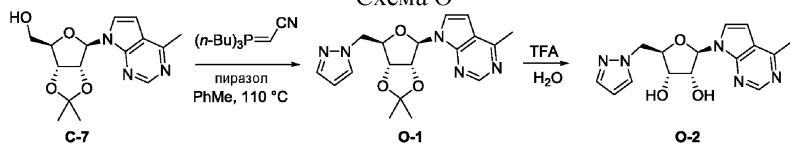
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.66 (s, 1H), 7.76-7.75 (d, 1H), 6.91 (br, 1H), 6.80-6.79 (d, 1H), 6.24-6.22 (d, 1H), 5.43-5.37 (m, 2H), 4.59-4.57 (m, 1H), 4.26-4.24 (m, 2H), 4.03-4.03 (d, 1H), 2.66 (s, 3H).

(2R,3R,4S,5S)-2-(4-Метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-5-((R)-2,2,2-трифторметил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-3,4-диол (N-5): ЖХ-МС [M+1] 334;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.65 (s, 1H), 7.80-7.79 (d, 1H), 7.02-7.00 (d, 1H), 6.77-6.76 (d, 1H), 6.21-6.20 (d, 1H), 5.50-5.36 (m, 2H), 4.41-4.17 (m, 4H), 2.66 (s, 3H).

Пример 58: (Схема O) (2R,3S,4R,5R)-2-((1Н-пиразол-1-ил)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-3,4-диол (O-2)

Схема O



Стадия 1: Синтез 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((1Н-пиразол-1-ил)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-

d][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидина (O-1)

В высушенный в печи флякон для микроволновой обработки, охлажденный в потоке аргона и оборудованный магнитной мешалкой, добавляли пиразол (49,1 мг, 0,721 ммоль). Флякон герметично закрывали тefлоновой крышкой и добавляли С-7 (200 мг, 0,655 ммоль) в виде раствора в толуоле (7 мл, 0,09М) с последующим добавлением цианометилентрибутилфосфорана (174 мг, 0,721 ммоль). Флякон помещали в нагревательный блок и перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Флякон извлекали из нагревательного блока и оставляли охлаждаться до кт. Раствор переносили в круглодонную колбу и концентрировали под вакуумом. Темно-коричневый остаток очищали посредством флэш-колоночной хроматографии (10g SiO₂, Biotage, от 100% гепт. до 100% EtOAc) с получением соединения O-1 (116 мг, 50%) в виде темно-коричневой смолы. TLC (100% EtOAc): R_f равно 0,35; ЖХ-МС [M+H] 356;

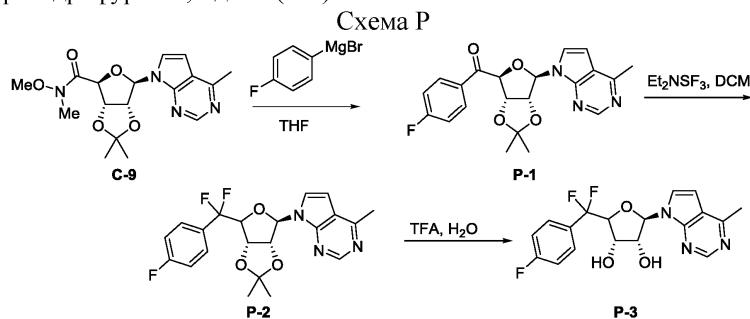
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 8.84 (s, 1H), 7.58 (d, J=1,59 Гц, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.02 (d, J=3,67 Гц, 1H), 6.67 (br. s., 1H), 6.31 (br. s., 1H), 6.25 (br. s, 1H), 5.21 (dd, J=3,67, 6,36 Гц, 1H), 5.06 (br. s., 1H), 4.59 (dd, J=4,50, 8,70 Гц, 1H), 4.48 (d, J=4,65 Гц, 2H), 2.89 (br. s., 3H), 1.63 (s, 3H), 1.38 (s, 3H).

Стадия 2: Синтез (2R,3S,4R,5R)-2-((1Н-пиразол-1-ил)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (O-2)

В круглодонную колбу, оборудованную магнитной мешалкой и содержащую O-1 (116 мг, 0,326 ммоль), добавляли воду (1 мл) и трифтормукусную кислоту (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Коричневый остаток переносили в метанол (5 мл) и снова концентрировали под вакуумом. Этот процесс повторяли еще 3 раза. Остаток очищали посредством сверхкритической флюидной хроматографии (ZymorSpher 4-пиридин, колонка 150×21,2 мм с 15-23% MeOH при 3%/мин, 100 бар, 58 мл/мин) с получением соединения O-2 (62,2 мг, 60%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H] 316;

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 8.63 (s, 1H), 7.54 (d, J=2,20 Гц, 1H), 7.52 (d, J=1,71 Гц, 1H), 7.27 (d, J=3,79 Гц, 1H), 6.72 (d, J=3,79 Гц, 1H), 6.26 (t, J=2,08 Гц, 1H), 6.23 (d, J=4,65 Гц, 1H), 4.82 (br. s, 2H), 4.47-4.59 (m, 2H), 4.27-4.38 (m, 3H), 2.71 (s, 3H).

Пример 59. (Схема Р) (3S,4R,5R)-2-(дифтор(4-фторфенил)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол (P-3)



Стадия 1: Синтез ((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(4-фторфенил)-метанона (P-1)

К раствору соединения C-9 (800 мг, 2,21 ммоль) в безводном THF (30 мл) добавляли бромид (4-фторфенил)магния (24,3 мл, 24,3 ммоль) при 0°C. Полученную желтую суспензию перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. TLC (петролейный эфир/EtOAc 1:2) показала завершение реакции и образование четкого пятна. Эту смесь добавляли по каплям к водн. NH₄Cl (100 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (50 мл ×2). Экстракт промывали рассолом (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта (1,2 г). Этот неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (колонка 40g), элюировали EtOAc в петролейном эфире от 0-100% с получением соединения P-1 (820 мг, 93,5%) в виде светло-желтого масла, которое затвердевало при стоянии. ЖХ-МС [M+1] 398.

Стадия 2: Синтез 7-((3aR,4R,6aS)-6-(дифтор(4-фторфенил)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидина (P-2)

В тefлоновый сосуд, оборудованный магнитной мешалкой, добавляли P-1 (143 мг, 0,360 ммоль) и DCM с последующим добавлением по каплям трифтормукусной кислоты (150 мкл, 1,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 48 ч. Реакционную смесь гасили водой, переносили в делительную воронку с DCM и разбавляли еще водой. Фазы разделяли и водную fazу экстрагировали 3 порциями DCM. Объединенные органические экстракты концентрировали под вакуумом и остаток очищали посредством флэш-колоночной хроматографии (12 г SiO₂, Isco, от 100% гепт. до 100% EtOAc, 9 мл фракции) с получением соединения P-2 (24,9 мг, 16%) в виде темно-коричневой смолы. ЖХ-МС [M+H] 420;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 8.75 (br. s., 1H), 7.41 (dd, J=5,26, 8,44 Гц, 2H), 7.25 (d, J=3,67 Гц, 1H), 6.96-7.06 (m, 2H), 6.65 (d, J=3,67 Гц, 1H), 6.53 (d, J=2,81 Гц, 1H), 5.21 (ddd, J=3,30, 6,36, 18,10 Гц, 2H), 4.57 (ddd, J=3,18, 5,62, 17,61 Гц, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).

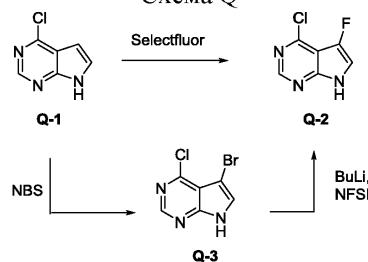
Стадия 3: Синтез (3S,4R,5R)-2-(дифтор(4-фторфенил)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (Р-3)

В сцинтилляционный сосуд, оборудованный магнитной мешалкой и содержащий Р-2 (47,2 мг, 0,113 ммоль), добавляли воду (2 мл) и трифтормукусную кислоту (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток переносили в метанол (5 мл) и снова концентрировали под вакуумом. Этот процесс повторяли еще 3 раза. Остаток очищали посредством сверхкритической флюидной хроматографии (Nacalai Cosmosil 3-гидроксицифенил-связанная 20×150 мм колонка с 10-18% MeOH при 3%/мин, 100 бар, 58 мл/мин) с получением соединения Р-3 (21,2 мг, 50%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H] 380;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2.65 (s, 3H) 4.36 (br. s., 1H) 4.39-4.53 (m, 2H) 5.59 (d, J=6,48 Гц, 1H) 5.64 (d, J=5,01 Гц, 1H) 6.28 (d, J=6,72 Гц, 1H) 6.80 (d, J=3,55 Гц, 1H) 7.27 (t, J=8,62 Гц, 2H) 7.49 (d, J=3,55 Гц, 1H) 7.57 (dd, J=7,95, 5,62 Гц, 2H) 8.64 (s, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. -110.54 (br. s., 1F) -106.97 (d, J=258,64 Гц, 1F) -100.57 (d, J=254,06 Гц, 1F).

Пример 60. (Схема R) (2R,3R,4S,5R)-2-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-5-((R)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диол (R-8)

Схема Q



Синтез 4-хлор-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидина (Q-2)

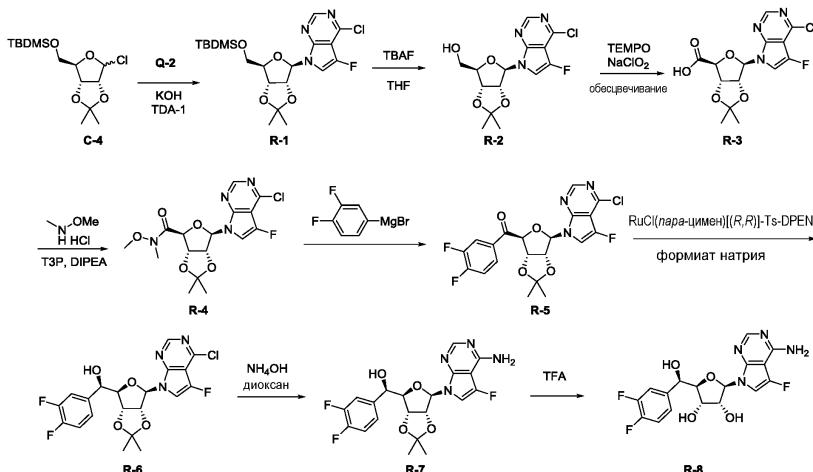
Раствор 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидина Q-1 (10 г, 65,1 ммоль) и Selectfluor (27,7 г, 78,1 ммоль) в CH₃CN (500 мл) и AcOH (100 мл) перемешивали при 70°C в течение 16 ч. (Реакцию осуществляли четыре раза, по 10 г Q-1 в каждый сосуд). Реакционный раствор превращался из бесцветного в черный. TLC (CH₂Cl₂/CH₃OH 20:1) показала, что осталось 20% исходного материала, и затем реакционный раствор концентрировали с получением неочищенного твердого вещества. Это твердое вещество растворяли в EtOAc (1 л), промывали H₂O (300 мл ×2). Органический слой концентрировали с получением Q-2 (7 г) в виде коричневого твердого вещества. Объединенную партию из четырех партий очищали посредством преп-HPLC (0,225% муравьиная кислота/ацетонитрил) с получением Q-2 (11,6 г, 26%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 172; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 12.47 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.72 (d, 1H).

Альтернативная методика для Q-2

Стадия 1: К раствору 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидина Q-1 (870 мг, 5,67 ммоль) в DMF (14,2 мл, 0,4 М) добавляли NBS (1,1 г, 6,23 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи 16 ч. ЖХ-МС показала израсходование исходного материала и образование продукта. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NaHCO₃, затем экстрагировали EtOAc. Этот EtOAc слой промывали рассолом, сушили с Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением темно-коричневого твердого вещества. Это твердое вещество суспендировали в CH₂Cl₂, затем загружали на твердофазный картридж 12g ISCO и очищали с использованием смеси 0-50% EtOAc/гептан с получением 204 мг в виде светло-рыжего твердого вещества. Нерастворимое светло-коричневое твердое вещество также представляло собой продукт, который сушили с получением 839 мг в виде светло-коричневого твердого вещества. В объединенном материале получили 5-бром-4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин (Q-3) (1,043 г, 79%). ЖХ-МС [M+1] 232/234; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 12.96 (br. s., 1H), 8.62 (s, 1H), 7.94 (s, 1H).

Стадия 2: К раствору 5-бром-4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидина (Q-3) (465 мг, 2 ммоль) в THF (10 мл, 0,2 М), охлажденному в бане сухой лед/ацетон, добавляли по каплям BuLi (2,62 мл, 4,20 ммоль, 1,6 М). Смесь добавляли при перемешивании при -78°C в течение 20 мин. Реакционная смесь превращалась в густую суспензию. Добавляли по каплям раствор Accufluor (NFSI) (757 мг, 2,4 ммоль) в THF (2 мл, 0,2 М). По окончании добавления реакционная смесь становилась гомогенной. Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры в течение ночи 16 ч. ЖХ-МС показала смесь продукта с исходным материалом в соотношении примерно 1:1. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NH₄Cl, затем разбавляли водой и EtOAc. Этую EtOAc фазу промывали рассолом, сушили с Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до масла. Этот материал очищали колоночной хроматографией на колонке ISCO, элюируя смесью 0-100% EtOAc/гептан с получением Q-2 с 75%-ной чистотой. ЖХ-МС [M+1] 172/174; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.62 (s, 1H), 7.71 (d, J=2,2 Гц, 1H).

Схема R



Стадия 1: Синтез 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)-метил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-4-хлор-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидина (R-1)

К перемешиваемой суспензии Q-2 (7,6 г, 44,3 ммоль), порошкообразного KOH (5,59 г, 99,7 ммоль) и трис[2-(2-метоксигидроксий)этил]амина (TDA-1) (7,16 г, 22,1 ммоль) в толуоле (125 мл) добавляли по каплям C-4 (примерно 31 г, 96 ммоль, в толуоле (120 мл)). После добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. TLC (петролейный эфир/EtOAc 10:1, Rf примерно 0,25) вывела новое пятно. Смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl (100 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (200 мл ×2). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл ×2), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии на SiO₂ (петролейный эфир/EtOAc от 100:1 до 20:1) с получением R-1 (10 г, 49,3%) в виде бесцветного масла с приблизительно 80%-ной чистотой (20% гидролизованного A-3).

Стадия 2: Синтез ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлор-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанола (R-2)

К перемешиваемому раствору R-1 (20 г, 43,668 ммоль, примерно 80% чистоты) в THF (100 мл) добавляли TBAF (20 мл, 20 ммоль, 1 М в THF) при 0°C. После добавления реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч.

TLC (петролейный эфир/EtOAc 5:1, Rf примерно 0,1) показала завершение реакции. Смесь гасили H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл ×2). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл ×2), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии на SiO₂ (петролейный эфир/EtOAc от 10:1 до 5:1) с получением R-2 (9 г, 60%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 344;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8.63 (s, 1H), 7.17 (d, J=2,9 Гц, 1H), 5.86 (d, J=4,5 Гц, 1H), 5.16 (t, J=5,2 Гц, 1H), 5.08-5.06 (m, 1H), 4.56 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4.45 (d, J=1,6 Гц, 1H), 3.94 (d, J=12 Гц, 1H), 3.81 (t, J=10,4 Гц, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).

Стадия 3: Синтез (3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоновой кислоты (R-3)

К раствору R-2 (5 г, 14,5 ммоль) в MeCN (15 мл) добавляли H₂O (15 мл), TEMPO (1,78 г, 11,4 ммоль) и PhI(OAc)₂ (10,5 г, 27,6 ммоль) порциями при комнатной температуре (25°C) без охлаждения. Реакция была экзотермической. Смесь перемешивали при комнатной температуре (25°C) в течение 20 ч. TLC (петролейный эфир/EtOAc 1:1) показала израсходование большей части исходного материала. Смесь разбавляли водой (200 мл) и жидкость выливали. Остаток промывали водой (20 мл ×3). Остаток растирали с TBME (20 мл) в течение 10 мин, затем добавляли петролейный эфир (200 мл). Твердое вещество собирали фильтрованием и сушили в вакууме с получением R-3 (2,6 г, 50%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 358;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.67 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.51-5.48 (m, 2H), 4.71 (d, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.36 (s, 3H).

Стадия 4: Синтез (3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-N-метокси-N,2,2- trimetilтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксамида (R-4)

К суспензии R-3 (2,6 г, 7,268 ммоль) и N,O-диметоксигидроксиламина HCl (1,06 г, 10,9 ммоль) в THF (50 мл) добавляли DIPEA (2,82 г, 21,8 ммоль) и 50% T3P (6,94, 6,36 мл, 10,9 ммоль) при комнатной температуре (15°C). Полученный бесцветный раствор перемешивали при комнатной температуре (15°C) в течение 20 ч. TLC (петролейный эфир/EtOAc 1:1) показала израсходование большей части исходного материала и образование четкого пятна. Смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали водн. NH₄Cl (100 мл), водн. NaHCO₃ (50 мл), рассолом (50 мл ×2), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением R-4 (2,6 г, 89,3%) в виде желтой смолы. ЖХ-МС [M+1] 401;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8.62 (s, 1H), 7.59 (br, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.30-5.12 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.39 (s, 3H).

Стадия 5: Синтез ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(3,4-дифторфенил)метанона (R-5)

К охлажденному (ледяная баня) раствору R-4 (214 мг, 0,534 ммоль) в THF (3,0 мл, 0,178M) добавляли бромид 3,4-дифторфенилмагния (2,14 мл, 1,07 ммоль, 0,50 M). Реакционную смесь перемешивали в ледяной бане в течение 30 мин. ЖХ-МС показала завершение реакции. Добавляли NH₄Cl (насыщ.), реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, затем экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные экстракты промывали рассолом, затем сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с использованием колонки ISCO и 12g Si с использованием смеси 0-50% EtOAc/гептаны с получением R-5 (206 мг, 85%). ЖХ-МС [M+1] 454;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8.49 (s, 1H), 7.69 (ddd, J=2,08, 7,83, 10,39 Гц, 1H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.15-7.24 (m, 1H), 7.12 (d, J=2,57 Гц, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.61 (dd, J=2,26, 6,05 Гц, 1H), 5.38-5.43 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.45 (s, 3H).

Стадия 6: Синтез (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлор-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(3,4-дифторфенил)метанола (R-6)

К суспензии неочищенного R-5 (3,7 г, примерно 6,8 ммоль) в EtOAc/H₂O (30 мл/120 мл) добавляли RuCl(пара-цимен)[(R,R)-Ts-DPEN] (65 мг, 0,102 ммоль) и формиат натрия (18,4 г, 271 ммоль) при комнатной температуре (15°C). Полученную желтую смесь перемешивали при комнатной температуре (15°C) в течение выходных. ЖХ-МС показала, что осталось примерно 24% исходного материала, и было обнаружено 47% целевого соединения. Добавляли дополнительное количество RuCl(пара-цимен)[(R,R)-Ts-DPEN] (130 мг, 0,204 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре (15°C) в течение 4 ч. ЖХ-МС показала израсходование большей части исходного материала, и основной пик представлял собой целевое соединение, и никакого изомера не наблюдалось. TLC (петролейный эфир/EtOAc 3:1) показала образование двух основных пятен. Смесь экстрагировали EtOAc (30 мл ×2). Экстракт промывали рассолом (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного материала R-6 (5 г). Этот неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc в петролейном эфире от 0 до 50% с получением R-6 (1,9 г, 62%) в виде белого твердого вещества и нежелательного диастереомера (640 мг, 21%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 456.

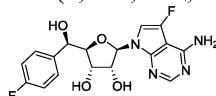
Стадия 7: Синтез (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(3,4-дифторфенил)метанола (R-7)

Раствор R-6 (950 мг, 2,08 ммоль) в диоксане/NH₃.H₂O (5 мл/ 5 мл) нагревали под воздействием микроволн при 120°C или 20 мин. ЖХ-МС показала, что большая часть исходного материала израсходована и что продукт был прозрачным. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного материала R-7 (1200 мг, более 100%) в виде светло-желтого твердого вещества, используемого непосредственно на следующей стадии.

Стадия 8: Синтез (2R,3R,4S,5R)-2-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-5-((R)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диола (R-8)

К суспензии неочищенного R-7 (2,4 г, примерно 4,1 ммоль) в H₂O (20 мл) добавляли TFA (20 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре (15°C) в течение 1 ч. ЖХ-МС показала, что большая часть исходного материала израсходована и что целевой продукт был прозрачным. Смесь вливали в 20% водн. K₂CO₃ (100 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл ×2). Экстракт промывали рассолом (50 мл × 2), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, затем сушили в вакууме в течение ночи с получением R-8 (1500 мг, 93%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H] 397;

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.06 (s, 1H), 7.47-7.30 (m, 3H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.02 (br. s., 2H), 6.25 (d, J=4,3 Гц, 1H), 6.02 (d, J=7,5 Гц, 1H), 5.23 (d, J=6,8 Гц, 1H), 5.04 (d, J=4,2 Гц, 1H), 4.80-4.72 (m, 1H), 4.49-4.41 (m, J=5,1 Гц, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.96 (d, J=4,9 Гц, 1H).

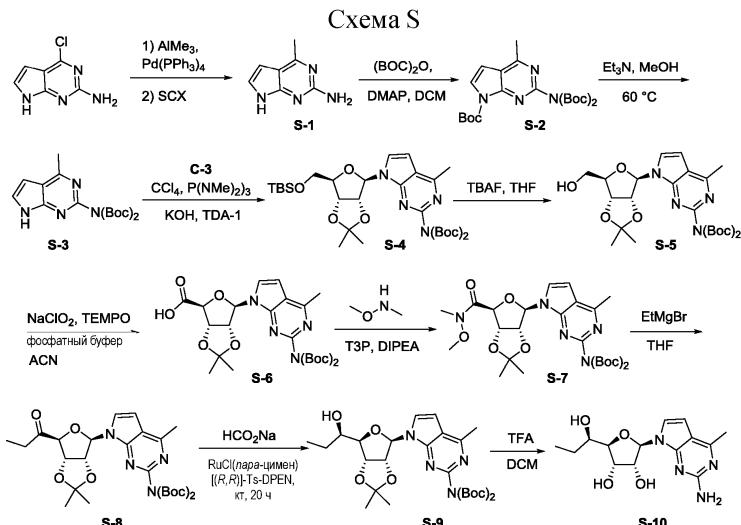


Пример 61: (2R,3R,4S,5R)-2-(4-Амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-5-((R)-(4-фторфенил)(гидрокси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диол

Указанное в заголовке соединение (пример 61) получали аналогично примеру 60 (схема R), где хлорид 4-фторфенилмагния использовали вместо бромида 3,4-дифторфенилмагния. ЖХ-МС [M+H] 378,8;

¹H ЯМР (700МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.05 (s, 1H), 7.41 (dd, J=5,7, 8,3 Гц, 2H), 7.29 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7.12 (t, J=8,9 Гц, 2H), 7.00 (br. s., 2H), 5.99 (d, J=7,7 Гц, 1H), 4.75 (br. s., 1H), 4.45 (br. s., 1H), 4.04 (d, J=3,9 Гц, 1H), 3.99-3.91 (m, 1H).

Пример 62. (Схема S) (2R,3R,4S,5R)-2-(2-амино-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-5-((R)-1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-3,4-диол (S-10)



Стадия 1: Синтез 4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-2-амина (S-1)

К раствору 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-2-амина (2200 мг, 11,74 ммоль) в THF (45 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (679 мг, 0,59 ммоль) с последующим добавлением по каплям $AlMe_3$ (1750 мг, 23,5 ммоль, 11,7 мл, 2 М в гексане). Реакционную смесь нагревали в герметично закрытой пробирке до 75°C в течение 16 ч. ЖХ-МС анализ показал, что осталось приблизительно 40% исходного материала. Добавляли дополнительное количество $Pd(PPh_3)_4$ (679 мг) и нагревание продолжали при 75°C в течение 18 ч. Неочищенную реакционную смесь охлаждали в ледяной бане, затем осторожно гасили сегнетовой солью (тарtrат KNa, насыщ., 10 мл). Добавляли воду (75 мл) и смесь экстрагировали $EtOAc$ (3×50 мл). Объединенные экстракты промывали рассолом (75 мл), затем сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток переносили в $MeOH$ и вливали на 2×10 g SCX колонки. Нещелочные примеси элюировали $MeOH$ (100 мл/каждая) с последующим высвобождением целевого продукта с использованием 7 н. $NH_3/MeOH$ (50 мл/каждая). Основные промывки концентрировали и сушили в высоком вакууме с получением 1740 мг (100%) соединения S-1 в виде твердого вещества. ЖХ-МС [$M+H$] 149,1;

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 10.99 (br. s., 1H), 6.92 (dd, $J=2,38, 3,24$ Гц, 1H), 6.30 (dd, $J=1,71, 3,42$ Гц, 1H), 5.90 (s, 2H), 2.41 (s, 3H).

Стадия 2: Синтез трет-бутил-2-[бис(трет-бутоxикарбонил)амино]-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-карбоксилата (S-2)

К раствору 4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-2-амина (S-1) (1320 мг, 8,91 ммоль) в ACN/DCM (25 мл:25 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (6,81 г, 31,2 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (218 мг, 1,78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 18 ч, затем концентрировали, затем очищали колоночной хроматографией с использованием ISCO и 40 g Si колонки с 0-60% $EtOAc$ /гептана с получением 1791 мг (44,8%) S-2 в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [$M+H$] 448,9;

1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7.83 (d, $J=4,16$ Гц, 1H), 6.85 (d, $J=4,03$ Гц, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.68 (s, 9H), 1.41 (s, 18H).

Стадия 3: Синтез ди-трет-бутил-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-2-ил)-имидодикарбоната (S-3)

К раствору трет-бутил-2-[бис(трет-бутоxикарбонил)амино]-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-карбоксилата (S-2) (1791 мг, 3,993 ммоль) в $MeOH$ (7,0 мл) добавляли триэтиламин (4360 мг, 43,0 ммоль, 6,00 мл) при кт. Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 18 ч, затем концентрировали и очищали колоночной хроматографией с использованием ISCO и 40 g Si колонки с 0-90% $EtOAc$ /гептана с получением 1761 мг (78%) S-3 в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [$M+H$] 348,9;

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 12.10 (br. s., 1H), 7.52 (d, $J=3,42$ Гц, 1H), 6.67 (d, $J=3,55$ Гц, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.39 (s, 18H).

Стадия 4: Синтез ди-трет-бутил-(7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-2-ил)-имидодикарбоната (S-4)

К раствору (3aR,6R,6aR)-6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ола (C-3) (1170 мг, 3,83 ммоль) в толуоле (15 мл) добавляли тетрахлорид углерода (883 мг, 5,74 ммоль, 0,555 мл). Реакционную смесь охлаждали в бане сухой лед/ $MeCN$ (примерно -50°C), затем добавляли по каплям трис-(диметиламино)fosфин (955 мг, 4,98 ммоль, 1,06 мл). Внутренняя температура поднималась до -35°C во время добавления, и прозрачный раствор становился бледно-желтым. Реакционную смесь извлекали из охлаждающей бани и температуру поддерживали между -15°C и 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили охлажденным на льду рассолом (3 мл) и слои разделяли. Органическую фазу сушили ($MgSO_4$) и фильтровали, затем добавляли к предварительно перемешанной

смеси соединения S-3 (1000 мг, 2,870 ммоль) в толуоле (10 мл), KOH (322 мг, 5,74 ммоль) и трис-(3,6-диоксагептил)-амина (521 мг, 1,53 ммоль, 0,516 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 40 ч, затем гасили NH₄Cl (насыщ, 25 мл) и экстрагировали DCM (2×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с использованием ISCO и 24g Si колонки с 0-100% EtOAc/гепт. с получением 751 мг (41,2%) S-4 в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H] 634,8;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7.75 (d, J=3,67 Гц, 1H), 6.81 (d, J=3,67 Гц, 1H), 6.24 (d, J=2,81 Гц, 1H), 5.21 (dd, J=2,75, 6,30 Гц, 1H), 4.91 (dd, J=3,18, 6,24 Гц, 1H), 4.09-4.26 (m, 1H), 3.61-3.81 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.40 (s, 18H), 1.31 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), -0.02 (d, J=1,47 Гц, 6H).

Стадия 5: Синтез ди-трет-бутил-(7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-2-ил)имиодикарбоната (S-5)

К раствору S-4 (751 мг, 1,18 ммоль) в THF (6 мл) добавляли фторид тетра-н-бутиламмония (464 мг, 1,77 ммоль, 1,8 мл, 1,0 M в THF). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1,5 ч, затем концентрировали и очищали колоночной хроматографией с использованием ISCO и 24g Si колонки с 0-90% EtOAc/гептана с получением 596 мг (96,8%) соединения S-5 в виде смолянистого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H] 520,8;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7.83 (d, J=3,8 Гц, 1H), 6.82 (d, J=3,7 Гц, 1H), 6.24 (d, J=3,4 Гц, 1H), 5.17 (dd, J=3,4, 6,4 Гц, 1H), 5.05 (t, J=5,4 Гц, 1H), 4.92 (dd, J=2,9, 6,3 Гц, 1H), 4.21-4.11 (m, 1H), 3.54 (t, J=5,1 Гц, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.39 (s, 18H), 1.31 (s, 3H).

Стадия 6: Синтез (3aS,4S,6R,6aR)-6-(2-[бис(трет-бутиксикарбонил)амино]-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоновой кислоты (S-6)

Смесь ди-трет-бутил-(7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-2-ил)имиодикарбоната (S-5) (363 мг, 0,863 ммоль), TEMPO (11,0 мг, 0,0697 ммоль), ACN (3,5 мл) и 0,67 M фосфатного буфера (3000 мг, 16,2 ммоль, 3 мл) нагревали до 35°C. Добавляли одновременно водный хлорит натрия (158 мг, 1,39 ммоль, 1,39 M) и разбавленный гипохлорит натрия (0,6 мл, раствор приготовлен из 1 мл коммерческого гипохлорита натрия, разбавленного 19 мл воды). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 35°C, затем охлаждали до кт. Значение pH доводили до 8-9 с использованием 1 M NaOH и экстрагировали MTBE (10 мл). Органическую fazу отставляли и pH водной фазы доводили до pH 4 с использованием 1 н. HCl, затем экстрагировали MTBE (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (10 мл), затем сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали с получением 237 мг (64%) соединения S-6 в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H] 535,2;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7.69 (d, J=3,8 Гц, 1H), 6.81 (d, J=3,8 Гц, 1H), 6.37 (d, J=2,0 Гц, 1H), 5.34 (dd, J=2,6, 6,1 Гц, 1H), 5.27 (dd, J=1,7, 6,1 Гц, 1H), 4.65 (d, J=2,4 Гц, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.41 (s, 18H), 1.34 (s, 3H).

Стадия 7: Синтез ди-трет-бутил-(7-((3aR,4R,6S,6aS)-6-(метокси(метил)-карбамоил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-2-ил)-имиодикарбоната (S-7)

К раствору соединения S-6 (237,0 мг, 0,443 ммоль) в THF (2 мл) добавляли гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (64,9 мг, 0,665 ммоль) с последующим добавлением дизопропилэтиламина (172 мг, 1,33 ммоль, 0,232 мл) и 50% пропилфосфонового ангидрида в DMF (339 мг, 0,532 ммоль, 0,311 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 18 ч, затем разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали, затем очищали колоночной хроматографией с использованием ISCO и 12g Si колонки с 20-100% EtOAc/гепт. с получением 112,0 мг (43,7%) соединения S-7 в виде желто-коричневого смолянистого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H] 578,2;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 7.57 (br. s., 1H), 6.63 (s, 1H), 6.59 (d, J=3,79 Гц, 1H), 5.29 (br. s., 1H), 5.16 (d, J=3,67 Гц, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.45 (s, 18H), 1.39 (s, 3H).

Стадия 8: Синтез ди-трет-бутил-(7-((3aR,4R,6S,6aS)-2,2-диметил-6-пропионилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-2-ил)-имиодикарбоната (S-8)

Раствор ди-трет-бутил-(7-((3aR,4R,6S,6aS)-6-(метокси(метил)карбамоил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-2-ил)имиодикарбоната (S-7) (113,0 мг, 0,196 ммоль) в THF (1,0 мл) охлаждали в ледяной бане, затем добавляли бромид этилмагния (52,1 мг, 0,391 ммоль, 0,196 мл, 2,00 M). Реакционную смесь перемешивали в ледяной бане в течение 10 мин, затем гасили насыщ. NH₄Cl (5 мл). Реакционную смесь нагревали до кт и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали с получением 52 мг (49%) соединения S-8 в виде желто-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H- Bos] 447,3.

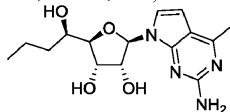
Стадия 9: Синтез ди-трет-бутил-(7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((R)-1-гидроксипропил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-2-ил)имиодикарбоната (S-9)

Ди-трет-бутил-(7-((3aR,4R,6S,6aS)-2,2-диметил-6-пропионилтетрагидрофуро-[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-2-ил)-имиодикарбонат (S-8) (52 мг, 0,095 ммоль) и (R,R)-N-(пара-толуолсульфонил)-1,2-дифенилэтандиамин(хлор)(пара-цимен)рутений(II) (5,0 мг, 0,0075 ммоль) объединяли в круглодонной колбе и продували азотом. Добавляли водный формиат натрия (262 мг, 3,81 ммоль, 1,52 мл, 2,5 М в воде) с последующим добавлением EtOAc (0,5 мл). Двухфазную смесь перемешивали при кт под азотом в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (5 мл) и водой (5 мл). Слои разделяли и органическую фазу промывали рассолом (5 мл), затем сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали с получением 52 мг (100%) S-9. ЖХ-МС [M+H- Вос] 448,9.

Стадия 10: Синтез (2R,3R,4S,5R)-2-(2-амино-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-5-((R)-1-гидроксипропил)тетрагидрофуран-3,4-диола (S-10)

К раствору ди-трет-бутил-(7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((R)-1-гидроксипропил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-2-ил)-имиодикарбоната(S-9) (52 мг, 0,095 ммоль) в дихлорметане (0,2 мл) добавляли трифтторуксусную кислоту (740 мг, 6,5 ммоль, 0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 6 ч. Неочищенную реакционную смесь концентрировали, затем очищали посредством SFC с использованием колонки Chiralpak AS-3 4,6×100 мм, 3 мкм, с 10% MeOH при 120 бар и 4 мл/мин с получением S-10 (12,29 мг, 42%, 99% de) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H] 308,9;

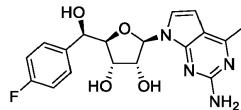
1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7.20 (d, J=3,79 Гц, 1H), 6.42 (d, J=3,67 Гц, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.94 (d, J=7,46 Гц, 1H), 5.11 (d, J=6,36 Гц, 1H), 5.02 (d, J=5,01 Гц, 1H), 4.97 (d, J=2,81 Гц, 1H), 4.30-4.40 (m, 1H), 4.12 (br. s., 1H), 3.68 (d, J=3,67 Гц, 1H), 3.47 (dd, J=4,34, 8,25 Гц, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.42-1.56 (m, 1H), 1.39 (s, 1H), 1.32 (td, J=7,35, 14,27 Гц, 1H), 0.90 (t, J=7,34 Гц, 2H).



Пример 63. (2R,3R,4S,5R)-2-(2-амино-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-5-((R)-1-гидроксибутил)тетрагидрофуран-3,4-диол

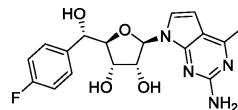
Указанное в заголовке соединение (пример 63) получали аналогично примеру 62 (схема S), где хлорид пропилмагния использовали вместо бромида этилмагния. Колонка Chiralpak AD-3 4,6×100 мм, 3 мкм, 30% MeOH/DEA при 120 бар, 4 мл/мин. 18,51 мг (44%) 99% de; ЖХ-МС [M+H] 322,9;

1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7.20 (d, J=3,67 Гц, 1H), 6.42 (d, J=3,67 Гц, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.94 (d, J=7,46 Гц, 1H), 5.12 (d, J=6,72 Гц, 1H), 5.02 (d, J=5,26 Гц, 1H), 4.97 (d, J=3,79 Гц, 1H), 4.30-4.40 (m, 1H), 4.11 (br. s., 1H), 3.66 (d, J=3,42 Гц, 1H), 3.55 (d, J=3,67 Гц, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.20-1.54 (m, 4H), 0.86 (t, J=6,54 Гц, 3H).



Пример 64. (Схема Т) (2R,3R,4S,5R)-2-(2-амино-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-5-((R)-(4-фторфенил)(гидрокси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диол (T-4)

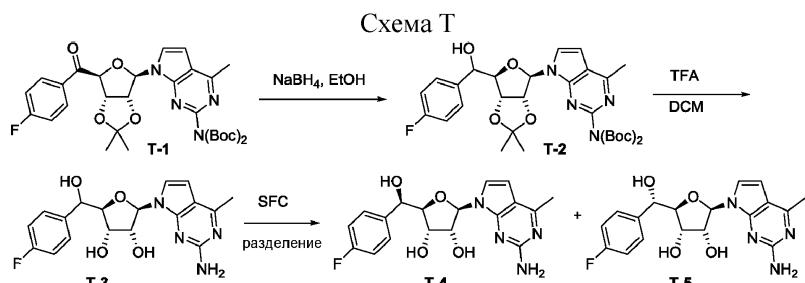
ЖХ-МС [M+H] 374,9; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7.41 (d, J=3,79 Гц, 1H), 7.37 (dd, J=5,75, 8,56 Гц, 2H), 7.11 (t, J=8,86 Гц, 2H), 6.58 (d, J=3,79 Гц, 1H), 6.52 (br. s., 1H), 5.96 (d, J=6,72 Гц, 1H), 5.93 (d, J=5,99 Гц, 1H), 5.24 (d, J=4,77 Гц, 1H), 5.09 (br. s., 1H), 4.80 (br. s., 1H), 4.23-4.33 (m, J=5,26 Гц, 1H), 4.13 (br. s., 1H), 4.00 (t, J=2,57 Гц, 1H).



Пример 65: (Схема Т) (2R,3R,4S,5R)-2-(2-амино-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-5-((S)-(4-фторфенил)(гидрокси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диол (T-5)

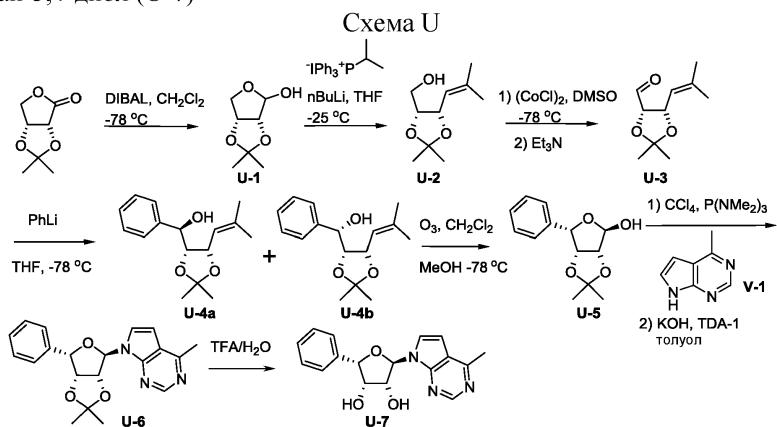
ЖХ-МС [M+H] 374,8; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7.42 (dd, J=5,75, 8,44 Гц, 2H), 7.25 (d, J=3,67 Гц, 1H), 7.13 (t, J=8,86 Гц, 2H), 6.46 (d, J=3,67 Гц, 1H), 6.16 (br. s., 2H), 5.98 (d, J=7,95 Гц, 1H), 5.95 (d, J=4,28 Гц, 1H), 5.17 (d, J=6,72 Гц, 1H), 4.97 (d, J=3,55 Гц, 1H), 4.75 (t, J=4,59 Гц, 1H), 4.43-4.54 (m, 1H), 4.09 (br. s., 1H), 3.93 (d, J=5,14 Гц, 1H), 2.44 (s, 3H).

Соединения примеров 64 и 65 получали аналогично примеру 62 (схема S), где бромид 4-фторфенилмагния использовали вместо бромида этилмагния и где $NaBH_4$ использовали вместо (R,R)-N-(пара-толуолсульфонил)-1,2-дифенилэтандиамин(хлор)-(пара-цимен)рутения(II) и формиата натрия.



К раствору ди-трет-бутил-(7-((3aR,4R,6S,6aS)-6-(4-фторбензоил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-2-ил)имидодикарбоната (T-1) (249 мг, 0,406 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли NaBH₄ (76,9 мг, 2,03 ммоль). ЖХ-МС показала завершение реакции через 5 мин. Реакционную смесь концентрировали с получением 250 мг неочищенной смеси диастереомеров (T-2), которую переносили непосредственно на следующую стадию. Снятие защиты и хиральное разделение осуществляли согласно методикам стадии 10 на схеме S с получением соединений T-4 и T-5.

Пример 66. (Схема U) (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-5-фенилтетрагидрофуран-3,4-диол (U-7)



Стадия 1: Синтез (3aR,6aR)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ола (U-1)

В двугорлую колбу, оборудованную термометром и N₂, добавляли (3aR,6aR)-2,2-диметилдигидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4(3aH)-он (10 г, 63 ммоль) и 250 мл CH₂Cl₂, охлаждали до -78°C, добавляли по каплям 1,0 М DIBAL в CH₂Cl₂ (126 мл, 1,26 ммоль), поддерживая температуру около -70°C, и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1,5 ч. Реакцию останавливали медленным добавлением 14 мл MeOH при -78°C, оставляли нагреваться до кт, добавляли еще MeOH, фильтровали через целинку, промывали 10% MeOH/CH₂Cl₂, концентрировали с получением 8 г желтого масла U-1. Осадок с целинкой помещали в колбу Эрленмейера, добавляли 10% MeOH/CH₂Cl₂, перемешивали в течение ночи, фильтровали и концентрировали, объединенный неочищенный материал очищали на ISCO 80g Si колонке с 0-10% MeOH/CH₂Cl₂ с получением 8,01 г U-1 в виде светло-желтого масла.

Стадия 2: Синтез ((4R,5S)-2,2-диметил-5-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)-1,3-диоксолан-4-ил)метанола (U-2)

В двугорлую колбу, оборудованную термометром и N₂, добавляли йодид изопропилтрифенилfosфония (64,9 г, 150 ммоль) и 300 мл THF, охлаждали до -25°C и в эту суспензию добавляли по каплям 1,6 М nBuLi в гексанах (93,8 мл, 150 ммоль), поддерживая температуру около -25°C. После добавления баню сухого льда удаляли и реакционную смесь оставляли нагреваться до кт. Баню сухого льда заменяли и охлаждали до -25°C, добавляли через шприц (3aR,6aR)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ол (U-1) (8,01 г, 50 ммоль) в 60 мл THF, поддерживая температуру около -25°C. После добавления баню сухого льда удаляли и реакционную смесь нагревали до кт и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию останавливали медленным добавлением 30 мл H₂O, твердое вещество отфильтровывали, фильтрат экстрагировали EtOAc, концентрировали, очищали на ISCO 220g Si колонке с использованием смеси 20-30% EtOAc/гептаны с получением 8,02 г светло-желтого масла U-2.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 5.26 (dt, J=8,93, 1,34 Гц, 1H) 4.95 (dd, J=8,86, 6,66 Гц, 1H) 4.21 (td, J=6,60, 5,01 Гц, 1H) 3.53-3.62 (m, 2H) 1.77-1.80 (m, 3H) 1.73 (d, J=1,10 Гц, 3H) 1.51 (s, 3H) 1.41 (s, 3H).

Стадия 3: Синтез (4S,5S)-2,2-диметил-5-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)-1,3-диоксолан-4-карбальдегида (U-3)

К раствору оксалилхлорида (1,02 г, 8,05 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) при -78°C добавляли 1,16 мл DMSO, смесь перемешивали в течение 5 мин, добавляли в течение 5 мин раствор ((4R,5S)-2,2-диметил-5-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)-1,3-диоксолан-4-ил)-метанола (U-2) (1 г, 5,37 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл), смесь перемешивали в течение 30 мин, добавляли по каплям в течение 5 мин триэтиламин (2,72 г, 26,8 ммоль).

Смесь перемешивали в течение дополнительных 10 мин, баню сухого льда удаляли и реакционную смесь нагревали до кт. Реакционную смесь гасили H_2O (30 мл), слои разделяли, водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 3 раза. Органический слой промывали 1 н. HCl 3 раза, насыщенным NaHCO_3 один раз и рассолом (20 мл). Органические фазы сушили, осушитель отфильтровывали и органические фазы упаривали с получением неочищенного материала U-3 (1 г) в виде светло-желтого масла.

Стадия 4: Синтез (R)-((4R,5S)-2,2-диметил-5-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)-1,3-диоксолан-4-ил)(фенил)метанола (U-4b)

К раствору (4S,5S)-2,2-диметил-5-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)-1,3-диоксолан-4-карбальдегида (U-3) (1 г, 5,43 ммоль) в THF (20 мл) при -78°C добавляли 1,8 М фениллитий в ди-н-бутиловом эфире (4,52 мл, 8,14 ммоль) под N_2 . После добавления баню сухого льда удаляли и реакционную смесь нагревали до кт и перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси добавляли H_2O (30 мл) и EtOAc, слои разделяли, экстрагировали водный слой EtOAc 3 раза. Органический слой упаривали, неочищенный материал очищали на ISCO 40g Si колонке сначала с использованием смеси 0-40% эфира/гептан, затем заменяли на смесь 2,5-10% (1:1 гептан: CH_2Cl_2)/EtOAc с элюированием первого диастереоизомера (U-4a) 150 мг в виде светло-желтого масла, затем второго диастереоизомера (U-4b) 860 мг в виде светло-желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ м.д. 7.27-7.44 (m, 5H) 5.37 (dt, $J=9,29, 1,28$ Гц, 1H) 4.78 (dd, $J=9,23, 6,42$ Гц, 1H) 4.65 (d, $J=6,60$ Гц, 1H) 4.39 (t, $J=6,48$ Гц, 1H) 1.68 (d, $J=1,10$ Гц, 3H) 1.59 (s, 3H) 1.43 (s, 3H) 1.32 (d, $J=1,10$ Гц, 3H).

Стадия 5: Синтез (3aR,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-фенилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ола (U-5)

В раствор (R)-((4R,5S)-2,2-диметил-5-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)-1,3-диоксолан-4-ил)(фенил)метанола (U-4b) (750 мг, 2,86 ммоль) в смеси 1:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (30 мл) при -78°C барботировали O_2 в течение 5 мин. Раствор становился светло-голубым. Заменяли газ с O_2 на N_2 , барботировали в течение 1 мин, добавляли 0,5 мл DMS, баню сухого льда удаляли и реакционную смесь нагревали до кт в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали, очищали на ISCO 24g Si колонке с использованием смеси 3% $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ с получением 636 мг U-5 в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ м.д. 7.31-7.44 (m, 5H) 5.56 (s, 1H) 5.28 (d, $J=3,67$ Гц, 1H) 4.87 (dd, $J=5,75, 3,67$ Гц, 1H) 4.74 (d, $J=5,75$ Гц, 1H) 1.45 (s, 3H) 1.29 (s, 3H).

Стадия 6: Синтез 7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-фенилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидина (U-6)

К раствору (3aR,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-фенилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ола (U-5) (250 мг, 1,06 ммоль) в толуоле (15 мл) добавляли 154 мкл CCl_4 . Реакционную смесь охлаждали в бане сухой лед/ацетон (примерно -50°C), затем добавляли по каплям в течение 10 мин трис-(диметиламино)fosфин (264 мг, 1,38 ммоль) в 2 мл толуола. Внутренняя температура реакции выросла до примерно 35°C во время добавления, и прозрачный раствор стал светло-желтым. Реакционную смесь извлекали из ледяной бани и температуру поддерживали между -15 и 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили охлажденным на льду рассолом (3 мл) и слои разделяли. Органическую фазу сушили над MgSO_4 и фильтровали, затем добавляли к предварительно перемешанной смеси 4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидина (V-1) (141 мг, 1,06 ммоль) в толуоле (15 мл), твердого KOH (89 мг, 1,59 ммоль) и трис-(3,6-диоксагептил)-амина (144 мг, 0,423 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 40 ч, затем гасили насыщенным раствором NH_4Cl (25 мл) и экстрагировали DCM (2×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали на ISCO 40g Si колонке с использованием смеси 0-50% EtOAc/гепт. с получением 124 мг белого твердого вещества U-6.

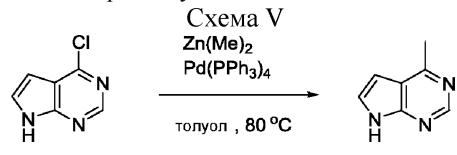
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ м.д. 8.88 (s, 1H) 7.29-7.45 (m, 6H) 6.70 (d, $J=2,93$ Гц, 1H) 6.23 (s, 1H) 5.79 (d, $J=5,62$ Гц, 1H) 5.44 (d, $J=3,55$ Гц, 1H) 5.28-5.34 (m, 1H) 2.82-2.93 (m, 3H) 1.57 (s, 3H) 1.38 (s, 3H).

Стадия 7: Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-5-фенилтетрагидрофuran-3,4-диола (U-7)

7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-Диметил-6-фенилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидина (U-6) (124 мг, 0,353 ммоль) растворяли в 10 мл TFA, добавляли 2 мл H_2O , перемешивали при кт в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали, затем очищали посредством SFC с использованием колонки Chiralpak AS-3 4,6×100 мм, 3 мкм, с 10% MeOH при 120 бар и 4 мл/мин с получением 85,24 мг U-7 в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 8.70 (s, 1H) 7.90 (d, $J=3,67$ Гц, 1H) 7.29-7.42 (m, 4H) 7.22-7.29 (m, 1H) 6.80 (d, $J=3,79$ Гц, 1H) 6.40 (d, $J=7,58$ Гц, 1H) 5.60 (d, $J=2,32$ Гц, 1H) 5.45 (d, $J=6,97$ Гц, 1H) 5.07 (dt, $J=7,21, 3,61$ Гц, 1H) 5.04 (d, $J=4,65$ Гц, 1H) 4.24-4.30 (m, 1H) 2.68 (s, 3H).

Синтез Промежуточного соединения V-1



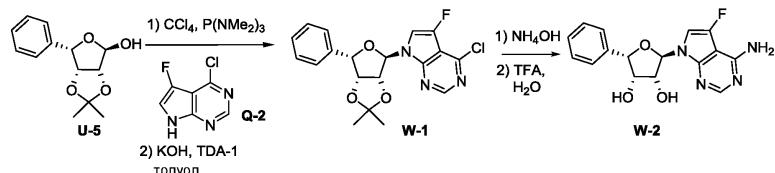
Синтез 4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидина (V-1)

Суспензию 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидина (1,54 г, 10 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (116 мг, 0,100 ммоль) в THF (10,0 мл, 1 М) продували N_2 в вакууме. Затем добавляли раствор диметилцинка (3,82 г, 40,0 ммоль, 20,0 мл, 2 М в толуоле) и смесь продували N_2 в вакууме и затем нагревали до 60°C в течение 16 ч. ЖХ-МС-ХИАД(+) показала смесь исходного материала и продукта в соотношении примерно 1:1. Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение дополнительных 24 ч, по прошествии которых ЖХ-МС показала смесь продукта и исходного материала в соотношении примерно 2:1. Реакционную смесь охлаждали в бане лед-вода, затем гасили насыщенным NaHCO_3 (водн.) и экстрагировали EtOAc . Этот EtOAc слой промывали рассолом, сушили с MgSO_4 , фильтровали и концентрировали до масла. Неочищенный материал очищали посредством ISCO-Rf на 24 г колонке, элюируя смесью 0-100% EtOAc -гептан с получением соединения V-1 (561 мг, 42%). ЖХ-МС [M+1] 134;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8.94 (s, 1H), 7.42 (d, $J=3,4$ Гц, 1H), 6.68 (d, $J=3,4$ Гц, 1H), 2.87 (s, 3H).

Пример 67. (Схема W) (2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-5-фенилтетрагидрофуран-3,4-диол (W-2)

Схема W



Стадия 1: Синтез 4-хлор-7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-фенилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидина (W-1)

W-1 получали аналогично 7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-фенилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидину (U-6, схема U), где 4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин (V-1) заменяли на 4-хлор-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин (Q-2).

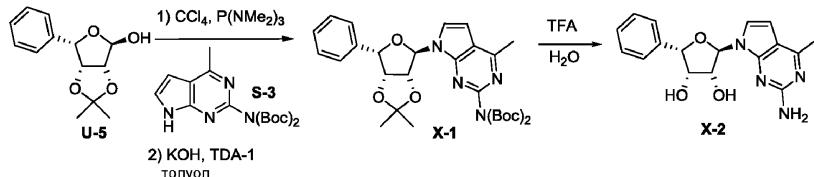
Стадия 2: Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-5-фенилтетрагидрофуран-3,4-диола (W-2)

4-Хлор-7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-фенилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин (W-1) (131 мг, 0,336 ммоль) растворяли в 2 мл диоксана, добавляли 2 мл NH_4OH , герметично закрывали и нагревали при 95°C в течение ночи. Смесь концентрировали и растворяли в 10 мл TFA, добавляли 2 мл H_2O , перемешивали при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, затем очищали посредством SFC с использованием колонки Chiralpak AS-3 4,6×100 мм, 3 мкм, с 10% MeOH при 120 бар и 4 мл/мин с получением 68,82 мг соединения W-2 в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 8.12 (s, 1H) 7.52 (d, $J=1,47$ Гц, 1H) 7.29-7.39 (m, 4H) 7.22-7.29 (m, 1H) 6.97 (br. s., 2H) 6.32 (d, $J=7,34$ Гц, 1H) 5.49 (d, $J=2,45$ Гц, 1H) 5.40 (d, $J=7,21$ Гц, 1H) 4.96 (d, $J=4,65$ Гц, 1H) 4.90 (td, $J=7,34, 4,16$ Гц, 1H) 4.17-4.24 (m, 1H).

Пример 68. (Схема X) (2R,3R,4S,5S)-2-(2-амино-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-5-фенилтетрагидрофуран-3,4-диол (X-2)

Схема X



Стадия 1: Синтез трет-бутил-(7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-фенилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-2-ил)-(трет-бутиксиметил)карбамата (X-1)

X-1 получали аналогично 7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-фенилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидину (U-6, схема U), где 4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин (V-1) заменяли на трет-бутил-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-2-ил)-(трет-бутиксиметил)карбамат (S-3).

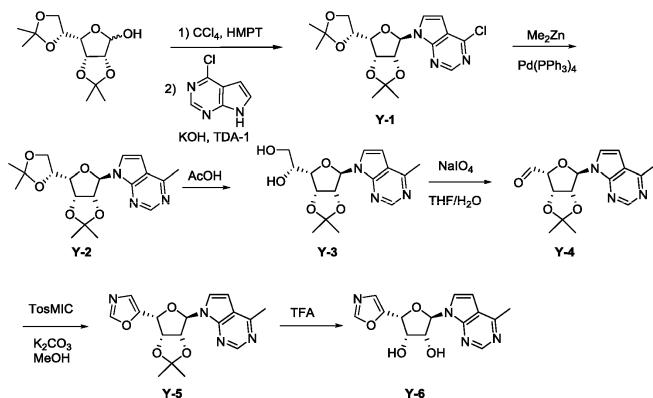
Стадия 2: Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(2-амино-4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-5-фенилтетрагидрофуран-3,4-диола (X-2)

X-2 получали аналогично примеру 66 (стадия 6, схема U).

¹Н ЯМР (700 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7.38 (d, J=3,74 Гц, 1H) 7.29-7.36 (m, 3H) 7.21-7.27 (m, 1H) 6.50 (d, J=3,74 Гц, 1H) 6.28 (br. s., 2H) 6.20 (d, J=7,48 Гц, 1H) 5.49-5.53 (m, 1H) 5.40 (d, J=6,82 Гц, 1H) 4.95 (d, J=3,96 Гц, 1H) 4.89-4.93 (m, 1H) 4.17-4.23 (m, 1H) 2.45 (s, 3H).

Пример 69. (Схема Y) (2R,3R,4S,5R)-2-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-5-(оксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол (Y-6)

Схема Y



Стадия 1: Синтез 4-хлор-7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пирамидина (Y-1)

К раствору (3aR,6S,6aR)-6-((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ола (2,65 г, 10,2 ммоль) в THF (20,4 мл, 0,5 М) добавляли ССl₄ (1,28 мл, 13,2 ммоль). Полученную смесь охлаждали в бане сухой лед/ацетон, затем добавляли НМРТ (2,78 мл, 15,3 ммоль). Баню сухого льда меняли на баню лед-вода и раствор оставляли нагреваться до примерно 0°C. Через 45 мин реакционную смесь выливали в делительную воронку, содержащую охлажденный рассол, затем экстрагировали МТВЕ (30 мл). МТВЕ-слой затем сушили с Na₂SO₄, фильтровали, затем помещали в круглодонную колбу объемом 200 мл.

Смесь 4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пирамидина (908 мг, 6,82 ммоль) и KOH (857 мг, 15,3 ммоль) суспензировали в THF (30,0 мл, 0,20 М). В суспензию добавляли TDA-1 (1,30 мл, 4,07 ммоль), и через примерно 10 минут смесь становилась гомогенной. Приготовленный ранее раствор МТВЕ затем добавляли к реакционной смеси через трубочку. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным NH₄Cl (водн.), затем разбавляли водой и EtOAc. EtOAc-слой промывали рассолом, сушили с Na₂SO₄, фильтровали, затем концентрировали до масла. Неочищенное масло очищали посредством колоночной хроматографии на SiO₂ (гептан/EtOAc от 100/0 до 1/1) с получением Y-1 (1,14 г, выход 39%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС-ИЭР(+): 396 [M+1]⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 8.62 (s, 1H) 7.29 (d, J=3,67 Гц, 1H) 6.62 (d, J=3,67 Гц, 1H) 6.05 (s, 1H) 5.57 (d, J=5,87 Гц, 1H) 5.23 (dd, J=5,75, 3,55 Гц, 1H) 4.38-4.53 (m, 2H) 4.22-4.33 (m, 1H) 3.69-3.85 (m, 1H) 1.57 (s, 3H) 1.32-1.45 (m, 9H).

Стадия 2: Синтез 7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пирамидина (Y-2)

Раствор 4-хлор-7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пирамидина (Y-1) (611,0 мг, 1,54 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (71,3 мг, 0,0617 ммоль) в THF (7,72 мл) продували N₂ в вакууме. Добавляли следующий раствор Me₂Zn 2M в толуоле (4,63 мл, 9,26 ммоль) и смесь продували N₂ в вакууме и нагревали до 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и гасили добавлением по каплям насыщенного NaHCO₃ (водн.) (1 мл). Наблюдалось небольшое пенообразование, которое по окончании добавления затихало. Неочищенную смесь разбавляли EtOAc и водой. Водный слой содержал белое твердое вещество, которое не перешло в раствор. EtOAc-слой промывали рассолом, сушили с Na₂SO₄, фильтровали, затем концентрировали до масла. Неочищенное масло очищали посредством колоночной хроматографии на SiO₂ (гептан/EtOAc от 9/1 до 3/7) с получением Y-2 (565 мг, выход 98%) в виде светло-янтарного масла. ЖХ-МС-ХИАД(+): 376 [M+1]⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 8.78 (s, 1H), 7.30 (d, J=3,7 Гц, 1H), 6.64 (d, J=3,4 Гц, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.58 (d, J=5,9 Гц, 1H), 5.23 (dd, J=3,4, 5,9 Гц, 1H), 4.47-4.40 (m, 2H), 4.32-4.20 (m, 1H), 3.85-3.71 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.47-1.33 (m, 11H).

Стадия 3: Синтез (R)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)этан-1,2-диола (Y-3)

Раствор 7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пирамидин (Y-2) (565 мг, 1,50 ммоль) в 70%

об./об. водной уксусной кислоты (3,01 мл, с=0,5 М) перемешивали при 50°C в течение 4 суток. Реакционную смесь охлаждали до к.т., затем концентрировали в вакууме с образованием янтарного масла. Масло снова растворяли в EtOAc, затем промывали насыщенным NaHCO₃ (водн.), сушили с MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением гелеобразного твердого вещества. Это твердое вещество супензировали в MTBE, затем подвергали воздействию ультразвука и фильтровали. Твердое вещество затем сушили на воздухе и дополнительно сушили в централизованной вакуумной системе с получением Y-3 (392 мг, выход 78%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС-ИЭР(+): 336 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 8.79 (s, 1H) 7.33 (d, J=3,67 Гц, 1H) 6.67 (d, J=3,42 Гц, 1H) 6.11 (s, 1H) 5.63 (d, J=5,62 Гц, 1H) 5.25-5.34 (m, 1H) 4.40-4.48 (m, 1H) 4.17 (q, J=5,30 Гц, 1H) 3.67-3.86 (m, 2H) 3.22 (s, 1H) 2.85 (s, 3H) 1.42 (s, 3H) 1.32-1.40 (m, 1H) 1.20 (s, 4H).

Стадия 4: Синтез (3aS,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбальдегида (Y-4)

К раствору (R)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)этан-1,2-диола (Y-3) (392 мг, 1,1 ммоль) в смеси THF (5 мл) и воды (2 мл) 2:1 при к.т. добавляли NaIO₄. Через 2 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой, затем EtOAc-слой промывали рассолом, сушили с MgSO₄, фильтровали, затем концентрировали до масла с получением неочищенного материала Y-4 (300 мг, выход 91%) в виде светло-янтарного масла. ЖХ-МС-ИЭР(+): 304 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 8.64 (s, 1H) 7.51 (t, J=3,2 Гц, 1H) 6.78-6.62 (m, 1H) 6.18 (s, 1H) 5.55 (dd, J=3,4, 5,6 Гц, 1H) 5.34-5.16 (m, 1H) 4.78-4.67 (m, 1H) 4.32-4.12 (m, 1H) 3.35 (s, 4H) 2.70 (d, J=2,4 Гц, 4H) 1.56 (d, J=2,4 Гц, 4H) 1.40 (s, 3H).

Стадия 5: Синтез (2R,3R,4S,5R)-2-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-5-(оксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (Y-5)

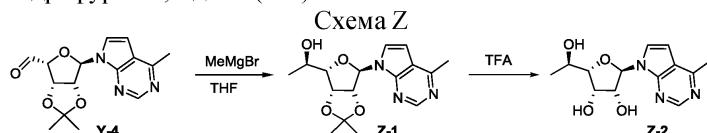
Смесь (3aS,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбальдегида (Y-4) (100 мг, 0,330 ммоль), TOSMIC (64,4 мг, 0,330 ммоль) и K₂CO₃ (137 мг, 0,989 ммоль) в MeOH (1,10 мл) нагревали до 80°C в течение 2 ч, затем концентрировали до масла. Неочищенное масло очищали посредством преп-HPLC с получением 5-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)оксазола (Y-5) (41 мг, выход 36%) в виде светло-янтарного масла. ЖХ-МС-ИЭР(+): 343 [M+1]⁺.

Стадия 6: Синтез (2R,3R,4S,5R)-2-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-5-(оксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (Y-6)

5-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)оксазол (Y-5) (41 мг, 0,12 ммоль) обрабатывали TFA (250 мкл) и водой (30 мкл), затем перемешивали при к.т. в течение 24 ч и концентрировали до масла. Неочищенное масло очищали посредством SFC с получением Y-6 (19,6 мг, выход 20%) в виде твердого вещества. ЖХ-МС-ИЭР(+): 303 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.67 (s, 1H) 8.33 (s, 1H) 7.87 (d, J=3,67 Гц, 1H) 7.19 (s, 1H) 6.79 (d, J=3,67 Гц, 1H) 6.31 (d, J=7,58 Гц, 1H) 5.66 (d, J=2,69 Гц, 1H) 5.46-5.58 (m, 2H) 4.94-5.06 (m, 1H) 4.33 (q, J=3,91 Гц, 1H) 2.66 (s, 3H).

Пример 70: (Схема Z) (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-1-гидроксиэтил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол (Z-2)



Синтез (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-1-гидроксиэтил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (Z-2)

К раствору (3aS,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбальдегида (Y-4) (60,7 мг, 0,2 ммоль) в THF (0,67 мл, 0,3 М), охлажденному в бане сухой лед/ацетон, добавляли 3,0 М бромид метилмагния (400 мкл, 1,20 ммоль). Через 2 ч добавляли дополнительное количество 3,0 М бромида метилмагния (400 мкл, 1,20 ммоль) и реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. Через еще 19 ч реакционную смесь гасили насыщенным водным NH₄Cl, затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. EtOAc-слой промывали рассолом, сушили с MgSO₄, фильтровали, затем концентрировали до масла. Это масло очищали посредством колоночной хроматографии на SiO₂ (гептан/EtOAc от 60/40 до 0/100, затем EtOAc/MeOH от 100/0 до 70/30) с получением Z-1 (23 мг, выход 36%) в виде бесцветного масла.

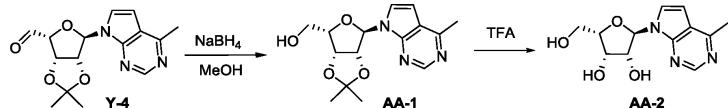
Масло Z-1 (23 мг, 0,072 ммоль) растворяли в смеси TFA (250 мкл) и воды (30 мкл), затем перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли толуолом (1 мл), затем концентрировали в вакууме с получением красного масла. Масло очищали посредством SFC хроматографии с получением Z-2 (5,46 мг, выход 10%); ЖХ-МС-ХИАД(+): 280 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8.63 (s, 1H) 7.63 (d, J=3,67 Гц, 1H) 6.76 (d, J=3,67 Гц, 1H) 6.25

(d, $J=7,34$ Гц, 1H) 4.95 (dd, $J=7,34, 4,40$ Гц, 1H) 4.42 (t, $J=3,30$ Гц, 1H) 4.21 (dd, $J=7,70, 2,57$ Гц, 1H) 4.01-4.15 (m, 1H) 2.72 (s, 3H) 1.23 (d, $J=6,36$ Гц, 3H).

Пример 71. (Схема АА) (2S,3S,4R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (АА-2)

Схема АА



Стадия 1: Синтез ((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанола (AA-1)

К раствору (3aS,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбальдегида (Y-4) (220 мг, 0,725 ммоль) в MeOH (2,42 мл) при к.т. добавляли NaBH_4 (31,1 мг, 0,798 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч, затем гасили водой и концентрировали с удалением MeOH . Остаток снова растворяли в EtOAc , затем EtOAc -слой промывали водой, рассолом, сушили с MgSO_4 , фильтровали, затем концентрировали до масла. Неочищенное масло очищали посредством хроматографии на SiO_2 (50-100% EtOAc -гептан в течение 7 мин, затем 0-3% MeOH - EtOAc в течение 7 мин) с получением AA-1 (192 мг, выход 87%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ м.д. 8.81 (s, 1H), 7.35 (d, $J=3,4$ Гц, 1H), 6.70 (d, $J=3,4$ Гц, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.62 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 5.31 (dd, $J=3,9, 5,9$ Гц, 1H), 4.56-4.44 (m, 1H), 4.05-3.88 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.43 (s, 3H).

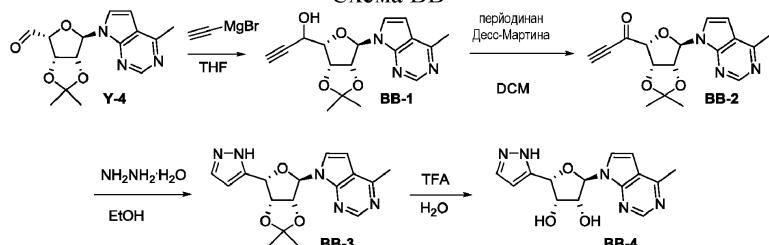
Стадия 2: Синтез (2S,3S,4R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (AA-2)

Смесь спирта AA-1 (24 мг, 0,079 ммоль), TFA (2,73 ммоль, 209 мкл) и H_2O (1,36 ммоль, 24,6 мкл) перемешивали при к.т. Через 1 час реакционную смесь концентрировали до масла. Неочищенное масло очищали посредством SFC хроматографии с получением AA-2 (9,33 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС-ХИАД(+): 266 [$\text{M}+1$]⁺.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 7.39 (s, 1H) 6.27-6.29 (m, 1H) 5.47 (d, $J=3,42$ Гц, 1H) 4.95 (d, $J=6,60$ Гц, 1H) 3.54 (t, $J=5,38$ Гц, 1H) 3.25-3.28 (m, 1H) 3.14 (t, $J=3,79$ Гц, 1H) 2.50-2.65 (m, 2H) 1.47 (s, 3H).

Пример 72. (Схема ВВ) (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-5-(1Н-пиразол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол (BB-4)

Схема ВВ



Стадия 1: Синтез 1-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)проп-2-ин-1-ола (BB-1)

К раствору (3aS,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбальдегида (Y-4) (141 мг, 0,465 ммоль) в THF (0,667 мл, 0,3 M), охлажденному в бане сухой лед/ацетон, добавляли бромид этинилмагния (5,58 мл, 2,79 ммоль, 0,5 M). Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до к.т. Через 45 ч реакционную смесь снова охлаждали в бане сухой лед/ацетон, затем добавляли дополнительное количество бромида этинилмагния (5,58 мл, 2,79 ммоль, 0,5 M). Баню сухой лед/ацетон заменяли на баню лед-вода. Через еще 6 ч реакционную смесь гасили насыщенным водным NH_4Cl , разбавляли водой и экстрагировали EtOAc . Объединенные EtOAc -слои промывали рассолом, сушили с MgSO_4 , фильтровали, затем концентрировали до масла. Неочищенное масло очищали посредством хроматографии на SiO_2 (гептан/ EtOAc от 60/40 до 0/100) за 9 мин, затем MeOH / EtOAc 0-3% MeOH за 5 мин, с получением BB-1 (70 мг, выход 46%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС-ИЭР(+): 330 [$\text{M}H$]⁺.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ м.д. 8.61-8.85 (m, 1H) 7.20-7.26 (m, 1H) 6.48-6.69 (m, 1H) 6.04 (s, 1H) 5.45-5.75 (m, 2H) 4.67-4.84 (m, 1H) 4.57 (dd, $J=7,09, 3,67$ Гц, 1H) 2.65-2.82 (m, 3H) 1.53-1.70 (m, 3H) 1.33-1.49 (m, 3H).

Стадия 2: Синтез 1-((3aS,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)проп-2-ин-1-она (BB-2)

Смесь 1-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)проп-2-ин-1-ола (BB-1) (70 мг, 0,21 ммоль) и периодинан Десс-Мартина (108 мг, 0,255 ммоль) в DCM (0,708 мл, $c=0,3$ M) перемешивали при к.т. Через 40 мин ЖХ-МС показала

израсходование исходного материала. Неочищенную реакционную смесь очищали посредством хроматографии на SiO₂ (гептан/EtOAc от 60/40 до 0/100) с получением BB-2 (37 мг, выход 53%) в виде красного твердого вещества. ЖХ-МС-ИЭР(+): 328 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 8.77 (s, 1H), 7.24 (d, J=3,7 Гц, 1H), 6.59 (d, J=3,7 Гц, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.81-5.73 (m, 1H), 5.62 (d, J=5,6 Гц, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.19 (d, J=4,4 Гц, 1H), 3.42 (s, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.10 (s, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.41 (s, 3H).

Стадия 3: Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-5-(1Н-пиразол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (BB-2)

К раствору 1-((3aS,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)проп-2-ин-1-она (BB-2) (37 мг, 0,11 ммоль) в EtOH (0,377 мл) при к.т. добавляли моногидрат гидразина (6,58 мкл, 0,136 ммоль). Через 7 мин ЖХ-МС показала израсходование исходного кетона. Реакционную смесь концентрировали до масла, затем очищали посредством хроматографии на SiO₂ (гептан/EtOAc от 6/4 до 0/10 за 8 мин, затем MeOH/EtOAc от 0/100 до 3/97) с получением 7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-(1Н-пиразол-5-ил)-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидина (BB-3) (23 мг) в виде красновато-коричневого масла. ЖХ-МС-ИЭР(+): 342 [M+1]⁺.

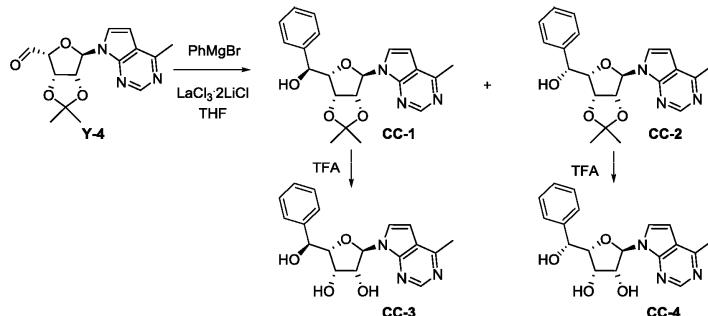
7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-Диметил-6-(1Н-пиразол-5-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин (BB-3) (23 мг) обрабатывали смесью TFA (200 мкл) и воды (20 мкл), затем перемешивали при к.т. Через 4 часа реакционную смесь концентрировали до масла. Неочищенное масло очищали посредством SFC хроматографии с получением BB-4 (7,51 мг, выход 22%) в виде твердого вещества. ЖХ-МС-ХИАД(+): 302 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ м.д. 8.66 (br. s., 1H) 7.70 (br. s., 1H) 7.59 (br. s., 1H) 6.77 (br. s., 1H) 6.28-6.58 (m, 2H) 5.76 (br. s., 1H) 5.18 (br. s., 1H) 4.42 (br. s., 1H) 2.73 (br. s., 3H).

Пример 73. (Схема CC) (2S,3S,4R,5R)-2-((S)-гидрокси(фенил)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол (CC-3)

Пример 74. (Схема CC) (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-Гидрокси(фенил)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол (CC-4)

Схема CC



Стадия 1: Синтез (S)-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(фенил)-метанола (CC-1) и (R)-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(фенил)метанола (CC-2)

К раствору 0,6M LaCl₃·2LiCl (4,01 мл, 2,41 ммоль) в THF, охлажденному в бане лед-вода, добавляли 3M бромид фенилмагния (0,73 мл, 2,19 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем добавляли раствор (3aS,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбальдегида (Y-4) (332 мг, 1,09 ммоль) в THF (2,19 мл). Через 17 ч реакционную смесь гасили насыщенным NH₄Cl (водн.), затем разбавляли водой и EtOAc. Водная фаза оставалась эмульсионной из-за избытка соли. EtOAc-слой отделяли и водный слой экстрагировали еще раз EtOAc. Объединенные EtOAc-слои промывали рассолом, сушили с MgSO₄, фильтровали, затем концентрировали до масла. Неочищенное масло очищали посредством хроматографии на SiO₂ (0-100% EtOAc в гептане) с получением смеси диастереомеров 1:1 (130 мг, выход 31%) в виде белой пены.

Диастереомеры разделяли посредством SFC (колонка Whelk-O1 (S,S) 4,6×100 мм, 5 мкм, 20% MeOH, при 120 бар, 4 мл/мин) с получением CC-1 (56 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС-ИЭР(+): 382 [M+1]⁺, более 99% de;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 7.46-7.39 (m, 2H), 7.37-7.28 (m, 3H), 7.12 (d, J=3,4 Гц, 1H), 6.52 (d, J=3,7 Гц, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.65 (d, J=5,9 Гц, 1H), 5.38 (dd, J=3,8, 5,7 Гц, 1H), 5.02 (t, J=6,4 Гц, 1H), 4.59 (dd, J=3,7, 7,1 Гц, 1H), 3.30 (d, J=5,9 Гц, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.46 (s, 3H) и CC-2 (41 мг, выход 10%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС-ИЭР(+): 382 [M+1]⁺, примерно 98% de,

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 7.40 (d, J=6,8 Гц, 2H), 7.31-7.20 (m, 3H), 7.12 (br. s., 1H), 6.48 (d, J=3,4 Гц, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.54 (d, J=5,6 Гц, 1H), 5.07 (d, J=6,8 Гц, 1H), 4.88 (dd, J=3,4, 5,6 Гц, 1H), 4.43 (dd, J=3,3, 7,0 Гц, 1H), 2.75 (d, J=1,2 Гц, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.29 (s, 3H).

Стадия 2: Синтез (2S,3S,4R,5R)-2-((S)-гидрокси(фенил)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (CC-3)

Материал CC-1 обрабатывали TFA аналогично примеру 71 (стадия 2, схема АА). Полученный неочищенный материал очищали посредством хроматографии на SiO₂ (60-100% EtOAc-гептан за 8 мин, затем 0-5% MeOH-EtOAc за 8 мин) с получением CC-3 (17 мг, выход 34%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС-ИЭР(+): 342 [M+1]⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.62 (s, 1H), 7.73 (d, J=3,7 Гц, 1H), 7.32 (d, J=7,3 Гц, 2H), 7.23 (t, J=7,5 Гц, 2H), 7.19-7.11 (m, 1H), 6.68 (d, J=3,7 Гц, 1H), 6.18 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5.43-5.27 (m, 3H), 4.85 (d, J=3,4 Гц, 1H), 4.76 (dd, J=4,4, 8,8 Гц, 1H), 4.44 (dd, J=2,1, 8,9 Гц, 1H), 4.30 (br. s., 1H), 2.60 (s, 3H).

Стадия 3. Синтез (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-гидрокси(фенил)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (CC-4)

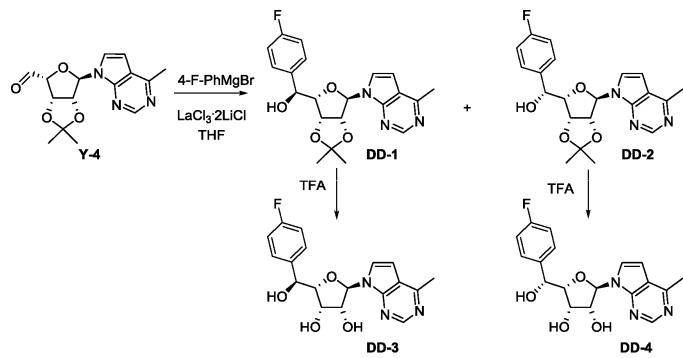
Материал CC-2 обрабатывали TFA аналогично примеру 71 (стадия 2, схема АА). Полученный неочищенный материал очищали посредством хроматографии на SiO₂ (60-100% EtOAc-гептан за 8 минут, затем 0-5% MeOH-EtOAc за 8 минут) с получением CC-4 (8 мг, выход 20%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС-ИЭР(+): 342 [M+1]⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.67 (s, 1H), 7.83 (d, J=3,4 Гц, 1H), 7.47 (d, J=7,3 Гц, 2H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.29-7.20 (m, 1H), 6.77 (d, J=3,7 Гц, 1H), 6.30 (d, J=7,3 Гц, 1H), 5.52 (br. s., 1H), 5.29-5.16 (m, 2H), 4.86 (dd, J=3,5, 7,9 Гц, 1H), 4.79 (br. s., 1H), 4.40 (dd, J=2,2, 8,1 Гц, 1H), 3.65 (br. s., 1H), 2.66 (s, 3H).

Пример 75. (Схема DD) (2S,3S,4R,5R)-2-((S)-(4-фторфенил)(гидрокси)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол (DD-3)

Пример 76. (Схема DD) (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-фторфенил)(гидрокси)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол (DD-4)

Схема DD



Стадия 1: Синтез (S)-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(4-фторфенил)метанола (DD-1) и (R)-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(4-фторфенил)метанола (DD-2)

Соединения получали способом, аналогичным получению CC-1 и CC-2 (схема СС), используя бромид 4-F-фенилмагния вместо бромида фенилмагния. Диастереоомеры разделяли посредством SFC (колонка Chiralpak IC-3 4,6×100 мм, 3 мкм, 20% MeOH, при 120 бар, 4 мл/мин) с получением DD-1 (63 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС-ИЭР(+): 400 [M+1]⁺, более 99% de,

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 8.71 (s, 1H), 7.38 (dd, J=5,5, 8,4 Гц, 2H), 7.11 (d, J=3,4 Гц, 1H), 7.01 (t, J=8,7 Гц, 2H), 6.52 (d, J=3,4 Гц, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.64 (d, J=5,9 Гц, 1H), 5.40 (dd, J=3,9, 5,6 Гц, 1H), 5.05-4.82 (m, 1H), 4.53 (dd, J=3,8, 7,5 Гц, 1H), 3.25 (d, J=5,6 Гц, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.46 (s, 3H) и DD-2 (55 мг, выход 15%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС-ИЭР(+): 400 [M+1]⁺, более 99% de,

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 8.69 (br. s., 1H), 7.47 (dd, J=5,5, 8,4 Гц, 2H), 7.19 (d, J=3,4 Гц, 1H), 7.03 (t, J=8,7 Гц, 2H), 6.57 (d, J=3,4 Гц, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.64 (d, J=5,6 Гц, 1H), 5.13 (d, J=7,1 Гц, 1H), 4.97 (dd, J=3,7, 5,6 Гц, 1H), 4.47 (dd, J=3,4, 7,1 Гц, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.67 (s, 4H), 1.38 (s, 3H).

Стадия 2: Синтез (2S,3S,4R,5R)-2-((S)-(4-фторфенил)(гидрокси)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (DD-3)

Материал DD-1 обрабатывали TFA аналогично примеру 71 (стадия 2, схема АА). Полученный неочищенный материал очищали посредством хроматографии на SiO₂ (60-100% EtOAc-гептан за 9 мин, затем 0-5% MeOH-EtOAc за 5 мин) с получением DD-3 (37 мг, выход 66%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС-ИЭР(+): 360 [M+1]⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8.61 (br. s., 1H), 7.53 (br. s., 1H), 7.43 (br. s., 2H), 6.99 (t, J=7,9 Гц, 2H), 6.68 (br. s., 1H), 6.27 (d, J=6,8 Гц, 1H), 4.96 (br. s., 2H), 4.57 (d, J=8,3 Гц, 1H), 4.47 (br. s., 1H), 2.68 (br. s., 3H).

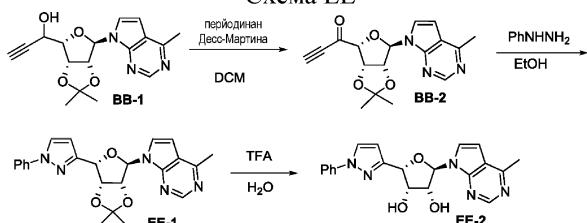
Стадия 3: Синтез (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-фторфенил)(гидрокси)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (DD-4).

Материал DD-2 обрабатывали TFA аналогично примеру 71 (стадия 2, схема АА). Полученный неочищенный материал очищали посредством хроматографии на SiO₂ (60-100% EtOAc-гептан за 9 мин, затем 0-3% MeOH-EtOAc за 4 мин) с получением DD-4 (26 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС-ИЭР(+): 360 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.67 (s, 1H), 7.83 (d, J=3,7 Гц, 1H), 7.49 (dd, J=6,0, 8,2 Гц, 2H), 7.15 (t, J=8,8 Гц, 2H), 6.77 (d, J=3,7 Гц, 1H), 6.30 (d, J=7,3 Гц, 1H), 5.46 (br. s., 1H), 5.29 (d, J=4,2 Гц, 1H), 5.19 (d, J=2,7 Гц, 1H), 4.92-4.69 (m, 2H), 4.37 (dd, J=2,1, 8,2 Гц, 1H), 3.63 (br. s., 1H), 2.66 (s, 3H), 1.99 (s, 1H).

Пример 77. (Схема FF) (2S,3S,4R,5R)-2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол (EE-2)

Схема ЕЕ



Стадия 1: Синтез 7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил) (EE-1)

Раствор 1-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)проп-2-ин-1-ола (BB-1) (99 мг, 0,30 ммоль) и пероксидан Десс-Мартина (153 мг, 0,361 ммоль) в DCM (3,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч, затем гасили 10% водным тиосульфатом натрия. Водный слой экстрагировали DCM, затем объединенные DCM-слои промывали рассолом, сушили с MgSO₄, фильтровали, затем концентрировали до масла. Неочищенное масло очищали посредством хроматографии на SiO₂ (40-100% EtOAc в гептане) с получением BB-2.

Смесь BB-2 и фенилгидразина (33 мкL, 0,331 ммоль) в EtOH (3 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 часа, затем концентрировали до масла. Неочищенное масло очищали посредством хроматографии на SiO₂ (0-50% EtOAc в гептане) с получением EE-1 (55 мг, выход 44%) в виде желтой пены. ЖХ-МС-ИЭР(+): 418 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 8.80 (s, 1H), 7.90 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7.63 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7.42 (t, J=7,9 Гц, 2H), 7.28 (br. s., 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 6.71 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6.59 (d, J=3,4 Гц, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.87 (d, J=5,6 Гц, 1H), 5.66 (d, J=3,7 Гц, 1H), 5.42 (dd, J=3,8, 5,5 Гц, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.45 (s, 3H).

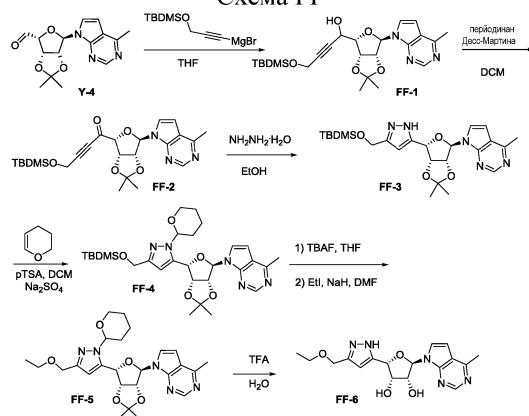
Стадия 2: Синтез (2S,3S,4R,5R)-2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил) (EE-2)

Материал EE-1 обрабатывали TFA аналогично примеру 71 (стадия 2, схема АА). Полученный неочищенный материал очищали посредством хроматографии на SiO₂ (60-100% EtOAc-гептан за 8 минут, затем 0-3% MeOH-EtOAc за 6 минут) с получением EE-2 (34 мг, выход 73%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС-ИЭР(+): 378 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.69 (s, 1H), 8.42 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7.91 (d, J=3,7 Гц, 1H), 7.80 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7.48 (t, J=7,9 Гц, 2H), 7.34-7.23 (m, 1H), 6.79 (d, J=3,7 Гц, 1H), 6.62 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6.37 (d, J=7,3 Гц, 1H), 5.68 (d, J=2,4 Гц, 1H), 5.51 (d, J=6,6 Гц, 1H), 5.30 (d, J=4,4 Гц, 1H), 5.06 (d, J=4,2 Гц, 1H), 4.27 (d, J=2,7 Гц, 1H), 2.67 (s, 3H).

Пример 78. (Схема GG) (2S,3S,4R,5R)-2-(3-(этоксиметил)-1Н-пиразол-5-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил) (FF-6)

Схема GG



Стадия 1: Синтез 4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)бут-2-ин-1-ола (FF-1)

Соединение FF-1 получали аналогично ВВ-1 (Схема ВВ), используя бромид (3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ин-1-ил)магния вместо бромида этинилмагния (289 мг, выход 62%) в виде янтарного стекловидного вещества. ЖХ-МС-ИЭР(+): 474 [M+1]⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-д) δ м.д. 8.74 (s, 1H), 7.20 (d, J=3,7 Гц, 1H), 6.57 (d, J=3,7 Гц, 1H), 6.11-5.96 (m, 1H), 5.76-5.62 (m, 1H), 5.51 (dd, J=3,8, 5,7 Гц, 1H), 4.87-4.68 (m, 1H), 4.61-4.47 (m, 1H), 4.43-4.30 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.68-1.58 (m, 3H), 1.50-1.37 (m, 3H), 0.97-0.76 (m, 9H), 0.19-0.00 (m, 6H).

Стадия 2: Синтез 4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-((3aS,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)бут-2-ин-1-она (FF-2)

Соединение FF-2 получали аналогично ВВ-2 (Схема ВВ), используя перйодинан Десс-Мартина с получением материала (195 мг, выход 68%) в виде янтарного стекловидного вещества. ЖХ-МС-ИЭР(+): 472 [M+1]⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-д) δ м.д. 8.74 (s, 1H), 7.21 (d, J=3,7 Гц, 1H), 6.57 (d, J=3,7 Гц, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.79-5.71 (m, 1H), 5.63 (d, J=5,6 Гц, 1H), 5.19 (d, J=4,2 Гц, 1H), 4.54 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.18 (s, 6H).

Стадия 3: Синтез 7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1Н-пиразол-5-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пириимицина (FF-3)

К раствору 4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-((3aS,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)бут-2-ин-1-она (FF-2) (195 мг, 0,413 ммоль) в EtOH (1,38 мл) добавляли моногидрат гидразина (22 мкл, 0,455 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч, затем концентрировали до масла. Неочищенное масло очищали посредством хроматографии на SiO₂ (0-50% EtOAc в гептане) с получением FF-3 (124 мг, выход 62%) в виде светло-янтарного масла. ЖХ-МС-ИЭР(+): 486 [M+1]⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-д) δ м.д. 8.77 (s, 1H), 7.23 (d, J=3,7 Гц, 1H), 6.58 (d, J=3,7 Гц, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.83 (d, J=5,6 Гц, 1H), 5.56 (d, J=3,2 Гц, 1H), 5.37 (dd, J=3,5, 5,5 Гц, 1H), 4.88-4.67 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (d, J=2,2 Гц, 6H).

Стадия 4: Синтез 7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-2,2-диметил-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пириимицина (FF-4)

Смесь 7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1Н-пиразол-5-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пириимицина (FF-3) (124 мг, 0,255 ммоль), дигидропирана (116 мкл, 1,28 ммоль), Na₂SO₄ (300 мг, 2,11 ммоль) и PTSA (4 мг, 0,0255 ммоль) в DCM (0,85 мл) перемешивали при к.т. в течение 31 ч, затем гасили насыщенным NaHCO₃ (водн.). DCM-слой промывали рассолом, сушили с MgSO₄, фильтровали, затем концентрировали до масла. Неочищенное масло очищали посредством хроматографии на SiO₂ (0-70% EtOAc/гептан с получением FF-4 (105 мг, выход 72%) в виде белой пены. ЖХ-МС-ИЭР(+): 570 [M+1]⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-д) δ м.д. 8.76 (d, J=6,6 Гц, 1H), 7.23 (d, J=3,7 Гц, 1H), 6.61-6.51 (m, 1H), 6.42 (d, J=3,9 Гц, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.90-5.75 (m, 1H), 5.57-5.36 (m, 2H), 5.33-5.22 (m, 1H), 4.86-4.62 (m, 2H), 4.16-3.92 (m, 1H), 2.82-2.60 (m, 3H), 1.42 (d, J=6,4 Гц, 3H), 0.91 (d, J=6,4 Гц, 9H), 0.15-0.00 (m, 6H).

Стадия 5: Синтез 7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-(3-(этоксиметил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пириимицина (FF-5)

К раствору 7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пириимицина (FF-4) (105 мг, 0,184 ммоль) в THF (614 мкл) при к.т. добавляли 1М TBAF в THF (276 мкл, 0,276 ммоль). Через 10 мин реакционную смесь концентрировали до масла, затем снова растворяли в EtOAc. EtOAc-слой промывали водой, рассолом, сушили с Na₂SO₄, фильтровали, затем концентрировали до масла. Неочищенное масло растворяли в DMF (614 мкл), затем охлаждали в бане лед-вода. Добавляли этилиодид (57 мг, 0,369 ммоль), а затем NaH (9 мг, 0,221 ммоль). Через 4 ч реакционную смесь гасили насыщенным NH₄Cl (водн.). Смесь экстрагировали EtOAc, затем промывали рассолом, сушили с Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до масла. Неочищенное масло очищали посредством хроматографии на SiO₂ (20-80% EtOAc-гептан) с получением FF-5 (50 мг, выход 56%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС-ИЭР(+): 484 [M+1]⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-д) δ м.д. 8.76 (d, J=5,9 Гц, 1H), 7.22 (d, J=3,7 Гц, 1H), 6.57-6.52 (m, 1H), 6.48 (d, J=10,0 Гц, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.91-5.77 (m, 1H), 5.56-5.45 (m, 1H), 5.42 (ddd, J=2,4, 4,9, 10,0 Гц, 1H), 5.29 (dd, J=3,7, 5,4 Гц, 1H), 4.72-4.42 (m, 2H), 4.11-3.94 (m, 1H), 3.71-3.56 (m, 1H), 3.48 (qd, J=7,0, 10,6 Гц, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.45-2.21 (m, 1H), 1.94-1.78 (m, 1H), 1.64 (d, J=2,4 Гц, 5H), 1.41 (d, J=5,4 Гц, 3H), 1.19 (q, J=7,1 Гц, 3H).

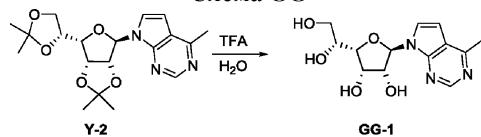
Стадия 6: Синтез (2S,3S,4R,5R)-2-(3-(этоксиметил)-1Н-пиразол-5-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (FF-6)

Соединение FF-5 обрабатывали TFA аналогично примеру 71 (стадия 2, схема АА). Полученный неочищенный материал очищали посредством SFC хроматографии с получением FF-6 (5 мг, выход 12%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС-ИЭР(+): 360 [M+1]⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.67 (s, 1H), 7.87 (d, J=3,2 Гц, 1H), 6.77 (d, J=3,4 Гц, 1H), 6.31 (d, J=7,3 Гц, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.56 (br. s., 1H), 5.01 (br. s., 1H), 4.39 (s, 2H), 4.20 (br. s., 1H), 3.44 (q, J=6,8 Гц, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.11 (t, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 79. (Схема НН) (2S,3S,4R,5R)-2-(1,2-дигидроксиэтил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол (GG-1)

Схема GG



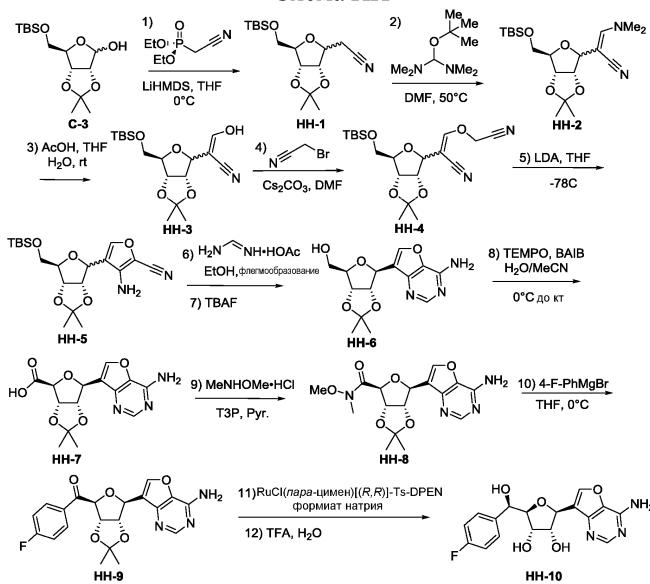
Синтез (2S,3S,4R,5R)-2-(1,2-дигидроксиэтил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (GG-1)

Смесь 7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридинина (Y-2) (59 мг, 0,16 ммоль), TFA (250 мкл), и воды (50 мкл) перемешивали при к.т. в течение 23 ч, затем разбавляли толуолом (1 мл) и концентрировали до масла. Неочищенное масло очищали посредством SFC (колонка ZymorSpher Diol Monol 150×21,2 мм с 10-25% MeOH при 6%/мин, 100 бар, 58 мл/мин) с получением (2S,3S,4R,5R)-2-(1,2-дигидроксиэтил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)-тетрагидрофуран-3,4-диола (GG-1) (18 мг, выход 39%) в виде твердого вещества. ЖХ-МС-ХИАД(+): 296 [M+1]⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8.69 (s, 1H) 7.71 (d, J=3,91 Гц, 1H) 6.82 (d, J=3,67 Гц, 1H) 6.33 (d, J=6,85 Гц, 1H) 4.90 (dd, J=6,85, 4,40 Гц, 1H) 4.52 (dd, J=6,36, 3,42 Гц, 1H) 4.40 (t, J=3,79 Гц, 1H) 4.03 (d, J=5,38 Гц, 1H) 3.61-3.77 (m, 2H) 2.76 (s, 3H).

Пример 80. (Схема НН) (2S,3R,4S,5R)-2-(4-аминофуро[3,2-d]пиридин-7-ил)-5-((R)-(4-фторфенил)(гидрокси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диол (HH-10)

Схема НН



Синтез 2-((3aS,6R,6aR)-6-(((трет-бутилдиметилсилокси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)ашетонитрила (HH-1)

Стадия 1: В высущенную в печи круглодонную колбу, оборудованную магнитной мешалкой и охлажденной в потоке аргона, добавляли (диэтилфосфоно)ашетонитрил (1,91 мл, 11,8 ммоль) и THF (105 мл). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли по каплям LHMDS (11,8 мл, 11,8 ммоль, 1М раствор в гексаханах). Раствор перемешивали в течение 1 ч при 0°C с последующим добавлением по каплям С-3 (схема С) в виде раствора в THF (10 мл). Реакцию контролировали по TLC, используя KMnO_4 краситель для визуализации. Через 1,5 ч реакцию считали завершенной. Реакционную смесь гасили добавлением смеси вода/лед (примерно 250 мл) и раствор переносили в делительную воронку с EtOAc. Фазы разделяли и продукт экстрагировали 3 порциями (примерно 50 мл) EtOAc. Объединенные органические фазы сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали посредством фланш-колоночной хроматографии (50g SiO_2 , Biotage, от 100% гептана до 15% EtOAc/гепт., 27 мл фракций) с получением соединения HH-1 (3,14 г, 97%) в виде бесцветного масла в соотношении примерно 2,5:1 циклизованных:нециклизованных продуктов. Смесь использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

нительной очистки.

¹Н ЯМР интегрированный для циклизованного продукта (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 4.68-4.75 (м, 1H), 4.39-4.49 (м, 1H), 4.11-4.24 (м, 2H), 3.74 (dd, J=2,32, 7,83 Гц, 1H), 3.67 (s, 1H), 2.70 (dd, J=4,03, 6,11 Гц, 1H), 2.66 (d, J=6,72 Гц, 1H), 1.55 (br. s., 3H), 1.36 (s, 3H), 0.86-0.92 (м, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).

¹Н ЯМР интегрированный для нециклизованного продукта (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 7.03 (dd, J=3,85, 16,20 Гц, 1H), 5.75 (dd, J=2,02, 16,20 Гц, 1H), 4.86 (d, J=5,99 Гц, 1H), 4.81-4.84 (м, 1H), 3.78-3.83 (м, 1H), 3.78 (d, J=3,06 Гц, 1H), 3.75 (d, J=1,47 Гц, 1H), 3.43-3.51 (м, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.10 (s, 3H).

Синтез 3-амино-4-((3aS,6R,6aR)-6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)фuran-2-карбонитрила (НН-5)

Стадия 2: В круглодонную колбу, оборудованную магнитной мешалкой и содержащую НН-1 (1,28 г, 3,91 ммоль), добавляли DMF (20 мл) и трет-бутокси-бис(диметиламино)метан (6 мл, 29,1 ммоль). Колбу помещали в песочную баню и нагревали при 50°C в течение 70 ч. Колбу извлекали из песочной бани и оставляли охлаждаться до кт. Реакционную смесь переносили в делительную воронку с MTBE и раствор промывали 3 порциями воды, 1 порцией рассола, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта НН-2 (1,5 г) в виде оранжевого вязкого масла. Неочищенный материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: В круглодонную колбу, оборудованную магнитной мешалкой и содержащую неочищенный НН-2 (1,50 г), добавляли воду (30 мл) и уксусную кислоту (0,9 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 4 ч и добавляли дополнительную аликвоту уксусной кислоты (0,9 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 24 ч и добавляли дополнительную аликвоту уксусной кислоты (1,8 мл). После перемешивания в течение дополнительных 22 ч реакционную смесь переносили в делительную воронку с EtOAc. Раствор промывали одной порцией воды, 2 порциями полунасыщ. водн. $NaHCO_3$, 1 порцией рассола, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта НН-3 (1,21 г) в виде желтого масла. Неочищенный материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4: В круглодонную колбу, оборудованную магнитной мешалкой и содержащую неочищенный НН-3 (1,21 г), добавляли DMF (40 мл), карбонат цезия (1,33 г, 4,08 ммоль) и бромацетонитрил (0,28 мл, 4,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт и реакцию контролировали по TLC с использованием $KMnO_4$ красителя для визуализации. Через 2 ч реакцию считали завершенной. Реакционную смесь гасили водой и переносили в делительную воронку с EtOAc. Фазы разделяли и органическую фазу промывали 2 порциями воды и 1 порцией рассола. Водную фазу подвергали обратной экстракции EtOAc и объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали посредством фланш-колоночной хроматографии (50g SiO_2 , Biotage, от 100% гептана до 40% EtOAc/гепт., 21 мл фракции) с получением целевого продукта НН-4 (0,71 г) в виде бледно-желтого масла. Целевой продукт получили в виде смеси изомеров и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 5: В круглодонную колбу, оборудованную магнитной мешалкой и содержащую НН-4 (0,71 г, 1,80 ммоль), добавляли THF (45 мл). Раствор охлаждали до -78°C с последующим добавлением по каплям LDA (4,5 мл, 9,00 ммоль, 2M раствор в смеси THF/н-гептан/этилбензол). Раствор перемешивали при -78°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили при температуре вплоть до -78°C полунасыщенным водным NH_4Cl (100 мл) и переносили в делительную воронку с EtOAc. Фазы разделяли и водную fazу экстрагировали 3 порциями EtOAc. Объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали посредством фланш-колоночной хроматографии (10g SiO_2 , Biotage, от 100% гептана до 30% EtOAc/гепт., 9 мл фракции) с получением соединения НН-5 (322 мг, 21% за 4 стадии) в виде оранжевого вязкого масла. Продукт выделили в виде смеси аномеров примерно 3:1 с преимущественным бета-изомером. ЖХ-МС [M+H] 395;

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 0.09 (s, 3H) 0.12 (s, 3H) 0.91 (s, 9H) 1.37 (s, 3H) 1.51 (s, 3H, минорный диастереоизомер) 1.59 (s, 3H) 3.83 (dd, J=11,37, 2,45 Гц, 2H) 3.91 (dd, J=11,37, 2,45 Гц, 1H) 4.15 (q, J=2,57, Гц, 1H) 4.20-4.23 (м, 1H, минорный диастереоизомер) 4.62 (t, J=6,24 Гц, 1H) 4.75 (d, J=5,75 Гц, 1H) 4.81 (dd, J=6,72, 3,42 Гц, 2H) 4.83 (d, J=4,03 Гц, 1H, минорный диастереоизомер) 4.92 (d, J=5,99 Гц, 1H, минорный диастереоизомер) 5,14

(d, J=4,03 Гц, 1H, минорный диастереоизомер) 7.22 (s, 1H) 7.25 (s, 1H, минорный диастереоизомер).

Синтез ((3aR,4R,6S,6aS)-6-(4-аминофуро[3,2-d]пиримидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанола (НН-6)

Стадия 6: Во флакон для микроволновой обработки, оборудованный магнитной мешалкой и содержащий НН-5 (322 мг, 0,816 ммоль), добавляли уксуснокислую соль формамидина (2,55 г, 24,5 ммоль) и этанол (10 мл). Флакон герметично закрывали тефлоновой крышкой, помещали в нагревательный блок и нагревали при 90°C в течение 3 суток. Колбу извлекали из нагревательного блока и оставляли охлаждаться до кт. Реакционную смесь гасили водой и переносили в делительную воронку с EtOAc. Фазы раз-

деляли и водную фазу экстрагировали тремя порциями EtOAc. Объединенные органические фазы промывали 1 порцией рассола. Объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением целевого продукта (250 мг) в виде коричневого масла, содержащего некоторое количество десилированного побочного продукта.

Стадия 7: Неочищенную смесь растворяли в THF (4,0 мл) с последующим добавлением по каплям фторида тетрабутиламмония (1,22 мл, 1,22 ммоль, 1M раствор в THF). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 21 ч. Раствор концентрировали под вакуумом и остаток очищали посредством флэш-колоночной хроматографии (25g SiO_2 , Biotage, от 100% гептана до 100% EtOAc и до 10% MeOH/EtOAc, 15 мл фракций) с получением главного аномера (НН-6) (97 мг, 39% за 2 стадии) в виде оранжевой смолы. Минорный аномер (40,9 мг, 16% за 2 стадии) также выделили в виде оранжевой смолы. ЖХ-МС [M+H] 308;

1H ЯМР (бета-аномер) (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 8.43 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.89 (br. s., 2H), 5.05 (dd, $J=0.92, 5.81$ Гц, 1H), 5.00 (d, $J=6.24$ Гц, 1H), 4.89 (t, $J=5.99$ Гц, 1H), 4.45-4.49 (m, 1H), 3.97 (dd, $J=1.59, 12.59$ Гц, 1H), 3.77 (dd, $J=1.53, 12.53$ Гц, 1H), 2.10 (s, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.37 (s, 3H). 1H ЯМР (альфа-аномер) (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 8.40 (br. s., 1H), 8.01 (s, 1H), 5.86 (br. s., 2H), 5.39 (d, $J=3.06$ Гц, 1H), 5.01 (dd, $J=3.79, 5.50$ Гц, 1H), 4.87 (d, $J=5.87$ Гц, 1H), 4.27 (t, $J=4.40$ Гц, 1H), 3.72-3.87 (m, 2H), 2.09 (s, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).

Синтез (3aS,4S,6S,6aS)-6-(4-аминофуро[3,2-d]пиrimидин-7-ил)-2,2-диметил-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоновой кислоты (НН-7)

Стадия 8: В колбу с коническим дном, оборудованную мешалкой и содержащую НН-6 (97,0 мг, 0,316 ммоль), добавляли ацетонитрил (2,8 мл) и воду (0,7 мл). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли диацетоксийодбензол (224 мг, 0,694 ммоль) с последующим добавлением TEMPO (9,86 мг, 0,063 ммоль). Раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем ледяную баню удаляли. Раствор оставляли постепенно нагреваться до кт. Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 20 ч. Раствор концентрировали под вакуумом и неочищенный остаток очищали посредством флэш-колоночной хроматографии (10g SiO_2 , Biotage, от 100% гептана до 10% MeOH/EtOAc, 9 мл фракций) с получением соединения НН-7 (75,9 мг, 75%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H] 322;

1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8.41 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 5.27 (d, $J=4.52$ Гц, 1H), 5.03 (dd, $J=2.45, 5.87$ Гц, 1H), 4.59 (d, $J=2.32$ Гц, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).

Синтез (3aS,4S,6S,6aS)-6-(4-аминофуро[3,2-d]пиrimидин-7-ил)-N-метокси-N,2,2- trimethyltetragidrofuro[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксамида (НН-8)

Стадия 9: В мензурку 4 dram, оборудованную магнитной мешалкой и содержащую НН-7 (75,9 мг, 0,236 ммоль), добавляли гидрохлорид диметилгидроксиламина (26,5 мг, 0,272 ммоль), EtOAc (0,33 мл) и пиридин (0,11 мл). Раствор охлаждали до 0°C с последующим добавлением 1-пропанфосфонового ангидрида (0,3 мл, 0,500 ммоль, 50 масс.% раствор в EtOAc). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили 0,42 мл 20% водной лимонной кислоты и содержимое флякона экстрагировали 3 порциями EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали 1 порцией полунасыщенного водного $NaHCO_3$, 1 порцией полунасыщенного рассола, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Водные фазы объединяли и подвергали обратной экстракции 3 порциями смеси $CHCl_3/i\text{-PrOH}$ 3:1. Вторую партию органических экстрактов сушили ($MgSO_4$), фильтровали, объединяли с первой партией экстрактов и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-колоночной хроматографии (10g SiO_2 , Biotage, от 100% гептана до 100% EtOAc и до 10% MeOH/EtOAc, 9 мл фракций) с получением целевого продукта, загрязненного минорной примесью. Остаток снова подвергали флэш-колоночной хроматографии (10g SiO_2 , Biotage, от 100% гептана до 10% MeOH/EtOAc, 9 мл фракций) с получением соединения НН-8 (29,2 мг, 34%) в виде бесцветного стекловидного вещества. ЖХ-МС [M+H] 365;

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 8.48 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 5.71 (br. s., 2H), 5.46 (s, 1H), 4.98-5.20 (m, 3H), 3.77 (br. s., 3H), 3.22 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).

Синтез (2S,3R,4S,5R)-2-(4-аминофуро[3,2-d]пиrimидин-7-ил)-5-((R)-(4-фторфенил)(гидрокси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диола (НН-10)

Стадия 10: В высушенный в печи реакционный сосуд, оборудованный магнитной мешалкой и содержащий НН-8 (29,2 мг, 0,080 ммоль), добавляли THF (0,4 мл). Раствор охлаждали до 0°C с последующим добавлением по каплям бромида 4-фторфенилмагния (0,16 мл, 0,160 ммоль, 1M раствор в THF). Раствор перемешивали при 0°C в течение 2 ч и добавляли дополнительную аликвоту бромида 4-фторфенилмагния (0,16 мл, 0,160 ммоль, 1M раствор в THF). Раствор перемешивали при 0°C в течение еще 1 ч. Реакционную смесь гасили при 0°C насыщенным водным NH_4Cl и дополнительно разбавляли водой. К раствору добавляли EtOAc и фазы разделяли пипеткой. Водную фазу экстрагировали 2 порциями EtOAc. Органические экстракты объединяли и фильтровали через набивку $MgSO_4$ и соли промывали несколькими небольшими порциями EtOAc. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением НН-9 (32 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества, загрязненного минорными примесями. Неочищенный материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС [M+H] 400;

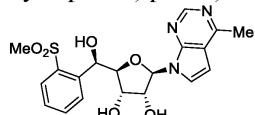
¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.д. 8.12 (br. s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (dd, J=5,44, 8,86 Гц, 2H), 7.36 (dd, J=5,56, 8,50 Гц, 2H), 5.52 (dd, J=2,02, 6,05 Гц, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.30 (br. s, 1H), 5.23 (d, J=5,99 Гц, 1H), 3.55 (s, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.43 (s, 3H).

Стадия 11: В колбу с коническим дном, оборудованную магнитной мешалкой и содержащую неочищенный НН-9 (32 мг, 0,080 ммоль), добавляли формиат натрия (218 мг, 3,20 ммоль) и RuCl(пара-цимени)[(R,R)-Ts-DPEN] (5,1 мг, 0,008 ммоль). Колбу продували аргоном с последующим добавлением дегазированного EtOAc (0,33 мл) и воды (1,34 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 30 минут и добавляли дополнительную порцию EtOAc (1,0 мл) для улучшения растворимости. Реакционную смесь оставляли для продолжения перемешивания при кт в течение 13 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и водный раствор неочищенного продукта использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС анализ показал d.r. примерно 2:1.

Стадия 12: В колбу с коническим дном, содержащую водный раствор неочищенного продукта, добавляли трифторуксусную кислоту (2,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч с последующим концентрированием под вакуумом. Остаток переносили в метанол (5 мл) и снова концентрировали под вакуумом. Этот процесс повторяли еще 3 раза. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка Lux Cellulose-1 4,6×100 мм, 3 мкм, 25% MeOH, при 120 бар, 4 мл/мин) для разделения диастереомеров, получая указанное в заголовке соединение JJ-10 (главный диастереомер, 17,02 мг) в виде белого твердого вещества, содержащего минорную примесь. Этот материал снова очищали посредством ионообменной хроматографии (Varian SCX 20cc 5g, от 100% MeOH до 100% 7 н. NH₃/MeOH) с получением соединения НН-10 (7,5 мг, 26% за 3 стадии, 99% de) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H] 362; [α]_D²²=−27,3 (c=0,1, MeOH);

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ м.д. 8.28 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (dd, J=5,56, 8,38 Гц, 2H), 7.10 (t, J=8,86 Гц, 2H), 5.01 (d, J=1,96 Гц, 1H), 4.92 (d, J=8,80 Гц, 1H), 4.51 (dd, J=5,14, 8,68 Гц, 1H), 4.25 (dd, J=0,98, 2,32 Гц, 1H), 4.15 (d, J=5,14 Гц, 1H).

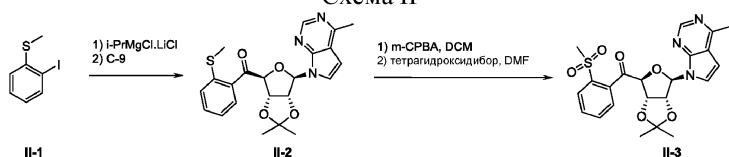
Пример 81. ((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-Диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(2-(метилсульфонил)фенил)метанон



Для синтеза соединений примера 81 следовали методикам, аналогичным стадиям 9-11 примера 9 (схема С) с подходящим реагентом Гриньара и дополнительной стадией окисления, показанной на схеме II. ЖХ-МС [M+1] 442;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.67-8.64 (m, 1H), 7.96-7.90 (m, 2H), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.61-7.53 (m, 1H), 6.82-6.77 (m, 1H), 6.25-6.22 (m, 1H), 6.22-6.18 (m, 1H), 5.62-5.58 (m, 1H), 5.35-5.31 (m, 1H), 5.16-5.12 (m, 1H), 4.57-4.50 (m, 1H), 4.35-4.28 (m, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.66 (s, 3H).

Схема II



Стадия 1: Синтез ((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(2-(метилтио)фенил)-метанона (II-2)

К раствору 2-йодтиоанизола (500 мг, 2 ммоль) в безводном THF (8 мл) добавляли iPrMgCl.LiCl (1,54 мл, 2 ммоль, 1,3 M) при -60°C. Смесь перемешивали при -60°C в течение 20 мин. Смесь становилась светло-желтой. Добавляли С-9 (200 мг, 0,552 ммоль) в THF (2 мл). Смесь перемешивали при -60°C в течение 30 мин. Смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры (15°C), затем при кт (15°C) в течение 30 мин. TLC (петролейный эфир/EtOAc 1:1) показала израсходование SM и образование четкого пятна. Смесь гасили водным NH₄I (5 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (5 мл ×2). Экстракт концентрировали в вакууме с получением неочищенного материала (400 мг). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc в петролейном эфире от 0-100% с получением II-2 (130 мг, 55,4%) в виде желтой смолы. ЖХ-МС [M+23] 448.

Стадия 2: Синтез ((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(2-(метилсульфонил)фенил)метанона (II-3)

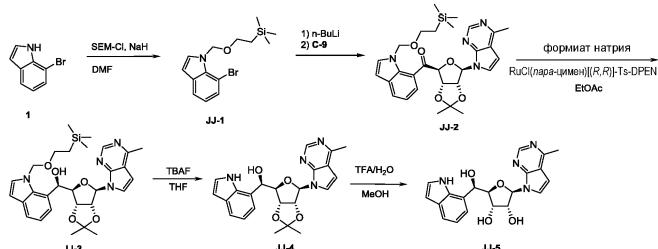
К раствору II-2 (130 мг, 0,306 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли m-CPBA (248 мг, 1,22 ммоль) при кт (15°C). Смесь перемешивали при кт (15°C) в течение 20 часов. ЖХ-МС показала основной пик 474 (M+16+1) образованного N-оксида. Смесь концентрировали в вакууме досуха. Остаток растворяли в DMF (10 мл) с последующим добавлением тетрагидроксидибора (164 мг, 1,83 ммоль). Смесь перемешивали при кт (15°C) в течение 20 мин. ЖХ-МС показала образование целевого соединения. Смесь вливали

в воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл $\times 2$). Экстракт промывали рассолом (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного материала (500 мг). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле и элюировали EtOAc в петролейном эфире от 0-100% с получением II-3 (130 мг, 93%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 458;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8.76 (s, 1H), 8.06-8.00 (m, 1H), 7.57 (td, $J=2.1, 4.8$ Гц, 2H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.34 (d, $J=3.8$ Гц, 1H), 6.67 (d, $J=3.0$ Гц, 1H), 6.53 (d, $J=3.8$ Гц, 1H), 5.47 (dd, $J=2.8, 6.3$ Гц, 1H), 5.25 (d, $J=3.0$ Гц, 1H), 5.16 (dd, $J=3.0, 6.3$ Гц, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.68 (br. s., 3H), 1.67 (s, 3H), 1.39 (s, 3H).

Пример 82. (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-Гидрокси(1Н-индол-7-ил)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол (JJ-5)

Схема JJ



Стадия 1: Синтез 7-бром-1-((2-(триметилсилан)этокси)метил)-1Н-индола (JJ-1)

К раствору 7-броминдола (1,9 г, 9,692 ммоль) в безводном DMF (20 мл) добавляли 60% NaH (581 мг, 14,5 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли SEM-C1 (1,78 г, 10,7 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при кт (15°C) в течение 20 часов. TLC (петролейный эфир/EtOAc 8:1) показала израсходование большей части SM и образование четкого пятна. Смесь вливали в воду (40 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл $\times 3$). Экстракт промывали рассолом (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного материала (3 г). Этот неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc в петролейном эфире от 0-10% с получением JJ-1 (2,3 г, 72,7%) в виде бесцветного масла. Н ЯМР показал, что осталось примерно 10% SM.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7.56 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.40 (d, $J=7.5$ Гц, 1H), 7.19 (d, $J=3.3$ Гц, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.53 (d, $J=3.3$ Гц, 1H), 5.88-5.83 (m, 2H), 3.55-3.46 (m, 2H), 0.94-0.87 (m, 2H), -0.04-0.10 (m, 9H).

Стадия 2: Синтез ((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(1-((2-(триметилсилан)этокси)метил)-1Н-индол-7-ил)метанола (JJ-2)

К бесцветному раствору JJ-1 (661 мг, 2,03 ммоль) в безводном THF (6 мл) добавляли 2,5 M n-BuLi (0,891 мл, 2,23 ммоль) при температуре примерно от -85 до -90°C в течение 10 мин. Полученный светло-желтый раствор перемешивали при температуре примерно от -85 до -90°C в течение 1 ч, за который образовалось некоторое количество твердого вещества. К белой суспензии добавляли при -85°C раствор C-9 (200 мг, 0,552 ммоль) в безводном THF (2 мл). Смесь перемешивали при -85°C в течение 2 ч, затем гасили водным NH_4Cl . ЖХ-МС показала израсходование большей части C-9 и образование целевого соединения. Смесь экстрагировали EtOAc (5 мл $\times 2$). Экстракт концентрировали в вакууме с получением неочищенного материала (400 мг). Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc в петролейном эфире от 0-100% с получением JJ-2 (80 мг, 26,4%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+23] 571.

Стадия 3: Синтез (R)-(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(1-((2-(триметилсилан)этокси)метил)-1Н-индол-7-ил)метанола (JJ-3)

Соединение JJ-2 подвергали восстановлению аналогично стадии 10 схемы С с получением JJ-3. ЖХ-МС [M+23] 573.

Стадия 4: (R)-(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-Диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(1Н-индол-7-ил)-метанол (JJ-4)

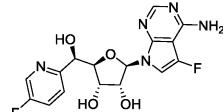
К раствору JJ-3 (60 мг, 0,109 ммоль) в THF (2 мл) добавляли TBAF (2 г) и смесь перемешивали при 60°C в течение выходных. ЖХ-МС показала израсходование большей части SM, и основной пик представлял собой целевое соединение. Смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали водой (20 мл $\times 3$), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного материала JJ-4 (24 мг, 52,4%) в виде желтого твердого вещества, используемого непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС [M+1] 421.

Стадия 5: Синтез (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-гидрокси(1Н-индол-7-ил)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (JJ-5)

Соединение JJ-4 подвергали воздействию условий снятия защиты аналогичным образом (стадия 10, схема С) с получением JJ-5. ЖХ-МС [M+1] 381; ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 8.71 (br. s., 1H), 7.53 (d,

$J=7,3$ Гц, 1H), 7.42 (d, $J=3,8$ Гц, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 7.11-7.01 (m, 1H), 6.74 (d, $J=3,8$ Гц, 1H), 6.46 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 6.19 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 5.38 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 4.73 (dd, $J=5,3, 7,3$ Гц, 1H), 4.54-4.45 (m, 1H), 4.38 (dd, $J=1,6, 5,1$ Гц, 1H), 2.78 (s, 3H).

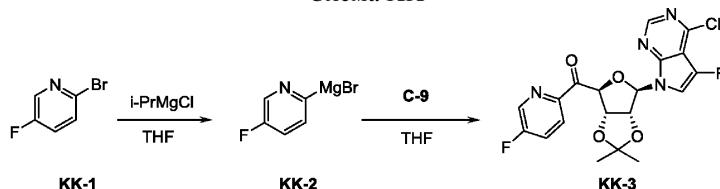
Пример 83: (2R,3R,4S,5R)-2-(4-Амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)-5-((R)-(5-фторпиридин-2-ил)(гидрокси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диол



Указанное в заголовке соединение (пример 83) получали аналогично примеру 60 (схема R), где хлорид 3-фтор-2-пиридилимагния заменяли на бромид 3,4-дифторфенилимагния. ЖХ-МС [M+23] 402;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.54 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.74 (dt, $J=2,9, 8,8$ Гц, 1H), 7.61 (dd, $J=4,8, 8,8$ Гц, 1H), 7.29 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7.05 (br. s., 2H), 6.46 (d, $J=4,3$ Гц, 1H), 6.02 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5.24 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 4.97 (d, $J=4,3$ Гц, 1H), 4.82 (t, $J=3,9$ Гц, 1H), 4.48-4.41 (m, 1H), 4.27 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 4.01(t, $J=3,9$ Гц, 1H).

Схема KK



Стадия 1: Синтез бромида (5-фторпиридин-2-ил)магния (KK-2)

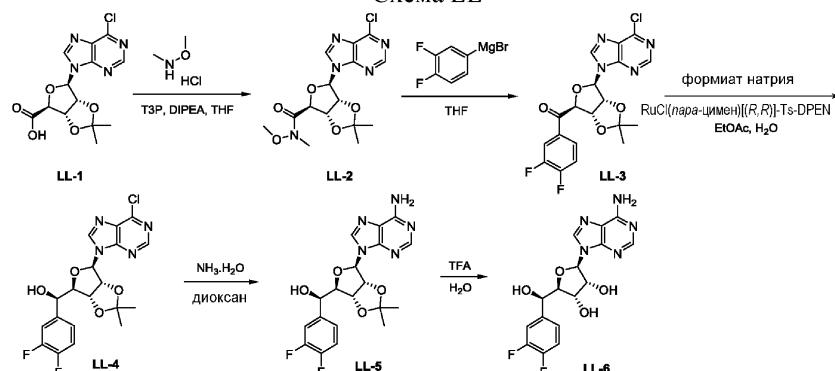
К светло-желтому раствору 2-бром-фторпиридина (1 г, 5,68 ммоль) в безводном THF (10 мл) добавляли iPrMgCl.LiCl (1,3 М в THF, 4,37 мл, 5,68 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при кт (20°C) в течение 2 ч. Реакционная смесь становилась темной. Аликвоту гасили ацетоном, и TLC (петролейный эфир/EtOAc 3:1) показала израсходование большей части SM и образование четкого пятна высокой полярности. Смесь использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2: ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-Хлор-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(5-фторпиридин-2-ил)-метанон (KK-3)

К раствору C-9 (100 мг, 0,250 ммоль) в безводном THF (2 мл) добавляли 2 (примерно 0,386 М в THF, свежеприготовленного, 1,29 мл, 0,499 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при кт (20°C) в течение 2 ч. ЖХ-МС показала израсходование большей части SM, и основной пик представлял собой целевое соединение. Смесь гасили водным NH₄Cl (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3 мл ×3). Экстракт сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного материала (128 мг), используемого непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС [M+1] 437.

Пример 84. (2R,3R,4S,5R)-2-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-5-((R)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диол (LL-6)

Схема LL



Стадия 1: (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-Хлор-9Н-пурин-9-ил)-N-метокси-N,2,2- trimetiltetragidrofuro[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксамид (LL-2)

К суспензии LL-1 (Biorganic and Medicinal Chemistry, 2006, 14, 1618-1629) (1,00 г, 2,93 ммоль) и N,O-диметилгидроксиламина HCl (429 мг, 4,40 ммоль) в THF (20 мл) добавляли DIPEA (1,14 г, 8,80 ммоль) и 50% ТЗР (2,80 г, 2,57 мл, 4,40 ммоль) при к.т. (12°C). Полученный бесцветный раствор перемешивали при к.т. (12°C) в течение 20 ч. TLC (DCM:MeOH 10:1, UV) показала израсходование большей части SM и образование четкого пятна. Смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали водным NH₄Cl (50 мл), водным NaHCO₃ (50 мл), рассолом (50 мл ×2), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением остатка (1,35 г) в виде желтого масла. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью (MeOH:DCM, 0-10%) с получением LL-2 (1,10 г, 97,7%) в виде желтого

масла. ЖХ-МС [M+23] 406;

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8.75 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.46 (m, 1H), 5.43 (d, J=5,8 Гц, 1H), 5.30-5.27 (m, 1H), 5.23 (d, J=5,3 Гц, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.43 (s, 3H).

Стадия 2: ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-Хлор-9Н-пуурин-9-ил)-2,2-диметил-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(3,4-дифторфенил)метанон (LL-3)

К светло-желтому раствору LL-2 (500 мг, 1,30 ммоль) в безводном THF (19,5 мл) добавляли бромид 3,4-дифторфенилмагния (0,5 М в THF, 4,95 мл, 2,48 ммоль) при 5°C. После добавления смесь перемешивали при 5°C в течение 10 мин. TLC (петролейный эфир/EtOAc 1:1, UV) показала израсходование большей части SM и образование четкого UV пятна. Смесь гасили водным NH₄Cl (40 мл) в ледяной бане и экстрагировали EtOAc (50 мл ×2). Экстракт промывали рассолом (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного материала LL-3 (800 мг, 141%, чистота: 70%) в виде желтой смолы, используемой непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС [M+1] 437.

Стадия 3: (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-Хлор-9Н-пуурин-9-ил)-2,2-диметил-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(3,4-дифторфенил)метанол (LL-4)

К суспензии неочищенного LL-3 (800 мг, примерно 1,3 ммоль) в EtOAc/H₂O (2 мл/8 мл) (продували аргоном или азотом в течение 30 мин) добавляли Ru(пара-цимен)[(R,R)TsDPEN] (20 мг, 0,031 ммоль, 10 мг/мл EtOAc) и формиат натрия (1,30 г, 19,1 ммоль, примерно 2,5 моль/л H₂O) при к.т. (14°C). Полученную желтую смесь перемешивали при к.т. (14°C) в течение 20 ч. ЖХ-МС показала израсходование SM и обнаружение целевого соединения. TLC (петролейный эфир/EtOAc 1:1) показала образование двух основных пятен. Смесь экстрагировали EtOAc (30 мл ×2). Экстракт промывали рассолом (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного материала (630 мг) в виде коричневого масла. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc в петролейном эфире от 0-78% с получением LL-4 (280 мг, 50%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 439;

¹Н ЯМР(400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.90 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.39-7.24 (m, 2H), 7.07 (br. s., 1H), 6.29 (d, J=2,3 Гц, 1H), 6.08 (d, J=4,8 Гц, 1H), 5.47 (dd, J=2,5, 6,0 Гц, 1H), 5.10 (dd, J=2,4, 6,1 Гц, 1H), 4.75 (t, J=5,0 Гц, 1H), 4.34 (dd, J=2,5, 5,0 Гц, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.30 (s, 3H).

Стадия 4: Синтез (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-амино-9Н-пуурин-9-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(3,4-дифторфенил)метанола (LL-5)

Раствор LL-4 (70 мг, 0,16 ммоль) в диоксане/NH₃.H₂O (2 мл/2 мл) нагревали под воздействием микроволн при 120°C в течение 20 мин. TLC (DCM:MeOH 10:1) и ЖХ-МС показали израсходование исходного материала и появление нового пятна. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного материала (90 мг) в виде желтого твердого вещества. Неочищенное вещество очищали посредством преп. TLC (DCM:MeOH 15:1) с получением LL-5 (38 мг, 57%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 420;

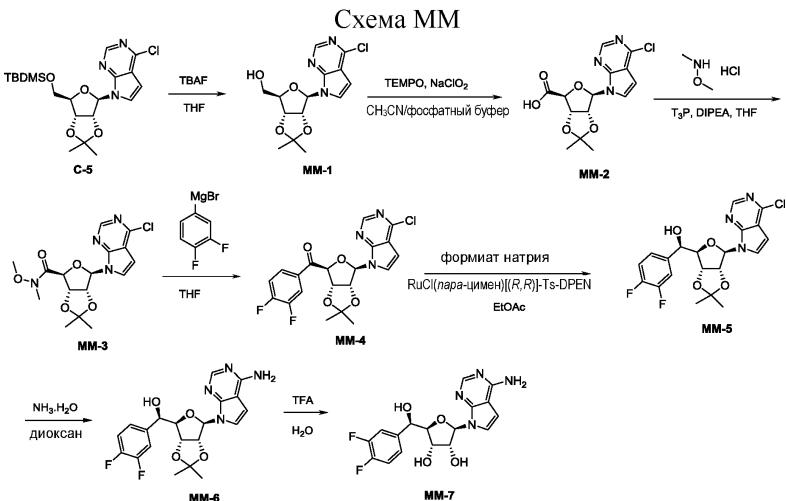
¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.35 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.37-7.28 (m, 1H), 7.26-7.16 (m, 1H), 7.02 (br. s., 1H), 6.39 (d, J=4,3 Гц, 1H), 6.13 (d, J=3,3 Гц, 1H), 5.39 (dd, J=3,1, 6,1 Гц, 1H), 5.08 (dd, J=2,0, 6,3 Гц, 1H), 4.75 (t, J=5,0 Гц, 1H), 4.25 (dd, J=2,0, 5,8 Гц, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.30 (s, 3H).

Стадия 5: Синтез (2R,3R,4S,5R)-2-(6-амино-9Н-пуурин-9-ил)-5-(R)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диола (LL-6)

К суспензии LL-5 (110 мг, 0,25 ммоль) в H₂O (5 мл) добавляли TFA (5 мл) при (0°C). Смесь перемешивали при к.т. (12°C) в течение 2 ч. ЖХ-МС показала израсходование SM и образование прозрачного целевого продукта. Смесь вливали в 20% водн. K₂CO₃ (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл ×3). Экстракт промывали рассолом (50 мл × 2), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением LL-6 (40 мг, 42%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 380;

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.33 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.52-7.39 (m, 3H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.26 (br. s., 1H), 6.75 (d, J=3,3 Гц, 1H), 5.87 (d, J=7,5 Гц, 1H), 5.42 (d, J=6,8 Гц, 1H), 5.14 (d, J=3,8 Гц, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.82-4.68 (m, 1H), 4.07 (d, J=4,3 Гц, 2H).

Пример 85: (2R,3R,4S,5R)-2-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-5-(R)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диол (MM-7)



Стадия 1: Синтез ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиrimидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-д][1,3]диоксол-4-ил)метанола (MM-1)

К раствору неочищенного C-5 (32,5 г, 66 ммоль) в THF (325 мл) добавляли 1М раствор TBAF в THF (6,65 мл, 6,65 ммоль) при кт (15°C). Желтый раствор перемешивали при кт (15°C) в течение выходных. TLC (петролейный эфир/EtOAc 8:1) показала, что большая часть SM осталась. Добавляли 1М TBAF (6,65 мл, 6,65 ммоль). Смесь перемешивали при кт (15°C) в течение 24 ч. TLC показала израсходование большей части SM и образование четкого желаемого пятна. Смесь концентрировали в вакууме до 100 мл. Остаток разбавляли EtOAc (500 мл) и промывали водой (200 мл ×2), рассолом (200 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного материала MM-1 (22,5 г, 100%) в виде светло-желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии. Н ЯМР показал степень чистоты продукта примерно 80%. ЖХ-МС [M+1] 326;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8.64 (s, 1H), 7.33 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 6.64 (d, $J=3,8$ Гц, 1H), 5.87 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 5.35 (d, $J=10,8$ Гц, 1H), 5.24 (t, $J=5,4$ Гц, 1H), 5.12 (dd, $J=1,5, 6,0$ Гц, 1H), 4.50 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.39-1.34 (m, 3H).

Стадия 2: Синтез (3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиrimидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-д][1,3]диоксол-4-карбоновой кислоты (MM-2)

В двухфазную смесь MM-1 (20 г, 49 ммоль) и TEMPO (3,07 г, 19,6 ммоль) в CH_3CN (200 мл) и фосфатном буфере (146 мл, 0,67 М, pH=6,7) добавляли раствор NaClO_2 (12,3 г, 123 ммоль) в воде (54 мл) при 35°C. Смесь перемешивали при 35°C в течение еще 16 ч. Смесь становилась темной. TLC (петролейный эфир/EtOAc 1:1) показала израсходование большей части SM. Смесь концентрировали в вакууме для удаления CH_3CN , в результате чего образовался осадок. Значение pH смеси доводили 1 н. HCl до pH=2. Твердое вещество собирали фильтрованием. Это твердое вещество растворяли в EtOAc (50 мл), промывали рассолом (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме досуха с получением MM-2 (12 г, 72%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 340;

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 12.82 (br. s., 1H), 8.61 (s, 1H), 7.89 (d, $J=3,8$ Гц, 1H), 6.72 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.64-5.26 (m, 2H), 4.70 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.36 (s, 3H).

Стадия 3: Синтез (3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиrimидин-7-ил)-N-метокси-N,2,2- trimetililtetragidrofuro[3,4-д][1,3]диоксол-4-карбоксамида (MM-3)

К суспензии MM-2 (12 г, 35,32 ммоль) и N,O-диметилгидроксиламина HCl (5,17 г, 53,0 ммоль) в THF (200 мл) добавляли DIPEA (30 мл, 172 ммоль) и 50% T3P (33,7 г, 30,9 мл, 53 ммоль) при кт (15°C). После добавления DIPEA смесь стала красной. Полученный красный раствор перемешивали при кт (15°C) в течение 20 ч, за которые образовалось некоторое количество твердого вещества. TLC (петролейный эфир/EtOAc 1:1) показала израсходование большей части SM и образование четкого пятна. Смесь концентрировали в вакууме для удаления большей части THF. Остаток вливали в воду (200 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл ×2). Экстракт промывали водным NaHCO_3 (100 мл), рассолом (200 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением MM-3 (12 г, 88,7%) в виде желтой смолы. ЖХ-МС [M+1] 383.

Стадия 4: Синтез ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиrimидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-д][1,3]диоксол-4-ил)(3,4-дифторфенил)-метанона (MM-4)

К светло-желтому раствору MM-3 (1,00 г, 2,61 ммоль) в безводном THF (10 мл) добавляли бромид 3,4-дифторфенилмагния (0,5 М в THF, 6,66 мл, 3,33 ммоль) при 5°C. После добавления смесь перемешивали при 5°C в течение 1 ч. TLC (петролейный эфир/EtOAc 1:1) показала израсходование большей части SM и образование четкого UV пятна и слабого UV пятна. Смесь гасили водным NH_4Cl (20 мл) в ледяной бане и экстрагировали EtOAc (10 мл ×2). Экстракт промывали рассолом (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного материала MM-4 (1,34 г, более 100%) в виде

желтой смолы, которую использовали непосредственно на следующей стадии.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8.46 (s, 1H), 7.69-7.60 (m, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.29 (d, J=3,8 Гц, 1H), 7.14 (ddd, J=7,7, 8,6, 9,6 Гц, 1H), 6.57 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6.39 (d, J=0,8 Гц, 1H), 5.71 (dd, J=2,1, 6,1 Гц, 1H), 5.47 (d, J=5,5 Гц, 1H), 5.37 (d, J=2,3 Гц, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.45 (s, 3H).

Стадия 5: Синтез (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(3,4-дифторфенил)метанола (MM-5)

К светло-желтому раствору неочищенного MM-4 (1,34 г, примерно 2,61 ммоль) в EtOAc (8 мл) добавляли 2,5 М водный формиат натрия (41,8 мл, 104 ммоль) при кт (20°C). Смесь барботировали N₂ в течение 1 ч. Добавляли Ru(пара-цимент)[(R,R)-TsDPEN] (30 мг, 0,047 ммоль). Через 5 мин барботирования N₂ полученную желтую смесь перемешивали при кт (20°C) в течение 20 ч. ЖХ-МС показала израсходование большей части SM и основной пик целевого соединения. Смесь экстрагировали EtOAc (10 мл ×3). Экстракт промывали рассолом (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного материала (1,4 г). Н ЯМР показал соотношение двух изомеров примерно 4:1. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле и элюировали смесью EtOAc/петролейный эфир от 0-60% с получением MM-5 (750 мг, 65,6%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 438;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8.71 (s, 1H), 7.39 (dd, J=7,7, 11,7 Гц, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 6.71 (d, J=1,3 Гц, 1H), 6.68 (d, J=4,0 Гц, 1H), 5.85 (d, J=5,3 Гц, 1H), 5.24 (t, J=5,7 Гц, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.93 (dd, J=1,3, 6,2 Гц, 1H), 4.56 (s, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.29 (s, 3H).

Стадия 6: Синтез (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(3,4-дифторфенил)метанола (MM-6)

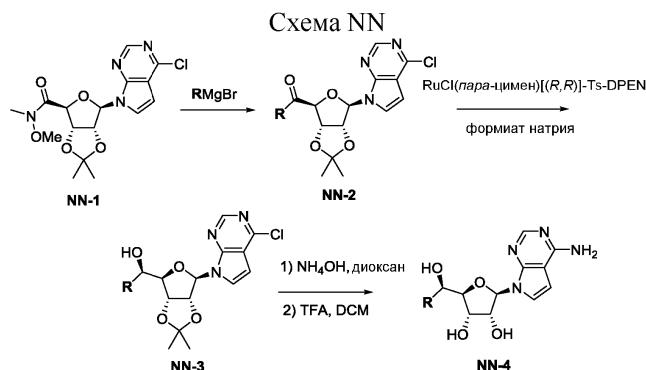
Раствор MM-5 (500 мг, 1,14 ммоль) в смеси диоксан/KH₃H₂O (5 мл/5 мл) нагревали при 120°C микроволнами в течение 20 мин. TLC (петролейный эфир/EtOAc 3:1) показала, что остался SM. Смесь нагревали при 120°C микроволнами в течение еще 40 мин. TLC показала израсходование большей части SM и образование четкого пятна. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (5 мл ×3). Экстракт промывали рассолом (5 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме досуха с получением MM-6 (500 мг, более 100%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС показала степень чистоты продукта примерно 94%. ЖХ-МС [M+1] 419.

Стадия 7: Синтез (2R,3R,4S,5R)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)-5-(R)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метилтетрагидрофuran-3,4-диола (MM-7)

К соединению MM-6 (500 мг, примерно 1,2 ммоль) добавляли смесь TFA/H₂O (7 мл/7 мл, охлажденная до 0°C). Полученную суспензию перемешивали при кт в течение 1 ч. ЖХ-МС показала израсходование большей части SM и основной пик целевого соединения. Смесь вливали в 20% K₂CO₃ (30 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл ×3). Экстракт промывали рассолом (20 мл ×2), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного материала (450 мг). Этот неочищенный материал перекристаллизовывали из EtOAc (20 мл) и пентана (20 мл) с получением продукта MM-7 (380 мг, 84%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+23] 401;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.06 (s, 1H), 7.49-7.36 (m, 2H), 7.34 (d, J=3,8 Гц, 1H), 7.28 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7.13 (br. s., 2H), 6.74 (d, J=3,8 Гц, 1H), 6.60 (d, J=3,5 Гц, 1H), 5.92 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5.23 (d, J=7,0 Гц, 1H), 5.04 (d, J=4,0 Гц, 1H), 4.82 (t, J=3,9 Гц, 1H), 4.66-4.58 (m, 1H), 4.06-3.99 (m, 2H).

Примеры 86-88.

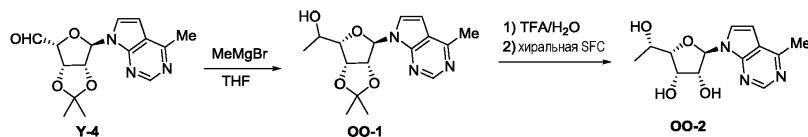


Для синтеза соединений примеров 86-88 на схеме NN следовали методикам, аналогичным стадиям 4-7 примера 85 (схема MM) с соответствующим реагентом Гриньяра.

Пример	Структура	MW	ИЮПАК
86		383 [M+23]	(2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-il)-5-((R)-(4-fluorophenyl)-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-3,4-diyl) ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8.06 (s, 1H), 7.45 (dd, J=5,6, 8,4 Гц, 2H), 7.33 (d, J=3,8 Гц, 1H), 7.20-7.06 (m, 4H), 6.64 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6.60 (d, J=3,5 Гц, 1H), 5.92 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5.22 (d, J=7,0 Гц, 1H), 5.00 (d, J=4,0 Гц, 1H), 4.82 (t, J=3,8 Гц, 1H), 4.68-4.59 (m, 1H), 4.07-3.98 (m, 2H)
87		377 [M+1]	(2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-il)-5-((R)-(4-chlorophenyl)-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-3,4-diyl) ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8.06 (s, 1H), 7.45 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7.39 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7.33 (d, J=3,5 Гц, 1H), 7.13 (br. s., 2H), 6.71 (d, J=3,3 Гц, 1H), 6.60 (d, J=3,5 Гц, 1H), 5.91 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5.22 (d, J=7,3 Гц, 1H), 5.02 (d, J=4,0 Гц, 1H), 4.82 (t, J=3,8 Гц, 1H), 4.67-4.60 (m, 1H), 4.02 (d, J=4,3 Гц, 2H)
88		395 [M+1]	(2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-il)-5-((R)-(4-chloro-3-fluorophenyl)-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-3,4-diyl) ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8.06 (s, 1H), 7.54 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7.43 (d, J=10,8 Гц, 1H), 7.35 (d, J=3,8 Гц, 1H), 7.30 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7.13 (br. s., 2H), 6.81 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6.61 (d, J=3,5 Гц, 1H), 5.92 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5.24 (d, J=7,0 Гц, 1H), 5.06 (d, J=3,8 Гц, 1H), 4.84 (t, J=3,6 Гц, 1H), 4.68-4.59 (m, 1H), 4.05-4.00 (m, 2H)

Пример 89. (S)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-Диметил-6-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)этан-1-ол (ОО-2)

Схема ОО



Стадия 1: Синтез 1-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)этан-1-ола (Y-7)

CeCl₃ помещали в колбу объемом 25 мл и нагревали до 150°C под вакуумом в течение 1 ч. Колбу затем охлаждали до кт и охлаждали далее до 0°C. Добавляли THF (8 мл) и MeMgBr (1,8 мл, 3M) и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли по каплям раствор Y-4 (400 мг, 1,0 ммоль) в THF. ЖХ-МС показала, что осталось примерно 30% SM. Смесь гасили NH₄Cl. Смесь разбавляли H₂O и EtOAc. Органический слой концентрировали с получением неочищенного материала OO-1 (420 мг, 97%) в виде масла. ЖХ-МС [M+1] 320.

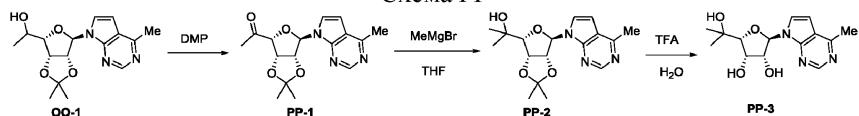
Стадия 2-3: Синтез (2S,3S,4R,5R)-2-((S)-1-гидроксиэтил)-5-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (ОО-2)

Раствор OO-1 (50 мг, 0,16 ммоль) в TFA/H₂O (2 мл/2 мл) перемешивали при 20°C в течение 24 ч. TLC DCM:MeOH 10:1 показала завершение реакции. Раствор концентрировали с получением 44 мг, 100%, в виде масла. ЖХ-МС [M+1] 280. Целевое соединение OO-2 отделили посредством хиальной SFC. ЖХ-МС [M+1] 280;

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 8.67 (s, 1H), 7.72 (d, J=3,8 Гц, 1H), 6.86 (d, J=3,8 Гц, 1H), 6.32 (d, J=7,3 Гц, 1H), 4.90 (dd, J=4,4, 7,4 Гц, 1H), 4.39-4.33 (m, 1H), 4.29 (dd, J=3,0, 7,5 Гц, 1H), 4.18-4.03 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.25 (d, J=6,5 Гц, 3H).

Пример 90. 2-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7H-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)пропан-2-ол (PP-3)

Схема PP



Стадия 1: 1-(3aS,4R,6R,6aR)-2,2-Диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)этан-1-он (PP-1)

К раствору OO-1 (420 мг, 1,32 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли DMP (669 мг, 1,2 ммоль). Раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч, за который образовалось большое количество твердого вещества. Цвет реакционной смеси стал красным. TLC DCM/EtOAc 1:1 показала завершение реакции. Смесь гасили 1,0 г Na₂S₂O₃ в 4 мл NaHCO₃. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 мин. Органический слой концентрировали с получением неочищенного твердого вещества, которое очищали на фланш-колонке с использованием смеси EtOAc/DCM примерно от 0 до 50% с получением PP-1 (270 мг, 64,7%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 318.

Стадия 2: 2-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-Диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)пропан-2-ол (PP-2)

К раствору PP-1 (100 мг, 0,315 ммоль) в THF (2 мл) добавляли MeMgBr (0,42 мл, 1,26 ммоль, 3M в Et₂O) и охлаждали партией сухого льда в ацетоне. После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Образовалось большое количество твердого вещества, а затем раствор стал прозрачным. TLC DCM:EtOAc 1:1 показала завершение реакции. Смесь гасили 0,3 мл NH₄Cl. Смесь экстрагировали EtOAc. EtOAc-слой концентрировали с получением PP-2 (100 мг, 95%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС [M+1] 334.

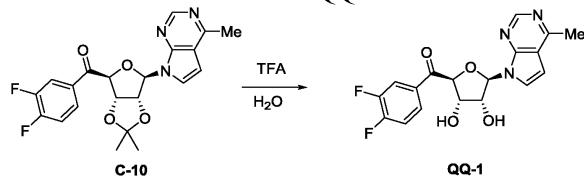
Стадия 3: (2R,3S,4R,5R)-2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол (PP-3)

К смеси PP-2 (100 мг, 0,3 ммоль) в H₂O (1 мл) добавляли TFA (1 мл). Раствор перемешивали при 25°C в течение 24 ч. TLC (DCM:MeOH 10:1) показала завершение реакции. Раствор концентрировали с получением неочищенного масла, которое очищали посредством преп-HPLC с получением PP-3. ЖХ-МС [M+1] 294;

¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.д. 8.49 (s, 1H), 7.55 (d, J=3,8 Гц, 1H), 6.72 (d, J=3,8 Гц, 1H), 6.24 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4.84 (dd, J=4,1, 8,2 Гц, 1H), 4.58-4.49 (m, 1H), 4.27 (d, J=3,0 Гц, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.15 (s, 3H).

Пример 91. (3,4-Дифторфенил)((2S,3S,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метанон (QQ-1)

Схема QQ



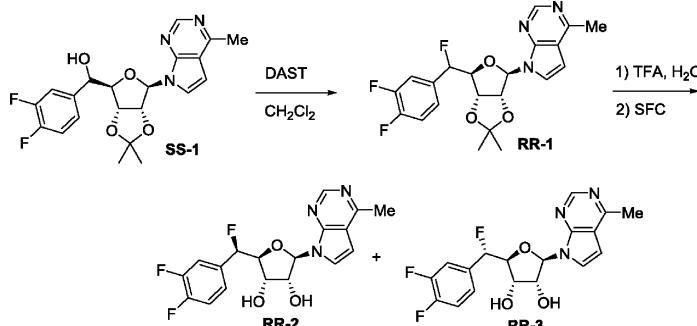
В реакционный сосуд, оборудованный магнитной мешалкой, загружали C-10 (48,6 мг, 117 ммоль) и воду (0,5 мл) с последующим добавлением по каплям трифтормукусной кислоты (0,5 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь переносили в делительную воронку с EtOAc. Органическую фазу промывали 2 порциями насыщенного водного NaHCO₃, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали посредством сверхкритической флюидной хроматографии (колонка ZymorSPHER pyr/diol 150×4,6 мм, 5-50% MeOH, 4,5 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения QQ-1 (15,3 мг, 35%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H] 376;

¹Н ЯМР (700 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.65 (s, 1H), 8.00-8.06 (m, 1H), 7.91 (d, J=6,49 Гц, 1H), 7.85 (d, J=3,76 Гц, 1H), 7.59-7.65 (m, 1H), 6.81 (d, J=3,59 Гц, 1H), 6.41 (d, J=6,83 Гц, 1H), 5.48 (d, J=2,39 Гц, 1H), 4.37-4.42 (m, 1H), 4.34-4.37 (m, 1H), 2.65 (s, 3H).

Пример 92. (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-Дифторфенил)фторметил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол (RR-2)

Пример 93: (2S,3S,4R,5R)-2-((S)-(3,4-Дифторфенил)фторметил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол (RR-3)

Схема RR



Стадия 1: Синтез 7-(3aR,4R,6S,6aS)-6-(3,4-дифторфенил)фторметил)-2,2-диметилтетрагидрофуран[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидина (RR-1)

К раствору SS-1 (схема SS) (500 мг, 1,20 ммоль) в 5 мл CH_2Cl_2 добавляли DAST (965 мг, 5,99 ммоль), перемешивали при кт в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили водой, переносили в деликатную воронку и разбавляли 10 мл воды. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали 3 порциями по 5 мл CH_2Cl_2 . Органическую фазу объединяли и промывали 10 мл рассола, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием смеси 50% EtOAc/гептан с получением желтого масла RR-1 (190 мг, 37,8%).

Стадия 3: Синтез (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-дифторфенил)фторметил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (RR-2) и (2S,3S,4R,5R)-2-((S)-(3,4-дифторфенил)фторметил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (RR-3)

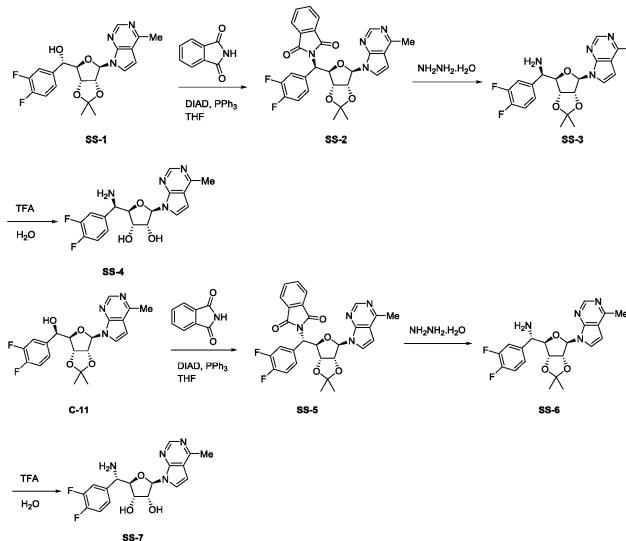
RR-1 (190 мг, 0,453 ммоль) растворяли в 2 мл TFA, добавляли 2 мл H_2O , перемешивали при кт в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали, затем очищали посредством SFC на колонке Chiralpak IC-3 4,6×100 мм, 3 мкм, с 20% MeOH/DEA при 120 бар и 4 мл/мин с получением 19,96 мг (RR-2) и 59,05 мг (RR-3) в виде белых твердых веществ.

RR-2: ЖХ-МС [M+1] 380; ^1H ЯМР (700 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2.67 (s, 3H) 4.13-4.20 (m, 1H) 4.20-4.29 (m, 1H) 4.47 (q, $J=5,50$ Гц, 1H) 5.38 (d, $J=5,06$ Гц, 1H) 5.54 (d, $J=6,38$ Гц, 1H) 5.80-5.90 (m, 1H) 6.26 (d, $J=6,16$ Гц, 1H) 6.84 (d, $J=3,74$ Гц, 1H) 7.24-7.32 (m, 1H) 7.40-7.54 (m, 2H) 7.71 (d, $J=3,74$ Гц, 1H) 8.67 (s, 1H).

RR-3: ЖХ-МС [M+1] 380; ^1H ЯМР (700 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2.65 (s, 3H) 4.21-4.30 (m, 2H) 4.54-4.60 (m, 1H) 5.48 (d, $J=4,40$ Гц, 1H) 5.51 (d, $J=6,60$ Гц, 1H) 5.74 -5.84 (m, 1H) 6.21 (d, $J=6,82$ Гц, 1H) 6.77 (d, $J=3,74$ Гц, 1H) 7.21-7.29 (m, 1H) 7.36-7.43 (m, 1H) 7.43-7.49 (m, 1H) 7.62 (d, $J=3,74$ Гц, 1H) 8.64 (s, 1H).

Пример 94: (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-Амино(3,4-дифторфенил)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол (SS-4)

Схема SS



Стадия 1: Синтез 2-((R)-(3,4-дифторфенил)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуран[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона (SS-2)

В круглодонную колбу добавляли SS-1 (схема SS) (100 мг, 0,240 ммоль), фталимид (53 мг, 0,359 ммоль), трифенилfosфин (94,3 мг, 0,359 ммоль), THF (1,20 мл, 0,2 M). Смесь охлаждали до 0°C в ледяной бане. DIAD (0,074 мл, 0,359 ммоль) добавляли по каплям и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой (30 мл каждого). Экстрагировали водный слой с помощью EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой и рассо-

лом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением масла. Неочищенный материал очищали с помощью колонки ISCO 12g gold с использованием смеси 0-100% EtOAc/гептаны с получением SS-2 (84 мг, 64%). ЖХ-МС [M+1] 547;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8.91 (s, 1H), 7.87 (dd, $J=3,0, 5,4$ Гц, 2H), 7.76-7.65 (m, 2H), 7.14 (d, $J=3,7$ Гц, 2H), 7.03-6.82 (m, 2H), 6.54 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 6.16 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 5.80-5.67 (m, 1H), 5.54-5.38 (m, 2H), 5.16 (dd, $J=3,9, 6,3$ Гц, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.29 (s, 3H).

Стадия 2: Синтез (*R*)-(3,4-дифторфенил)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанамина (SS-3)

В круглодонную колбу добавляли SS-2 (84 мг, 0,15 ммоль) в EtOH (2 мл) и гидразингидрат (1,50 мл, 30,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. ЖХ-МС показала присутствие целевого продукта. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством преп. HPLC с получением белого твердого вещества SS-3 (50 мг, 78%). ЖХ-МС [M+1] 417;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8.74 (s, 1H), 7.38-7.29 (m, 1H), 7.25-7.14 (m, 3H), 6.63 (d, $J=3,8$ Гц, 1H), 5.96 (d, $J=3,8$ Гц, 1H), 5.42-5.35 (m, 1H), 5.31 (dd, $J=3,8, 6,7$ Гц, 1H), 4.55 (d, $J=3,8$ Гц, 1H), 4.47 (t, $J=3,7$ Гц, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.34 (s, 3H).

Стадия 3: Синтез (2R,3S,4R,5R)-2-((*R*)-амино(3,4-дифторфенил)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (SS-4)

Во флакон добавляли SS-3, TFA (1 мл) и воду (1 мл) и перемешивали при к.т. в течение 16 ч. ЖХ-МС показала полное снятие защиты. Концентрировали и высвобождали с 1g SCX колонки, элюируя сначала MeOH, а затем 10% 7 н. NH_3/MeOH с получением продукта. Лиофилизировали с получением белого твердого вещества с получением SS-4 (6 мг, 80%). ЖХ-МС 377 [M+1];

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 8.56 (s, 1H), 7.32 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 7.28-7.17 (m, 1H), 7.16-7.05 (m, 2H), 6.70 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 6.08 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 4.60 (t, $J=5,3$ Гц, 1H), 4.29 (t, $J=4,9$ Гц, 1H), 4.18 (d, $J=2,4$ Гц, 2H), 2.71 (s, 3H).

Пример 95: (2R,3S,4R,5R)-2-((*S*)-Амино(3,4-дифторфенил)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол (SS-7)

Стадия 1: Синтез 2-((*S*)-(3,4-дифторфенил)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона (SS-5)

В круглодонную колбу добавляли C-11 (схема SS) (100 мг, 0,240 ммоль), фталimid (53 мг, 0,359 ммоль), трифенилfosфин (94 мг, 0,359 ммоль) в THF (1,20 мл, 0,2 M). Смесь охлаждали до 0°C в ледяной бане. DIAD (0,074 мл, 0,359 ммоль) добавляли по каплям и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой (30 мл каждого). Экстрагировали водный слой с помощью EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой и рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением масла, которое затем очищали с помощью колонки ISCO 12g gold с использованием смеси 0-100% EtOAc/Гептаны с получением SS-5 (32 мг, 24%). ЖХ-МС [M+1] 547;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8.85 (s, 1H), 7.69-7.60 (m, 4H), 7.56-7.48 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 1H), 7.23-7.12 (m, 1H), 7.11 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 6.53 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 6.15 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 5.63-5.56 (m, 2H), 5.52-5.44 (m, 1H), 5.10-4.99 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.34 (s, 3H).

Стадия 2: Синтез (*S*)-(3,4-дифторфенил)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанамина (SS-6)

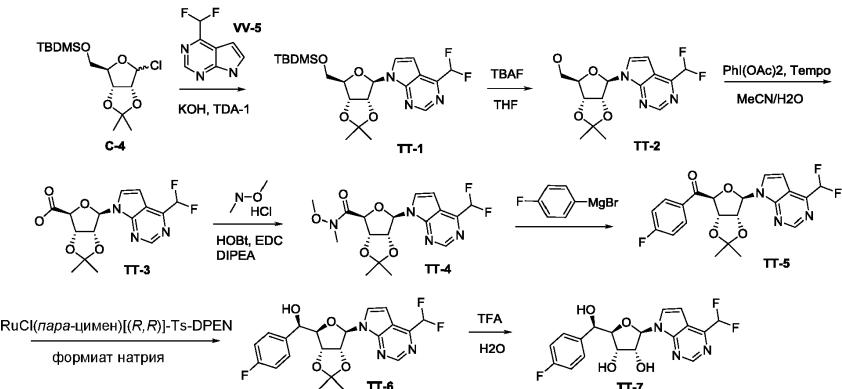
В круглодонную колбу добавляли SS-5 (32 мг, 0,059 ммоль), EtOH (1,17 мл, 0,05 M) и гидразингидрат (0,570 мл, 11,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. ЖХ-МС показала образование целевого продукта. Реакционную смесь концентрировали с получением масла с получением SS-6 (24 мг, 98%). ЖХ-МС [M+1] 417.

Стадия 3: Синтез (2R,3S,4R,5R)-2-((*S*-амино(3,4-дифторфенил)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (SS-7)

В круглодонную колбу, содержащую SS-6 (24 мг, 0,059 ммоль), добавляли TFA (1 мл) и воду (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при к.т. ЖХ-МС показала полное снятие защиты. Реакционную смесь затем концентрировали и очищали с помощью SCX колонки, сначала элюируя MeOH, а затем 10% 7 н. $\text{NH}_3/\text{раствором MeOH}$ с получением продукта. Очищали посредством SFC с получением белого твердого вещества (SS-7) (3 мг, 10%). ЖХ-МС [M+1] 377; ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 8.56 (s, 1H), 7.47 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 7.29-7.18 (m, 1H), 7.10 (d, $J=4,3$ Гц, 2H), 6.67 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 6.05 (d, $J=6,2$ Гц, 1H), 4.61 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 4.13 (d, $J=4,8$ Гц, 2H), 4.03-3.95 (m, 1H).

Пример 96. (2R,3R,4S,5R)-2-(4-(Диформетил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-5-((*R*)-(4-фторфенил)(гидрокси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диол (TT-7)

Схема ТТ



Стадия 1: Синтез 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((трет-бутилдиметилсилан)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-4-(дифторметил)-7H-пирроло[2,3-d]пирамидина (TT-1)

Следуя методикам, аналогичным стадии 4 примера 9 (схема С), с использованием 4-(дифторметил)-7H-пирроло[2,3-d]пирамидина (VV-5) получили TT-1. ЖХ-МС [M+1] 456;

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8.95 (s, 1H) 7.67 (d, J=3,79 Гц, 1H) 6.63-6.96 (m, 2H) 6.49 (d, J=3,06 Гц, 1H) 5.08 (dd, J=6,24, 3,06 Гц, 1H) 4.97 (dd, J=6,24, 2,93 Гц, 1H) 4.37 (q, J=3,26 Гц, 1H) 3.90 (dd, J=11,25, 3,42 Гц, 1H) 3.82 (dd, J=11,25, 3,55 Гц, 1H) 1.67 (s, 3H) 1.40 (s, 3H) 0.89-0.92 (m, 9H) 0.08 (d, J=1,71 Гц, 6H).

Стадия 2: Синтез ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-(дифторметил)-7H-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанола (TT-2)

Следуя методикам, аналогичным стадии 6 примера 9 (схема С), с использованием TT-1 получили TT-2. ЖХ-МС [M+1] 342;

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8.92 (s, 1H) 7.44 (d, J=3,67 Гц, 1H) 6.64-6.96 (m, 2H) 5.96 (d, J=4,77 Гц, 1H) 5.28 (t, J=5,38 Гц, 1H) 5.14 (dd, J=6,11, 1,83 Гц, 1H) 4.51 (d, J=1,83 Гц, 1H) 3.99 (dd, J=12,47, 1,83 Гц, 1H) 3.84 (dd, J=12,47, 2,20 Гц, 1H) 1.66 (s, 3H) 1.39 (s, 3H).

Стадия 3: Синтез (3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-(дифторметил)-7H-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоновой кислоты (TT-3)

Следуя методикам, аналогичным стадии 7 примера 9 (схема С), с использованием TT-2 получили TT-3. ЖХ-МС [M+1] 356.

Стадия 4: Синтез (3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-(дифторметил)-7H-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-N-метокси-N,2,2- trimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксамида (TT-4)

Следуя методикам, аналогичным стадии 8 примера 9 (схема С), с использованием TT-3 получили TT-4. ЖХ-МС [M+1] 399;

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8.93 (s, 1H) 7.81 (br. s., 1H) 6.64-6.97 (m, 3H) 5.19-5.31 (m, 3H) 3.71 (s, 3H) 3.20 (s, 3H) 1.69 (s, 3H) 1.42 (s, 3H).

Стадия 5: Синтез ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-(дифторметил)-7H-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(4-фторфенил)метанона (TT-5)

Следуя методикам, аналогичным стадии 9 примера 9 (схема С), с использованием бромида (4-фторфенил)магния и TT-4 получили TT-5. ЖХ-МС [M+1] 434;

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8.76 (s, 1H) 7.78-7.86 (m, 2H) 7.39 (d, J=3,67 Гц, 1H) 7.01 (t, J=8,68 Гц, 2H) 6.57-6.88 (m, 2H) 6.48 (s, 1H) 5.71 (dd, J=6,11, 2,08 Гц, 1H) 5.48 (d, J=5,62 Гц, 1H) 5.43 (d, J=2,20 Гц, 1H) 1.71 (s, 3H) 1.46 (s, 3H).

Стадия 6: Синтез (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-(дифторметил)-7H-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(4-фторфенил)метанола (TT-6)

Следуя методикам, аналогичным стадии 10 примера 9 (схема С), с использованием TT-5 получили TT-6. ЖХ-МС [M+1] 436.

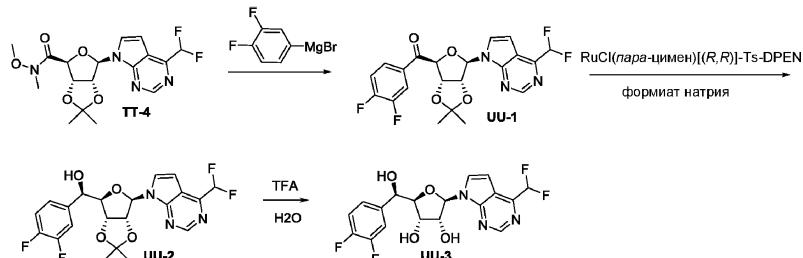
Стадия 7: Синтез (2R,3R,4S,5R)-2-(4-(дифторметил)-7H-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-5-((R)-(4-фторфенил)(гидрокси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диола (TT-7)

Следуя методикам, аналогичным стадии 11 примера 9 (схема С), с использованием TT-6 получили TT-7. ЖХ-МС [M+1] 396;

¹Н ЯМР (700 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.86 (s, 1H) 8.00 (br. s., 1H) 7.36 (t, J=6,60 Гц, 2H) 7.00-7.27 (m, 3H) 6.80 (br. s., 1H) 6.20 (d, J=7,70 Гц, 1H) 5.88 (br. s., 1H) 5.28 (d, J=6,60 Гц, 1H) 5.09 (br. s., 1H) 4.70-4.77 (m, 1H) 4.48-4.55 (m, 1H) 4.09 (br. s., 1H) 3.96 (d, J=5,06 Гц, 1H).

Пример 97. (2R,3R,4S,5R)-2-(4-(Дифторметил)-7H-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-5-((R)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диол (UU-3)

Схема UU



Стадия 1: Синтез ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-(дифторметил)-7H-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(3,4-дифторфенил)метанона (UU-1)

Следуя методикам, аналогичным стадии 9 примера 9 (схема C), с использованием TT-4 и бромида (3,4-дифторфенил)магния получили UU-1. ЖХ-МС [M+1] 452;

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8.76 (s, 1H) 7.54-7.66 (m, 2H) 7.36 (d, J=3,67 Гц, 1H) 7.05-7.14 (m, 1H) 6.53-6.88 (m, 2H) 6.46 (s, 1H) 5.74 (dd, J=6,05, 2,14 Гц, 1H) 5.50 (d, J=6,11 Гц, 1H) 5.36 (d, J=2,20 Гц, 1H) 1.71 (s, 3H) 1.47 (s, 3H).

Стадия 2: Синтез (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-(дифторметил)-7H-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(3,4-дифторфенил)метанола (UU-2)

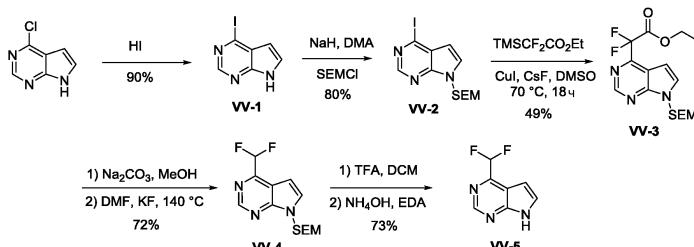
Следуя методикам, аналогичным стадии 10 примера 9 (схема C), с использованием UU-1 получили UU-2. ЖХ-МС [M+1] 454.

Стадия 3: Синтез (2R,3R,4S,5R)-2-(4-(дифторметил)-7H-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-5-((R)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диола (UU-3)

Следуя методикам, аналогичным стадии 11 примера 9 (схема C), с использованием UU-2 получили UU-3. ЖХ-МС [M+1] 414;

¹Н ЯМР (700 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.94 (s, 1H) 8.09 (d, J=3,30 Гц, 1H) 7.39-7.45 (m, 1H) 7.33-7.39 (m, 1H) 7.13-7.33 (m, 2H) 6.88 (br. s., 1H) 6.28 (d, J=7,70 Гц, 1H) 6.08 (d, J=4,62 Гц, 1H) 5.37 (d, J=6,82 Гц, 1H) 5.19 (d, J=4,18 Гц, 1H) 4.82 (t, J=4,51 Гц, 1H) 4.54-4.64 (m, 1H) 4.16 (br. s., 1H) 4.03 (d, J=5,06 Гц, 1H).

Схема VV



Стадия 1: 4-Йод-7H-пирроло[2,3-d]пирамидин (VV-1)

Йодоводородную кислоту охлаждали в ледяной бане, затем добавляли 4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пирамидин (565 мг, 3,68 ммоль) за 5 порций. Желтую суспензию медленно нагревали до кт и перемешивали в течение 18 ч. Смесь фильтровали и твердые вещества промывали водой, затем сушили в высоком вакууме с получением 1230 мг (90%) 4-йод-7H-пирроло[2,3-d]пирамидина (VV-1) в виде НI соли.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 12.69 (br. s., 1H), 8.53 (s, 1H), 7.73 (dd, J=2,4, 3,4 Гц, 1H), 6.42 (dd, J=1,8, 3,5 Гц, 1H); ЖХ-МС [M+1] 246.

Стадия 2: 4-Йод-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пирамидин (VV-2)

Дисперсию гидрида натрия (351 мг, 8,77 ммоль, 60%) суспендировали в DMA (10 мл), затем охлаждали в ледяной бане. Добавляли по каплям 4-йод-7H-пирроло[2,3-d]пирамидин (VV-1) (1,79 г, 7,31 ммоль) в виде раствора в DMA (10 мл) и перемешивание продолжали в ледяной бане в течение 20 мин. SEMCL (1350 мг, 7,31 ммоль, 1,44 мл) добавляли по каплям в раствор DMA (5 мл) и реакционную смесь медленно нагревали до кт и перемешивали в течение всего 2,5 ч. Реакционную смесь осторожно гасили водой, затем экстрагировали EtOAc (2×20). Объединенные экстракты промывали рассолом (25 мл), затем сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с использованием ISCO и 40g Si колонки с 0-40% EtOAc/Нер с получением 2,2 г (80%) 4-йод-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пирамидина (VV-2).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.52 (s, 1H), 7.83 (d, J=3,7 Гц, 1H), 6.43 (d, J=3,7 Гц, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.51 (t, J=7,9 Гц, 2H), 0.82 (t, J=7,9 Гц, 2H), -0.11 (s, 9H); ЖХ-МС [M+1] 376.

Стадия 3: Этил-2,2-дифтор-2-(7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)ацетат (VV-3)

В сосуд добавляли 4-йод-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7H-пирроло[2,3-d]пирамидин (VV-2) (2000 мг, 5,329 ммоль), йодид меди(I) (1220 мг, 6,40 ммоль) и фторид калия (433 мг, 7,46 ммоль). Сосуд закрывали крышкой и продували азотом, затем добавляли DMSO (10,7 мл, c=0,5 M) и этил-

дифтор(триметилсilyл)ацетат (2160 мг, 10,7 ммоль, 1,74 мл). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 18 ч, затем разбавляли водой (10 мл) и EtOAc (30 мл). Смесь фильтровали через набивку целита, затем слои разделяли и органическую фазу сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с использованием ISCO и 24g Si колонки с 0-70% EtOAc/Нер с получением 975 мг (49%) этил-2,2-дифтор-2-(7-((2-(триметилсilyл)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)ацетата (VV-3).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.96 (s, 1H), 8.01 (d, J=3,7 Гц, 1H), 6.93-6.72 (m, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.36 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3.54 (t, J=7,9 Гц, 2H), 1.22 (t, J=7,1 Гц, 3H), 0.82 (t, J=8,0 Гц, 2H), -0.11 (s, 9H); ЖХ-МС [M+1] 372.

Стадия 4: 4-(Дифторметил)-7-((2-(триметилсilyл)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин (VV-4)

К раствору этил-2,2-дифтор-2-(7-((2-(триметилсilyл)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-ил)ацетата (VV-3) (96,0 мг, 0,26 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли карбонат натрия (100 мг, 1 ммоль, 0,5 мл, 2,0 M) при кт. По окончании добавления образовался осадок. Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч, затем концентрировали. Остаток переносили в воду (15 мл), затем pH доводили до 4 с использованием 1 н. HCl и экстрагировали EtOAc (2×15). Объединенные экстракты сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали. Полученное твердое вещество растворяли в DMF (2,0 мл, c=0,086 M) и добавляли фторид калия (93,8 мг, 1,61 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 140°C в течение 40 мин. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом, затем сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали с получением 56 мг (72%) 4-(дифторметил)-7-((2-(триметилсilyл)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидина (VV-4).

¹Н ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.95 (s, 1H), 7.93 (d, J=3,7 Гц, 1H), 7.45-7.04 (m, 1H), 6.91-6.73 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.64-3.43 (m, 2H), 0.82 (t, J=7,9 Гц, 2H), -0.10 (s, 9H); ЖХ-МС [M+1] 300.

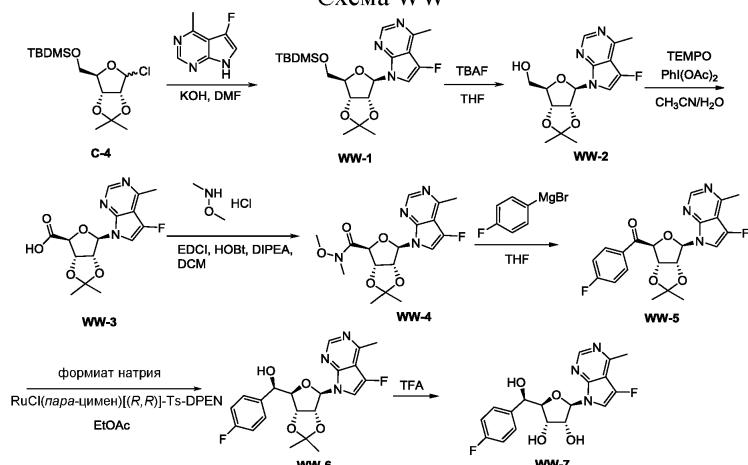
Стадия 5: 4-(Дифторметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин (VV-5)

К раствору 4-(дифторметил)-7-((2-(триметилсilyл)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидина (VV-4) (56 мг, 0,19 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (740 мг, 6,5 ммоль, 0,50 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 4 ч, затем концентрировали и сушили в высоком вакууме. Желтое твердое вещество растворяли в MeOH (1 мл), затем добавляли гидроксид аммония (328 мг, 2,62 ммоль, 0,364 мл) и этилендиамин (5,63 мг, 0,0935 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 2 ч, затем концентрировали. Остаток разбавляли водой и pH доводили до 7 с использованием 1 н. HCl, затем экстрагировали DCM (3×15 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, затем сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали с получением 23,0 мг (73%) 4-(дифторметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидина (VV-5).

¹Н ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 12.51 (br. s., 1H), 8.86 (s, 1H), 7.76 (br. s., 1H), 7.18 (t, J=54,2 Гц, 1H), 6.72 (d, J=1,7 Гц, 1H); ЖХ-МС [M+1] 170.

Пример 98: (2R,3R,4S,5R)-2-(5-Фтор-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-5-((R)-(4-фторфенил)(гидрокси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диол (WW-7)

Схема WW



Стадия 1: Синтез 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((трет-бутилдиметилсilyл)окси)-метил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-5-фтор-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидина (WW-1)

5-Фтор-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин (Bioorg. Med. Chem. Lett. 22 (2012) 7742-7747) использовали в методике, аналогичной стадии 4 на схеме C, с получением WW-1.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8.76 (s, 1H), 7.26 (br. s., 1H), 6.46 (br. s., 1H), 5.02-4.89 (m, 2H), 4.33 (d, J=2,8 Гц, 1H), 3.91-3.76 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.13-0.04 (m, 6H).

Стадия 2: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(5-Фтор-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанол (WW-2)

Синтез осуществляли методиками снятия защиты, аналогичными стадии 6 на схеме С, используя WW-1 с получением WW-2. ЖХ-МС [M+1] 324.

Стадия 3: (3aS,4S,6R,6aR)-6-(5-Фтор-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоновая кислота (WW-3)

Синтез осуществляли методиками окисления, аналогичными стадии 7 на схеме С, используя WW-2 с получением WW-3.

Стадия 4: (3aS,4S,6R,6aR)-6-(5-Фтор-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-N-метокси-N,2,2-триметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксамид (WW-4)

Синтез осуществляли методиками образования амида, аналогичными стадии 8 на схеме С, используя WW-3 с получением WW-4.

Стадия 5: ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(5-Фтор-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(4-фторфенил)метанон (WW-5)

Синтез осуществляли методиками добавления Гриньяра, аналогичными стадии 9 на схеме С, используя WW-4 и бромид (4-фторфенил)магния с получением WW-5.

Стадия 6: (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(5-Фтор-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(4-фторфенил)метанол (WW-6)

Синтез осуществляли методиками восстановления, аналогичными стадии 10 на схеме С, используя WW-5 с получением WW-6. ЖХ-МС [M+1] 418.

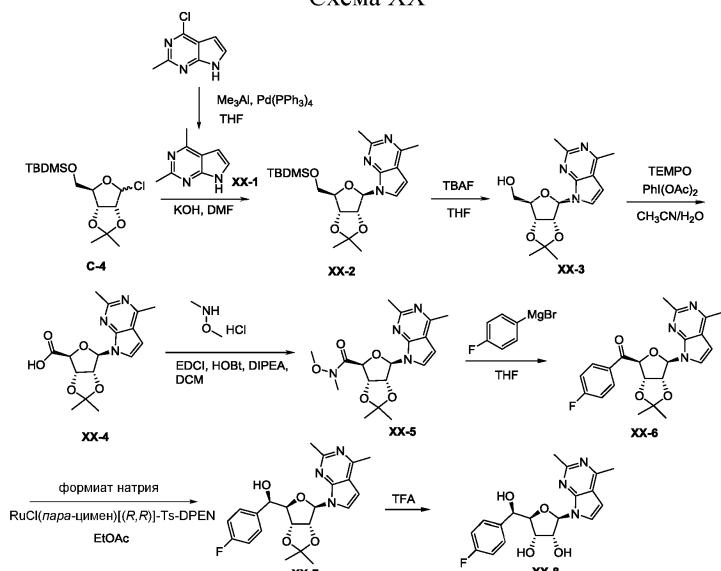
Стадия 7: (2R,3R,4S,5R)-2-(5-Фтор-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-5-((R)-(4-фторфенил)(гидрокси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диол (WW-7)

Синтез осуществляли методиками снятия защиты, аналогичными стадии 11 на схеме С, используя WW-6 с получением WW-7. ЖХ-МС [M+1] 378;

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.71 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.43 (dd, J=5,9, 8,4 Гц, 2H), 7.14 (t, J=8,8 Гц, 2H), 6.24 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5.96 (d, J=4,3 Гц, 1H), 5.34 (d, J=6,8 Гц, 1H), 5.16 (d, J=4,0 Гц, 1H), 4.78 (t, J=5,0 Гц, 1H), 4.54-4.44 (m, 1H), 4.13 (t, J=4,4 Гц, 1H), 3.99 (d, J=5,3 Гц, 1H), 2.73 (s, 3H).

Пример 99: (2R,3R,4S,5R)-2-(2,4-Диметил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-5-((R)-(4-фторфенил)(гидрокси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диол (XX-8)

Схема XX



Стадия 1: Синтез 2,4-диметил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидина (XX-1)

К Pd(PPh₃)₄ (517 мг, 0,448 ммоль) добавляли раствор 4-хлор-2-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидина (Journal of Medicinal Chemistry, 2014, 57, 1097-1110) (1,5 г, 8,95 ммоль) в безводном THF (15 мл). Сuspensio дегазировали N₂ четыре раза. К вышеописанной смеси в ледяной воде добавляли 2M раствор триметилалюминия (8,95 мл, 17,9 ммоль), после добавления желтый раствор нагревали при 80°C в течение 16 ч. TLC (DCM/MeOH 20:1) показала полное израсходование исходного материала и образование основного пятна. Смесь гасили охлажденной водной сегнетовой солью (15 мл) в ледяной воде очень осторожно, выделялось большое количество газа, затем разбавляли водой и EtOAc и этот раствор фильтровали через целик. Водную фазу снова экстрагировали EtOAc (6 мл × 3). Экстракти промывали рассолом (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали на фланш-колонке Biotage, элюируя смесь DCM/MeOH 1-5% с получением XX-1 (0,9 г, 68,3%) в виде желтого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 11.74 (br. s., 1H), 7.35 (br. s., 1H), 6.54 (br. s., 1H), 2.59 (s, 3H),

2.57 (s, 3H).

Стадия 2: Синтез 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((трет-бутилдиметилсилан)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-2,4-диметил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидина (XX-2)

2,4-Диметил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин (XX-1) использовали в методике, аналогичной стадии 4 на схеме C, с получением XX-2.

Стадия 3: Синтез ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(2,4-диметил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанола (ХХ-3)

Синтез осуществляли методиками снятия защиты, аналогичными стадии 6 на схеме C, используя ХХ-2 с получением ХХ-3. ЖХ-МС [M+1] 320.

Стадия 4: Синтез ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(2,4-диметил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоновой кислоты (ХХ-4)

Синтез осуществляли методиками окисления, аналогичными стадии 7 на схеме C, используя ХХ-3 с получением ХХ-4. ЖХ-МС [M+1] 334.

Стадия 5: Синтез ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(2,4-диметил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-N-метокси-N,2,2-триметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксамида (ХХ-5)

Синтез осуществляли методиками образования амида, аналогичными стадии 8 на схеме C, используя ХХ-4 с получением ХХ-5.

Стадия 6: Синтез ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(2,4-диметил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(4-фторфенил)метанона (ХХ-6)

Синтез осуществляли методиками добавления Гриньяра, аналогичными стадии 9 на схеме C, используя ХХ-5 и бромид (4-фторфенил)магния с получением ХХ-6.

Стадия 7: Синтез (R)-(3aR,4R,6R,6aR)-6-(2,4-диметил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(4-фторфенил)метанона (ХХ-7)

Синтез осуществляли методиками восстановления, аналогичными стадии 10 на схеме C, используя ХХ-6 с получением ХХ-7. ЖХ-МС [M+1] 414.

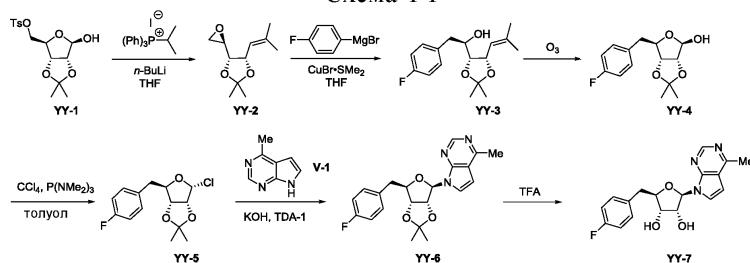
Стадия 8: Синтез (2R,3R,4S,5R)-2-(2,4-диметил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-5-((R)-(4-фторфенил)(гидрокси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диола (ХХ-8)

Синтез осуществляли методиками, аналогичными стадии 11 на схеме C, используя ХХ-7 с получением ХХ-8. ЖХ-МС [M+1] 374;

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7.68 7.67 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 2H), 6.71-6.70 (m, 1H), 6.20-6.19 (m, 1H), 6.11-6.09 (m, 1H), 5.27-5.26 (m, 1H), 5.11-5.10 (m, 1H), 4.83-4.80 (m, 1H), 4.66-4.61 (m, 1H), 4.11-4.10 (m, 1H), 4.01-4.00 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).

Пример 100: (2R,3S,4R,5R)-2-(4-Фторбензил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол (YY-7)

Схема YY



Стадия 1: Синтез (4S,5S)-2,2-диметил-4-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)-5-((R)-оксиран-2-ил)-1,3-диоксолана (YY-2)

В высушеннную в печи круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой и охлажденную в экскаторе, добавляли йодид трифенилизопропилfosфония (13,2 г, 30,6 ммоль) и THF (23 мл). Раствор охлаждали до 0°C с последующим добавлением по каплям н-бутиллития (12 мл, 30 ммоль, 2,5M в гексане). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, за которые образовался темно-красный раствор илида. К раствору илида добавляли неочищенный YY-1 (Tetrahedron Letters, 1992, 33, 3567) (4,58 г) в виде раствора в THF (15 мл). Ледяную баню удаляли и реакционную смесь оставляли постепенно нагреваться до комнатной температуры. Через 5 ч TLC анализ показал, что не осталось никакого исходного материала. Реакцию останавливали медленным добавлением воды (приблизительно 100 мл), инициируя осаждение оксида трифенилfosфина. Твердые вещества отфильтровывали через набивку целита и промывали несколькими порциями MTBE. Фильтрат переносили в делительную воронку и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали 3

порциями MTBE. Объединенные органические экстракти сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали посредством фланш-колоночной хроматографии (40g SiO_2 , Isco, от 100% гепт. до 40% MTBE/гепт., 20 мл фракции) с получением указанного в заголовке соединения YY-2 (0,56 г, 21% за 3 стадии от d-рибозы) в виде бледно-желтого масла. TLC (30% EtOAc/гепт.): Rf равно 0,34 (продукт, визуализируемый $KMnO_4$ красителем);

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 5.36-5.48 (m, 1H), 5.01 (dd, J=6,24, 8,80 Гц, 1H), 3.68-3.74 (m, 1H), 3.00 (ddd, J=2,69, 4,07, 7,06 Гц, 1H), 2.83 (dd, J=3,97, 5,07 Гц, 1H), 2.67 (dd, J=2,57, 5,01 Гц, 1H), 1.83 (d, J=0,86 Гц, 3H), 1.77 (d, J=1,22 Гц, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).

Стадия 2: Синтез (R)-1-((4R,5S)-2,2-диметил-5-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)-1,3-диоксолан-4-ил)-2-(4-фторфенил)этан-1-ола (YY-3)

К высушенному в печи реакционному сосуду, оборудованному магнитной мешалкой и охлажденному в потоке аргона, добавляли комплекс бромида меди-диметилсульфида (697 мг, 3,39 ммоль). Сосуд продували потоком аргона в течение приблизительно 5 мин и добавляли THF (8 мл). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли бромид 4-фторфенилмагния (7,0 мл, 7,0 ммоль, 1,0M в THF). Раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин с последующим добавлением YY-2 (0,56 г, 2,8 ммоль) в виде раствора в THF (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение дополнительных 30 мин, после чего TLC анализ показал, что никакого исходного материала не осталось. Реакционную смесь гасили, добавляя по каплям насыщ. водн. NH₄Cl, и переносили в делительную воронку с водой. Водный раствор экстрагировали 4 порциями EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали посредством фланш-колоночной хроматографии (24g SiO₂, Isco, от 100% гепт. до 40% MTBE/гепт., 9 мл фракции) с получением указанного в заголовке соединения YY-3 (0,57 г, 69%) в виде бесцветного масла. TLC (20% EtOAc/гепт.): Rf равно 0,34;

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 7.24 (dd, J=5,62, 8,31 Гц, 2H), 6.95-7.06 (m, 3H), 5.40 (d, J=9,29 Гц, 1H), 4.96 (dd, J=6,30, 9,23 Гц, 1H), 3.94 (dd, J=6,30, 8,62 Гц, 1H), 3.83 (dt, J=2,81, 8,56 Гц, 1H), 3.07 (dd, J=2,57, 14,06 Гц, 1H), 2.68 (dd, J=8,56, 13,94 Гц, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).

Стадия 3: Синтез (3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-фторбензил-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ола (YY-4)

В круглодонную колбу, оборудованную магнитной мешалкой и содержащую YY-3 (0,57 г, 1,9 ммоль), добавляли DCM (10 мл) и MeOH (10 мл). Раствор охлаждали до -78°C и орошали потоком озона. После непрерывного орошения в течение 1 ч TLC анализ показал отсутствие исходного материала. Реакционную смесь орошали азотом в течение примерно 15 мин с последующим добавлением диметилсульфида (1,4 мл, 19 ммоль). Ледяную баню удаляли и раствор оставляли постепенно нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Раствор концентрировали под вакуумом и неочищенный остаток очищали посредством фланш-колоночной хроматографии (12g SiO₂, Isco, от 100% гептана до 40% EtOAc/гепт., 9 мл фракции) с получением указанного в заголовке соединения YY-4 (0,42 г, 81%) в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 7.16-7.24 (m, 2H), 6.96-7.05 (m, 2H), 5.48 (d, J=2,57 Гц, 1H), 4.71 (d, J=5,87 Гц, 1H), 4.67 (d, J=5,75 Гц, 1H), 4.45 (t, J=7,89 Гц, 1H), 3.01 (dd, J=8,44, 14,43 Гц, 1H), 2.91 (dd, J=7,58, 13,82 Гц, 1H), 2.65 (d, J=2,81 Гц, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).

Стадия 4: Синтез (3aR,4R,6R,6aR)-4-хлор-6-(4-фторбензил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксоля (YY-5)

В высушенный в печи реакционный сосуд, оборудованный магнитной мешалкой и охлажденный в потоке аргона, добавляли YY-4 (226 мг, 0,841 ммоль), толуол (1,9 мл) и тетрахлорид углерод (0,11 мл, 1,09 ммоль). Раствор охлаждали до -50°C и добавляли по каплям гексаметилприаминоfosфин (0,23 мл, 1,26 ммоль). По завершении добавления флакон переносили в ледяную баню и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили охлажденным на льду рассолом (0,5 мл) и органическую фазу отделяли с помощью пипетки. Органическую фазу сушили (MgSO₄) и неочищенный раствор хлорида YY-5 использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 5: Синтез 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-фторбензил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидина (YY-6)

В высушенный в печи реакционный сосуд, оборудованный магнитной мешалкой и охлажденный в потоке аргона, добавляли пирролопирамидин V-1 (75,0 мг, 0,56 ммоль), гидроксид калия (70,7 мг, 1,26 ммоль), толуол (2,3 мл), ацетонитрил (0,38 мл) и TDA-1 (0,11 мл, 0,34 ммоль). Раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, после чего в этот сосуд добавляли неочищенный раствор хлорида YY-5. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч.

Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NH₄Cl и переносили в делительную воронку с EtOAc. Продукт экстрагировали 3 порциями EtOAc и объединенные органические фазы сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали посредством фланш-колоночной хроматографии (12g SiO₂, Isco, от 100% EtOAc, 9 мл фракции) с получением указанного в заголовке соединения YY-6 (120 мг, 55% за 2 стадии) в виде желтой смолы. ЖХ-МС [M+H] 384;

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 8.87 (s, 1H), 7.04-7.18 (m, 2H), 6.88-7.03 (m, 2H), 6.72 (бр. s, 1H), 6.25 (d, J=2,57 Гц, 1H), 5.15-5.29 (m, 1H), 4.86 (dd, J=6,30, 4,46 Гц, 1H), 4.34-4.47 (m, 1H), 2.83-3.12 (m, 5H), 1.62 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).

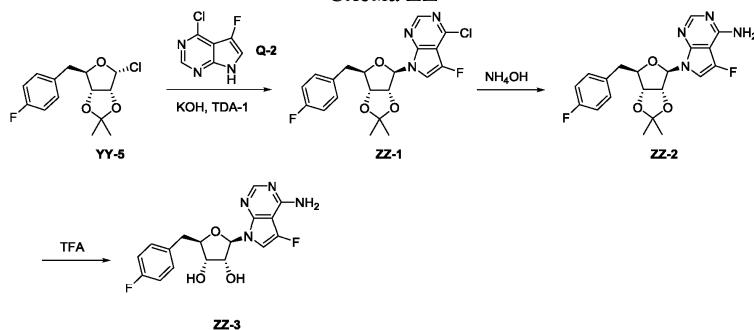
Стадия 6: Синтез (2R,3S,4R,5R)-2-(4-фторбензил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (YY-7)

В реакционный сосуд, оборудованный магнитной мешалкой и содержащий YY-6 (120 мг, 0,313 ммоль), добавляли воду (2,0 мл) и трифторуксусную кислоту (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь переносили в делительную воронку с EtOAc. Органическую фазу промывали 3 порциями насыщ. водн. NaHCO₃, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали посредством сверхкритической флюидной хроматографии (колонка ZymorSpher HADP, 4,6×150 мм с от 10 до 50% MeOH, 3,0 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения YY-7 (35,2 мг, 33%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H] 344;

¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ м.д. 8.61 (s, 1H), 7.36 (d, J=3,79 Гц, 1H), 7.23 (dd, J=5,49 (s, 1H)=5,50, 8,44 Гц, 2H), 6.95 (t, J=8,80 Гц, 2H), 6.73 (d, J=3,67 Гц, 1H), 6.21 (d, J=4,65 Гц, 1H), , 4.47 (t, J=4,89 Гц, 1H), 4.12-4.26 (m, 2H), 3.09 (dd, J=4,65, 14,18 Гц, 1H), 2.99 (dd, J=6,36, 13,94 Гц, 1H), 2.72 (s, 3H); ¹⁹F РСД ЯМР (376 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ м.д. -119,11 (s, 1F).

Пример 101. (2R,3R,4S,5R)-2-(4-Амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-5-(4-фторбензил)тетрагидрофуран-3,4-диол (ZZ-3)

Схема ZZ



Стадия 1: Синтез 4-хлор-5-фтор-7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-фторбензил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидина (ZZ-1)

В высушенный в печи реакционный сосуд, оборудованный магнитной мешалкой и охлажденный в потоке аргона, добавляли пирролопирамидин Q-2 (64 мг, 0,37 ммоль), гидроксид калия (46,9 мг, 0,835 ммоль), толуол (1,59 мл), ацетонитрил (0,26 мл) и TDA-1 (71 мкл, 0,223 ммоль). Раствор оставляли перемешиваться в течение 30 мин при комнатной температуре, после чего добавляли неочищенный раствор хлорида YY-5. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакционную смесь гасили полунасыщ. водн. NH₄Cl и переносили в делительную воронку с EtOAc. Продукт экстрагировали 3 порциями EtOAc и объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-колоночной хроматографии (12g SiO₂, Isco, от 100% гепт. до 100% EtOAc, 9 мл фракции) с получением указанного в заголовке соединения ZZ-1 (60,5 мг, 38% за 2 стадии) в виде бесцветной смолы. ЖХ-МС [M+H] 422;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 8.66 (s, 1H), 7.12 (dd, J=5,44, 8,50 Гц, 2H), 6.97-7.01 (m, 2H), 6.95 (d, J=2,81 Гц, 1H), 6.21 (d, J=2,57 Гц, 1H), 5.13 (dd, J=2,81, 6,60 Гц, 1H), 4.80 (dd, J=4,34, 6,54 Гц, 1H), 4.35-4.42 (m, 1H), 2.98 (dq, J=6,30, 14,28 Гц, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.36 (s, 3H).

Стадия 2: Синтез 5-фтор-7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-фторбензил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-амина (ZZ-2)

Во флакон для микроволновой обработки, оборудованный магнитной мешалкой и содержащий ZZ-1 (60,5 мг, 0,143 ммоль), загружали диоксан (0,36 мл) и гидроксид аммония (0,36 мл). Флакон герметично закрывали тефлоновой крышкой и помещали в нагревательный блок. Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 22 ч. Реакционную смесь лиофилизировали и неочищенный продукт ZZ-2 (65,7 мг) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС [M+H] 403.

Стадия 3: Синтез (2R,3R,4S,5R)-2-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-5-(4-фторбензил)тетрагидрофуран-3,4-диола (ZZ-3)

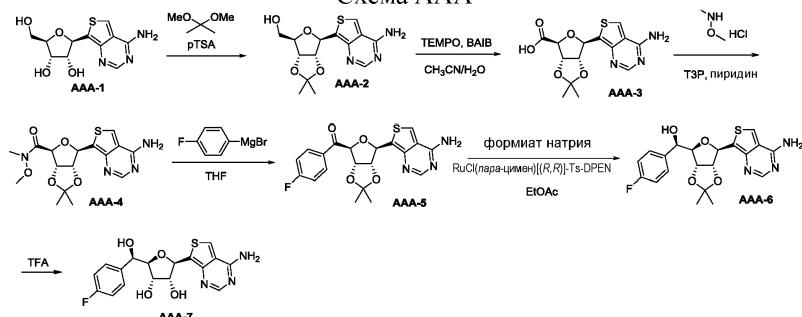
В реакционный сосуд, оборудованный магнитной мешалкой и содержащий неочищенный ZZ-2 (65,7 мг), добавляли воду (0,7 мл) с последующим добавлением по каплям трифторуксусной кислоты (0,7 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь переносили в делительную воронку с EtOAc и фазы разделяли. Органическую фазу промывали 3 порциями насыщ. водн. NaHCO₃ и объединенные водные фазы подвергали обратной экстракции 1 порцией EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали посредством сверхкритической флюидной хроматографии (колонка ZymorSpher HADP 150×21,2 мм, 20-30% MeOH, 60 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения ZZ-3 (19,6 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H] 363;

¹H ЯМР (700 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.05 (s, 1H), 7.23 (dd, J=5,72, 8,46 Гц, 2H), 7.20 (d, J=1,37 Гц,

1H), 7.07 (t, J=8,88 Гц, 2H), 6.97 (br. s., 2H), 6.06 (d, J=5,12 Гц, 1H), 4.31 (t, J=5,47 Гц, 1H), 3.97-4.02 (m, 1H), 3.93 (t, J=4,53 Гц, 1H), 2.97 (dd, J=5,04, 14,09 Гц, 1H), 2.87 (dd, J=8,20, 14,18 Гц, 1H).

Пример 102: (2R,3R,4S,5R)-2-(4-Аминотиено[3,4-d]пиrimидин-7-ил)-5-((R)-(4-фторфенил)(гидрокси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диол (AAA-7)

Схема AAA



Стадия 1: Синтез ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-аминотиено[3,4-d]пиrimидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанола (AAA-2)

К суспензии AAA-1 (Journal of American Chemistry Society, 2011, 133, 14912) (243 мг, 0,858 ммоль) в ацетоне (8,58 мл, 1М) добавляли диметоксипропан (0,737 мл, 6,00 ммоль) и PTSA (163 мг, 0,858 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали на колонке 12g-ISCO, элюируя 100% EtOAc и 10% MeOH/EtOAc с получением прозрачной смолы AAA-2 (80 мг, 29%, бета-аномер). ЖХ-МС [M+1] 324;

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 8.33 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 5.49 (d, J=5,26 Гц, 1H), 4.89-4.95 (m, 1H), 4.86 (dd, J=6,30, 3,00 Гц, 1H), 4.23 (d, J=3,18 Гц, 1H), 3.69-3.82 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).

Стадия 2: Синтез (3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-аминотиено[3,4-d]пиrimидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоновой кислоты (AAA-3)

В круглодонную колбу добавляли AAA-2 (86 мг, 0,27 ммоль), ацетонитрил (2,8 мл) и воду (0,7 мл). Раствор охлаждали до 0°C (ледяная баня) и добавляли диацетоксийодбензол (BAIB, 188 мг, 0,585 ммоль) с последующим добавлением TEMPO (8,31 мг, 0,05 ммоль) и перемешивали при 0°C (прозрачный желтый раствор). Через 2,5 ч ЖХ-МС показала полное превращение в кислоту. Реакционную смесь концентрировали и использовали в неочищенном виде (AAA-3) для следующей реакции (образование амида Вайнреба); ЖХ-МС [M+1] 338.

Стадия 3: Синтез (3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-аминотиено[3,4-d]пиrimидин-7-ил)-N-метокси-N,2,2-три-метилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксамида (AAA-4)

В круглодонную колбу добавляли AAA-3 (80 мг, 0,24 ммоль), N-O-диметилгидроксиламин HCl (115 мг, 1,18 ммоль), THF (2 мл) и пиридин (0,095 мл, 1,18 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям ТЗР (50% в EtOAc, 0,3 мл, 0,5 ммоль). На 4 капле (вязкой) наблюдалось появление смолы. Добавляли еще 5 экв. пиридина (0,095 мл, 1,18 ммоль). Удаляли ледяную баню и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ЖХ-МС показала массу продукта в очень низкополярной области. Концентрировали и использовали в неочищенном виде AAA-4 (96 мг) в следующей реакции. ЖХ-МС [M+1] 381.

Стадия 4: Синтез ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-аминотиено[3,4-d]пиrimидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(4-фторфенил)метанона (AAA-5)

В сухой сосуд, содержащий AAA-4 (96 мг, 0,25 ммоль) и THF (2 мл), охлажденный до 0°C на ледяной бане, добавляли по каплям при 0°C бромид 4-фторфенилмагния (0,75 мл, 0,756 ммоль, 1М в THF). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и гасили насыщ. NH₄Cl. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до масла. Неочищенный материал очищали на колонке ISCO 12g с использованием смеси 0-100% EtOAc/гептаны, затем 10% MeOH/EtOAc с получением AAA-5 в виде масла (6 мг, 6%). ЖХ-МС [M+1] 416.

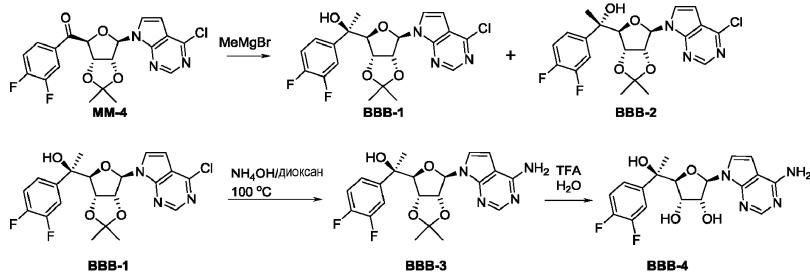
Стадия 5-6: Синтез (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-аминотиено[3,4-d]пиrimидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(4-фторфенил)метанола (AAA-6) и (2R,3R,4S,5R)-2-(4-аминотиено[3,4-d]пиrimидин-7-ил)-5-((R)-(4-фторфенил)(гидрокси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диола (AAA-7)

В сосуд с коническим дном для микроволновой обработки, оборудованный магнитной мешалкой и содержащий AAA-5 (6 мг, 0,01 ммоль), добавляли формиат натрия (40 мг, 0,578 ммоль) и Ru(пара-цимени)|(R,R)-TsDPEN] (0,1 мг, 0,001 ммоль). Продували аргоном. Добавляли воду (0,240 мл, продували аргоном в течение 30 мин) и EtOAc (0,06 мл, продували аргоном в течение 30 мин) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. ЖХ-МС показала продукт AAA-6. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением коричневого масла. Добавляли 2 мл TFA и 1 мл воды и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. ЖХ-МС показала продукт AAA-7. Концентрировали и высвобождали с помощью SCX колонки (элюируя MeOH, затем 10% NH₃/MeOH). Неочищенный продукт за-

тем очищали посредством SFC с получением AAA-7. ЖХ-МС [M+1] 378.

Пример 103. (2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-5-(R)-1-(3,4-дифторфенил)-1-гидроксиэтил)тетрагидрофуран-3,4-диол (BBB-4)

Схема BBB



Стадия 1: Синтез (R)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1-(3,4-дифторфенил)этан-1-ола (BBB-1) и (S)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1-(3,4-дифторфенил)этан-1-ола (BBB-2)

К раствору ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(3,4-дифторфенил)метанона (MM-4) (200 мг, 0,456 ммоль) в безводном THF (4,5 мл, c=0,10 M) при кт добавляли бромид метилмагния (0,765 мл, 2,29 ммоль, 3,0 M), полученный раствор перемешивали при кт в течение 0,5 ч. К этой смеси медленно добавляли водный NH₄Cl (40 мл), смесь экстрагировали EtOAc (25 мл ×3). Экстракти объединяли и промывали рассолом (25 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, очищали колоночной хроматографией с использованием смеси 30% EtOAc/гептан с получением 170 мг (выход 82%) (R)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1-(3,4-дифторфенил)этан-1-ола (BBB-1) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 452;

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1.22 (s, 3H) 1.51 (s, 3H) 1.58 (s, 4H) 4.67 (d, J=6,11 Гц, 1H) 5.12-5.17 (m, 1H) 5.86 (d, J=5,26 Гц, 1H) 6.68 (d, J=3,67 Гц, 1H) 7.18-7.22 (m, 1H) 7.22-7.26 (m, 1H) 7.32-7.36 (m, 1H) 7.44-7.52 (m, 1H) 8.72 (s, 1H). Элюирование смесью 40% EtOAc/гептан дало 26 мг (выход 13%) (S)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1-(3,4-дифторфенил)этан-1-ола (BBB-2) в виде масла.

ЖХ-МС [M+1] 452; ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1.41 (s, 3H) 1.59 (s, 3H) 1.67 (s, 3H) 4.64 (d, J=2,57 Гц, 1H) 5.14 (dd, J=6,66, 4,46 Гц, 1H) 5.30 (dd, J=6,72, 2,57 Гц, 1H) 5.78 (d, J=4,40 Гц, 1H) 6.58 (d, J=3,67 Гц, 1H) 6.99-7.08 (m, 1H) 7.09-7.15 (m, 1H) 7.20-7.26 (m, 2H) 8.71 (s, 1H).

Стадия 2: Синтез (R)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1-(3,4-дифторфенил)этан-1-ола (BBB-3)

(R)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1-(3,4-дифторфенил)этан-1-ол (170 мг, 0,376 ммоль) растворяли в 5 мл диоксана, добавляли 5 мл гидроксида аммония, реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали при 100°С в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, к остатку добавляли H₂O, экстрагировали EtOAc, очищали колоночной хроматографией с использованием смеси 70-80% EtOAc/гептан с получением 159 мг (выход 100%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (BBB-3), которое затвердевало в вакууме.

ЖХ-МС [M+1] 433; ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1.21 (s, 3H) 1.51 (s, 3H) 1.57 (s, 3H) 4.49-4.56 (m, 1H) 4.63-4.70 (m, 1H) 5.16 (t, J=5,62 Гц, 1H) 5.81 (d, J=5,26 Гц, 1H) 5.90 (br. s., 2H) 6.51 (d, J=3,55 Гц, 1H) 7.09 (d, J=3,55 Гц, 1H) 7.19 (dd, J=9,90, 8,19 Гц, 1H) 7.23-7.27 (m, 1H) 7.48 (ddd, J=11,98, 7,76, 2,14 Гц, 1H) 8.33 (s, 1H).

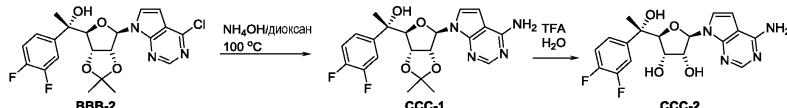
Стадия 3: Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-5-((R)-1-(3,4-дифторфенил)-1-гидроксиэтил)тетрагидрофуран-3,4-диола (BBB-4)

Следовали методикам, аналогичным стадии 11 примера 9 (схема С). ЖХ-МС [M+1] 393;

¹Н ЯМР (700 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1.41 (s, 2H) 3.68 (d, J=4,84 Гц, 1H) 4.13 (s, 1H) 4.58 (br. s., 1H) 4.86 (br. s., 1H) 5.17 (br. s., 1H) 5.86 (d, J=7,92 Гц, 1H) 6.67 (d, J=3,52 Гц, 1H) 7.34-7.42 (m, 3H) 7.47 (br. s., 2H) 7.54-7.60 (m, 1H) 8.13 (br. s., 1H).

Пример 104: (2R,3R,4S,5S)-2-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-5-((S)-1-(3,4-дифторфенил)-1-гидроксиэтил)тетрагидрофуран-3,4-диол (CCC-2)

Схема CCC



Стадия 1: Синтез (S)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1-(3,4-дифторфенил)этан-1-ола (CCC-2)

(S)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-Хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1-(3,4-дифторфенил)этан-1-ол (BBB-2) (26 мг, 0,058 ммоль) растворяли в 1 мл диоксана, добавляли 1 мл гидроксида аммония, реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, к остатку добавляли H₂O, экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, концентрировали с получением 25 мг (выход 100%) CCC-1 в виде масла.

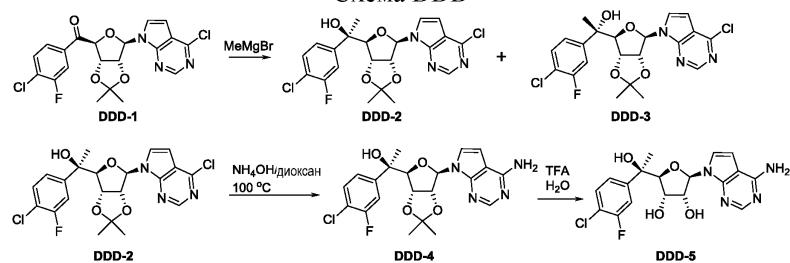
ЖХ-МС [M+1] 433; ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1.40 (s, 3H) 1.58 (s, 3H) 1.65 (s, 3H) 4.62 (d, J=2,32 Гц, 1H) 5.14 (dd, J=6,60, 4,52 Гц, 1H) 5.28 (dd, J=6,60, 2,32 Гц, 1H) 5.61 (br. s., 2H) 5.69 (d, J=4,40 Гц, 1H) 6.31 (d, J=3,55 Гц, 1H) 6.91 (d, J=3,55 Гц, 1H) 6.97-7.07 (m, 1H) 7.10-7.16 (m, 1H) 7.26 (ddd, J=11,92, 7,64, 2,20 Гц, 1H) 8.33 (s, 1H).

Стадия 2: Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-5-((S)-1-(3,4-дифторфенил)-1-гидроксиэтил)тетрагидрофуран-3,4-диола (CCC-2)

Следовали методикам, аналогичным стадии 11 примера 9 (схема С). ЖХ-МС [M+1] 393; ¹Н ЯМР (700 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1.48 (s, 3H) 4.17 (s, 1H) 4.21-4.28 (m, 2H) 5.93 (d, J=6,16 Гц, 1H) 6.89 (d, J=3,52 Гц, 1H) 7.20-7.33 (m, 2H) 7.39-7.47 (m, 1H) 7.56 (d, J=3,30 Гц, 1H) 8.33 (br. s., 1H).

Пример 105: (2R,3R,4S,5S)-2-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-5-((R)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-1-гидроксиэтил)тетрагидрофуран-3,4-диол (DDD-5)

Схема DDD



Стадия 1: Синтез (R)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)этан-1-ола (DDD-2) и (S)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)этан-1-ола (DDD-3)

К раствору (4-хлор-3-фторфенил)((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанона

(DDD-1, схема DDD, получен аналогично MM-4 с использованием бромида 4-хлор-3-фторфенилмагния) (230 мг, 0,509 ммоль) в безводном THF (5,0 мл, c=0,10 M) при кт добавляли бромид метилмагния (0,848 мл, 2,54 ммоль, 3,0 M), полученный раствор перемешивали при кт в течение 0,5 ч. В смесь медленно добавляли водный NH₄Cl (40 мл), смесь экстрагировали EtOAc (25 мл ×3). Экстракты объединяли и промывали рассолом (25 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, очищали колоночной хроматографией с использованием смеси 25% EtOAc/гептан с получением 175 мг (выход 73,5%) (R)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-этан-1-ола (DDD-2) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС [M+1] 468; ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1.22 (s, 3H) 1.51 (s, 3H) 1.58 (s, 3H) 4.56 (d, J=1,22 Гц, 1H) 4.66 (dd, J=6,11, 1,10 Гц, 1H) 5.15 (t, J=5,75 Гц, 1H) 5.86 (d, J=5,26 Гц, 1H) 6.68 (d, J=3,67 Гц, 1H) 7.25-7.29 (m, 1H) 7.34 (d, J=3,67 Гц, 1H) 7.40-7.48 (m, 2H) 8.72 (s, 1H).

Элюирование смесью 30% EtOAc/гептан дало 26 мг (выход 11%) (S)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)этан-1-ола (DDD-3) в виде масла.

ЖХ-МС [M+1] 468; ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1.41 (s, 3H) 1.59 (s, 3H) 1.67 (s, 3H) 4.65 (d, J=2,57 Гц, 1H) 5.14 (dd, J=6,66, 4,46 Гц, 1H) 5.30 (dd, J=6,72, 2,57 Гц, 1H) 5.77 (d, J=4,40 Гц, 1H) 6.58 (d, J=3,67 Гц, 1H) 7.11-7.16 (m, 1H) 7.19-7.24 (m, 2H) 7.25-7.29 (m, 1H) 8.71 (s, 1H).

Стадия 2: Синтез (R)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1-(4-хлор-3-фторфенил)этан-1-ола (DDD-4)

(R)-1-(4-Хлор-3-фторфенил)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)этан-1-ол (175 мг, 0,374 ммоль) растворяли в 5 мл диоксана, добавляли 5 мл гидроксида аммония, реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, к остатку добавляли H₂O, экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, концентрировали с получением 168 мг (выход 100%) DDD-4 в виде масла.

ЖХ-МС [M+1] 449; ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1.21 (s, 3H) 1.52 (s, 3H) 1.57 (s, 3H) 4.52 (d, J=1,22 Гц, 1H) 4.62-4.68 (m, 1H) 5.09 (t, J=5,62 Гц, 1H) 5.88 (d, J=5,14 Гц, 1H) 6.82 (d, J=3,55 Гц, 1H) 7.17 (br. s., 2H) 7.20-7.26 (m, 2H) 7.39-7.46 (m, 2H) 8.28 (s, 1H).

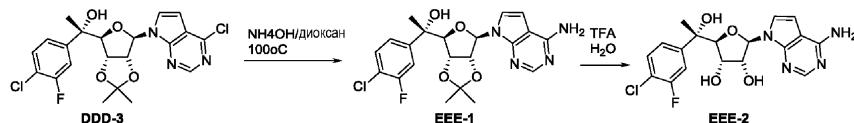
Стадия 3: Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-5-((R)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-1-гидроксиэтил)тетрагидрофуран-3,4-диола (DDD-5)

Следовали методикам, аналогичным стадии 11 примера 9 (схема С). ЖХ-МС [M+1] 409;

¹Н ЯМР (700 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1.41 (s, 3H) 3.67 (d, J=5,06 Гц, 1H) 4.13 (s, 1H) 4.58 (br. s., 1H) 4.88 (br. s., 1H) 5.18 (br. s., 1H) 5.86 (d, J=8,14 Гц, 1H) 6.66 (d, J=3,52 Гц, 1H) 7.38 (d, J=3,30 Гц, 1H) 7.40-7.42 (m, 1H) 7.44 (br. s., 1H) 7.53-7.58 (m, 2H) 8.13 (br. s., 1H).

Пример 106: (2R,3R,4S,5S)-2-(4-Амино-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-5-((S)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-1-гидроксиэтил)тетрагидрофуран-3,4-диол (EEE-2)

Схема EEE



Стадия 1: Синтез (S)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-1-(4-хлор-3-фторфенил)этан-1-ола (EEE-1)

(S)-1-(4-Хлор-3-фторфенил)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)этан-1-ол (26 мг, 0,056 ммоль) растворяли в 1 мл диоксана, добавляли 1 мл гидроксида аммония, реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, к остатку добавляли H₂O, экстрагировали EtOAc, органические слои объединяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, концентрировали с получением 25 мг (выход 100%) EEE-1 в виде масла.

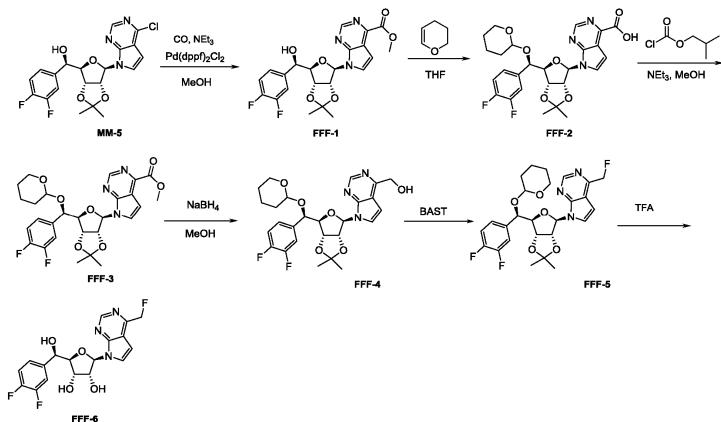
ЖХ-МС [M+1] 449; ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1.40 (s, 3H) 1.57 (s, 3H) 1.65 (s, 3H) 4.62 (d, J=2,32 Гц, 1H) 5.14 (dd, J=6,4S, 4,52 Гц, 1H) 5.28 (dd, J=6,60, 2,32 Гц, 1H) 5.69 (d, J=4,40 Гц, 1H) 5.77 (br. s., 2H) 6.34 (d, J=3,42 Гц, 1H) 6.92 (d, J=3,67 Гц, 1H) 7.14 (dd, J=8,38, 1,77 Гц, 1H) 7.21-7.24 (m, 1H) 7.26 (s, 1H) 8.31 (br. s., 1H).

Стадия 2: Синтез (2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-5-((S)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-1-гидроксиэтил)тетрагидрофуран-3,4-диола (EEE-2)

Следовали методикам, аналогичным стадии 11 примера 9 (схема С). ЖХ-МС [M+1] 409; ¹Н ЯМР (700 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1.48 (s, 3H) 4.20 (d, J=1,54 Гц, 1H) 4.26 (dd, J=5,39, 1,43 Гц, 1H) 4.28-4.35 (m, 1H) 5.34 (br. s., 2H) 5.89 (d, J=7,04 Гц, 1H) 6.83 (d, J=3,52 Гц, 1H) 7.29 (dd, J=8,58, 1,76 Гц, 1H) 7.37-7.48 (m, 2H) 7.51 (d, J=3,30 Гц, 1H) 8.29 (s, 1H).

Пример 107: (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-Дифторфенил)(гидрокси)метил)-5-(4-(фторметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил (FFF-6)

Схема FFF



Стадия 1: Синтез метил-7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((R)-(3,4-дифторфенил)-(гидрокси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-карбоксилата (FFF-1)

Смесь MM-5 (схема FFF) (500 мг, 1,14 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (167 мг, 0,228 ммоль) и Et₃N (462 мг, 4,57 ммоль) в MeOH (50 мл) дегазировали CO четыре раза. Смесь перемешивали при 100°C в атмосфере CO (2 МПа) в автоклаве в течение 20 ч. TLC (петролейный эфир/EtOAc 1:1) показала завершение реакции и образование прозрачного продукта. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc в петролейном эфире от 0 до 100% с получением FFF-1 (500 мг, 94,9%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 462;

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9.07 (s, 1H), 7.48 (d, J=3,8 Гц, 1H), 7.39 (dd, J=7,8, 11,5 Гц, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.16 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6.63 (d, J=1,3 Гц, 1H), 5.90 (d, J=5,0 Гц, 1H), 5.27 (t, J=5,6 Гц, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.94 (dd, J=1,4, 6,1 Гц, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.29 (s, 3H).

Стадия 2: Синтез 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((1R)-(3,4-дифторфенил)-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-4-карбоновой кислоты (FFF-2)

К раствору FFF-1 (300 мг, 0,60 ммоль) и PPTS (32,7 мг, 0,13 ммоль) в THF (3 мл) добавляли 3,4-дигидро-2Н-пиран (109 мг, 1,3 ммоль) при кт (25°C). Смесь перемешивали при кт (25°C) в течение 1 ч. Смесь перемешивали при кт в атмосфере N₂ в течение 12 ч. TLC (петролейный эфир/EtOAc 1:1) показала соотношение SM:продукт примерно 5:1. Добавляли CuSO₄ (1 экв.) и 3,4-дигидро-2Н-пиран (1,09 г, 13 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 24 ч. TLC (петролейный эфир/EtOAc 1:1) показала израсходование большей части SM. Смесь очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc в петролейном эфире от 0-100 с получением FFF-2 (120 мг, 34,7%) в виде твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 532.

Стадия 3: Синтез метил-7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((1R)-(3,4-дифторфенил)-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-4-карбоксилата (FFF-3)

К раствору FFF-2 (110 мг, 0,207 ммоль) и Et₃N (83,8 мг, 0,828 ммоль) в безводном THF (2 мл) добавляли изобутилхлорформиат (56,5 мг, 0,414 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при кт (25°C) в течение 1 ч. К смеси добавляли MeOH (2 мл). Смесь перемешивали при кт (25°C) в течение 1 ч. TLC (петролейный эфир/EtOAc 1:1) показала образование нового пятна. Смесь вливали в рассол (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл ×2). Экстракт сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением FFF-3 (100 мг, 88%) в виде смолы и использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС [M+23] 568.

Стадия 4: Синтез (7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((1R)-(3,4-дифторфенил)-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-4-ил)метанола (FFF-4)

К раствору FFF-3 (150 мг, 3,96 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли NaBH₄ (150 мг, 3,96 ммоль) при кт (25°C). Смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. TLC (петролейный эфир/EtOAc 1:1) показала израсходование большей части SM и образование нового пятна. Смесь концентрировали в вакууме досуха. Остаток очищали посредством преп-TLC (петролейный эфир/EtOAc 1:1) с получением FFF-4 (90 мг, 63,2%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 518.

Стадия 5: Синтез 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((1R)-(3,4-дифторфенил)-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-4-(фторметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидина (FFF-5)

К раствору FFF-4 (50 мг, 0,0966 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли трифтогид бис(2-метоксиэтил)аминосеры (150 мг, 0,678 ммоль) при -70°C. Полученный желтый раствор нагревали до кт и перемешивали при кт (25°C) в течение 2 ч. TLC (петролейный эфир/EtOAc 1:1) показала израсходование большей части SM, и основной пик имел желаемую массу. Смесь очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc в петролейном эфире от 0 до 50% с получением FFF-5 (25 мг, 50%) в виде белого твердого вещества. LMCS [M+1] 520.

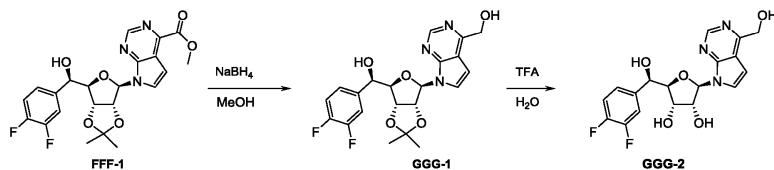
Стадия 6: Синтез (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил)-5-(4-(фторметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (FFF-6)

К соединению FFF-5 (25 мг, 0,0481 ммоль) добавляли TFA/H₂O (1 мл/1 мл) при кт (25°C). Смесь перемешивали при кт в течение 2 часов. ЖХ-МС показала израсходование большей части SM, и основной пик представлял собой целевое соединение. Смесь вливали в 20% водный K₂CO₃ (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл ×2). Экстракт промывали рассолом (10 мл ×2), сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного материала (18 мг). Этот неочищенный материал очищали посредством преп. TLC (DCM/MeOH 10:11) с получением FFF-6 (13 мг, 68,3%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 396.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.80 (s, 1H), 7.94 (d, J=3,8 Гц, 1H), 7.46-7.32 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 1H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.23 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6.11 (d, J=4,5 Гц, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.33 (d, J=6,8 Гц, 1H), 5.17 (d, J=4,3 Гц, 1H), 4.81 (t, J=4,9 Гц, 1H), 4.65-4.54 (m, 1H), 4.14 (t, J=4,5 Гц, 1H), 4.01 (d, J=5,5 Гц, 1H).

Пример 108: (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-Дифторфенил)(гидрокси)метил)-5-(4-(гидроксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол (GGG-2)

Схема GGG



Стадия 1: Синтез (R)-(3,4-дифторфенил)((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-(гидроксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)-2,2-диметил-тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанола (GGG-1)

К раствору FFF-1 (схема GGG) (200 мг) в MeOH (30 мл) добавляли NaBH₄ (492 мг, 13 ммоль) при кт (25°C). Смесь перемешивали при кт в течение 30 мин. TLC (петролейный эфир/EtOAc 1:1) показала израсходование большей части SM. Смесь концентрировали в вакууме для удаления большей части MeOH.

Остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл ×3). Экстракт промывали рассолом (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного материала, который очищали посредством преп. TLC (петролейный эфир/EtOAc 2:3) с получением GGG-1 (80 мг, 42,6%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 434;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8.88 (s, 1H), 7.48-7.35 (m, 1H), 7.31 (br. s., 1H), 7.24-7.14 (m, 2H), 7.12 (br. s., 1H), 6.61 (br. s., 1H), 5.85 (d, $J=4.8$ Гц, 1H), 5.27 (br. s., 1H), 5.16-5.02 (m, 3H), 4.94 (d, $J=6.0$ Гц, 1H), 4.56 (br. s., 1H), 3.90 (br. s., 1H), 1.58 (br. s., 3H), 1.29 (s, 3H).

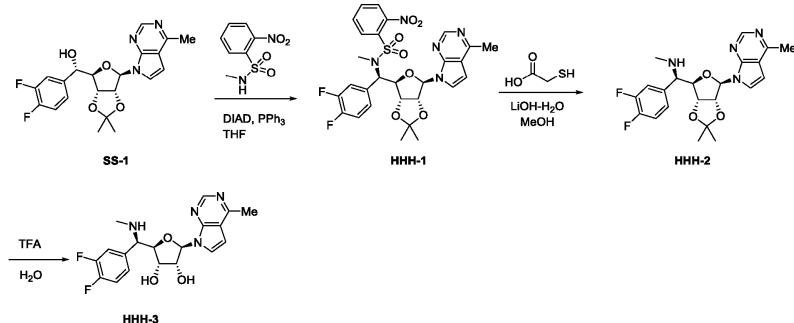
Стадия 2: Синтез (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил)-5-(4-(гидроксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (GGG-2)

К раствору TFA/H₂O (2 мл/2 мл) добавляли GGG-1 (60 мг, 0,138 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при кт (30°C) в течение 1 ч. TLC (петролейный эфир/EtOAc 1:1) показала израсходование большей части SM. Смесь вливали в 20% K_2CO_3 (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл ×2). Экстракт промывали рассолом (20 мл ×2), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением GGG-2 (45 мг, 83%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 394;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.70 (s, 1H), 7.81 (d, $J=3.8$ Гц, 1H), 7.48-7.31 (m, 2H), 7.25 (br. s., 1H), 6.91 (d, $J=3.8$ Гц, 1H), 6.20 (d, $J=7.8$ Гц, 1H), 6.15 (d, $J=4.5$ Гц, 1H), 5.61 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 5.29 (d, $J=6.8$ Гц, 1H), 5.14 (d, $J=4.0$ Гц, 1H), 4.88-4.75 (m, 3H), 4.64-4.52 (m, 1H), 4.13 (t, $J=4.5$ Гц, 1H), 4.00 (d, $J=5.5$ Гц, 1H).

Пример 109: (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-Дифторфенил)(метиламино)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол (HHN-3)

Схема HHN



Стадия 1: Синтез N-((R)-(3,4-дифторфенил)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метил)-N-метил-2-нитробензольсульфонамида (HHN-1)

В круглодонную колбу добавляли SS-1 (схема HHN) (100,0 мг, 0,240 ммоль), N-метил-2-нитробензольсульфонамид (62,2 мг, 0,287 ммоль), трифенилfosфин (94,3 мг, 0,359 ммоль) и THF (17,3 мг, 0,240 ммоль, 1,20 мл, 0,2 М). Смесь охлаждали до 0°C в ледяной бане. Добавляли по каплям DIAD (77,3 мг, 0,359 ммоль, 0,0740 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. ЖХ-МС показала полное превращение в продукт. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой (по 30 мл каждого). Водный слой экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Очищали посредством преп. HPLC с получением HHN-1 в виде твердого вещества (57 мг, 39%). ЖХ-МС [M+1] 616;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8.84 (s, 1H), 7.97-7.90 (m, 1H), 7.73-7.66 (m, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.15 (d, $J=3.8$ Гц, 1H), 6.97-6.86 (m, 3H), 6.58 (d, $J=3.7$ Гц, 1H), 6.21 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 5.40 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 5.29 (dd, $J=2.5, 6.7$ Гц, 1H), 5.18 (dd, $J=4.2, 6.5$ Гц, 1H), 4.64 (dd, $J=4.2, 8.7$ Гц, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.30 (s, 3H).

Стадия 2: Синтез (R)-1-(3,4-дифторфенил)-1-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-N-метилметанамина (HHN-2)

Супензию HHN-1 (57,0 мг, 0,093 ммоль) в MeOH обрабатывали меркальтоуксусной кислотой (0,020 мл, 0,277 ммоль) и гидратом гидроксида лития (23,3 мг, 0,556 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 24 ч. Реакционную смесь пропускали непосредственно через колонку SCX, элюируя сначала MeOH, а затем 10% 7 н. NH_3/MeOH с получением продукта (HHN-2) в виде прозрачного масла. ЖХ-МС [M+1] 431.

Стадия 3: (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-Дифторфенил)(метиламино)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол (HHN-3)

Неочищенное прозрачное масло HHN-2 растворяли в TFA и воде (по 1 мл каждого) и перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь пропускали непосредственно через колонку SCX, элюируя сначала MeOH, а затем 10% 7 н. NH_3/MeOH с получением продукта в виде прозрачного масла. Очищали посредством SFC с получением HHN-3 в виде белого твердого вещества (17,4 мг, 48%) ЖХ-МС [M+1] 391;

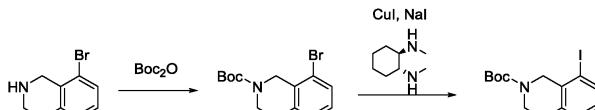
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.62 (s, 1H), 7.55 (br. s., 1H), 7.38-7.26 (m, 2H), 7.18 (br. s., 1H),

6.73 (d, $J=3,7$ Гц, 1H), 6.05 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 5.33 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 5.20-5.09 (m, 1H), 4.48 (q, $J=6,2$ Гц, 1H), 4.19-4.12 (m, 1H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.87-3.73 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

Для синтеза соединений примеров 110-112 следовали методикам, аналогичным стадиям 9-11 примера 9 (схема C), с использованием соответствующего арилгалогенида для получения реактива Гриньяра. Методики для получения арилгалогенида, используемого для примера 112, показаны ниже.

Пример 110		357 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-гидрокси(6-метилпиридин-3-ил)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 8.62 (s, 1H), 8.46 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7.79 (dd, J=2,1, 8,2 Гц, 1H), 7.62 (d, J=3,8 Гц, 1H), 7.26 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6.75 (d, J=3,8 Гц, 1H), 6.14 (d, J=6,8 Гц, 1H), 5.02 (d, J=3,8 Гц, 1H), 4.81 (dd, J=5,3, 6,8 Гц, 1H), 4.31 (dd, J=2,3, 5,3 Гц, 1H), 4.25 (dd, J=2,3, 3,8 Гц, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)
Пример 111		357 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-гидрокси(2-метилпиридин-4-ил)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 8.64 (s, 1H), 8.36 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7.66 (d, J=3,8 Гц, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.35 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6.77 (d, J=3,8 Гц, 1H), 6.15 (d, J=7,5 Гц, 1H), 4.99 (d, J=3,0 Гц, 1H), 4.79 (dd, J=5,3, 7,3 Гц, 1H), 4.28 (t, J=3,1 Гц, 1H), 4.20 (tt, J=1,0, 5,5 Гц, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)
Пример 112		397 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-гидрокси(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол ¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8.66 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.79 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7.38 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.02 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6.78 (d, J=4,0 Гц, 1H), 6.16 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6.05-5.94 (m, 1H), 4.82 (d, J=4,5 Гц, 1H), 4.70-4.64 (m, 1H), 4.24 (d, J=5,3 Гц, 1H), 4.11-3.89 (m, 3H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.82-2.76 (m, 2H), 2.67 (s, 3H)

Синтез трет-бутил-8-йод-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-карбоксилата (используемого в примере 112)



Стадия 1: Синтез трет-бутил-8-бром-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-карбоксилата

К раствору 8-бромо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина HCl (1 г, 4,72 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли Boc₂O (1030 мг, 4,72 ммоль) и NEt₃ (960 мг, 9,43 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1,5 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта (2000 мг). Этот неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc в петролейном эфире от 0 до 30% с получением целевого продукта (1,36 мг, 94%).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7.42 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7.14-6.97 (m, 2H), 4.61-4.48 (m, 2H), 3.64 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2.90-2.75 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).

Стадия 2: Синтез трет-бутил-8-йод-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-карбоксилата

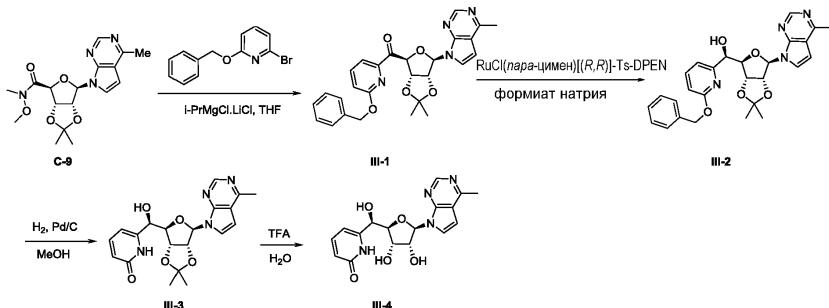
Смесь трет-бутил-8-бром-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-карбоксилата (500 мг, 1,60 ммоль), NaI (720 мг, 4,80 ммоль), CuI (45,8 мг, 0,240 ммоль) и транс-N,N-диметилциклогександиамина (68 мг, 0,48 ммоль) в диоксане (10 мл) продували N₂ в течение 10 мин. Полученную желтую суспензию перемешивали при 110°C в герметично закрытой пробирке в течение 20 ч. ЖХ-МС показала превращение на 50%, поэтому добавляли дополнительное количество NaI (720 мг, 4,80 ммоль), CuI (45,8 мг, 0,24 ммоль) и транс-N,N-диметилциклогександиамина (68 мг, 0,40 ммоль) с последующим продуванием N₂ в течение 10 мин. Полученную желтую суспензию перемешивали при 110°C в герметично закрытой пробирке в течение 20 ч. Смесь вливали в воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Экстракт концентрировали в вакууме с получением неочищенного материала, который очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc в петролейном эфире от 0 до 20% с получением продукта (450 мг, 78%) в

виде светло-желтого масла. ЖХ-МС [M-tBu] 304;

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7.70 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.12 (d, J=7,0 Гц, 1H), 6.94-6.82 (m, 1H), 4.44 (m, 2H), 3.62 (t, J=5,5 Гц, 2H), 2.81 (br. s., 2H), 1.50 (s, 9H).

Пример 113. 6-((R)-((2R,3S,4R,5R)-3,4-Дигидрокси-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуран-2-ил)(гидрокси)метил)пиридин-2(1Н)-она (III-4)

Схема III



Стадия 1: Синтез (6-(бензилокси)пиридин-2-ил)((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанона (III-1)

К раствору 2-(бензилокси)-6-бромпиридина (437 мг, 1,66 ммоль) в безводном THF (10 мл) добавляли 2,5 M n-BuLi (0,662 мл, 1,66 ммоль) при -65°C. Желтую суспензию перемешивали при -65°C в течение 1 часа. Добавляли раствор C-9 (150 мг, 0,414 ммоль) в THF (1 мл). Смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. TLC (петролейный эфир/EtOAc 1:1) показала израсходование большей части исходного материала и образование четкого нового пятна. Смесь вливали в воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл ×3). Экстракт промывали рассолом (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного материала, который использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС [M+1] 487.

Стадия 2: Синтез (R)-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанола (III-2)

Светло-желтую смесь неочищенного III-1 (411 мг, 0,41 ммоль) в EtOAc (2,5 мл) и 2,5 M водный формиат натрия (11,6 мл, 29 ммоль) продували N₂ в течение 5 мин. К смеси добавляли Ru(пара-цимени)[(R,R)]-TsDPEN (30 мг, 0,047 ммоль) при кт (20°C). Полученную желтую смесь перемешивали в атмосфере N₂ при кт (20°C) в течение 20 ч. Смесь экстрагировали EtOAc (10 мл ×3). Экстракт промывали рассолом (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc в петролейном эфире от 0 до 100% с получением (80 мг, 40% за две стадии) в виде коричневой смолы. ЖХ-МС [M+1] 489;

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8.82 (s, 1H), 7.65 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7.47 (d, J=7,0 Гц, 2H), 7.38 (t, J=7,3 Гц, 2H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.19 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7.05 (d, J=2,3 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6.60 (d, J=3,8 Гц, 1H), 5.93 (d, J=5,0 Гц, 1H), 5.39 (d, J=2,8 Гц, 2H), 5.34-5.32 (m, 1H), 5.09-5.03 (m, 2H), 4.94 (s, 1H), 2.77 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.29 (s, 3H).

Стадия 3: Синтез 6-((R)-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-(гидрокси)метил)пиридин-2(1Н)-она (III-3)

Смесь III-2 (80 мг, 0,16 ммоль) и Pd/C (35 мг, 0,0164 ммоль) в MeOH (4 мл) дегазировали с H₂ четыре раза. Смесь перемешивали при кт (15°C) в атмосфере H₂ из баллона в течение 16 ч. ЖХ-МС показала израсходование большей части исходного материала, и основной пик представлял собой целевое соединение. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством преп. TLC с получением продукта (60 мг, 92%) в виде коричневой смолы. ЖХ-МС [M+1] 399;

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 10.53 (br. s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.36 (br. s., 1H), 7.43 (t, J=9,3 Гц, 1H), 7.24 (d, J=3,8 Гц, 1H), 6.60 (d, J=3,8 Гц, 1H), 6.51 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6.20 (d, J=7,0 Гц, 1H), 5.85 (d, J=5,0 Гц, 1H), 5.21 (t, J=5,5 Гц, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.85 (d, J=6,3 Гц, 1H), 4.65 (s, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

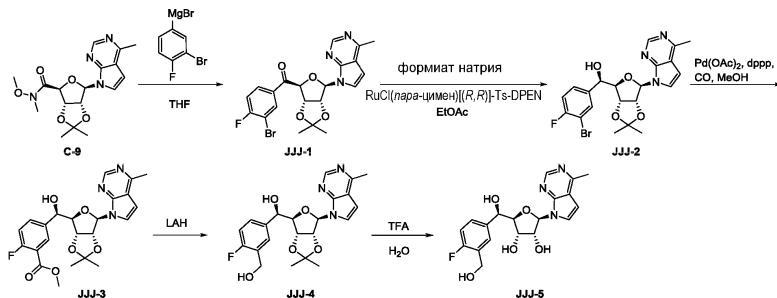
Стадия 4: Синтез 6-((R)-((2R,3S,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)тетрагидрофуран-2-ил)(гидрокси)метил)пиридин-2(1Н)-она (III-4)

К III-3 (60 мг, 0,151 ммоль) добавляли TFA/H₂O (1 мл/1 мл, предварительно охлажденная до 0°C). Смесь перемешивали при кт (25°C) в течение 2 ч. ЖХ-МС показала израсходование большей части исходного материала, и наблюдался пик (0,15 мин). Смесь вливали в 20% K₂CO₃ (10 мл). Водный слой насыщали NaCl и экстрагировали EtOAc/THF (5 мл/5 мл ×6). Экстракт сушили над Na₂SO₄ в течение ночи. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного материала, который очищали посредством преп. HPLC с получением продукта (25 мг, 43%). ЖХ-МС [M+1] 359;

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 11.43 (br. s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.83 (d, J=3,8 Гц, 1H), 7.47-7.36 (m, 1H), 6.84 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6.32 (br. s, 2H), 6.19 (d, J=7,8 Гц, 2H), 5.31 (br. s, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.53-4.45 (m, 1H), 4.16-4.05 (m, 2H), 2.68 (s, 3H).

Пример 114. (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-Фтор-3-(гидроксиметил)фенил)-(гидрокси)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол (JJJ-5)

Схема JJJ



Стадия 1: Синтез (3-бром-4-фторфенил)((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанона (JJJ-1)

К бесцветному раствору бромида (3-бром-4-фторфенил)магния (1 г, 3,3 ммоль) в безводном THF (10 мл) добавляли 1,3 M i-PrMgCl.LiCl (3,4 мл, 4,4 ммоль) при -60°C. Смесь перемешивали при -20-40°C в течение 1 ч, причем во время реакции смесь становилась желтой. Добавляли C-9 (400 мг, 1,1 ммоль) в THF (6 мл), смесь становилась красной, и ее перемешивали при 0°C в течение 1 ч. TLC (DCM/MeOH 20:1; UV) показала завершение реакции. Смесь гасили водным NH₄Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл ×3). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта (445 мг, 85%) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС [M+1] 476.

Стадия 2: Синтез (R)-(3-бром-4-фторфенил)((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанола (JJJ-2)

Раствор неочищенного JJJ-1 (445 мг, 0,93 ммоль) и формиата натрия (2540 мг, 37,4 ммоль) в EtOAc/H₂O (3,2 мл/12 мл) продували N₂ в течение 30 мин, затем добавляли Ru(пара-цимени)[(R,R)-TsDPEN] (30 мг, 0,047 ммоль). Полученную желтую смесь перемешивали при кт (25°C) в течение 24 ч. TLC (DCM/MeOH 20:1; UV) показала полное израсходование исходного материала и образование нового пятна (целевое соединение). Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (40 мл ×3). Экстракт концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали посредством хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc 10-60%) с получением JJJ-2 (300 мг, 67%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 478;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8.80 (s, 1H), 7.77 (td, J=0,9, 7,7 Гц, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.25 (d, J=3,5 Гц, 1H), 7.17 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6.60 (d, J=3,8 Гц, 1H), 5.83 (d, J=5,0 Гц, 1H), 5.32-5.24 (m, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.93 (dd, J=1,3, 6,3 Гц, 1H), 4.59-4.56 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.29 (br. s., 3H).

Стадия 3: Синтез метил-5-((R)-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-(гидрокси)метил)-2-фторбензоата (JJJ-3)

В герметично закрытую пробирку загружали раствор JJJ-2 (150 мг, 0,31 ммоль) в MeOH (10 мл) и DMF (5 мл). Добавляли Pd(OAc)₂ (49 мг, 0,22 ммоль), DPPP (91 мг, 0,22 ммоль), а затем Et₃N (95 мг, 0,94 ммоль). Реакционную смесь дегазировали и продували CO три раза. Реакционную смесь нагревали при 120°C при давлении CO 3 МПа в течение 16 ч. TLC (DCM/MeOH 20:1; UV) показала, что примерно 50% исходного материала осталось и образовалось основное новое пятно целевого продукта. Реакцию останавливали и растворитель удаляли. Остаток очищали с использованием флэш-колонки с получением JJJ-3 (26 мг, 27%) и исходного материала (50 мг). ЖХ-МС [M+1] 458;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8.81 (s, 1H), 8.12-8.08 (m, 1H), 7.71 (d, J=4,5 Гц, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 6.60 (d, J=3,8 Гц, 1H), 5.83 (d, J=5,3 Гц, 1H), 5.29 (t, J=5,6 Гц, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.95-4.90 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.28 (s, 3H).

Стадия 4: Синтез (R)-(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(4-фтор-3-(гидроксиметил)фенил)метанола (JJJ-4)

К раствору JJJ-3 (26 мг, 0,06 ммоль) в безводном THF (1 мл) добавляли LAH (7 мг, 0,17 ммоль) под N₂ одной порцией при 0°C. Полученную желтую суспензию перемешивали при 10°C в течение 2 ч. TLC (DCM/MeOH 20:1; UV) показала почти полное завершение реакции, затем реакционную смесь гасили EtOAc, перемешивали в течение 30 мин. Смесь фильтровали через целик и концентрировали. Остаток очищали посредством преп. TLC с получением продукта JJJ-4 (15 мг, 61%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 430;

Стадия 5: Синтез (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-фтор-3-(гидроксиметил)фенил)-(гидрокси)метил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (JJJ-5)

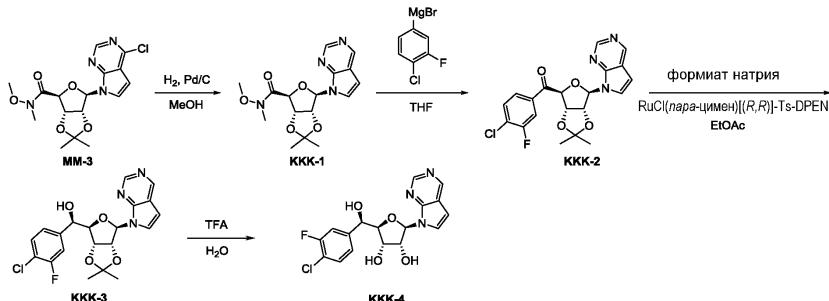
К раствору JJJ-4 (15 мг, 0,04 ммоль) в воде (0,2 мл) добавляли TFA (0,1 мл), затем реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 3 ч. ЖХ-МС показала полное завершение реакции и растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в MeOH (1 мл), добавляли K₂CO₃ (6 мг) и перемешивали при к.т. (8°C) в течение 30 мин. Растворитель удаляли, остаток разбавляли EtOAc и промывали водой (5 мл ×2).

Органический слой сушили над сульфатом натрия, концентрировали в вакууме и очищали посредством преп. TLC с получением JJJ-5 (3 мг, 20%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 390;

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 8.65 (s, 1H), 7.64 (d, J=3,5 Гц, 1H), 7.59 (d, J=5,8 Гц, 1H), 7.44-7.38 (m, J=4,5 Гц, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H), 6.77 (d, J=3,8 Гц, 1H), 6.15 (d, J=7,5 Гц, 1H), 5.00 (d, J=2,8 Гц, 1H), 4.79 (dd, J=5,0, 7,3 Гц, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.30-4.27 (m, 2H), 2.75 (s, 3H).

Пример 115. (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-Хлор-3-фторфенил)(гидрокси)метил)-5-(7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол (KKK-4)

Схема KKK



Стадия 1: Синтез (3аS,4S,6R,6aR)-N-метокси-N,2,2- trimетил-6-(7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксамида (KKK-1)

Смесь MM-3 (1 г, 2,6 ммоль) и Pd/C (200 мг) в MeOH (30 мл) дегазировали H₂ четыре раза. Смесь перемешивали при кт (25°C) под давлением H₂ из баллона в течение 2 ч. TLC (петролейный эфир/EtOAc 1:1) показала израсходование большей части исходного материала и образование четкого пятна. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc в петролейном эфире от 0 до 100%, затем 10% MeOH в DCM с получением продукта KKK-1 (530 мг, 58%) в виде желтой смолы. ЖХ-МС [M+1] 349;

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8.99 (br. s., 1H), 8.91 (br. s., 1H), 7.65 (br. s., 1H), 6.72 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6.61 (d, J=3,8 Гц, 1H), 5.35-5.26 (m, 1H), 5.25-5.16 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.41 (s, 3H).

Стадия 2: Синтез (4-хлор-3-фторфенил)((3аS,4S,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанона (KKK-2)

К раствору KKK-1 (265 мг, 0,76 ммоль) в безводном THF (5 мл) добавляли бромид (4-хлор-3-фторфенил)магния (2,0 мл, 1,0 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. TLC (петролейный эфир/EtOAc 1:1) показала израсходование большей части исходного материала и образование четкого пятна. Смесь гасили водным NH₄Cl (5 мл) и разбавляли EtOAc (5 мл ×3). Органический слой промывали рассолом (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного материала KKK-2 (380 мг, более 99%) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС [M+1] 418; ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8.86 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.57-7.47 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.24 (d, J=3,8 Гц, 1H), 6.52 (d, J=3,8 Гц, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.80-5.72 (m, 1H), 5.51 (d, J=6,0 Гц, 1H), 5.35 (d, J=1,8 Гц, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.46 (s, 3H).

Стадия 3: Синтез (R)-(4-хлор-3-фторфенил)((3аR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-метанола (KKK-3)

Светло-желтую смесь неочищенного KKK-2 (75 мг, 0,16 ммоль) в EtOAc (0,5 мл) и 2,5 М водного формиата натрия (4 мл, 10 ммоль) продували N₂ в течение 1 ч. К смеси добавляли Ru(пара-цимени)[(R,R)-TsDPEN] (10 мг, 0,02 ммоль) при кт (25°C). Полученную желтую смесь перемешивали под N₂ при кт (25°C) в течение 20 ч. TLC (петролейный эфир/EtOAc 1:1) показала израсходование большей части исходного материала. Смесь экстрагировали EtOAc (1 мл ×2). Экстракт очищали посредством преп. TLC (петролейный эфир/EtOAc 1:1) с получением продукта KKK-3 (25 мг, 38%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 420;

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9.07 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.47-7.36 (m, 2H), 7.31 (d, J=3,8 Гц, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 6.62 (d, J=3,8 Гц, 1H), 5.85 (d, J=5,3 Гц, 1H), 5.29 (t, J=5,6 Гц, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.92 (d, J=6,0 Гц, 1H), 4.58 (s, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.29 (s, 3H).

Стадия 4: Синтез (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-хлор-3-фторфенил)(гидрокси)метил)-5-(7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (KKK-4)

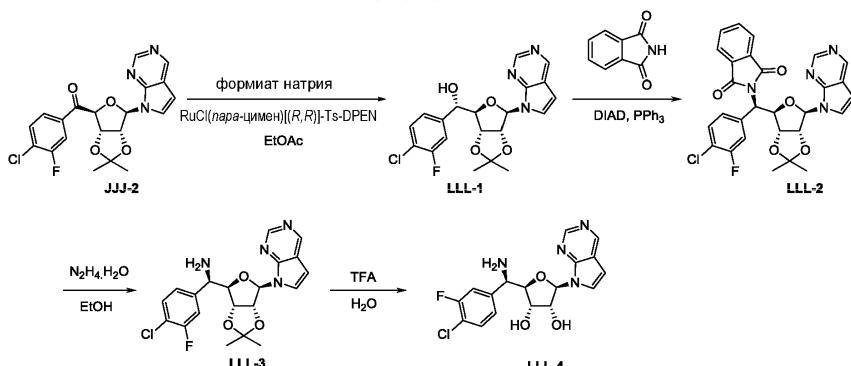
KKK-3 (25 мг, 0,06 ммоль) охлаждали до 0°C и добавляли TFA/H₂O (1 мл каждого). Смесь перемешивали при кт (25°C) в течение 2 ч. ЖХ-МС показала израсходование большей части исходного материала. Смесь вливали в 20% K₂CO₃ (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл ×2). Экстракт промывали рассолом (10 мл ×2), сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Продукт лиофилизировали с получением белого твердого вещества (20 мг, 88%). ЖХ-МС [M+1] 380;

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9.05 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.89 (d, J=3,8 Гц, 1H), 7.52 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7.40 (d, J=12,0 Гц, 1H), 7.27 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6.75 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6.21 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6.17 (d,

$J=4,8$ Гц, 1H), 5.33 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 5.17 (d, $J=4,3$ Гц, 1H), 4.83 (t, $J=4,9$ Гц, 1H), 4.64-4.56 (m, 1H), 4.16-4.10 (m, 1H), 4.02 (d, $J=5,0$ Гц, 1H).

Пример 116. (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-Амино(4-хлор-3-фторфенил)метил)-5-(7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол (LLL-4)

Схема LLL



Стадия 1: Синтез (S)-(4-хлор-3-фторфенил)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-метанола (LLL-1)

Соединение JJJ-2 (295 мг, 0,61 ммоль) в EtOAc (2 мл) и 2,5 М водн. формиат натрия (16 мл, 40 ммоль) продували N_2 в течение 1 ч. К смеси добавляли Ru(пара-цимени)[(S,S)TsDPEN] (40 мг, 0,06 ммоль) при кт (25°C). Полученную желтую смесь перемешивали под N_2 при кт в течение 20 ч. TLC (петролейный эфир/EtOAc 1:1) показала израсходование большей части исходного материала и образование четкого пятна. Смесь экстрагировали EtOAc (5 мл $\times 2$). Экстракт промывали рассолом (5 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного материала. (Н ЯМР показал соотношение двух изомеров 2,3:1). Этот неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc в петролейном эфире от 0 до 60% с получением продукта LLL-1 (110 мг, 43%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 420;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 9.06 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.30 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7.22 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 7.14 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 7.07 (d, $J=10,8$ Гц, 2H), 6.58 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 5.80 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 5.31-5.22 (m, 2H), 5.02 (d, $J=11,0$ Гц, 1H), 4.68 (s, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.41 (s, 3H).

Стадия 2: Синтез 2-((R)-4-хлор-3-фторфенил)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-метилизоиндolin-1,3-диона (LLL-2)

К раствору LLL-1 (110 мг, 0,26 ммоль), фталимида (58 мг, 0,39 ммоль) и PPh_3 (103 мг, 0,39 ммоль) в безводном THF (2 мл) добавляли DIAD (80 мг, 0,393 ммоль) при 0°C . Смесь перемешивали при кт (25°C) под N_2 в течение 20 ч. TLC (петролейный эфир/EtOAc 1:1) показала израсходование большей части исходного материала. Смесь очищали посредством преп. TLC (петролейный эфир/EtOAc 1:1) с получением продукта LLL-2 (95 мг, 66%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 549;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 9.05 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.92-7.83 (m, 2H), 7.76 (dd, $J=3,0, 5,5$ Гц, 2H), 7.22-7.14 (m, 3H), 6.98 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6.57 (d, $J=3,8$ Гц, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.76 (d, $J=10,8$ Гц, 1H), 5.57-5.39 (m, 2H), 5.18 (dd, $J=3,9, 6,1$ Гц, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

Стадия 3: Синтез (R)-(4-хлор-3-фторфенил)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-диметил-6-(7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)-метанамина (LLL-3)

К желтой суспензии LLL-2 (90 мг, 0,16 ммоль) в EtOH (2 мл) добавляли 85% $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,5 мл). Полученный желтый раствор перемешивали при кт (25°C) в течение 16 ч. TLC (петролейный эфир/EtOAc 1:1) показала израсходование большей части исходного материала. Смесь очищали посредством преп. TLC (петролейный эфир/EtOAc 1:1) с получением продукта LLL-3 (50 мг, 72,8%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 419;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 9.01 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.33 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7.25 (d, $J=3,8$ Гц, 1H), 7.15 (dd, $J=1,9, 10,2$ Гц, 1H), 7.03 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6.61 (d, $J=3,8$ Гц, 1H), 6.10 (d, $J=3,8$ Гц, 1H), 5.42 (dd, $J=3,6, 6,7$ Гц, 1H), 5.15 (dd, $J=3,5, 6,8$ Гц, 1H), 4.35-4.13 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.34 (s, 3H).

Стадия 4: Синтез (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-амино(4-хлор-3-фторфенил)метил)-5-(7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (LLL-4)

К LLL-3 (50 мг, 0,12 ммоль) добавляли TFA/H₂O (1 мл каждого, охлажденных предварительно до 0°C). Смесь перемешивали при кт (25°C) в течение 2 ч. ЖХ-МС показала израсходование большей части исходного материала и основной пик целевого соединения. Смесь вливали в 20% K_2CO_3 (10 мл), разбавляли рассолом (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл $\times 3$). Экстракт промывали рассолом (10 мл $\times 2$), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Продукт LLL-4 лиофилизовали с получением белого твердого вещества (30 мг, 66%). ЖХ-МС [M+1] 379;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 9.03 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.84 (d, $J=3,8$ Гц, 1H), 7.51-7.39 (m, 2H), 7.24 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6.71 (d, $J=3,8$ Гц, 1H), 6.12 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 5.34 (d, $J=6,5$ Гц, 1H), 5.15 (br. s., 1H),

4.66-4.54 (m, 1H), 4.24 (br. s., 1H), 4.09 (d, J=6,8 Гц, 1H), 3.95 (dd, J=2,1, 6,9 Гц, 1H).

Пример 117. (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-Дифторфенил)(гидрокси)метил)-5-(7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол

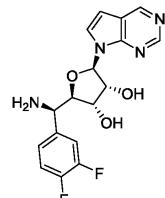
Соединение примера 117 получали согласно методикам, аналогичным примеру 115 (схема ККК), за исключением использования бромида 3,4-дифторфенилмагния на стадии 2.



ЖХ-МС [M+1] 364; ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9.04 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.88 (d, J=3,8 Гц, 1H), 7.45-7.28 (m, 2H), 7.24 (br. s., 1H), 6.74 (d, J=3,8 Гц, 1H), 6.20 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6.12 (d, J=4,3 Гц, 1H), 5.32 (d, J=7,0 Гц, 1H), 5.15 (d, J=4,0 Гц, 1H), 4.80 (t, J=4,9 Гц, 1H), 4.59 (d, J=5,0 Гц, 1H), 4.13 (t, J=4,9 Гц, 1H), 4.00 (d, J=4,5 Гц, 1H).

Пример 118: (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-Амино(3,4-дифторфенил)метил)-5-(7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол

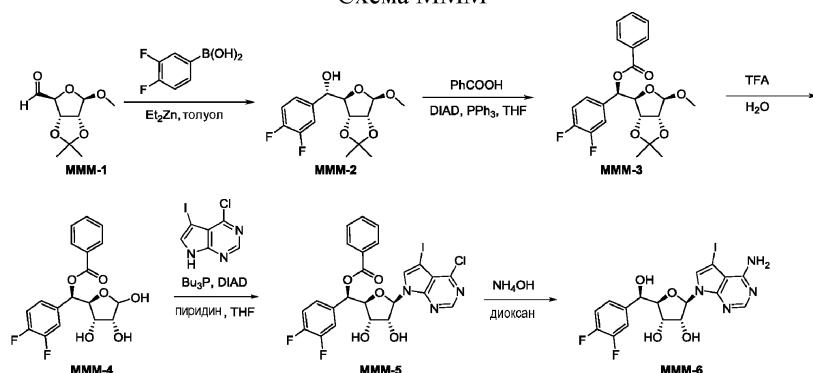
Соединение примера 118 получали согласно методикам, аналогичным методикам примеру 116 (схема LLL), за исключением использования бромида 3,4-дифторфенилмагния на стадии 2 примера 117 (схема ККК).



ЖХ-МС [M+1] 363; ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9.02 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.81 (d, J=3,8 Гц, 1H), 7.47-7.38 (m, 1H), 7.28 (dd, J=8,3, 10,8 Гц, 1H), 7.21 (br. s., 1H), 6.70 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6.11 (d, J=7,3 Гц, 1H), 5.33 (d, J=6,5 Гц, 1H), 5.13 (br. s., 1H), 4.56 (d, J=5,5 Гц, 1H), 4.22 (d, J=3,3 Гц, 1H), 4.08 (d, J=6,5 Гц, 1H), 3.94 (dd, J=2,1, 6,7 Гц, 1H).

Пример 119: (2R,3R,4S,5R)-2-(4-Амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)-5-((R)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диол (МММ-6)

Схема МММ



Стадия 1: Синтез (S)-(3,4-дифторфенил)(3aR,4R,6R,6aR)-6-метокси-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанола (МММ-2)

(3aR,4S,6R,6aR)-6-Метокси-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбальдегид МММ-1 получали с использованием двухстадийной описанной в литературе методики из Tetrahedron, 2013, 10581-10592 и Organic Letters, Vol. 4, No. 17, 2002, 3001. К белой суспензии (3,4-дифторфенил)бороновой кислоты (3,2 г, 20,26 ммоль) в безводном толуоле (79 мл) добавляли раствор Et₂Zn (70,9 мл, 1М в толуоле, 70,9 ммоль) медленно при 20°C в атмосфере N₂. Смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч, и большая часть твердого вещества растворилась. Затем медленно добавляли при 60°C раствор МММ-1 (4,1 г, 20,3 ммоль) в толуоле (5 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение еще 1,5 ч. TLC (петролейный эфир:EtOAc 1:1, РМА краситель) показала израсходование исходного материала и выявила новое пятно. Смесь медленно при 10°C гасили водой (40 мл) с образованием желтого твердого вещества. Смесь разбавляли EtOAc (50 мл). Фильтрат отделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде желтого масла, которое очищали посредством ISCO (силика-гель, петролейный эфир:EtOAc 4:1) с получением 4 г МММ-2 (выход 63%) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7.26-7.01 (м, 3H), 4.98 (s, 1H), 4.89 (d, J=6,0 Гц, 1H), 4.70-4.65 (m, 2H), 4.63 (d, J=4,0 Гц, 1H), 4.03 (d, J=9,0 Гц, 1H), 3.39 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

Стадия 2: Синтез (R)-(3,4-дифторфенил)((3aR,4R,6R,6aR)-6-метокси-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилбензоата (MMM-3)

К смеси MMM-2 (4 г, 12,65 ммоль), PhCOOH (2,32 г, 19 ммоль), PPh₃ (4,98 г, 19 ммоль) в толуоле (90 мл) добавляли DIAD (3840 мг, 19 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂. Желтый раствор перемешивали при 20°C в течение 3 ч. TLC (петролейный эфир:EtOAc 4:1) показала израсходование исходного материала и выявила низкополярное пятно. Смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали насыщ. Na₂CO₃ (50 мл X2), рассолом (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта в виде бесцветного масла, которое очищали посредством ISCO (силикагель, EtOAc/петролейный эфир 12%) с получением 4,3 г MMM-3 (выход 81%) в виде бесцветной смолы.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8.06 (dd, J=1,3, 8,3 Гц, 2H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.47 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7.37-7.28 (m, 1H), 7.25-7.08 (m, 2H), 5.93 (d, J=9,3 Гц, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.89-4.83 (m, 1H), 4.74-4.68 (m, 1H), 4.67-4.61 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.33 (s, 3H); HRMS m/z C₂₂H₂₂F₂O₆ [M+23] 443.

Стадия 3: Синтез (1H)-(3,4-дифторфенил)((2S,3S,4R)-3,4,5-тригидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метилбензоата (MMM-4)

Раствор MMM-3 (1060 мг, 2,521 ммоль) в 10 мл трифторуксусной кислоты и 5 мл дистиллированной воды перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным NaHCO₃, экстрагировали EtOAc 3 раза, органические слои объединяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, концентрировали, очищали колоночной хроматографией с использованием 100% EtOAc с получением 0,9 г (выход 97%) MMM-4 в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 2.61 (d, J=6,36 Гц, 1H) 2.90 (d, J=7,34 Гц, 1H) 3.46 (d, J=6,85 Гц, 1H) 3.98-4.07 (m, 1H) 4.15-4.23 (m, 1H) 4.49-4.55 (m, 1H) 5.35 (dd, J=6,72, 4,28 Гц, 1H) 6.07 (d, J=5,01 Гц, 1H) 7.14-7.24 (m, 2H) 7.28-7.36 (m, 1H) 7.49 (t, J=7,70 Гц, 2H) 7.62 (t, J=7,46 Гц, 1H) 8.05-8.10 (m, 2H).

Стадия 4: Синтез (R)-((2S,3S,4R,5R)-5-(4-хлор-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)(3,4-дифторфенил)-метилбензоата (MMM-5)

К раствору 4-хлор-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (76,2 мг, 0,27 ммоль) в 10 мл THF добавляли пиридин (21,6 мг, 0,27 ммоль, 0,02 мл) при к.т., добавляли диизопропилазодiformiat (116,0 мг, 0,57 ммоль) с последующим добавлением три-N-бутилфосфина (114 мг, 0,546 ммоль) при к.т., MMM-4 (100 мг, 0,27 ммоль) добавляли весь за один раз. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали, добавляли EtOAc и H₂O, экстрагировали EtOAc 3 раза, органические слои объединяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, концентрировали, очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 60 мг (выход 35%) MMM-5 в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 627,9;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 4.56 (dd, J=5,32, 2,75 Гц, 1H) 4.62-4.73 (m, 2H) 6.06 (d, J=5,26 Гц, 1H) 6.38 (d, J=4,28 Гц, 1H) 7.15-7.24 (m, 2H) 7.24-7.32 (m, 3H) 7.38 (t, J=7,76 Гц, 2H) 7.55 (t, J=7,46 Гц, 1H) 7.90-7.97 (m, 2H) 8.48 (s, 1H).

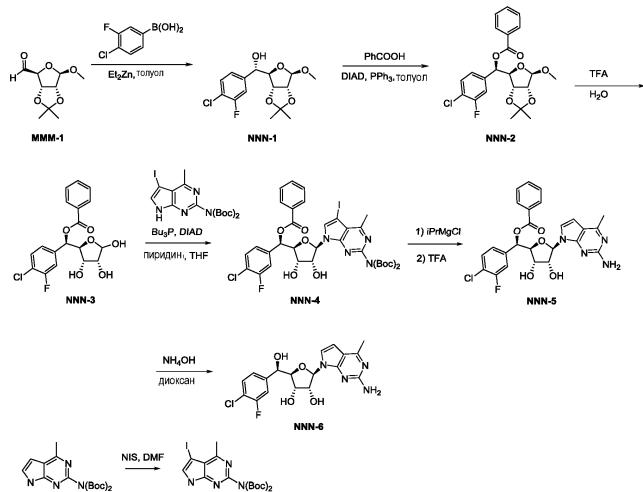
Стадия 5: Синтез (2R,3R,4S,5R)-2-(4-амино-5-йод-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диола (MMM-6)

MMM-5 (23 мг, 0,037 ммоль) растворяли в 1 мл диоксана, добавляли 1 мл раствора гидроксида аммония. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали при 100°C в течение ночи. После охлаждения до к.т. реакционную смесь концентрировали, перераворяли в MeOH, очищали посредством препаративной HPLC обращенной фазой с получением 15,8 мг (выход 86%) MMM-6 в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 505,0;

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 4.17 (dd, J=5,26, 1,83 Гц, 1H) 4.20-4.27 (m, 1H) 4.69 (dd, J=7,09, 5,38 Гц, 1H) 4.96 (d, J=2,81 Гц, 1H) 5.96 (d, J=7,09 Гц, 1H) 7.20-7.27 (m, 2H) 7.34-7.41 (m, 1H) 7.42 (s, 1H) 8.10 (s, 1H).

Пример 120: (2R,3R,4S,5R)-2-(2-амино-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диол (NNN-6)

Схема NNN



Стадия 1: Синтез (S)-(4-хлор-3-фторфенил)((3aR,4R,6R,6aR)-6-метокси-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанола (NNN-1)

К белой суспензии (4-хлор-3-фторфенил)бороновой кислоты (3550 мг, 20,36 ммоль) в безводном толуоле (92 мл) добавляли раствор Et_2Zn (71,3 мл, 1М в толуоле, 71,3 ммоль) медленно при 20°C в атмосфере N_2 . Смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч. Белое твердое вещество растворялось, и смесь становилась прозрачной. Затем медленно при 60°C добавляли раствор MMM-1 (4,11 г, 20,33 ммоль) в толуоле (10 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение еще 1,5 ч. Смесь стала желтой. TLC (петролейный эфир: EtOAc 2:1, РМА краситель, R_f примерно 0,6) показала израсходование исходного материала и выявила новое пятно. Смесь медленно гасили водой (40 мл) при 10°C с образованием желтого твердого вещества. Смесь разбавляли EtOAc (80 мл) и фильтровали. Фильтрат отделяли и промывали рассолом (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде желтого масла. Неочищенный продукт очищали посредством ISCO (силикагель, петролейный эфир: EtOAc 4:1) с получением 3,75 г NNN-1 (выход 55%) в виде бесцветной смолы.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7.40 (t, $J=7.9$ Гц, 1Н), 7.20 (dd, $J=1.8, 10.0$ Гц, 1Н), 7.13-7.05 (m, 1Н), 4.97 (s, 1Н), 4.91 (d, $J=6.3$ Гц, 1Н), 4.75-4.62 (m, 3Н), 4.09 (d, $J=9.3$ Гц, 1Н), 3.38 (s, 3Н), 1.49 (s, 3Н), 1.34 (s, 3Н).

Стадия 2: Синтез (R)-(4-хлор-3-фторфенил)((3aR,4R,6R,6aR)-6-метокси-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилбензоата (NNN-2)

К смеси NNN-1 (2,91 г, 8,745 ммоль), PhCOOH (1,6 г, 13,1 ммоль), PPh_3 (3440 мг, 13,1 ммоль) в толуоле (60 мл) добавляли DIAD (2,65 г, 13,1 ммоль) при 0°C в атмосфере N_2 . Желтый раствор перемешивали при 20°C в течение 3 ч. TLC (петролейный эфир: EtOAc 10:1) показала израсходование исходного материала и выявила низкополярное пятно. Смесь разбавляли EtOAc (60 мл) и промывали насыщ. Na_2CO_3 (30 мл X2), рассолом (60 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта в виде желтого масла. Этот неочищенный продукт очищали посредством ISCO (силикагель, EtOAc :петролейный эфир примерно от 0 до 10%) с получением 3,1 г NNN-2 (выход 81%) в виде бесцветной смолы.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8.06 (dd, $J=1.3, 8.5$ Гц, 2Н), 7.63-7.56 (m, 1Н), 7.47 (d, $J=7.8$ Гц, 2Н), 7.43-7.37 (m, 1Н), 7.31-7.27 (m, 1Н), 7.24-7.19 (m, 1Н), 5.96-5.90 (m, 1Н), 4.94 (s, 1Н), 4.88-4.85 (m, 1Н), 4.70 (d, $J=6.0$ Гц, 1Н), 4.67-4.61 (m, 1Н), 3.22 (s, 3Н), 1.50 (s, 3Н), 1.33 (s, 3Н). HRMS m/z для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FCIO}_6$ [M+23]⁺ 459,0567.

Стадия 3: Синтез бис-трет-бутил-(5-йод-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-2-ил)карбамата (NNN-7)

К раствору бис-трет-бутил-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-2-ил)-карбамата (350 мг, 1,00 ммоль) в 5 мл DMF добавляли N-йодусукцинимид (271 мг, 1,21 ммоль), перемешивали при к.т. в течение ночи. В реакционную смесь добавляли EtOAc и H_2O , промывали H_2O 3 раза, концентрировали и очищали колоночной хроматографией с использованием смеси 50% EtOAc /гептан с получением 288 мг (выход 60%) NNN-7 в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 475,0; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1.39 (s, 17Н) 2.86 (s, 3Н) 7.79 (d, $J=2.32$ Гц, 1Н) 12.54 (br. s., 1Н).

Стадия 4: Синтез (1R)-(4-хлор-3-фторфенил)((2S,3S,4R)-3,4,5-тригидрокситетрагидрофuran-2-ил)метилбензоата (NNN-3)

Следовали методикам, аналогичным стадии 3 примера 119.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2.61 (br. s., 1Н) 3.98-4.11 (m, 1Н) 4.19 (br. s., 1Н) 4.48-4.56 (m, 1Н) 5.28-5.39 (m, 1Н) 6.03-6.15 (m, 1Н) 7.17-7.25 (m, 1Н) 7.27-7.33 (m, 1Н) 7.37-7.45 (m, 1Н) 7.45-7.53 (m, 2Н) 7.55-7.68 (m, 1Н) 8.01-8.16 (m, 2Н).

Стадия 5: Синтез (R)-((2S,3S,4R,5R)-5-(2-((бис-трет-бутоксикарбонил)амино)-5-йод-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)-3,4-дигидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)(4-хлор-3-фторфенил)метилбензоата (NNN-4)

Следовали методикам, аналогичным стадии 4 примера 119. ЖХ-МС [M+1] 839,0.

Стадия 6: Синтез (R)-((2S,3S,4R,5R)-5-(2-амино-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)(4-хлор-3-фторфенил)метилбензоата (NNN-5)

NNN-4 (150 мг, 0,179 ммоль) растворяли в 2,0 мл THF, добавляли при к.т. хлорид изопропилмагния (64,9 мг, 0,447 ммоль, 0,344 мл, 1,3 М), перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили H₂O, добавляли насыщ. NH₄Cl и EtOAc, экстрагировали EtOAc 3 раза, органические слои объединяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали.

Раствор вышеописанного неочищенного материала в 1 мл DCM и 1 мл трифторуксусной кислоты перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, добавляли EtOAc, промывали водой, органические слои объединяли и концентрировали, очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 44 мг (48% за две стадии) NNN-5 в виде желтого масла. ЖХ-МС [M+1] 513,0.

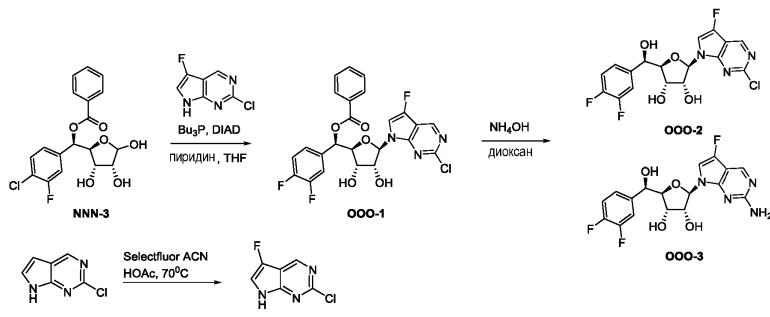
Стадия 6: Синтез (2R,3R,4S,5R)-2-(2-амино-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)-5-(R)-(4-хлор-3-фторфенил)(гидрокси)метил-тетрагидрофуран-3,4-диола (NNN-6)

Следовали методикам, аналогичным стадии 5 примера 119. ЖХ-МС [M+1] 408,9; ¹Н ЯМР (700 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2.42 (s, 3H) 3.92 (d, J=4,84 Гц, 1H) 4.07 (br. s., щ) 4.43-4.52 (m, 1H) 4.77 (br. s., 1H) 5.00 (d, J=3,74 Гц, 1H) 5.17 (d, J=6,82 Гц, 1H) 5.97 (d, J=7,48 Гц, 1H) 6.09 (br. s., 2H) 6.12 (d, J=4,40 Гц, 1H) 6.44 (br. s., 1H) 7.20-7.29 (m, 1H) 7.38 (d, J=10,34 Гц, 1H) 7.50 (t, J=7,81 Гц, 1H).

Пример 121: (2R,3R,4S,5R)-2-(2-хлор-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)-5-(R)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил-тетрагидрофуран-3,4-диол (ООО-2)

Пример 122: (2R,3R,4S,5R)-2-(2-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)-5-(R)-(3,4-дифторфенил)(гидрокси)метил-тетрагидрофуран-3,4-диол (ООО-3)

Схема ООО



Стадия 1: Синтез 2-хлор-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиридинина (ООО-4)

К суспензии 2-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиридинина (2,4 г, 15,63 ммоль) в MeCN (80 мл) добавляли selectfluor (8,3 г, 23,4 ммоль). Добавляли уксусную кислоту (8 мл) и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 17 ч. Летучие вещества удаляли и остаток растворяли в воде, нейтрализовали NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc 3 раза. Органические фазы объединяли, концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией с использованием смеси 40% EtOAc/гептан с получением 460 мг (выход 17%) ООО-4 в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1] 172,0; ¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 7.30 (d, J=2,57 Гц, 1H) 8.89 (s, 1H).

Стадия 2: Синтез (R)-(4-хлор-3-фторфенил)((2S,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)-метилбензоата (ООО-1)

Следовали методикам, аналогичным стадии 4 примера 119. ЖХ-МС [M+1] 536,0;

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 4.25-4.34 (m, 1H) 4.37 (dd, J=6,24, 3,55 Гц, 1H) 4.52 (q, J=6,15 Гц, 1H) 5.53 (d, J=5,50 Гц, 1H) 5.58 (d, J=6,24 Гц, 1H) 6.13 (d, J=6,11 Гц, 1H) 6.19 (d, J=6,36 Гц, 1H) 7.36 (d, J=8,56 Гц, 1H) 7.49-7.56 (m, 2H) 7.59 (t, J=7,70 Гц, 2H) 7.67 (d, J=1,71 Гц, 1H) 7.70-7.76 (m, 1H) 8.07 (s, 1H) 8.09 (s, 1H) 9.06 (s, 1H).

Стадия 3: Синтез (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-хлор-3-фторфенил)(гидрокси)метил)-5-(2-хлор-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола (ООО-2) и (2R,3R,4S,5R)-2-(2-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ил)-5-((R)-(4-хлор-3-фторфенил)(гидрокси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диола (ООО-3)

Следовали методикам, аналогичным стадии 5 примера 119.

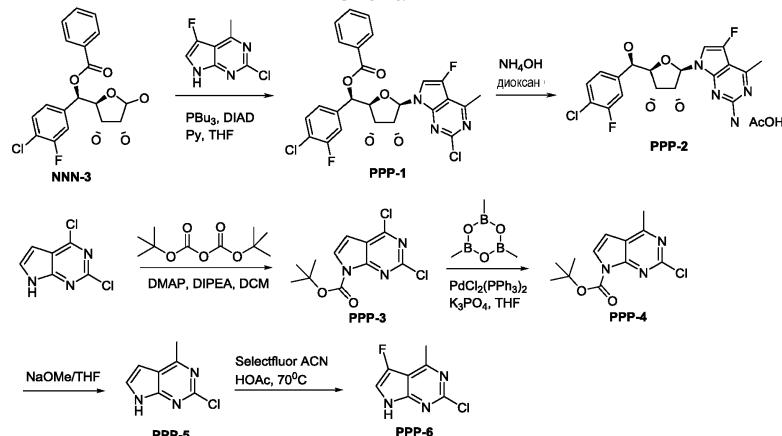
ООО-2 ЖХ-МС [M+1] 432,0. ¹Н ЯМР (700 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 3.93 (br. s., 1H) 4.05 (br. s., 1H) 4.39 (br. s., 1H) 4.72 (br. s., 1H) 5.10-5.20 (m, 1H) 5.33 (d, J=6,38 Гц, 1H) 5.94-6.03 (m, 1H) 6.04-6.13 (m, 1H) 7.19 (d, J=7,70 Гц, 1H) 7.32 (d, J=10,12 Гц, 1H) 7.44 (t, J=7,15 Гц, 1H) 7.87 (br. s., 1H) 9.02 (br. s., 1H).

ООО-3 ЖХ-МС [M+1] 413,0; ¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 4.14-4.23 (m, 2H) 4.60 (dd, J=6,97, 5,26 Гц, 1H) 4.93 (d, J=3,42 Гц, 1H) 5.96-6.03 (m, 1H) 7.02 (d, J=2,08 Гц, 1H) 7.24 (dd, J=8,19, 1,83 Гц, 1H)

7.35 (dd, J=10,51, 1,59 Гц, 1H) 7.43 (t, J=7,89 Гц, 1H) 8.51 (br. s., 1H).

Пример 123. (2R,3R,4S,5R)-2-(2-Амино-5-фтор-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-5-((R)-(4-хлор-3-фторфенил)(гидрокси)метил)тетрагидрофуран-3,4-диолацетат (PPP-2)

Схема PPP



Стадия 1: Синтез трет-бутил-2,4-дихлор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-карбоксилата (PPP-3)

4-Диметиламинопиридин (650 мг, 5,32 ммоль), Вос-ангидрид (8710 мг, 39,9 ммоль) и дизопропиэтиламин (4120 мг, 31,9 ммоль) последовательно добавляли к перемешиваемой суспензии 2,4-дихлор-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидина (5000 мг, 26,59 ммоль) в дихлорметане (50 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч при к.т. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией с дихлорметаном с получением 5,4 г (выход 70,5%) PPP-3 в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС

[M+1-2Cl-Boc] 120,1; ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1.70 (s, 9H) 6.66 (d, J=4,03 Гц, 1H) 7.71(d, J=4,16 Гц, 1H).

Стадия 2: Синтез трет-бутил-2-хлор-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-карбоксилата (PPP-4)

PPP-3 (4600 мг, 15,96 ммоль), триметилбороксин (5010 мг, 39,9 ммоль), трехосновный фосфат калия (6780 мг, 31,9 ммоль) и PdCl₂(PPh₃)₂ (1120 мг, 1,60 ммоль) добавляли в тетрагидрофуран (50 мл), смесь дегазировали, герметично закрывали и нагревали при 100°C до флегмообразования в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., растворитель выпаривали, остаток добавляли в дихлорметан и H₂O, слои разделяли, водный слой экстрагировали дихлорметаном 3 раза, органические слои объединяли и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией с использованием смеси 10% EtOAc/DCM с получением 2,5 г (выход 58,5%) PPP-4 в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1-Cl-Boc] 134,1;

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1.69 (s, 9H) 2.72 (s, 3H) 6.58 (d, J=4,03 Гц, 1H) 7.62 (d, J=4,03 Гц, 1H).

Стадия 3: Синтез 2-хлор-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидина (PPP-5)

К охлажденному (ледяная баня) раствору PPP-4 (1940 мг, 7,246 ммоль) в тетрагидрофурane (60 мл, c=0,12 M) добавляли по каплям метоксид натрия 25 мас.% в метаноле (2350 мг, 10,9 ммоль, 2,49 мл). Реакционную смесь перемешивали в ледяной бане в течение 10 мин, затем добавляли воду. Смесь экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом, затем сушили над MgSCM, фильтровали и концентрировали. Твердое вещество растирали с DCM, фильтровали и промывали DCM с получением 1,13 г (выход 93%) PPP-5 в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+1-C1] 134,1;

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 2.77 (s, 3H) 6.61 (dd, J=3,67, 1,96 Гц, 1H) 7.32 (dd, J=3,55, 2,32 Гц, 1H) 10.36 (br. s., 1H).

Стадия 4: Синтез 2-хлор-5-фтор-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидина (PPP-6)

Следовали методикам, аналогичным стадии 1 примера 121 и примера 122. ЖХ-МС [M+1] 186,0; ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2.70 (s, 3H) 7.53 (t, J=2,32 Гц, 1H) 12.14 (br. s., 1H).

Стадия 5: Синтез (R)-(4-хлор-3-фторфенил)((2S,3S,4R,5R)-5-(2-хлор-5-фтор-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилбензоата (PPP-1)

Следовали методикам, аналогичным стадии 4 примера 119. ЖХ-МС [M+1] 550,0; ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2.68 (s, 3H) 4.23-4.31 (m, 1H) 4.35 (dd, J=6,17, 3,48 Гц, 1H) 4.50 (q, J=5,79 Гц, 1H) 5.51 (d, J=5,38 Гц, 1H) 5.56 (d, J=6,11 Гц, 1H) 6.09 (d, J=6,11 Гц, 1H) 6.17 (d, J=6,11 Гц, 1H) 7.34 (dd, J=8,25, 1,65 Гц, 1H) 7.47-7.54 (m, 2H) 7.54-7.61 (m, 3H) 7.68-7.76 (m, 1H) 8.03-8.10 (m, 2H).

Стадия 6: Синтез (2R,3R,4S,5R)-2-(2-амино-5-фтор-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пирамидин-7-ил)-5-((R)-(4-хлор-3-фторфенил)(гидрокси)метил)-тетрагидрофуран-3,4-диолацетата (PPP-2)

Следовали методикам, аналогичным стадии 5 примера 119. ЖХ-МС [M+1] 427,0;

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 1.99 (s, 3H) 2.56 (s, 3H) 4.15-4.21 (m, 2H) 4.62 (dd, J=6,97, 5,01 Гц,

1H) 4.93 (d, J=3,18 Гц, 1H) 5.94 (d, J=6,97 Гц, 1H) 6.94 (d, J=2,08 Гц, 1H) 7.23 (dd, J=8,25, 1,77 Гц, 1H) 7.34 (dd, J=10,51, 1,59 Гц, 1H) 7.41 (t, J=7,89 Гц, 1H).

Биологические примеры

Методики биохимических анализов

Соединения солюбилизировали в DMSO и подвергали серийному разбавлению, используя 3-кратные разведения, в 100% DMSO при концентрации в 50 раз больше желаемой концентрации анализа. После разведения 1 мкл добавляли в пустой 96-луночный титрационный микропланшет. PRMT5/MEP50 белковый комплекс объединяли с H4(1-21) пептидом (SGRGKGGKGLGKGGAKRHRKV) в PRMT5 аналитическом буфере (50 mM трис с pH 8,5, 50 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 1 mM TCEP) и 44 мкл добавляли в титрационный микропланшет, содержащий соединение. S-Аденозил-L-метионин (SAM) получали путем объединения ³H меченого SAM с немеченым SAM в PRMT5 аналитическом буфере, так чтобы конечная концентрация SAM составляла 10 мкМ и специфическая активность составляла 0,2 мКю/мкл. Реакцию инициировали добавлением 5 мкл исходного раствора SAM в титрационный микропланшет. Конечные реакционные условия были следующими: 10 нМ PRMT5/MEP50 комплекса, 200 нМ пептида и 1 мкМ SAM. Через 25 мин инкубации при комнатной температуре реакцию останавливали добавлением 100 мкл 20% ТСА. 3Н-Пептидный продукт иммуобилизовали с использованием 96-луночного фильтрационного планшета (MSIPN4B, Millipore) и промывали 5 раз PBS буфером. Сцинтиляционную жидкость (100 мкл) добавляли к высушенному фильтрационному планшету и считывали в жидкостном сцинтиляционном счетчике. Значения IC₅₀ определяли путем подгонки данных к уравнению стандартной 4-параметрической кривой доза-ответ с использованием собственного программного обеспечения Pfizer.

Результаты данного биохимического анализа соединений примеров, приведенные в табл. 1, показаны в виде значений IC₅₀ в мкМ.

Таблица 1. Ингибиование фермента PRMT5

Пример	PRMT5 (мкМ)	Пример	PRMT5 (мкМ)	Пример	PRMT5 (мкМ)	Пример	PRMT5 (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
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		

Анализ пролиферации A549

Клетки аденокарциномы легких A549 (Американская коллекция типовых культур) поддерживали в ростовой среде DMEM (Life Technologies), дополненной 10% об./об. горячей инактивированной фетальной телячьей сыворотки (Sigma) и культивировали при 37°C и 5% CO₂. Экспоненциально растущие клетки A549 помещали в 96-луночные черные планшеты, обработанные культурой ткани (Corning), при плотности 2500 клеток/мл в объеме 100 мкл культуральной среды и оставляли для адгезии в течение ночи при 37°C и 5% CO₂. На следующие сутки готовили соединения для планшетов путем девятиточечных 3,3-кратных разведений в DMSO с верхней концентрацией 10 мМ. Соединения затем разбавляли в культуральной среде и к клеткам добавляли 11 мкл (конечная верхняя концентрация для анализа составляла 10 мкМ и DMSO составлял 0,2%). Клетки инкубировали с соединением при 37°C и 5%CO₂ в течение 7 суток с заменой среды и соединения на сутки 4. Жизнеспособность клеток оценивали на сутки 7 путем добавления 100 мкл реагента Cell Titer Glo (Promega) в планшет для измерения количества ATP, присутствующего в клетках. Люминесценцию считывали с использованием Envision 2104 Multilabel Reader (Perkin Elmer). Значение 50%-ной ингибирующей концентрации (IC₅₀) определяли с использованием 4-параметрической модели кривой зависимости доза-ответ, приведенной к DMSO контролю.

Результаты анализа пролиферации A549 для соединений примеров, приведенные в табл. 2, показаны в виде значений IC₅₀ в мкМ.

Таблица 2. IC₅₀ пролиферации клеток A549

Пример	IC ₅₀ клеток A549 (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
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		

Молекулярная биология

Открытую рамку считывания (ORF) гена, кодирующего полноразмерный PRMT5, подвергали прямому слиянию по Ala2 с последовательностью MDYKDDDKGRAT, кодирующей метку Flag (SEQ ID: 1), и полноразмерный MEP50 без метки (SEQ ID: 2) подвергали оптимизации кодонов для экспрессии в клетках млекопитающего и синтезировали с помощью GenScript, Piscataway, NJ. Синтезированные гены клонировали в векторе экспрессии pFASTBac Dual в клетке насекомого (Life Technologies) с использованием стандартных методик клонирования на основе ферментов рестрикции. В конечной конструкции PRMT5 ORF находилась под контролем промотора polyhedrin (polH), в то время как MEP50 ORF находилась под контролем промотора p10. Дополнительно, MEP50 (SEQ ID: 2) субклонировали в вектор pFASTBac1 с использованием стандартных методик клонирования на основе ферментов рестрикции.

Экспрессия белка

Вирусы создавали с использованием стандартных протоколов создания вирусов Bac-to-Bac (Life Technologies) и амплифицировали до высокотитрационных пассажей двух (P2) стоков. Сверхэкспрессию белка осуществляли в экспоненциально растущих клетках Sf21, инфицированных при 2×106 P2 вирусным стоком при MOI=1 вируса с двойной конструкцией PRMT5-Mep50 и вируса с конструкцией Mep50 в

соотношении 1:1. Протокол коэкспрессии использовали для добавления дополнительного Мер50 для образования гетеродимера FlagPRMT5-Мер50. Клетки собирали в момент времени 72 ч после инфицирования путем центрифугирования и замороженный осадок хранили при -80°C.

Очистка белка

Комплекс FlagPRMT5-Мер50 очищали из клеточного лизата с использованием хроматографии с Flag-аффинностью. Клетки лизировали в 50 мМ триптическим аминокислотам с pH 7,5, 200 мМ NaCl, 10% глицерина, 0,25 мМ TCEP, дополненного свободным от EDTA коктейлем ингибиторов протеаз (Roche). Добавляли 1,5 мл лизирующего буфера на 1 г замороженного осадка. Осветленный лизат получали центрифугированием клеточного лизата при 10000 об/мин в течение 1 ч при 4°C. К осветленному лизату добавляли 5 мл анти-FLAG M2 агарозы (Sigma) в течение 3 ч для выделения FlagPRMT5-Мер50. После связывания партии в течение 3 ч при 4°C Flag-смолу, связанную с FlagPRMT5-Мер50, промывали 20 объемами колонки (CV) 50 мМ триптическим аминокислотам с pH 7,5, 200 мМ NaCl, 10% глицерина, 0,25 мМ TCEP, с последующим элюированием комплекса FlagPRMT5-Мер50 с использованием 3 CV 50 мМ триптическим аминокислотам с pH 7,5, 200 мМ NaCl, 10% глицерина, 0,25 мМ TCEP, дополненного 200 мкг/мл FLAG пептида (DYKDDDDK). FlagPRMT5-Мер50 дополнительно очищали с использованием колонки S300 26/600 (GE Healthcare), предварительно уравновешенной 2 CV 25 мМ триптическим аминокислотам с pH 7,5, 150 мМ NaCl, 5% глицерина, 0,5 мМ TCEP буфера. Пиковые фракции, содержащие комплекс FlagPRMT5-Мер50, концентрировали до 1,6 мг/мл, быстро замораживали в малых аликвотах с использованием жидкого азота и хранили при -80°C.

Последовательности

SEQ ID NO: 1

```
MDYKDDDKGRATAAMAVGGAGGSRVSSGRDLNCVPEIADTLGAVAKQGFDFLCMPVFHP
RFKREFIQEPAKNRPGPQTSDLLLSGRDWNTLIVGKLSPWIRPSKVEKIRRNSEAAML
QELNFGAYLGLPAFLPLNQEDNTNLARVLTNHIHTGHSSMFWMRVPVAPEDLRDDII
ENAPTTTTEEYSGEEKTWMWWHNFRTLCDYSKRIAVALIGADLPSNHVIDRWLGEPIKA
AILPTSIFLTNKKGFPVLSKMHQRLLFRLKLEVQFIITGTNNHSEKEFCSYLQYLEYLS
QNRRPPNAYELFAKYEDYLQSQLQPLMDNLESQTYEVFEKDPIKYSQQAIYKCLLDR
VPEEKDTNVQVLMLGAGRGPVLNASRAAKQADRRRIKLYAVEKNPNAVVTLENWQFEE
WGSQVTVVSSDMREWVAPEKADIIVSELLGSFADNELSPECLEDAQHFLKDDGVIPGEY
TSFLAPISSSKLYNEVRACREKDRDPEAQFEMPVVRLHNHFQLSAPQPCFTFSHPNRDP
MIDNNRYCTLEFPVEVNTVLHGFGAGYFETVLYQDITLSIRPETHSPGMFSWFPLFPIKQ
PITVREGQTICVRFWRCNSKKVWYEWAUTAPVCSAIHNPTGRSYTIGL*
```

SEQ ID NO: 2

```
MRKETPPPLVPPAAREWNLPPNAPACMERQLEARYRSDGALLGASSLSGRCWAGSLWL
FKDPCAAPNEGFCASAGVQTEAGVADLTWVGERGILVASDGAVELWEDELNETLIVSKFC
KYEHDDIVSTSVLSSGTQAVSGSKDICIKVWDLAQQVVLSSYRAHAAQVTCVAASPHKD
SVFLSCSEDNRILLWDTRCPKPASQIGCSAPGYLPTSLAWHPQQSEVFVFGDENGTVSLV
DTKSTCVLSSAVHSQCVTGLVFSPHSVPFLASLSEDCSLAVLDSSLSEFRSQAHRDFV
RDATWSPLNHSSLTTVGWDHQVHHVVPTEPLPAPGPASVTE*
```

SEQUENCE LISTING

<110> Tatlock, John
 Tran-Dube, Michelle Bich
 Rui, Eugene Yuanjin
 Wythes, Martin James
 Kumpf, Robert Arnold
 McTigue, Michele Ann
 McAlpine, Indrawan James

<120> Substituted Nucleoside Derivatives Useful as Anticancer Agents

<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 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
 225 230 240

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
 305 310 320

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 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
 385 390 400

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 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
 645

<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

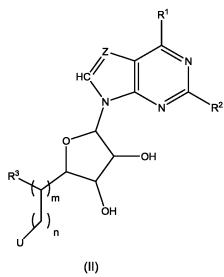
Asp Thr Lys Ser Thr Ser Cys Val Leu Ser Ser Ala Val His Ser Gln
 245 250 255

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
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 ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (II)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R¹ выбран из группы, состоящей из (C₁-C₈)алкила, N(R⁴)₂ или (C₃-C₁₀)циклоалкила, где каждый R⁴ независимо представляет собой водород, (C₁-C₈)алкил;

R² представляет собой водород, метил или NH₂;

R³ представляет собой гидрокси или NH₂;

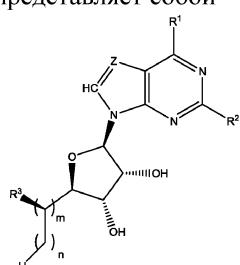
U представляет собой (C₅-C₁₂)арил или 5-12-членный гетероарил, содержащий один, два, три или четыре гетероатома, выбранных из N, O и S, где U возможно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₈)алкила, (C₁-C₈)галогеналкила, гидрокси, (C₁-C₈)алкокси, галогена, (C₅-C₁₂)арила, (C₃-C₁₀)циклоалкила, OR⁶, N(R⁶)₂ и SO₂R⁶, где каждый R⁶ независимо представляет собой водород, (C₁-C₈)алкил, (C₅-C₁₂)арил, (C₃-C₁₀)циклоалкил или два R⁶ соединены с образованием 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего один гетероатом N;

Z представляет собой CR¹², где каждый R¹² представляет собой водород или галоген;

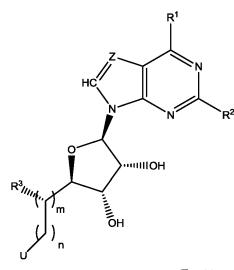
m равно 0-1 и

n равно 0-1.

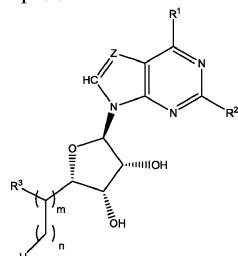
2. Соединение по п.1, где формула (II) представляет собой



3. Соединение по п.1, где формула (II) представляет собой



4. Соединение по п.1, где формула (II) представляет собой



5. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.1, где R^1 представляет собой NH_2 , Z представляет собой CF , R^2 представляет собой водород, R^3 представляет собой гидрокси, m равно 1 и n равно 0.

6. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.1, где R^1 представляет собой NH_2 , Z представляет собой CH , R^2 представляет собой водород, R^3 представляет собой гидрокси, m равно 1 и n равно 0.

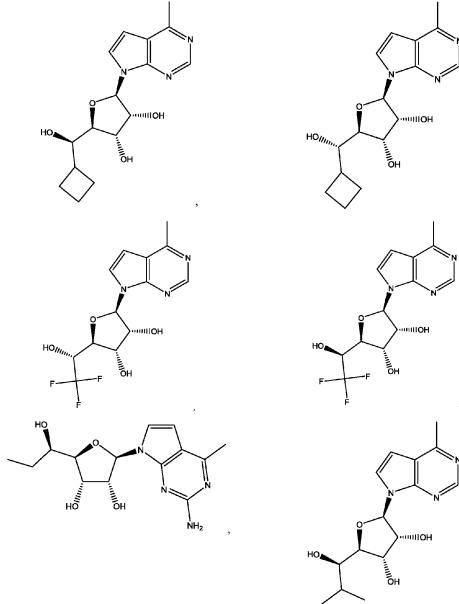
7. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.1, где R^1 представляет собой CH_3 , Z представляет собой CH , R^2 представляет собой водород, R^3 представляет собой гидрокси, m равно 1 и n равно 0.

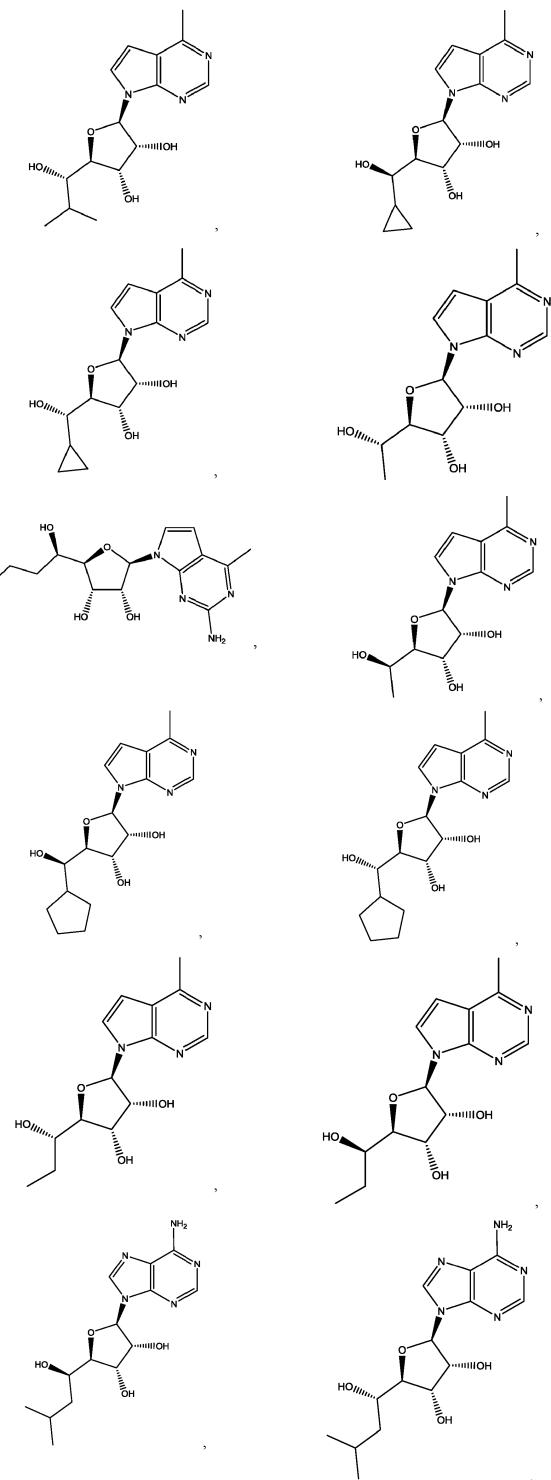
8. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.1, где R^1 представляет собой CH_3 , Z представляет собой CF , R^2 представляет собой водород, R^3 представляет собой гидрокси, m равно 1 и n равно 0.

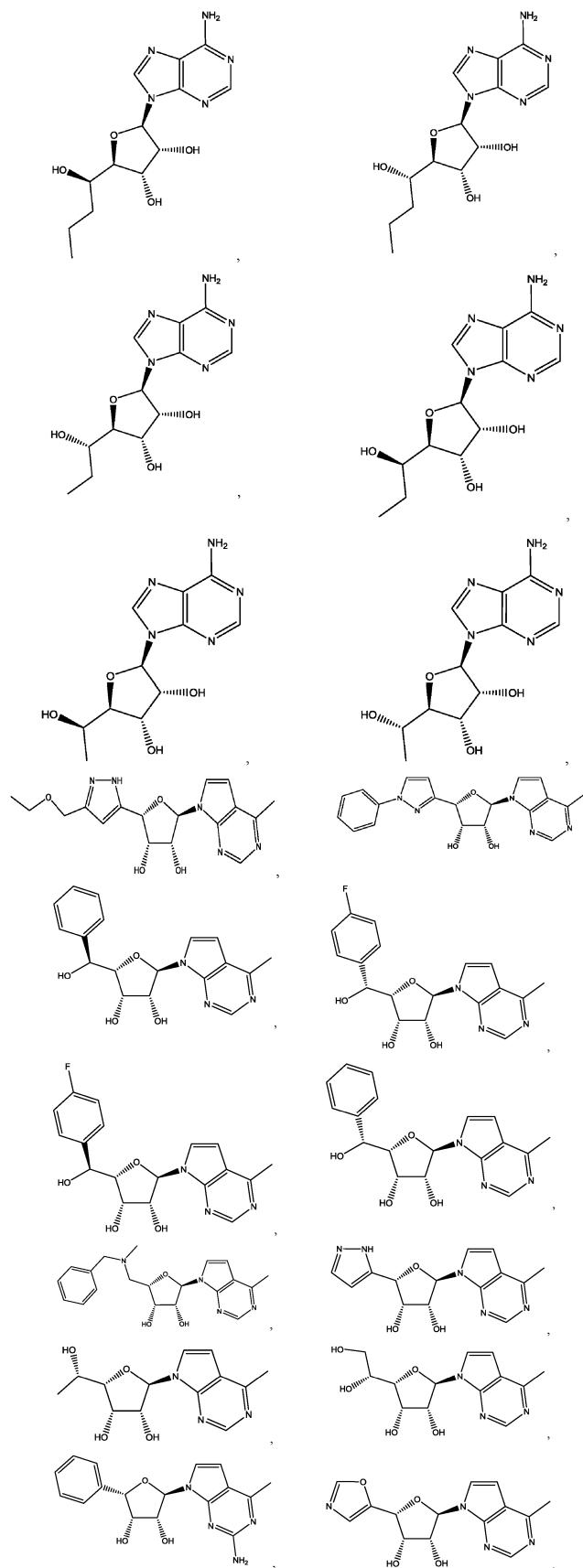
9. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.1, где R^1 представляет собой CH_3 , Z представляет собой CH , R^2 представляет собой NH_2 , R^3 представляет собой гидрокси, m равно 1 и n равно 0.

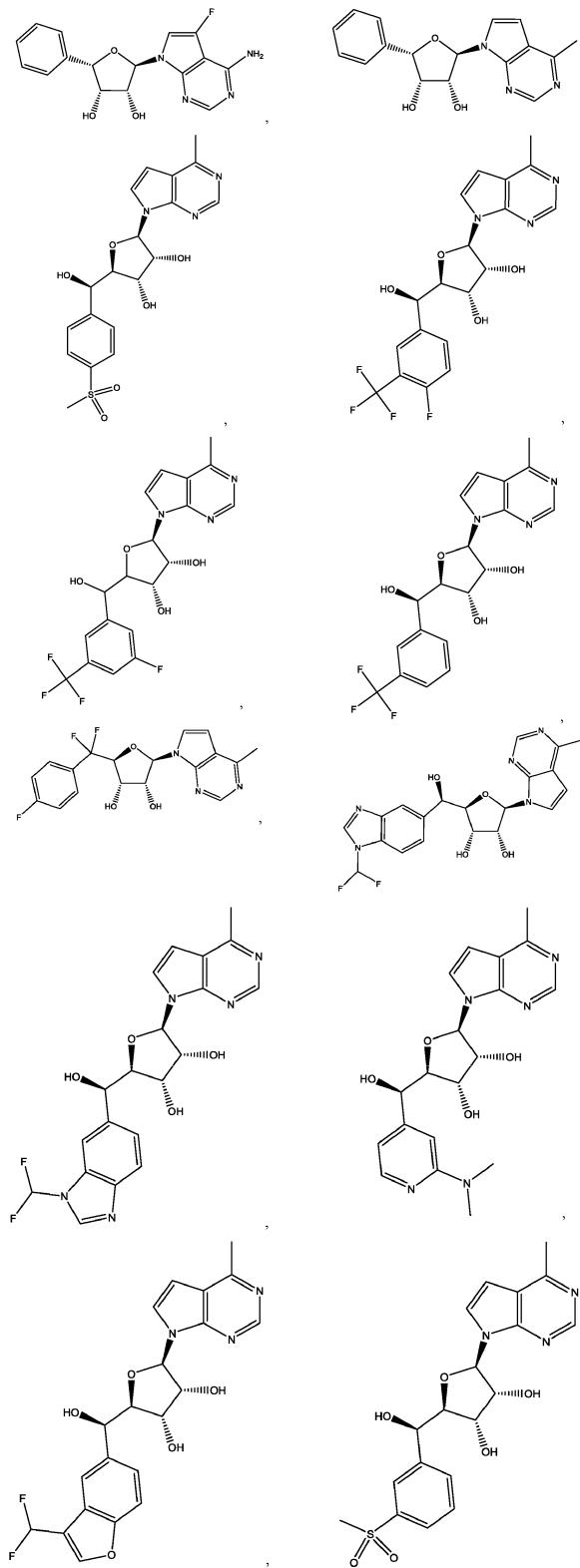
10. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.1, где R^1 представляет собой CH_3 , Z представляет собой CH , R^2 представляет собой CH_3 , R^3 представляет собой гидрокси, m равно 1 и n равно 0.

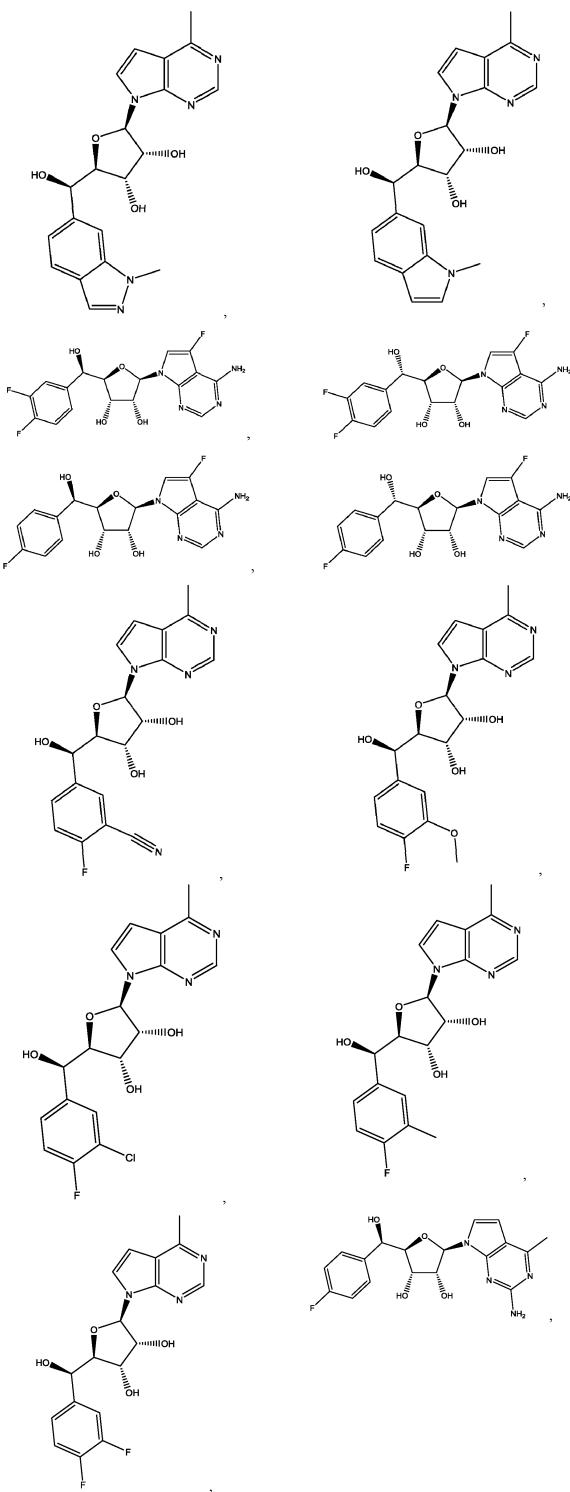
11. Соединение, выбранное из

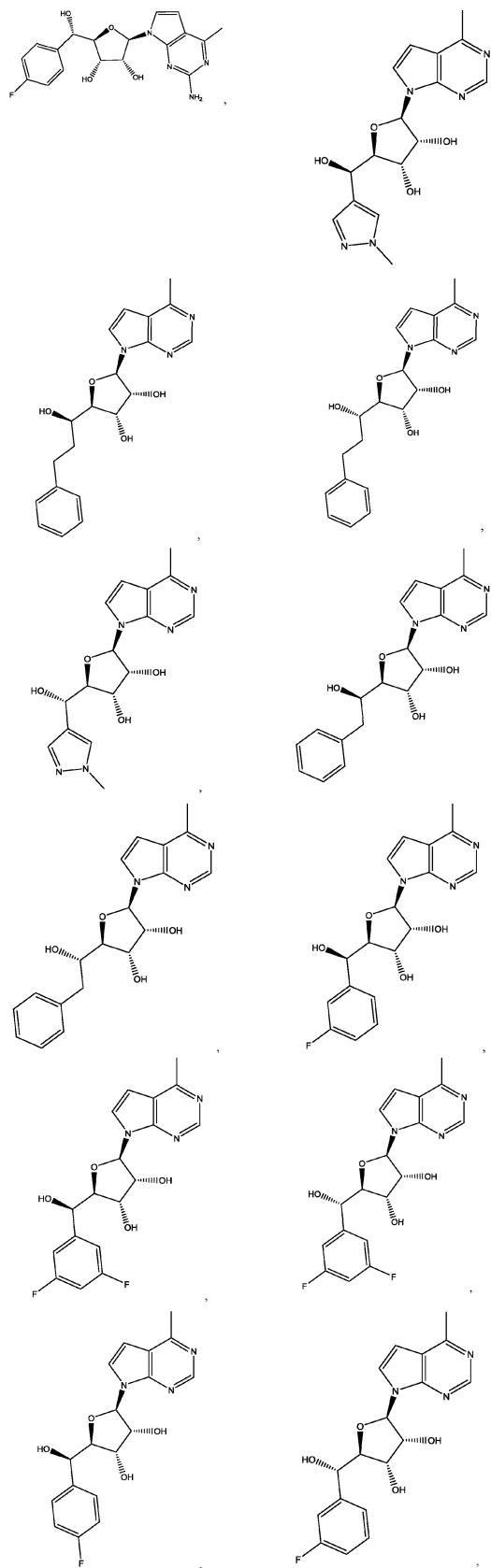


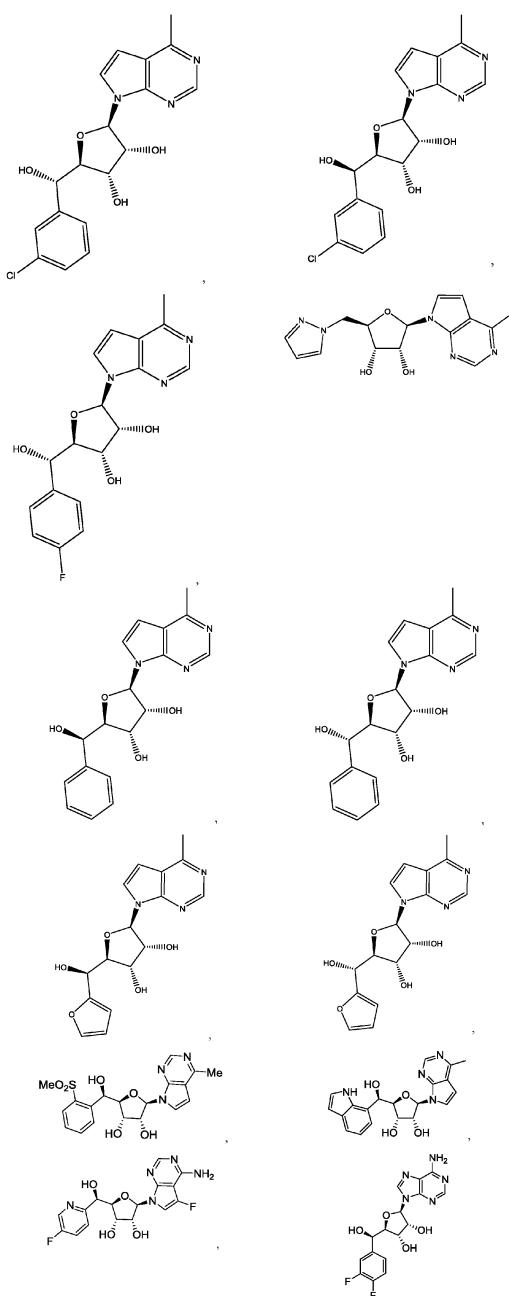


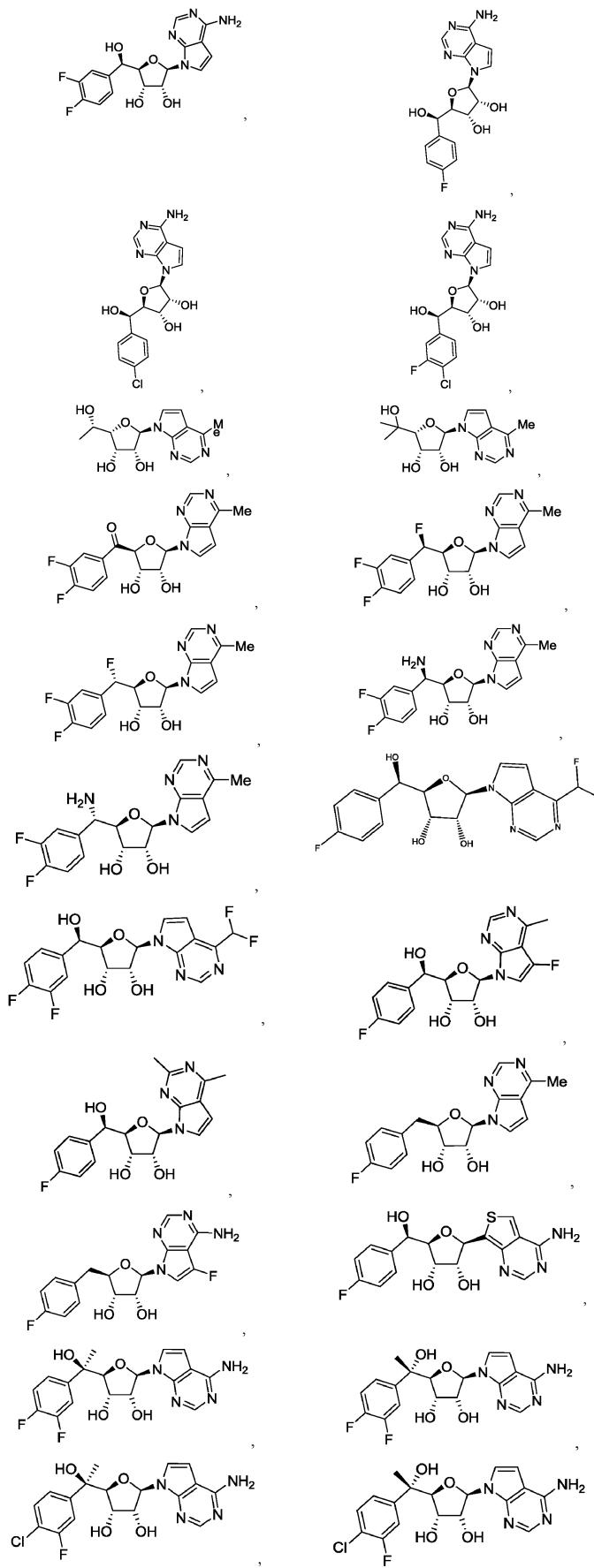


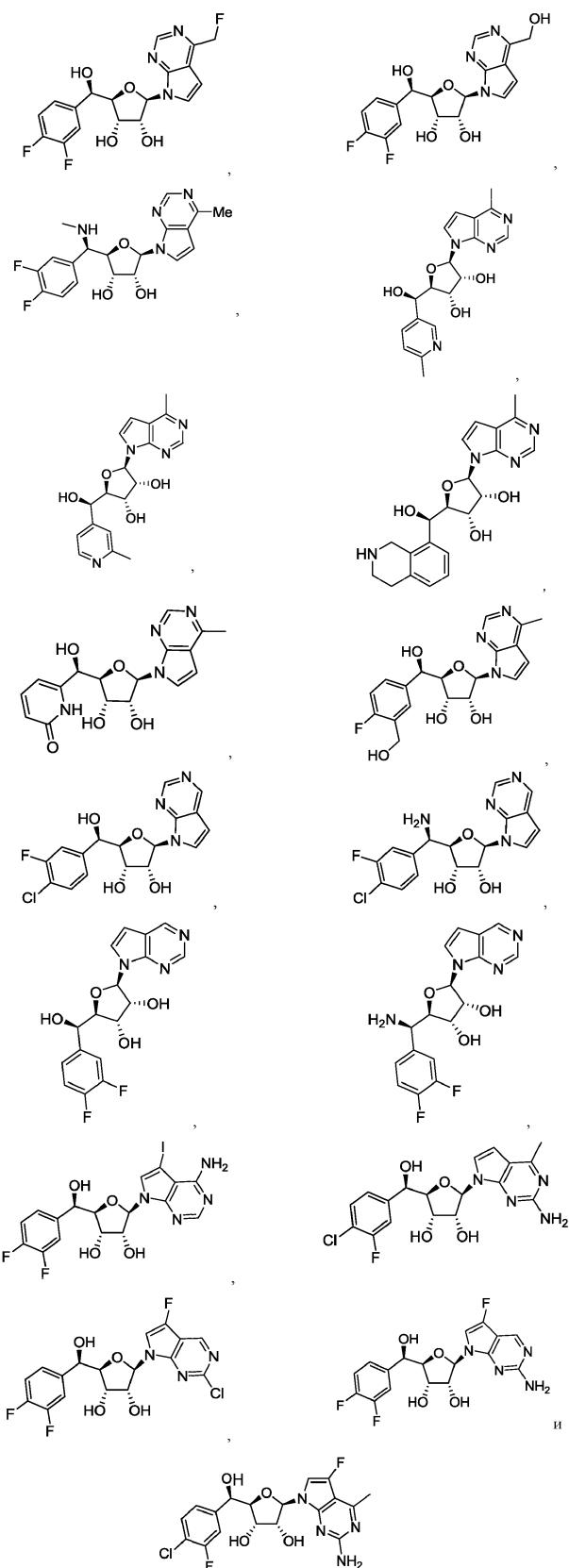






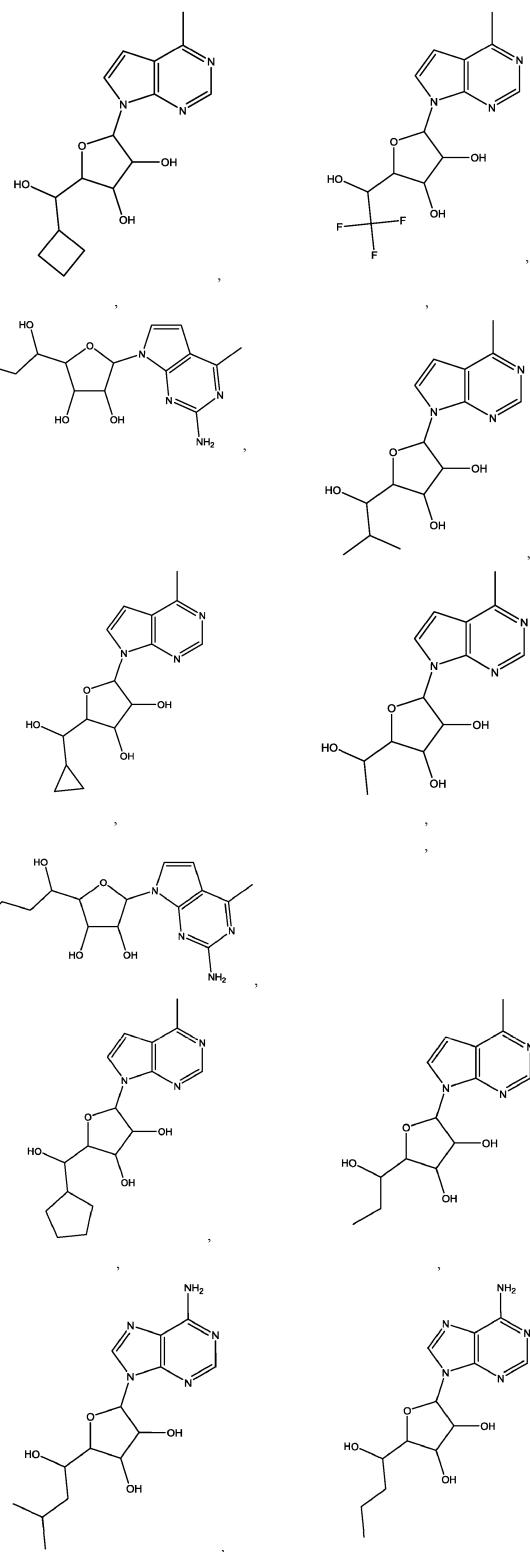


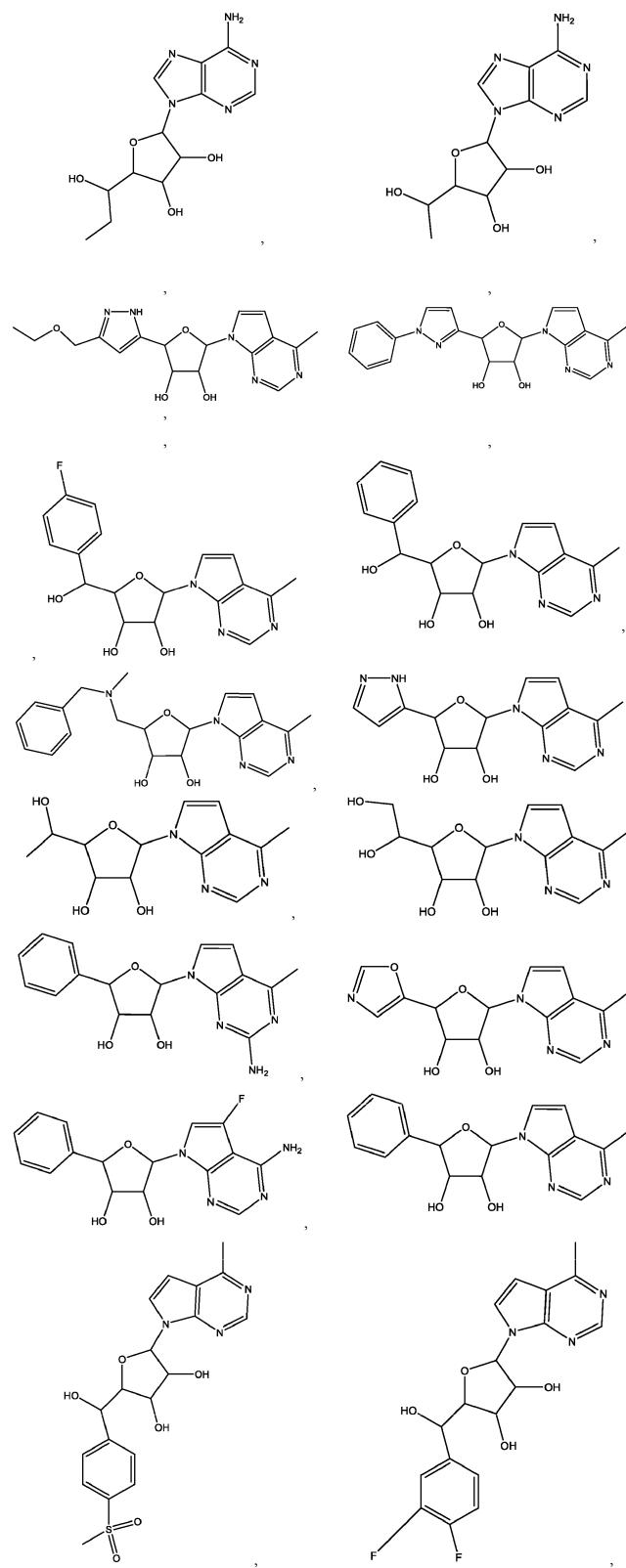


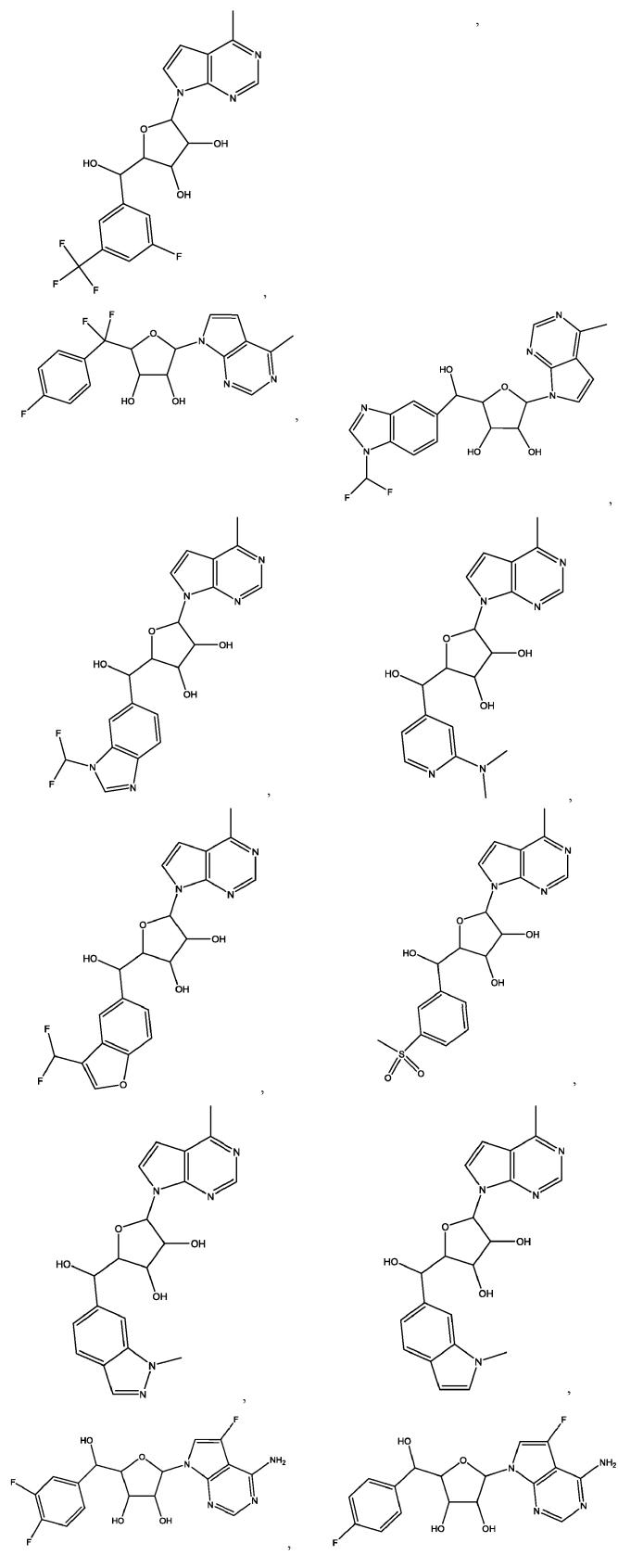


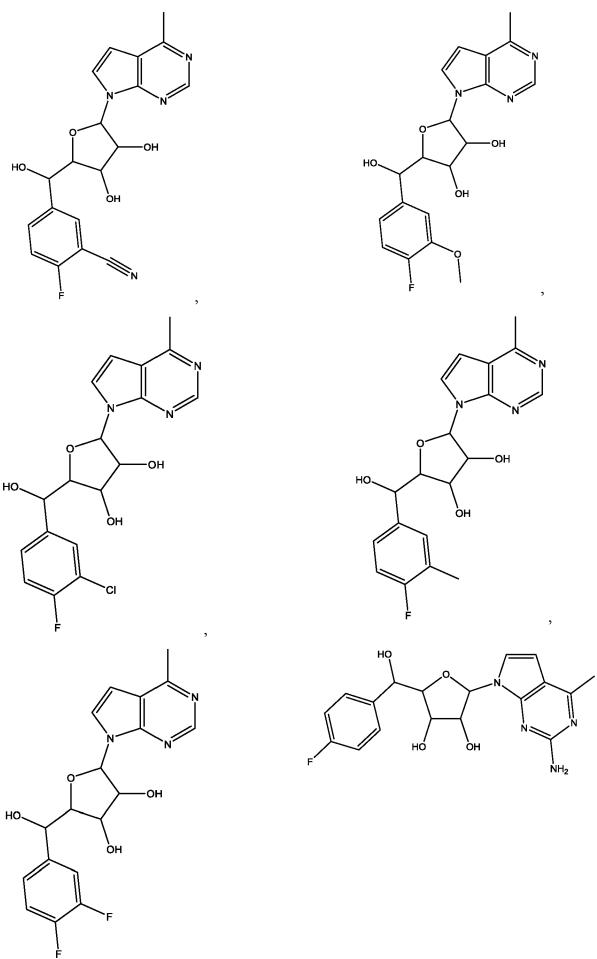
или его фармацевтически приемлемая соль.

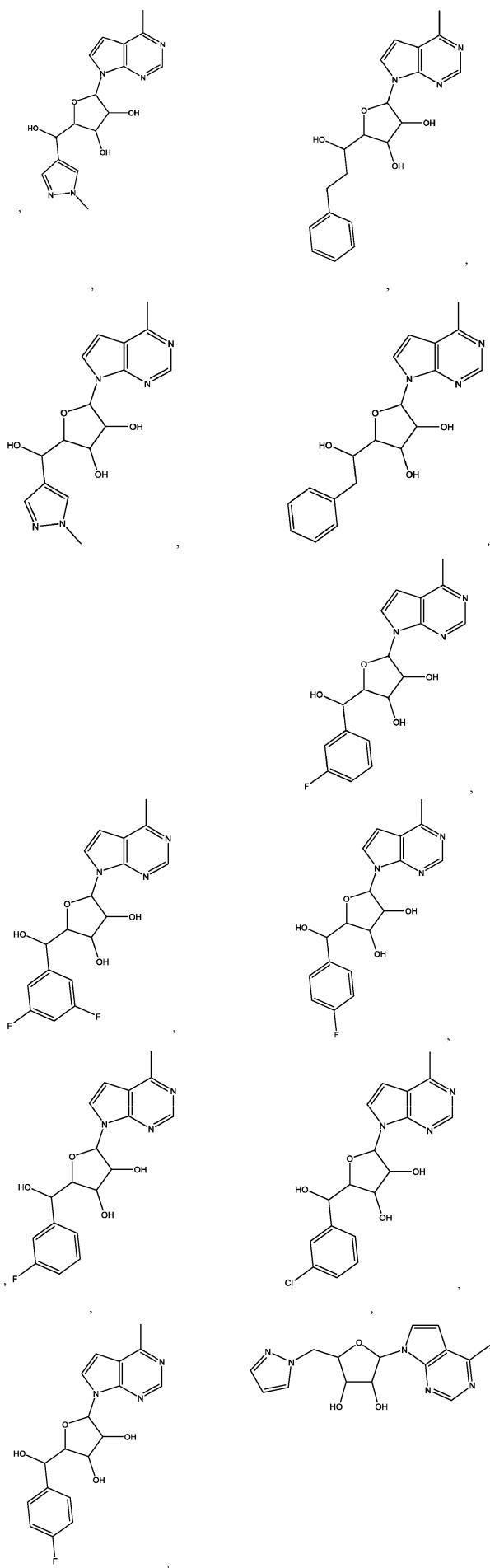
12. Соединение, выбранное из

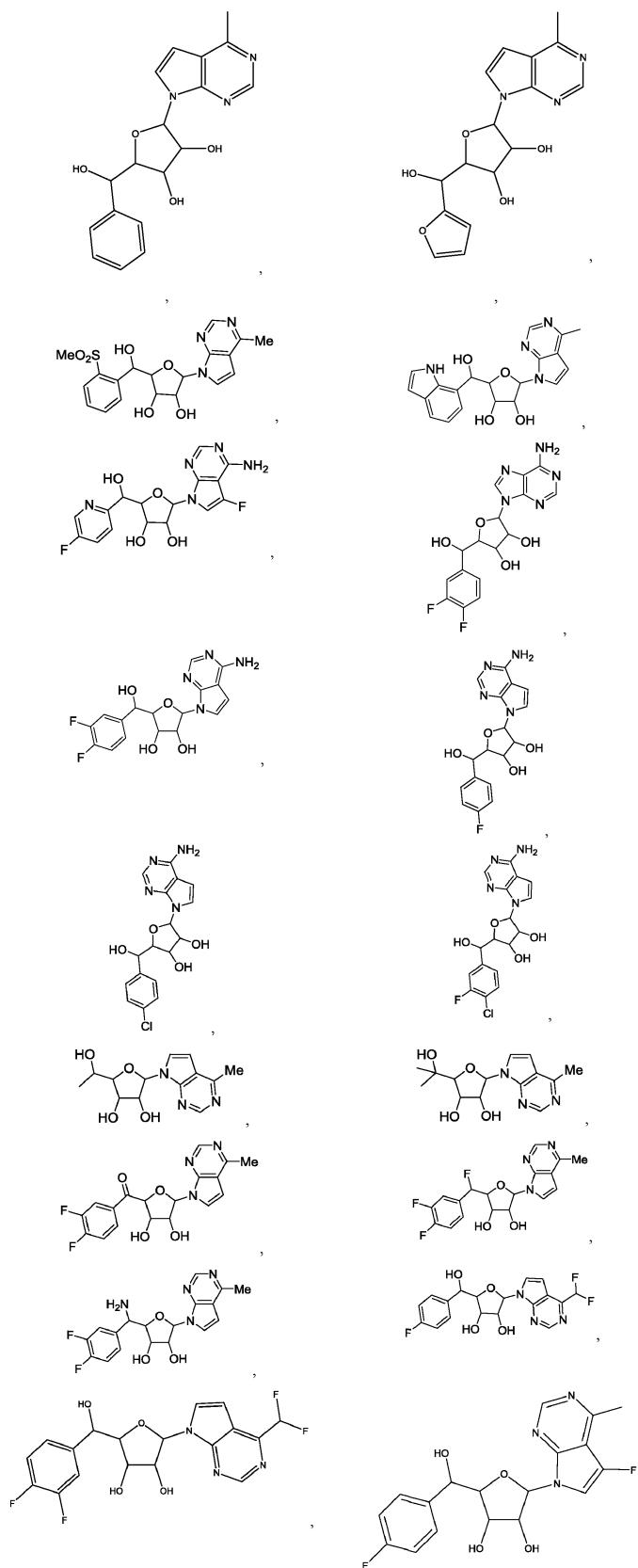


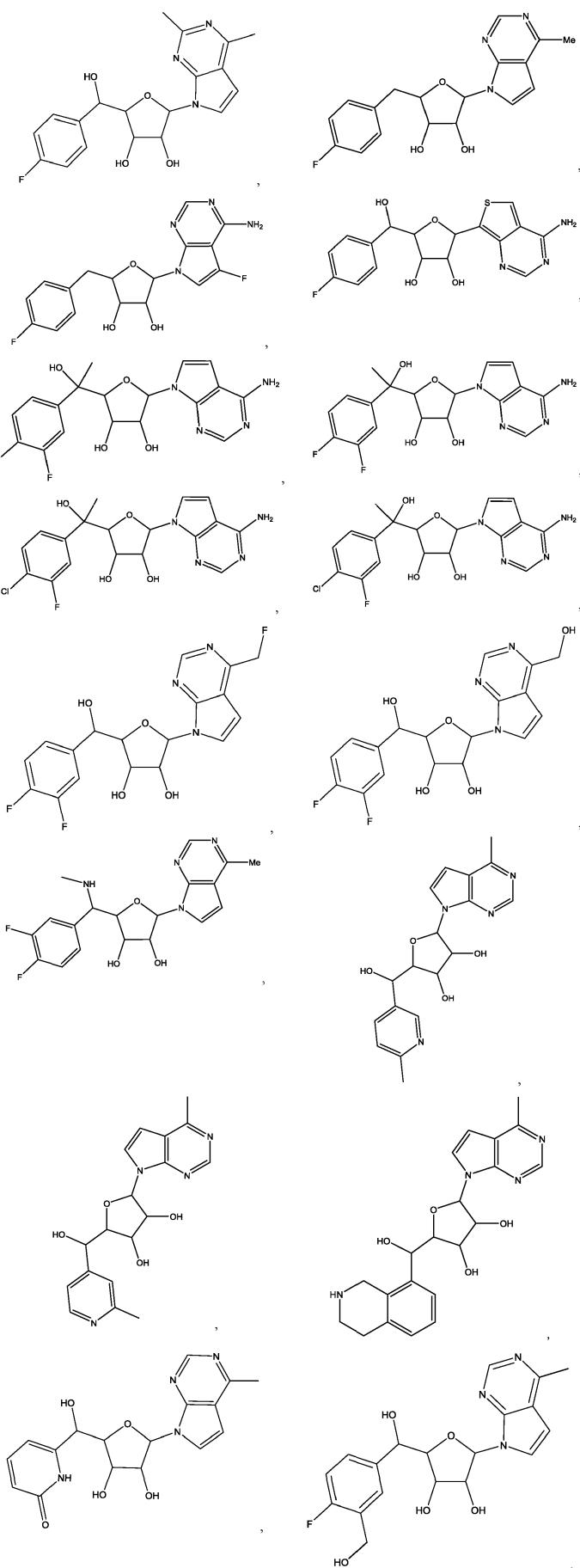


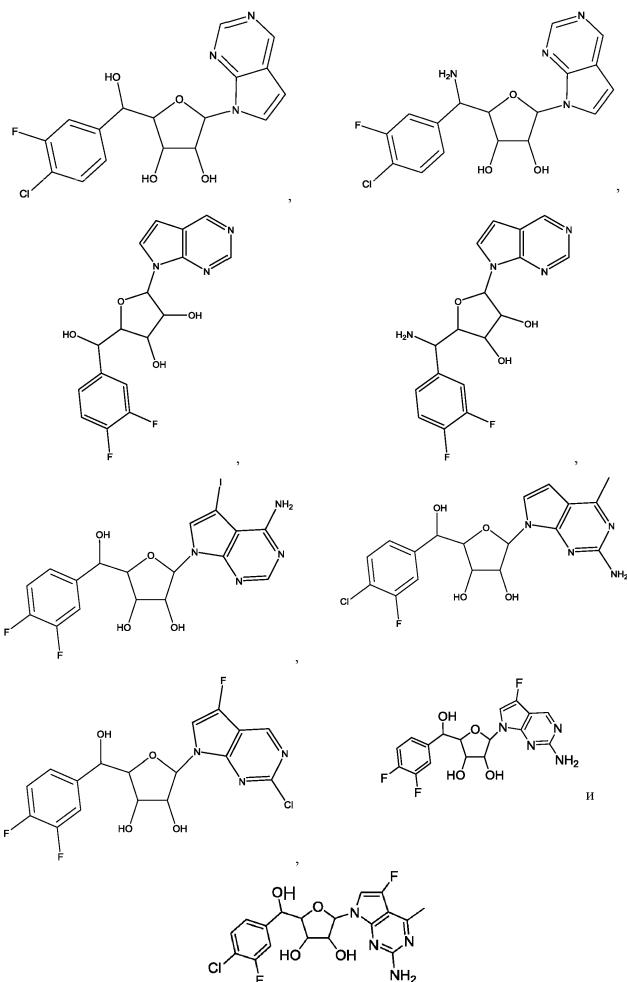






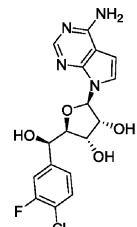






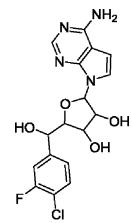
или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение формулы



или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение формулы



или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Фармацевтическая композиция для лечения рака, содержащая соединение по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

16. Способ лечения аномального клеточного роста у млекопитающего, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемой соли.

17. Способ по п.16, где аномальный клеточный рост представляет собой рак.

18. Способ по п.17, где рак представляет собой рак легких, рак кости, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или внутриглазную меланому, рак матки, рак яичников, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак толстой кишки, рак груди, рак матки, карциному фалlopиевых труб, карциному эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному

вульвы, болезнь Ходжкина, рак пищевода, рак тонкой кишки, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак парашитовидной железы, рак надпочечника, саркому мягких тканей, рак уретры, рак пениса, рак простаты, хронический или острый лейкоз, лимфоцитарные лимфомы, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеточника, почечно-клеточную карциному, карциному почечной лоханки, неоплазмы центральной нервной системы (CNS), первичную лимфому CNS, опухоли спинного мозга, глиому спинного мозга или аденому гипофиза.

19. Применение соединения по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства, полезного в лечении аномального клеточного роста у млекопитающего.

20. Применение по п.19, где аномальный клеточный рост представляет собой рак.

21. Применение по п.20, где рак представляет собой рак легких, рак кости, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или внутрглазную меланому, рак матки, рак яичников, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак толстой кишки, рак груди, рак матки, карциному фалlopиевых труб, карциному эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному вульвы, болезнь Ходжкина, рак пищевода, рак тонкой кишки, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак парашитовидной железы, рак надпочечника, саркому мягких тканей, рак уретры, рак пениса, рак простаты, хронический или острый лейкоз, лимфоцитарные лимфомы, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеточника, почечно-клеточную карциному, карциному почечной лоханки, неоплазмы центральной нервной системы (CNS), первичную лимфому CNS, опухоли спинного мозга, глиому спинного мозга или аденому гипофиза.

