

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **043669**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.06.09**

(21) Номер заявки  
**202190006**

(22) Дата подачи заявки  
**2019.06.14**

(51) Int. Cl. **C07D 473/32** (2006.01)  
**A61K 31/522** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

(54) **ПУРИНОНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА**(31) **62/685,325**(32) **2018.06.15**(33) **US**(43) **2021.03.29**(86) **PCT/EP2019/065686**(87) **WO 2019/238929 2019.12.19**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**АстраЗенека АБ (SE); КЭНСЕР  
РИСЕРЧ ТЕКНОЛОДЖИ ЛИМИТЕД  
(GB)**

(72) Изобретатель:

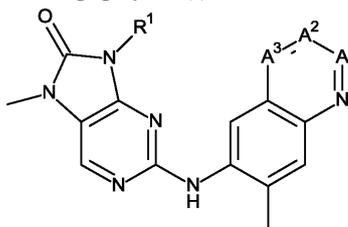
**Финлей Морис Реймонд Верскойл,  
Голдберг Фредерик Вулф, Говард  
Мартин Ричард, Тинг Аттила Куан  
Тсуэй (GB)**

(74) Представитель:

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

(56) **WO-A1-2018114999  
WO-A1-2009024824**

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I)



(I),

и их фармацевтически приемлемым солям, где  $R^1$ ,  $A^1$ ,  $A^2$  и  $A^3$  имеют любое из значений, определенных в данном документе. Изобретение также относится к применению таких соединений и их солей для лечения или предупреждения заболевания, опосредованного DNA-ПК, в том числе рака. Изобретение дополнительно относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения и соли; наборам, содержащим такие соединения и соли; способам изготовления таких соединений и солей; промежуточным соединениям, применимым в изготовлении таких соединений и солей; а также способам лечения заболевания, опосредованного DNA-ПК, в том числе рака, с применением таких соединений и солей.

**B1****043669****043669****B1**

### Область техники

Настоящее описание в целом относится к замещенным пуриновым соединениям и их фармацевтически приемлемым солям. Данные соединения и их фармацевтически приемлемые соли селективно модулируют ДНК-зависимую протеинкиназу ("DNA-PK"), и, следовательно, настоящее описание также относится к применению таких соединений и их солей для лечения или предупреждения заболевания, опосредованного DNA-PK, в том числе рака. Настоящее описание дополнительно относится к кристаллическим формам пуриновых соединений и их фармацевтически приемлемых солей; фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения и соли; наборам, содержащим такие соединения и соли; способам изготовления таких соединений и солей; промежуточным соединениям, применимым при изготовлении таких соединений и солей; и способам лечения заболевания, опосредованного DNA-PK, в том числе рака, с применением таких соединений и солей.

### Уровень техники

DNA-PK представляет собой комплекс ядерной серин-треониновой протеинкиназы, состоящий из каталитической субъединицы DNA-PKcs и гетеродимера из Ku-белков (Ku70/Ku80). DNA-PK играет решающую роль в репарации двухнитевых разрывов (DSB) ДНК, что служит для поддержания целостности генома, и в процессе V(D)J-рекомбинации, что приводит в высшей степени разнообразному репертуару антител/иммуноглобулинов и Т-клеточных рецепторов, обнаруживаемых на В- и Т-клетках соответственно. Также была установлена связь DNA-PK с целым рядом других биологических процессов, в том числе модуляцией структуры хроматина, поддержанием длины теломер, регуляцией транскрипции и ответом на репликативный стресс (Smith and Jackson, 1999; Goodwin and Knudsen, 2014).

DSB ДНК считаются наиболее летальными формами повреждений, которые могут встречаться в клетке. Чтобы противодействовать серьезным угрозам, создаваемым за счет DSB ДНК, в эукариотических клетках возникли несколько механизмов для опосредования их репарации. У высших эукариот преобладающим механизмом является негомологичное соединение концов ДНК (NHEJ). Оно представляет собой подверженный ошибкам путь репарации DSB, предусматривающий непосредственное лигирование разорванных концов DSB, который происходит во время всех фаз клеточного цикла, и преимущественно используется во время ранних фаз G1/S, где еще не доступна сестринская хроматида, служащая матрицей (Hartlerode and Scully, 2009). В этом заключается отличие от второго главного пути репарации DSB, гомологичной рекомбинации (HR), которая происходит в основном на фазах G2/M клеточного цикла, когда доступны неповрежденные сестринские хроматиды (San Filippo et al., 2008). Другие механизмы, обуславливающие выбор NHEJ или HR для репарации DSB, определены не полностью, хотя тупые, подвергшиеся минимальному процессингу концы ДНК репарируются с помощью NHEJ, тогда как для осуществления HR является необходимым усечение 3'-конца (Symington and Gautier, 2011). Усечение конца контролируется взаимодействием BRCA1 и 53BP1, при этом 53BP1 обеспечивает прохождение NHEJ за счет подавления усечения конца (Escribano-Diaz et al., 2013).

NHEJ инициируется посредством распознавания и связывания разорванных концов ДНК с помощью кольцеобразного гетеродимера Ku70/Ku80 с последующим привлечением DNA-PKcs посредством ее взаимодействия с Ku и ДНК. Привлечение DNA-PKcs облегчает перемещение гетеродимера Ku в ДНК-дуплекс, что позволяет DNA-PKcs выступать в качестве связывающего элемента для разорванных концов ДНК и предотвращать разрушение под действием экзонуклеаз (Yoo and Dynan, 1999). Связывание с ДНК способствует активации каталитической активности DNA-PKcs. Вероятно, наиболее важным субстратом DNA-PK является субъединица киназы сама по себе, поскольку аутофосфорилирование является критически важным для регуляции процессинга концов ДНК, инактивации фермента и диссоциации комплекса (Chan et al., 2002). Наиболее хорошо изученными сайтами аутофосфорилирования являются Ser2056 и Thr2609 (Douglas et al., 2002). DNA-PKcs фосфорилирует и изменяет активность множества субстратов, которые опосредуют NHEJ, в том числе Artemis, Ku70, Ku80 и ДНК-лигазы 4 (Neal and Meek, 2011); она также фосфорилирует Ser139 в варианте гистона H2AX ( $\gamma$ H2AX); что является хорошо известным маркером двухнитевых разрывов ДНК (An et al., 2010).

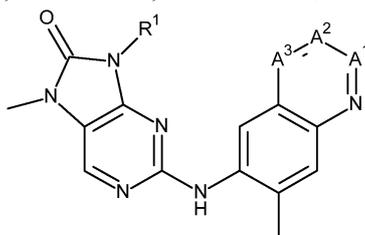
Двухнитевые разрывы могут возникать эндогенно из-за продуцирования активных форм кислорода во время метаболизма или из-за V(D)J-рекомбинации во время дифференцировки в иммунной системе, и экзогенно за счет ионизирующего излучения, радиомиметических лекарственных средств, таких как блеомицин, и ингибиторов топоизомеразы II, таких как этопозид и доксорубин. Следовательно, ингибиторы DNA-PK, вероятно, увеличивают поражающее действие таких средств. Ингибиторы DNA-PK также могут быть эффективными в качестве монотерапии в случае опухолей с высокими эндогенными уровнями повреждения ДНК, обусловленных дефектами других путей репарации ДНК, таких как HR и репарация ошибочно спаренных оснований. Например, было показано, что ингибиторы DNA-PK эффективны в качестве монотерапии против видов лимфомы с дефектной ATM (Riabinska et al., 2013). ATM важна для репарации путем HR, и если раковые клетки являются дефицитными по ATM, то эти клетки "зависимы" от NHEJ для обеспечения их выживания. Для DNA-PK и MSH3 также было продемонстрировано взаимодействие по типу синтетической летали (Deitlein et al., 2014). DNA-PK является представителем семейства протеинкиназ, представляющих собой киназы, родственные фосфатидилинозитол-3-киназе (PI3K), и недостатком ингибиторов DNA-PK более раннего поколения, таких как NU7026, NU7441,

KU-0060648 и CC-115, является неудовлетворительная селективности в отношении других представителей семейства PIKK. Однако эти соединения продемонстрировали терапевтический потенциал для целенаправленного воздействия на DNA-ПК, который соответствует известным механизмам действия белка DNA-ПК. Например, NU7026 и KU-0060648 могут усиливать цитотоксичность ингибиторов топоизомеразы II (Willmore et al, 2004; Munck et al., 2012), а NU7441 усиливал эффект ионизирующего излучения в моделях рака молочной железы (Ciszewski et al., 2014).

Соответственно существует потребность в ингибиторах DNA-ПК, которые являются селективными, демонстрируют хорошую биодоступность и подходят для дозированного введения. Кроме того, существует потребность в ингибиторах DNA-ПК с более длительным периодом полувыведения, чтобы обеспечить увеличение продолжительности действия при постоянном дозированном введении.

#### Краткое описание изобретения

Вкратце в настоящем описании, в частности, описано соединение формулы (I)



(I),

или его фармацевтически приемлемая соль,

где  $A^1$  представляет собой N или  $CR^{2A}$ ,  $A^2$  представляет собой N или  $CR^{2B}$  и  $A^3$  представляет собой N или  $CR^{2C}$ , где не более одного из  $A^1$ ,  $A^2$  и  $A^3$  представляет собой N;

$R^1$  представляет собой  $C_{4-6}$ циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий один гетероатом, выбранный из O, S и N, где  $C_{4-6}$ циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из фтора,  $C_{1-3}$ алкила (необязательно замещенного группой, выбранной из гидроксила и  $C_{1-2}$ алкокси), циклопропила, гидроксила,  $NH_2$ , диоксо,  $C(O)C_{1-2}$ алкила, азетидинила и оксетанила;

каждый из  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$  и  $R^{2C}$  независимо представляет собой водород, метил или метокси.

В настоящем описании, в частности, также описана фармацевтическая композиция, которая содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В настоящем описании, в частности, также описано соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

В настоящем описании, в частности, также описано соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака.

В настоящем описании, в частности, также описано соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для изготовления лекарственного препарата для лечения рака.

В настоящем описании, в частности, также описан способ лечения рака у теплокровного животного, нуждающегося в таком лечении, который предусматривает введение указанному теплокровному животному терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

#### Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 показаны результаты XRPD для формы А 7-метил-9-(1-метилпиперидин-4-ил)-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она (соединение А, пример 44).

На фиг. 2 показаны результаты DSC для формы А 7-метил-9-(1-метилпиперидин-4-ил)-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она (соединение А, пример 44).

На фиг. 3 показаны результаты XRPD для формы А (S)-7-метил-2-((7-метилциннолин-6-ил)амино)-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она (соединение В, пример 21).

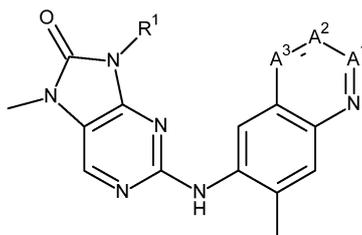
На фиг. 4 показаны результаты DSC для формы А (S)-7-метил-2-((7-метилциннолин-6-ил)амино)-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она (соединение В, пример 21).

На фиг. 5 показаны результаты XRPD для формы А 9-((3R,4R)-4-фторпирролидин-3-ил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она (соединение С, пример 52).

#### Описание иллюстративных вариантов осуществления

На всем протяжении настоящего описания подробно описаны многие варианты осуществления настоящего изобретения, и они будут очевидны для читателя-специалиста в данной области техники. Настоящее изобретение не следует интерпретировать как ограниченное любым(и) конкретным(и) вариантом(ами) его осуществления.

В первом варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I)



(I),

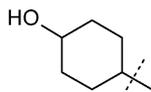
или его фармацевтически приемлемая соль,  
где  $A^1$  представляет собой N или  $CR^{2A}$ ,  $A^2$  представляет собой N или  $CR^{2B}$  и  $A^3$  представляет собой N или  $CR^{2C}$ , где не более одного из  $A^1$ ,  $A^2$  и  $A^3$  представляет собой N;

$R^1$  представляет собой  $C_{4-6}$ -циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий один гетероатом, выбранный из O, S и N, где  $C_{4-6}$ -циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из фтора,  $C_{1-3}$ -алкила (необязательно замещенного группой, выбранной из гидроксила и  $C_{1-2}$ -алкокси), циклопропила, гидроксила,  $NH_2$ , диоксо,  $C(O)C_{1-2}$ -алкила, азетидинила и оксетанила;

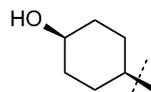
каждый из  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$  и  $R^{2C}$  независимо представляет собой водород, метил или метокси.

$C_{4-6}$ -циклоалкил представляет собой насыщенное неароматическое карбоциклическое кольцо, не содержащее гетероатомов.  $C_{4-6}$ -циклоалкил представляет собой любое такое карбоциклическое кольцо, содержащее от 4 до 6 атомов углерода.  $C_{4-6}$ -циклоалкильные группы включают циклобутил, циклопентил и циклогексанил, например циклогексанил.

Термин "циклогексанил" относится к карбоциклическому кольцу, содержащему шесть атомов углерода. 1-гидроксициклогекс-4-ильные группы и 4-гидроксициклогекс-1-ильные группы имеют одинаковую структуру, которая показана ниже.



Цис-1-гидрокси-циклогекс-4-ильная группа эквивалентна цис-4-гидрокси-циклогекс-1-илу и имеет следующую структуру:



В представленных выше структурах пунктирной линией указано положение, по которому происходит связывание соответствующей группы.

4-6-членный гетероциклоалкил представляет собой насыщенное неароматическое кольцо, содержащее один гетероатом, независимо выбранный из азота, кислорода или серы, при этом остальные члены кольца являются углеродом. 4-6-членные гетероциклоалкильные группы включают пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, азетидинил и оксетанил, например пиперидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, оксетанил и пирролидинил. В целях исключения неоднозначного толкования заместители на гетероциклоалкильном кольце могут быть связаны либо через атом углерода, либо через гетероатом.

Термин "диоксо" означает два оксозаместителя, которые присоединены к одному и тому же атому. Примеры диоксозамещения включают случаи, при которых  $R^1$  представляет собой тианил, который также может называться тетрагидротиопиранилом, при этом атом серы в кольце замещен двумя оксогруппами, т.е. тетрагидротиопиран-1,1-диоксид.

Префикс  $C_{p-q}$  в  $C_{p-q}$ -алкиле и других терминах (где p и q представляют собой целые числа) указывает на диапазон числа атомов углерода, присутствующих в группе, и, если не указано иное, алкильные группы и алкоксигруппы, содержащие необходимое количество атомов углерода, могут быть разветвленными или неразветвленными.  $C_{1-3}$ -алкильные группы включают метил (Me), этил (Et), n-пропил и изопропил, например метил и этил.

Термин  $C_{p-q}$ -алкокси включает  $-O-C_{p-q}$ -алкильные группы.  $C_{1-2}$ -алкоксигруппы включают метокси и этокси, например метокси.

При применении термина "необязательно" подразумевается, что последующий признак может существовать или может не существовать. В связи с этим применение термина "необязательно" включает случаи, когда данный признак присутствует, а также случаи, когда данный признак отсутствует. Например, группа, "необязательно замещенная одной метоксигруппой", включает группы с метокси-заместителем и без него.

Термин "замещенный" означает, что один или несколько атомов водорода (например, 1 или 2 атома водорода или в качестве альтернативы 1 атом водорода) в обозначенной группе заменены указан-

ным(ыми) заместителем(ями) (например, 1 или 2 заместителями или в качестве альтернативы 1 заместителем), при условии, что любой(ые) атом(ы), несущий(ие) заместитель, сохраняет(ют) допустимую валентность. Комбинации заместителей охватывают только стабильные соединения и стабильные синтетические промежуточные соединения. Термин "стабильный" означает, что соответствующее соединение или промежуточное соединение являются достаточно стабильными для выделения и обладают применимостью либо в качестве синтетического промежуточного соединения, либо в качестве средства, обладающего потенциальной терапевтической применимостью. Если группа не описана как "замещенная" или "необязательно замещенная", ее следует рассматривать как незамещенную (т.е. ни один из атомов водорода в обозначенной группе не был заменен).

Термин "фармацевтически приемлемый" применяется для указания того, что объект (например, соль, лекарственная форма или вспомогательное вещество) подходит для применения в отношении пациентов. Иллюстративный перечень фармацевтически приемлемых солей можно найти в Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, P.H. Stahl and C.G. Wermuth, editors, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрен любой из вариантов осуществления, определенных в данном документе (например, вариант осуществления пункта 1 формулы изобретения), при условии, что один или несколько конкретных примеров (например, один, два или три конкретных примера), выбранных из группы, состоящей из примеров 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51 и 52, по отдельности исключены.

В одном варианте осуществления  $R^1$  представляет собой циклогексанил или 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий один гетероатом, выбранный из O, N или S.

В другом варианте осуществления  $R^1$  представляет собой 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий один гетероатом, выбранный из O или N.

В другом варианте осуществления  $R^1$  представляет собой 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий один гетероатом N.

В другом варианте осуществления  $R^1$  выбран из циклогексанила, оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, пирролидинила, пиперидинила и тетрагидротиопиранила.

В другом варианте осуществления  $R^1$  выбран из пирролидинила и пиперидинила.

В другом варианте осуществления  $R^1$  выбран из циклогексанила, оксетан-3-ила, тетрагидрофуран-3-ила, тетрагидропиран-3-ила, тетрагидропиран-4-ила, пирролидин-3-ила, пиперидин-4-ила и тетрагидротиопиран-4-ила.

В другом варианте осуществления  $R^1$  выбран из пирролидин-3-ила и пиперидин-4-ила.

В одном варианте осуществления  $R^1$  необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из фтора, метила, этила, гидроксила,  $NH_2$ , диоксо, C(O)Me и оксетанила, где этил необязательно замещен гидроксилом или метокси. В одном варианте осуществления  $R^1$  необязательно замещен фтором, метилом, этилом, гидроксилом,  $NH_2$  и оксетанилом. В одном варианте осуществления  $R^1$  необязательно замещен фтором или метилом.

В одном варианте осуществления  $R^1$  представляет собой пирролидинил или пиперидинил и необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из фтора, метила, этила, гидроксила,  $NH_2$  и оксетанила.

В одном варианте осуществления  $R^1$  представляет собой циклогексанил, необязательно замещенный гидроксилом, метилом или  $NH_2$ .

В другом варианте осуществления  $R^1$  представляет собой оксетан-3-ил.

В другом варианте осуществления  $R^1$  представляет собой тетрагидрофуран-3-ил.

В другом варианте осуществления  $R^1$  представляет собой тетрагидропиран-3-ил или тетрагидропиран-4-ил.

В другом варианте осуществления  $R^1$  представляет собой пирролидин-3-ил, необязательно замещенный метилом. В другом варианте осуществления  $R^1$  представляет собой пирролидин-3-ил, необязательно замещенный фтором.

В другом варианте осуществления  $R^1$  представляет собой 4-фторпирролидин-3-ил.

В другом варианте осуществления  $R^1$  представляет собой пиперидин-4-ил, необязательно замещенный группой, выбранной из метила, этила (незамещенного или замещенного метокси или гидроксилом), C(O)Me и оксетан-3-ила. В другом варианте осуществления  $R^1$  представляет собой пиперидин-4-ил, необязательно замещенный метилом.

В другом варианте осуществления  $R^1$  представляет собой 1-метилпиперидин-4-ил.

В другом варианте осуществления  $R^1$  представляет собой диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил.

В одном варианте осуществления  $A^1$  представляет собой  $CR^{2A}$ ,  $A^2$  представляет собой  $CR^{2B}$  и  $A^3$  представляет собой  $CR^{2C}$ .

В другом варианте осуществления  $A^1$  представляет собой N,  $A^2$  представляет собой  $CR^{2B}$  и  $A^3$  представляет собой  $CR^{2C}$ .

В другом варианте осуществления  $A^2$  представляет собой N,  $A^1$  представляет собой  $CR^{2A}$  и  $A^3$  пред-



группами, выбранными из фтора, метила, этила, гидроксила, NH<sub>2</sub>, диоксо и оксетанила, где этил необязательно замещен гидроксилом или метокси; и

каждый из R<sup>2A</sup>, R<sup>2B</sup> и R<sup>2C</sup> независимо представляет собой водород, метил или метокси.

В одном варианте осуществления

как A<sup>1</sup>, так и A<sup>2</sup> представляют собой CH, и A<sup>3</sup> представляет собой CR<sup>2C</sup>;

R<sup>1</sup> представляет собой циклогексанил, оксетанил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пиперидинил или тетрагидротиопиранил и необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из фтора, метила, гидроксила, NH<sub>2</sub>, диоксо, C(O)Me и оксетанила; и

R<sup>2C</sup> представляет собой водород, метил или метокси.

В другом варианте осуществления

A<sup>1</sup> представляет собой N, и как A<sup>2</sup>, так и A<sup>3</sup> представляют собой CH;

R<sup>1</sup> представляет собой циклогексанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или пиперидинил и необязательно замещен гидроксилом, метилом или C(O)Me.

В одном варианте осуществления

A<sup>1</sup> представляет собой CH или N, и как A<sup>2</sup>, так и A<sup>3</sup> представляют собой CH; и

R<sup>1</sup> представляет собой 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий один гетероатом, выбранный из N или O, необязательно замещенный фтором или метилом.

В другом варианте осуществления

каждый из A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> и A<sup>3</sup> представляет собой CH; и

R<sup>1</sup> представляет собой пиперидинил, замещенный метилом.

В другом варианте осуществления

каждый из A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> и A<sup>3</sup> представляет собой CH; и

R<sup>1</sup> представляет собой пирролидинил, замещенный фтором.

В другом варианте осуществления

A<sup>1</sup> представляет собой N, а A<sup>2</sup> и A<sup>3</sup> представляют собой CH; и

R<sup>1</sup> представляет собой тетрагидрофуранил.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из группы, состоящей из

- 9-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-7-метил-2-((7-метилциннолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она;
- 9-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-7-метил-2-((7-метилхиноксалин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она;
- 9-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-7-метил-2-((7-метилхиназолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она;
- 9-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-((3,7-диметилхиноксалин-6-ил)амино)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она;
- 9-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-((3,7-диметилхиноксалин-6-ил)амино)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она;
- 9-((1*r*,4*r*)-4-гидроксициклогексил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она;
- 9-((1*r*,4*r*)-4-гидроксициклогексил)-7-метил-2-((7-метилциннолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она;
- 2-((4,7-диметилхинолин-6-ил)амино)-9-((1*r*,4*r*)-4-гидроксициклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она;
- 9-((1*r*,4*r*)-4-гидроксициклогексил)-2-((4-метокси-7-метилхинолин-6-ил)амино)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она;
- 9-((1*r*,4*r*)-4-гидроксициклогексил)-7-метил-2-((7-метилхиноксалин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она;
- 9-((1*s*,4*s*)-4-гидроксициклогексил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она;



7-метил-2-((7-метилхиноксалин-6-ил)амино)-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она;

7-метил-2-((7-метилхиназолин-6-ил)амино)-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она;

2-((2,7-диметилхиноксалин-6-ил)амино)-7-метил-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она;

2-((3,7-диметилхиноксалин-6-ил)амино)-7-метил-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она;

9-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она;

7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-9-(оксетан-3-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она;

7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-9-(пиперидин-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она;

9-((3*S*,4*R*)-3-фторпиперидин-4-ил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она;

9-((1*s*,4*s*)-4-амино-4-метилциклогексил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она;

9-((1*r*,4*r*)-4-амино-4-метилциклогексил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она;

(*R*)-7-метил-9-(1-метилпирролидин-3-ил)-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она;

(*S*)-7-метил-9-(1-метилпирролидин-3-ил)-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она;

7-метил-2-((7-метилциннолин-6-ил)амино)-9-(1-метилпиперидин-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она;

7-метил-9-(1-метилпиперидин-4-ил)-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она;

7-метил-9-(1-метилпиперидин-4-ил)-2-((7-метилхиноксалин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она;

9-((3*S*,4*R*)-3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она;

7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-9-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она;

9-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она;

9-(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она;

9-(1-этилпиперидин-4-ил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она;

9-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она и

9-((3*R*,4*R*)-4-фторпирролидин-3-ил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из группы, состоящей из

7-метил-9-(1-метилпиперидин-4-ил)-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она;  
 (S)-7-метил-2-((7-метилциннолин-6-ил)амино)-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она и  
 9-((3*R*,4*R*)-4-фторпирролидин-3-ил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой 7-метил-9-(1-метилпиперидин-4-ил)-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (также называемый соединением А).

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой (S)-7-метил-2-((7-метилциннолин-6-ил)амино)-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (также называемый соединением В).

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой 9-((3*R*,4*R*)-4-фторпирролидин-3-ил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (также называемый соединением С).

Соединения и соли, описанные в настоящем описании, могут существовать в виде сольватированных форм и несольватированных форм. Например, сольватированная форма может представлять собой гидратированную форму, такую как полугидрат, моногидрат, дигидрат, тригидрат или другая степень гидратации. Настоящее изобретение охватывает все такие сольватированные и несольватированные формы соединений формулы (I), в частности, в тех случаях, когда такие формы обладают ингибирующей активностью в отношении DNA-ПК, которую, например, измеряют с помощью тестов, описанных в данном документе.

Атомы соединений и солей, описанных в настоящем описании, могут существовать в виде их изомеров. Настоящее изобретение охватывает все соединения формулы (I), где атом заменен одним или несколькими его изотопами (например, соединение формулы (I), где один или несколько атомов углерода представляют собой изотоп углерода <sup>11</sup>C или <sup>13</sup>C, или где один или несколько атомов водорода представляют собой изотоп <sup>2</sup>H или <sup>3</sup>H, или где один или несколько атомов азота представляют собой изотоп <sup>15</sup>N, или где один или несколько атомов кислорода представляют собой изотоп <sup>17</sup>O или <sup>18</sup>O).

Определенные соединения и соли, описанные в настоящем описании, включают один или несколько хиральных центров (т.е. центров асимметрии). В настоящее изобретение включена любая оптически активная или рацемическая форма соединения формулы (I), которая обладает ингибирующей активностью в отношении DNA-ПК, которую, например, измеряют с помощью тестов, описанных в данном документе. В тех случаях, когда структура или химическое название в настоящем описании не указывают на хиральность, подразумевается, что структура или название охватывают какой-либо отдельный стереоизомер (т.е. какой-либо отдельный хиральный изомер), соответствующий такой структуре или названию, а также какую-либо смесь стереоизомеров (например, рацемат). В некоторых вариантах осуществления отдельный стереоизомер получают посредством выделения его из смеси изомеров (например, рацемата) с применением, например, хирального хроматографического разделения. В других вариантах осуществления отдельный стереоизомер получают путем прямого синтеза, например, из хирального исходного материала.

Согласно одному варианту осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, которые представляют собой отдельный энантиомер, находящийся в энантиомерном избытке (% э. и.), составляющем  $\geq 95$ ,  $\geq 98$  или  $\geq 99$ %. Преимущественно отдельный энантиомер находится в энантиомерном избытке (% э. и.), составляющем  $\geq 99$ %.

Согласно другому варианту осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение формулы (I), которое представляет собой отдельный энантиомер, находящийся в энантиомерном избытке (% э. и.), составляющем  $\geq 95$ ,  $\geq 98$  или  $\geq 99$ %, или его фармацевтически приемлемую соль, в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. Преимущественно отдельный энантиомер находится в энантиомерном избытке (% э. и.), составляющем  $\geq 99$ %.

Определенные соединения формулы (I) и фармацевтически приемлемые соли любого из таких соединений существуют в виде диастереомеров.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, которые находятся в диастереомерном избытке (% д. и.), составляющем  $\geq 95$ ,  $\geq 98$  или  $\geq 99$ %. В одном варианте осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в диастереомерном избытке (% д. и.), составляющем  $\geq 99$ %.

Некоторые из соединений формулы (I) могут быть кристаллическими и могут иметь более одной кристаллической формы. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает любую кристаллическую или аморфную форму или их смеси, которые обладают свойствами, применимыми для ингиби-

рующей активности в отношении DNA-ПК. Хорошо известно как определить эффективность кристаллической или аморфной формы с помощью стандартных тестов, описанных далее в данном документе.

Общеизвестно, что кристаллические материалы можно анализировать с применением традиционных методик, таких как, например, анализ порошковой рентгеновской дифракции (далее в данном документе XRPD) и дифференциальная сканирующая калориметрия (далее в данном документе DSC).

В качестве примера, соединение из примера 44, 7-метил-9-(1-метилпиперидин-4-ил)-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он, характеризуется кристаллическостью, и была идентифицирована одна кристаллическая форма, форма А.

Соответственно в дополнительном аспекте предусмотрена форма А соединения А (пример 44, 7-метил-9-(1-метилпиперидин-4-ил)-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он).

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения А, которая характеризуется рентгенограммой XRPD с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении угла 2-тета, составляющем приблизительно  $7,1^\circ$ , как измерено с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения А, которая характеризуется рентгенограммой XRPD с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении угла 2-тета, составляющем приблизительно  $8,5^\circ$ , как измерено с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения А, которая характеризуется рентгенограммой XRPD с по меньшей мере двумя характеристическими пиками при значениях угла 2-тета, составляющих приблизительно  $7,1$  и  $8,5^\circ$ , как измерено с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения А, которая характеризуется рентгенограммой XRPD с характеристическими пиками при значениях угла 2-тета, составляющих приблизительно  $7,1$ ,  $8,5$ ,  $12,7$ ,  $14,2$ ,  $15,4$ ,  $16,3$ ,  $18,8$ ,  $19,8$ ,  $21,5$ ,  $26,2^\circ$ , как измерено с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения А, которая характеризуется рентгенограммой XRPD, по существу такой же, как рентгенограмма, показанная на фиг. 1.

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения А, которая характеризуется рентгенограммой XRPD с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении угла 2-тета, составляющем  $7,1^\circ$  плюс или минус  $0,2^\circ$  2-тета, как измерено с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения А, которая характеризуется рентгенограммой XRPD с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении угла 2-тета, составляющем  $8,5^\circ$  плюс или минус  $0,2^\circ$  2-тета, как измерено с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения А, которая характеризуется XRPD с по меньшей мере двумя характеристическими пиками при значении угла 2-тета, составляющем  $7,1$  и  $8,5^\circ$ , при этом указанные значения могут отклоняться на плюс или минус  $0,2^\circ$  угла 2-тета, как измерено с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения А, которая характеризуется рентгенограммой XRPD с характеристическими пиками при значениях угла 2-тета, составляющих  $7,1$ ,  $8,5$ ,  $12,7$ ,  $14,2$ ,  $15,4$ ,  $16,3$ ,  $18,8$ ,  $19,8$ ,  $21,5$ ,  $26,2^\circ$ , где указанные значения могут отклоняться на плюс или минус  $0,2^\circ$  2-тета, как измерено с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

Результаты DSC-анализа формы А соединения А продемонстрировали эндотерму плавления с началом при приблизительно  $245^\circ\text{C}$  и пиком при приблизительно  $246^\circ\text{C}$  (фиг. 2).

В соответствии с дополнительным аспектом предусмотрена форма А соединения В (пример 21, (S)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он).

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения В, которая характеризуется рентгенограммой XRPD с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении угла 2-тета, составляющем приблизительно  $9,7^\circ$ , как измерено с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения В, которая характеризуется рентгенограммой XRPD с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении угла 2-тета, составляющем приблизительно  $12,9^\circ$ .

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения В, которая характеризуется XRPD с по меньшей мере двумя характеристическими пиками при значениях угла 2-тета, составляющих приблизительно  $9,7$  и  $12,9^\circ$ , как измерено с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения В, которая характеризуется рентгенограммой XRPD с характеристическими пиками при значениях угла 2-тета, составляющих приблизительно 9,7, 12,5, 12,9, 15,8, 17,6, 17,9, 19,4, 21,0, 26,0, 26,4°, как измерено с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения В, которая характеризуется рентгенограммой XRPD, по существу такой же, как рентгенограмма XRPD, показанная на фиг. 3.

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения В, которая характеризуется рентгенограммой XRPD с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении угла 2-тета, составляющем 9,7° плюс или минус 0,2° 2-тета, как измерено с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения В, которая характеризуется рентгенограммой XRPD с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении угла 2-тета, составляющем 12,9° плюс или минус 0,2° 2-тета, как измерено с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения В, которая характеризуется рентгенограммой XRPD с по меньшей мере двумя характеристическими пиками при значениях угла 2-тета, составляющих 9,7 и 12,9°, где указанные значения могут отклоняться на плюс или минус 0,2° 2-тета, как измерено с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения В, которая характеризуется рентгенограммой XRPD с характеристическими пиками при значениях угла 2-тета, составляющих 9,7, 12,5, 12,9, 15,8, 17,6, 17,9, 19,4, 21,0, 26,0, 26,4°, где указанные значения могут отклоняться на плюс или минус 0,2° 2-тета, как измерено с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

Результаты DSC-анализа формы А соединения В продемонстрировали эндотерму плавления с началом при приблизительно 227°C и пиком при приблизительно 228°C (фиг. 4).

В соответствии со следующим аспектом предусмотрена форма А соединения С (пример 52, 9-((3R,4R)-4-фторпирролидин-3-ил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он).

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения С, которая характеризуется рентгенограммой XRPD с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении угла 2-тета, составляющем приблизительно 7,3°, как измерено с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения С, которая характеризуется рентгенограммой XRPD с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении угла 2-тета, составляющем приблизительно 15,0°.

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения С, которая характеризуется XRPD с по меньшей мере двумя характеристическими пиками при значениях угла 2-тета, составляющих приблизительно 7,3 и 15,0°, как измерено с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения С, которая характеризуется рентгенограммой XRPD с характеристическими пиками при значениях угла 2-тета, составляющих приблизительно 7,3, 15,0, 14,6, 26,5, 12,2, 26,0, 17,0, 15,9, 27,3, 10,8°, как измерено с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения С, которая характеризуется рентгенограммой XRPD, по существу такой же, как рентгенограмма XRPD, показанная на фиг. 5.

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения С, которая характеризуется рентгенограммой XRPD с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении угла 2-тета, составляющем 7,3° плюс или минус 0,2° 2-тета, как измерено с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения С, которая характеризуется рентгенограммой XRPD с по меньшей мере одним характеристическим пиком при значении угла 2-тета, составляющем 15,0° плюс или минус 0,2° 2-тета, как измерено с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения С, которая характеризуется рентгенограммой XRPD с по меньшей мере двумя характеристическими пиками при значениях угла 2-тета, составляющих 7,3 и 15,0°, где указанные значения могут отклоняться на плюс или минус 0,2° 2-тета, как измерено с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрена кристаллическая форма, форма А соединения С, которая характеризуется рентгенограммой XRPD с характеристическими пиками при значениях угла 2-тета, составляющих 7,3, 15,0, 14,6, 26,5, 12,2, 26,0, 17,0, 15,9, 27,3, 10,8°, где указанные значения

могут отклоняться на плюс или минус  $0,2^\circ$  2-тета, как измерено с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

Если утверждается, что настоящее изобретение относится к кристаллической форме, представляющей собой форму А соединения А, форму А соединения В и форму А соединения С, степень кристалличности преимущественно превышает приблизительно 60%, более преимущественно превышает приблизительно 80%, предпочтительно превышает приблизительно 90% и более предпочтительно превышает приблизительно 95%. Наиболее предпочтительно степень кристалличности превышает приблизительно 98%.

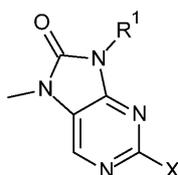
Будет понятно, что значения угла 2-тета на рентгенограмме XRPD могут слегка меняться от одного устройства к другому или от одного образца к другому, и поэтому приведенные значения не следует рассматривать как абсолютные.

Известно, что можно получать рентгенограмму XRPD, которая характеризуется одной или несколькими погрешностями измерения в зависимости от условий измерения (таких как применяемое оборудование или устройство). В частности, общеизвестно, что показатели интенсивности на рентгенограмме XRPD могут колебаться в зависимости от условий измерения. Следовательно, следует понимать, что форма А соединения А, форма А соединения В и форма А соединения С по настоящему изобретению не ограничиваются кристаллами, которые обеспечивают рентгенограммы XRPD, идентичные рентгенограммам XRPD, показанным на фиг. 1, 3 и 5, и любые кристаллы, обеспечивающие рентгенограммы XRPD, по существу такие же, как те, что показаны на фиг. 1, 3 и 5, находятся в пределах объема настоящего изобретения. Специалист в области XRPD может сделать вывод о существенной степени идентичности рентгенограмм XRPD.

Специалистам в области XRPD будет понятно, что на относительную интенсивность пиков могут влиять, например, зерна с размером более 30 микрон и отношениями сторон, далекими от единицы, которые могут влиять на анализ образцов. Специалисту в данной области техники также будет понятно, что на положение отражений могут влиять точная высота, на которой находится образец в дифрактометре, и калибровка нуля дифрактометра. Незначительный эффект также может оказывать плоскостность поверхности образца. Следовательно, представленные данные рентгенограмм дифрактометрии не следует принимать как абсолютные значения. (Jenkins, R. & Snyder, R.L., 'Introduction to X-Ray Powder Diffraction', John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, London; Klug, H.P. & Alexander, L.E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures).

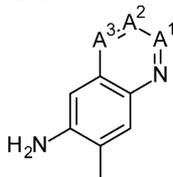
Как правило, погрешность измерения угла дифракции на порошковой рентгеновской дифрактограмме составляет примерно плюс или минус  $0,2^\circ$  2-тета, и такой уровень погрешности измерения должен учитываться при рассмотрении рентгенограмм XRPD на фиг. 1, 3 и 5 и при прочтении табл. А, В и С. Кроме того, следует понимать, что показатели интенсивности могут колебаться в зависимости от экспериментальных условий и подготовки образца (предпочтительная ориентация).

Соединения формулы (I) можно получать, например, посредством проведения реакции соединения формулы (II)



(II),

или его соли, где  $R^1$  является таким, как определено в любом из вариантов осуществления в данном документе, или его защищенной формы, и X представляет собой уходящую группу (например, атом галогена, такой как атом хлора), с соединением формулы (III)



(III),

или его солью, где  $A^1$ ,  $A^2$  и  $A^3$  являются такими, как определено в любом из вариантов осуществления в данном документе. Преимущественно реакцию проводят в подходящем растворителе (например 1,4-диоксане) в присутствии основания (например карбоната цезия) и необязательно в присутствии подходящего катализатора (например, Brettphos, катализатор 3-го поколения) при подходящей температуре (например, температуре в диапазоне приблизительно  $80-100^\circ\text{C}$ ).

Следовательно, соединения формулы (II) или (III) и их соли применимы в качестве промежуточных соединений при получении соединений формулы (I) и предусматривают дополнительный вариант осу-

шествования. В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (II) или его соль, где

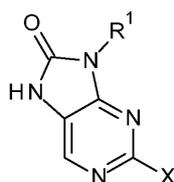
$R^1$  представляет собой  $C_{4-6}$ -циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий один гетероатом, выбранный из O, S и N, где  $C_{4-6}$ -циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из фтора,  $C_{1-3}$ -алкила (необязательно замещенного группой, выбранной из гидроксила и  $C_{1-2}$ -алкокси), циклопропила, гидроксила,  $NH_2$ , диоксо,  $C(O)C_{1-2}$ -алкила, азетидинила и оксетанила; и

X представляет собой уходящую группу.

В одном варианте осуществления X представляет собой атом галогена или трифлатную группу. В другом варианте осуществления X представляет собой атом хлора.

В любом из вариантов осуществления, в котором упоминается соединение формулы (II) или (III) или его соль, следует понимать, что такие соли не обязательно должны быть фармацевтически приемлемыми солями.

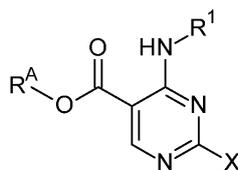
Соединения формулы (II) можно получить, например, посредством проведения реакции соединения формулы (IV)



(IV),

где  $R^1$  является таким, как определено в любом из вариантов осуществления в данном документе, и X представляет собой уходящую группу (например, атом йода, брома или хлора или трифлатную группу), с метилирующим средством. Подходящие метилирующие средства включают метилиодид, DMF-DMA.

Соединения формулы (IV) можно получить, например, посредством проведения реакции соединения формулы (V)



(V),

где  $R^1$  является таким, как определено в любом из вариантов осуществления в данном документе;

$R^A$  представляет собой водород; и

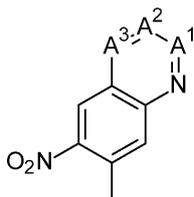
X представляет собой уходящую группу (например, атом йода, брома, хлора или трифлатную группу), с дифенилфосфорилазидом (DPPA).

Реакцию можно проводить в стандартных условиях, хорошо известных специалистам в данной области техники, например, с применением DPPA, триэтиламина, THF, нагревания с обратным холодильником.

Следовательно, соединения формул (IV) и (V) применимы в качестве промежуточных соединений при получении соединений формулы (I) и предусматривают дополнительный вариант осуществления.

Соединения формул (IV) и (V) можно получать посредством способов, аналогичных способам, показанным в разделе "Примеры".

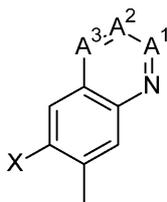
Соединение формулы (III) можно получать, например, посредством проведения реакции соединения формулы (VI)



(VI),

где  $A^1$ ,  $A^2$  и  $A^3$  являются такими, как определено в любом из вариантов осуществления в данном документе, с восстанавливающим средством. Подходящие восстанавливающие средства включают 10% Pd/C и водород, 10% Pd/C и формиат аммония, железо/хлорид аммония.

Соединение формулы (III) также можно получать, например, посредством проведения реакции соединения формулы (VII)



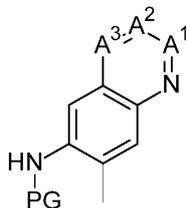
(VII),

где  $A^1$ ,  $A^2$  и  $A^3$  являются такими, как определено в любом из вариантов осуществления в данном документе; и

X представляет собой уходящую группу (например, атом брома или хлора или трифлатную группу).

Преимущественно реакцию проводят в подходящем растворителе (например, 1,4-диоксане) в присутствии основания (например, трет-бутоксид натрия) и эквивалента амина (например, бензофенонимина) и необязательно в присутствии подходящего катализатора (например, трис(дибензилиденацетон)дипалладия) и лиганда (BINAP) при подходящей температуре (например, температуре в диапазоне приблизительно 80-100°C).

Соединение формулы (III) также можно получать, например, посредством проведения реакции соединения формулы (VII)



(VIII),

где  $A^1$ ,  $A^2$  и  $A^3$  являются такими, как определено в любом из вариантов осуществления в данном документе; а

PG представляет собой подходящую защитную группу, например BOC или бензофенонимин.

Преимущественно реакцию проводят в подходящем растворителе (например, метаноле) в присутствии кислоты (соляной кислоты) при подходящей температуре (например, температуре в диапазоне приблизительно 20°C).

Соединения формул (III), (VI), (VII) и (VIII) можно получать посредством способов, аналогичных способам, показанным в разделе "Примеры".

Будет понятно, что определенные заместители из различных заместителей в кольце в соединениях по настоящему изобретению можно вводить посредством стандартных реакций замещения в ароматическом ядре или получить посредством традиционных модификаций функциональных групп либо до, либо непосредственно после упомянутых выше способов, и в связи с этим они включены в аспект настоящего изобретения, относящийся к способу. Например, соединения формулы (I) можно превращать в дополнительные соединения формулы (I) посредством стандартных реакций замещения в ароматическом ядре или посредством традиционных модификаций функциональных групп. Такие реакции и модификации включают, например, введение заместителя посредством реакции замещения в ароматическом ядре, восстановление заместителей, алкилирование заместителей и окисление заместителей. Реагенты и условия реакции для таких процедур хорошо известны в области химии. Конкретные примеры реакций замещения в ароматическом ядре включают введение нитрогруппы с применением концентрированной азотной кислоты, введение ацильной группы с применением, например, ацилгалогенида и кислоты Льюиса (такой как трихлорид алюминия) в условиях по Фриделю-Крафтсу; введение алкильной группы с применением алкилгалогенида и кислоты Льюиса (такой как трихлорид алюминия) в условиях по Фриделю-Крафтсу и введение группы, представляющей собой галоген. Конкретные примеры модификаций включают восстановление нитрогруппы до аминогруппы, например, путем каталитического гидрирования с никелевым катализатором или обработки железом в присутствии хлористоводородной кислоты при нагревании; окисление алкилтио до алкилсульфинила или алкилсульфонила.

Также будет понятно, что в некоторых из реакций, упомянутых в данном документе, может быть необходимо/желательно защитить любые чувствительные группы в соединениях. Случаи, когда защита является необходимой или желательной и подходящие способы защиты известны специалистам в данной области техники. Традиционные защитные группы можно применять в соответствии со стандартной практикой (для иллюстрации см. T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1991). Таким образом, если реагенты включают такие группы, как амино, карбокси или гидрокси, в некоторых из реакций, упомянутых в данном документе, может быть желательной защита данной группы.

Соединения формул (I), (II) и (III) и любые промежуточные соединения, применяемые для их полу-

чения, можно получать посредством способов, аналогичных способам, показанным в разделе "Примеры".

Биологические анализы.

Для измерения эффектов соединений, описанных в данном документе, проводили следующие анализы:

а) анализ активности в отношении фермента DNAPK;

б) анализ активности в отношении DNAPK в клетках.

При описании анализов в целом подразумевается следующее.

i) Применяли следующие сокращения:

DMSO=диметилсульфоксид;

DTT=дителиотреитол;

EDTA=этилендиаминтетрауксусная кислота;

TR-FRET=времяразрешенный флуоресцентный индуктивно-резонансный перенос энергии;

АТФ=аденозинтрифосфат;

DTT=дителиотреитол;

ДНК=дезоксирибонуклеиновая кислота;

HEPES=(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота.

ii) Значение  $IC_{50}$  представляло концентрацию тестируемого соединения, которая обеспечивала ингибирование биологической активности на 50%.

Анализ.

а) Анализ активности в отношении фермента DNAPK (фермент DNA-ПК).

Ингибирующую активность соединений в отношении DNAPK определяли посредством TR-FRET, измеряющего превращение пептидного субстрата с флуоресцентной меткой в фосфорилированный продукт. Пептидный субстрат с флуоресцентной меткой приобретали у Thermo Fisher Scientific. 12-точечные кривые зависимости концентрация соединения-ответ с полулогарифмической шкалой при максимальной концентрации 100 мкМ получали за счет 10 мМ исходных растворов соединения, солюбилизированного в DMSO, с применением Echo 555 (Labcyte Inc., Саннивейл, Калифорния). Все анализы проводили в 1536-луночных белых планшетах Greiner с малым объемом лунок (Greiner Bio-One, Великобритания) в общем реакционном объеме 3 мкл и при конечной концентрации 1% (об./об.) DMSO.

Ферменты и субстраты добавляли по отдельности в планшеты с соединениями и инкубировали при комнатной температуре. Затем киназную реакцию гасили путем добавления 3 мкл останавливающего буфера. После остановки реакции аналитические планшеты считывали с применением BMG Pherastar. Значения  $IC_{50}$  рассчитывали с применением программного обеспечения Genedata Screener® (Genedata, Inc., Базель, Швейцария).

Полноразмерный белок DNAPK человека очищали из экстракта клеток HeLa посредством ионного обмена. Сначала белок DNAPK инкубировали с соединением в течение 30 мин при комнатной температуре в реакционном буфере (50 мМ HEPES, pH 7,5, 0,01% Brij-35, 10 мМ  $MgCl_2$ , 1 мМ EGTA, 1 мМ DTT, 2 мкг/мл ДНК, выделенной из тимуса телят). Затем инициировали реакцию путем добавления АТФ и пептидного субстрата с флуоресцентной меткой (флуоресцеин-EPPLSQEAFADLWKK, Thermo Fisher Scientific). Киназную реакцию (18 мкМ АТФ, 35 нМ DNAPK, 1,6 мкМ пептидного субстрата) гасили через 40 мин путем добавления 3 мкл останавливающего буфера (20 мМ Tris, pH 7,5, 0,02% азида натрия, 0,01% Nonidet-P40, 20 мкМ EDTA, 4 нМ меченного Tb антитела к фосфо-p53 [Ser15]). Реакционную смесь инкубировали в течение дополнительного часа и планшеты считывали на BMG Pherastar.

Данные анализировали и значения  $IC_{50}$  рассчитывали с применением программного обеспечения Genedata Screener® (Genedata, Inc., Базель, Швейцария). Значения  $pIC_{50}$  рассчитывали как отрицательный логарифм молярной концентрации соединения, необходимой для 50% снижения измеряемого ответа.

б) Анализ активности в отношении фермента DNAPK в клетках (DNA-ПК в клетках).

Соединения или DMSO (диметилсульфоксид) отмеряли из исходных планшетов, содержащих соединения с концентрацией 10 мМ в 100% (об./об.) DMSO или 100% DMSO, непосредственно в аналитические планшеты с клетками с применением акустического дозирующего устройства Echo 555 (Labcyte Inc™). Исходные растворы соединений с концентрацией 10 мМ разбавляли в соотношении 1:100 с применением дозатора для жидкостей Agilent VPrec с 96-канальной головкой с фиксированными наконечниками (Agilent Technologies, Санта-Клара, Калифорния) с получением четырех промежуточных разбавлений (10 мМ, 100, 1 мкМ, 10 нМ). Затем данный планшет с промежуточными разбавлениями в соотношении 1:100 применяли для отмеривания соединений и DMSO с помощью Echo непосредственно в планшеты с клетками в диапазоне доз для получения 12 точек на графике (30, 10, 3,125, 1,25, 0,3, 0,1, 0,03125, 0,0125, 0,003, 0,001, 0,0003125, 0,00003 мкМ), чтобы рассчитать значения  $IC_{50}$  соединений, при этом общая концентрация DMSO в анализе составляла 0,3% (об./об.).

ELISA-анализ в отношении DNAPK на клетках проводили с помощью линии клеток A549. Клетки A549 культивировали в среде для культивирования клеток, состоящей из MEM-F12 (минимальная питательная среда F12, Sigma № D6421), 10% (об./об.) фетальной телячьей сыворотки и 1% (об./об.) 200 мМ L-глутамин. После сбора клетки отмеривали в черные 384-луночные планшеты Costar (№ 3712, Corning)

с получением 15000 клеток на лунку в общем объеме 40 мкл среды для культивирования клеток и инкубировали на протяжении ночи при 37°C, относительной влажности 90 и 5% CO<sub>2</sub> в ротационном инкубаторе. Полностью черные 384-луночные планшеты Greiner 781077 для ELISA с высокой степенью связывания покрывали с помощью 0,5 мкг/мл антитела к DNAPK (Abcam № ab1832) в PBS/A на протяжении ночи при 4°C. На следующий день планшеты Greiner для ELISA промывали 3х с помощью PBS-T и блокировали с помощью 3% BSA/PBS в течение ~2 ч перед дополнительной 3х промывкой с помощью PBS-T.

Тестируемые соединения и эталонные контроли дозировали непосредственно в планшеты с клетками с применением акустического дозирующего устройства Labcyte Echo 555. Затем планшеты с клетками инкубировали в течение 1 ч при 37°C до обработки дозой облучения 8 Гр (XRAD 320, высота стола 65). Клетки инкубировали в течение еще 1 ч перед удалением среды для культивирования клеток. Буфер для лизиса (собственного приготовления с добавлением таблеток со смесью ингибиторов протеаз, Roche № 04693116001, и таблеток с ингибитором фосфатазы, Roche № 04906837001) отмеривали из расчета 25 мкл/лунка и планшеты инкубировали при 4°C в течение 30 мин. Клеточные лизаты (20 мкл/лунка) переносили в покрытые антителом к DNAPK планшеты для ELISA с применением платформы для дозирования жидкости CyBio Felix, и планшеты для ELISA инкубировали при 4°C на протяжении ночи.

На следующий день планшеты для ELISA промывали 3х с помощью PBS-T и в них отмеряли антитело к pS2056-DNAPK собственного приготовления (0,5 мкг/мл в 3% BSA/PBS) из расчета 20 мкл/лунка. Планшеты инкубировали с антителом в течение 2 ч при комнатной температуре (к. т.) перед 3х промывкой с помощью PBS-T. Вторичное антитело козы к кролику, конъюгированное с HRP (разбавление 1:2000 в 3% BSA/PBS; Cell Signaling № 7074) отмеряли из расчета 20 мкл/лунка и планшеты инкубировали при к. т. в течение 1 ч перед 3х промывкой с помощью PBS-T.

Рабочий раствор субстрата QuantaBlu (Thermo Scientific № 15169, приготовленный в соответствии с инструкцией производителя) отмеряли из расчета 20 мкл/лунка и планшеты инкубировали при к. т. в течение 1 ч перед дальнейшим отмериванием 20 мкл/лунка останавливающего раствора QuantaBlu, предоставленного в наборе (Thermo Scientific № 15169). Интенсивность флуоресценции отдельных лунок определяли с применением планшет-ридера PerkinElmer EnVision.

Данные анализировали и значения IC<sub>50</sub> рассчитывали с применением программного обеспечения Genedata Screener® (Genedata, Inc., Базель, Швейцария). Значения pIC<sub>50</sub> рассчитывали как отрицательный логарифм молярной концентрации соединения, необходимой для 50% снижения измеряемого ответа.

#### с) Ферментный анализ с ТТК.

Ингибирующую активность соединений в отношении ТТК определяли посредством анализа связывания киназы с использованием Eu LanthaScreen®, осуществляемого в ThermoFisher Scientific как часть их биохимического сервиса анализа профиля киназ SelectScreen®. Формат анализа связывания киназы с использованием Eu LanthaScreen® предусматривает связывание конъюгата с Alexa Fluor® или "трейсера" с киназой, которое обнаруживают за счет добавления Eu-меченного антитела к метке. Связывание трейсера и антитела с киназой приводит к высокому уровню FRET, в то же время вытеснение трейсера ингибитором киназы приводит к утрате FRET. Уровень FRET, измеренный в анализе, применяют для определения связывания соединения.

10-точечные кривые зависимости концентрация-ответ для трехкратных разведений соединения с максимальной концентрацией 10 мкМ получали за счет 10 мМ исходных растворов соединения, солюбилизированного в DMSO. Все анализы проводили в белых 384-луночных планшетах Greiner с малым объемом лунок (№ по кат. 784207, Greiner) в общем реакционном объеме 16 мкл и при конечной концентрации 1% (об./об.) DMSO. 3,84 мкл буфера для киназы (50 мМ HEPES, pH 7,5, 0,01% BRIJ-35, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ EGTA), 8 мкл 2х смеси киназа/антитело (конечные концентрации 5 нМ ТТК, 2 нМ Eu-меченного антитела к GST, приготовленные в буфере для киназы) и 4 мкл 4х раствора трейсера, меченого меткой AlexaFluor® (конечные концентрации 30 нМ трейсера 236, приготовленного в буфере для киназы) добавляли по отдельности в планшеты с соединениями, помещали на встряхиватель для планшетов на 30 с, и затем инкубировали в течение 60 мин. при комнатной температуре. Затем планшеты считывали с применением планшет-ридера для визуализации флуоресценции. Значения IC<sub>50</sub> рассчитывали с применением программного обеспечения XLfit (IDBS Ltd, Суррей, Великобритания) с аппроксимацией кривой под модель номер 205 (модель сигмоидальных кривых доза-ответ).

#### d) Ферментные анализы с Aurora-A, Aurora-B, JAK1, JAK2, JAK3.

Ингибирующую активность соединений в отношении AURKA, AURKB, JAK1, JAK2 и JAK3 определяли в анализах Z'-LYTE®, осуществляемых ThermoFisher Scientific как часть их биохимического сервиса анализа профиля киназ SelectScreen®. Формат биохимического анализа Z'-LYTE® предусматривает формат на основе флуоресценции с сопряженным ферментом, и он основан на различной чувствительности фосфорилированных и нефосфорилированных пептидов к протеолитическому расщеплению. Пептидный субстрат метится двумя флуорофорами, по одному на каждом конце, которые составляют пару для FRET. В первичной реакции киназа переносит гамма-фосфат АТФ на один тирозиновый, сериновый или треониновый остаток в синтетическом FRET-пептиде. Во вторичной реакции сайт-специфическая протеаза распознает и расщепляет нефосфорилированные FRET-пептиды. Фосфорилирование

FRET-пептидов подавляет расщепление под действием проявляющего реагента. Расщепление нарушает FRET между донорными (т.е. кумарином) и акцепторными (т.е. флуоресцеином) флуорофорами на FRET-пептиде, в то же время нерасщепленные фосфорилированные FRET-пептиды сохраняют FRET. Для количественной оценки протекания реакции применяли метод отношений, который рассчитывает отношение (отношение излучений) излучения донора к излучению акцептора после возбуждения донорного флуорофора при 400 нм. Как расщепленные, так и нерасщепленные FRET-пептиды влияют на сигналы флуоресценции и, следовательно, на отношение излучений. На основании отношения излучений можно рассчитать степень фосфорилирования FRET-пептида. Отношение излучений будет оставаться низким, если FRET-пептид фосфорилирован (т.е. ингибирование киназы отсутствует), и будет высоким, если FRET-пептид не фосфорилирован (т.е. происходит ингибирование киназы).

10-точечные кривые зависимости концентрация-ответ для трехкратных разведений соединения с максимальной концентрацией 10 мкМ получали за счет 10 мМ исходных растворов соединения, солибутиризованного в DMSO. Все анализы проводили в черных 384-луночных планшетах Corning с малым объемом лунок с несвязывающей поверхностью (№ по кат. 4514, Corning) в общем реакционном объеме 10 мкл и при конечной концентрации 1% (об./об.) DMSO. 2,4 мкл буфера для киназы (50 мМ HEPES, pH 7,5, 0,01% BRIJ-35, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ EGTA), 5 мкл 2× смеси пептид/киназа (подробно указано ниже для каждой киназы) и 2,5 мкл 4× раствора ATP (приготовленного в буфере для киназы) добавляли по отдельности в планшеты с соединениями, помещали на встряхиватель для планшетов на 30 с и затем инкубировали в течение 60 мин. при комнатной температуре. Затем киназную реакцию гасили путем добавления 5 мкл проявляющего реагента (запатентованное средство ThermoFisher Scientific). Аналитические планшеты помещали на встряхиватель для планшетов на 30 с, инкубировали в течение 60 мин при комнатной температуре и затем считывали с применением планшет-ридера для визуализации флуоресценции. Значения IC<sub>50</sub> рассчитывали с применением программного обеспечения XLfit (IDBS Ltd, Суррей, Великобритания) с аппроксимацией кривой под модель № 205 (модель сигмоидальных кривых доза-ответ).

Aurora A (AurA): готовили 2X смесь AURKA (Aurora A)/Ser/Thr 01 (запатентованное средство ThermoFisher Scientific) в 50 мМ FLEPES, pH 7,5, 0,01% BRIJ-35, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ EGTA. Конечные 10 мкл раствора для киназной реакции составляли 15 нМ AURKA (Aurora A), 2 мкМ Ser/Thr 01 и 10 мкМ ATP (каж. Km) в 50 мМ HEPES, pH 7,5, 0,01% BRIJ-35, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ EGTA. После инкубирования киназной реакции в течение 1 ч добавляли 5 мкл проявляющего реагента в разбавлении 1:4096.

Aurora B (AurB): готовили 2X смесь AURKB (Aurora B)/Ser/Thr 01 (запатентованное средство ThermoFisher Scientific) в 50 мМ HEPES, pH 7,5, 0,01% BRIJ-35, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ EGTA. Конечные 10 мкл раствора для киназной реакции составляли 23 нМ AURKB (Aurora B), 2 мкМ Ser/Thr 01 и 75 мкМ ATP (каж. Km, измеренная для ATP, составляет 81 мкМ) в 50 мМ HEPES, pH 7,5, 0,01% BRIJ-35, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ EGTA. После инкубирования киназной реакции в течение 1 ч добавляли 5 мкл проявляющего реагента в разбавлении 1:4096.

JAK1: готовили 2X смесь JAK1/Туг 06 (запатентованное средство ThermoFisher Scientific) в 50 мМ HEPES, pH 6,5, 0,01% BRIJ-35, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ EGTA, 0,02% NaN<sub>3</sub>. Конечные 10 мкл раствора для киназной реакции составляли 74 нМ JAK1, 2 мкМ Туг 06 и 75 мкМ ATP (каж. Km, измеренная для ATP, составляет 87 мкМ) в 50 мМ HEPES, pH 7,0, 0,01% BRIJ-35, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ EGTA, 0,01% NaN<sub>3</sub>. После инкубирования киназной реакции в течение 1 ч добавляли 5 мкл проявляющего реагента в разбавлении 1:128.

JAK2: готовили 2X смесь JAK2/Туг 06 (запатентованное средство ThermoFisher Scientific) в 50 мМ HEPES, pH 7,5, 0,01% BRIJ-35, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ EGTA. Конечные 10 мкл раствора для киназной реакции составляли 0,27 нМ JAK2, 2 мкМ Туг 06 и 25 мкМ ATP (каж. Km, измеренная для ATP, составляет 31 мкМ) в 50 мМ HEPES, pH 7,5, 0,01% BRTJ-35, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ EGTA. После инкубирования киназной реакции в течение 1 ч добавляли 5 мкл проявляющего реагента в разбавлении 1:128.

JAK3: готовили 2X смесь JAK3/Туг 06 (запатентованное средство ThermoFisher Scientific) в 50 мМ HEPES, pH 7,5, 0,01% BRIJ-35, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ EGTA. Конечные 10 мкл реакционного раствора с киназой состояли из 2,4 нМ JAK3, 2 мкМ Туг 06 и 10 мкМ ATP (каж. Km, измеренная для ATP, составляет 14 мкМ) в 50 мМ HEPES с pH 7,5, 0,01% BRTJ-35, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ EGTA. После инкубирования киназной реакции в течение 1 ч добавляли 5 мкл проявляющего реагента в разбавлении 1:128.

Примеры тестировали в вышеуказанных анализах и наблюдали следующие данные (показанные данные представляют собой среднее арифметическое значений pIC<sub>50</sub>, наблюдаемых в двух или более экспериментах).

Прим ер	рIC50 для фермен та DNA- PK	рIC50 для DNA- PK в клетк ах	рIC50 для фермен та ТTK	рIC50 для фермен та JAK1	рIC50 для фермен та JAK2	рIC50 для фермен та JAK3	рIC50 для фермен та AurA	рIC50 для фермен та AurB
1	10,0	6,7	5,9	<5	<5,2	<5	<5	<5
2	9,8	7,3	5,8	<5	<5	<5	<5	<5
3	>10	7,2	5,4	<5	<5	<5	<5	<5
4	9,0	6,6	6,0	<5	<5	<5	<5	<5
5	9,1	7,0	5,3	<5	<5	<5	<5	<5
6	>10	8,3	7,2	<5	<5	<5	<5	<5
7	>10	7,3	6,9	<5	<5	<5	<5	<5
8	>10	8,0	6,2	<5	<5	<5	<5	<5
9	>10	8,1	6,1	<5	<5	<5	<5,1	<5
10	>10	8,0	6,4	<5	<5	<5	<5	<5
11	9,8	7,7	6,4	<5	<5	<5	<5	<5
12	>10	7,7	6,3	<5	<5	<5	<5	<5
13	9,7	7,8	6,5	<5	<5	<5	<5	<5
14	>10	8,0	7,0	<5	<5	<5	<5	<5
15	>10	7,8	6,6	<5	<5	<5	<5	<5
16	>10	7,8	6,7	<5	<5	<5	<5	<5
17	>10	7,0	6,5	<5	<5	<5	<5	<5
18	9,6	7,3	5,8	<5	<5	<5	<5	<5
19	9,8	7,6	6,7	<5	<5	<5	<5	<5

20	10,0	7,7	6,4	<5	<5	<5	<5	<5
21	>10	7,8	6,4	<5	<5	<5	<5	<5
22	9,8	7,6	5,5	<5	<5	<5	<5	<5
23	9,4	7,2	5,9	<5	<5	<5	<5	<5
24	9,1	7,1	5,6	<5	<5	<5	<5	<5
25	9,7	7,4	6,2	<5	<5	<5	<5	<5
26	9,8	7,4	5,8	<5	<5	<5	<5	<5
27	>10	7,9	6,4	<5	<5	<5	<5	<5
28	>10	7,8	6,1	<5	<5	<5	5,3	<5
29	>10	7,6	6,4	<5	<5	<5	<5	<5
30	9,9	7,9	6,4	<5	<5	<5	<5	<5
31	9,9	7,6	5,9	<5	<5	<5	<5	<5
32	>10	7,7	5,8	<5	<5	<5	<5	<5
33	9,3	6,9	5,9	<5	<5	<5	<5	<5
34	>10	7,5	5,3	<5	<5	<5	<5	<5
35	>10	7,4	5,9	<5	<5	5,2	<5	<5
36	9,7	7,5	6,0	<5	<5,1	<5	<5	<5
37	9,2	6,5	5,7	<5	<5	<5	<5	<5
38	8,0	5,5	<5,1	<5	<5	<5	<5	<5
39	9,0	7,1	5,4	<5	<5	<5	<5	<5
40	9,5	6,8	5,8	<5	<5	<5,1	<5	<5
41	8,6	6,2	<5,1	<5	<5	<5	<5	<5
42	8,9	6,5	<5,1	<5	<5	<5	<5	<5
43	7,8	5,7	<5	<5	<5	<5	<5	<5
44	8,5	6,7	<5,1	<5	<5	<5	<5	<5
45	9,2	7,0	5,2	<5	<5	<5	<5	<5
46	8,1	6,2	5,4	<5	<5	<5	<5	<5
47	9,0	6,7	5,8	<5	<5	<5	<5	<5
48	9,0	6,5	5,9	<5	<5	<5	<5	<5
49	8,8	6,6	5,7	<5	<5	<5	<5	<5
50	8,4	6,4	5,2	<5	<5	<5	<5	<5
51	>10	7,9	6,4	<5	<5	<5	<5	<5
52	9,3	7,0	5,6	<5	<5	<5,1	<5	<5

На основании измеренных данных можно увидеть, что примеры являются ингибиторами DNA-ПК, которые селективны в отношении этих конкретных мишеней: ТТК, JAK1, JAK2, JAK3, Аuroга А, Аuroга В. Сравнение значений  $pIC_{50}$  для ферментов указывает на то, что примеры характеризуются селективностью в отношении DNA-ПК, которая превышает на  $>2,5$  log-единицы такую в отношении других показанных мишеней. Это равняется  $>300$ -кратной селективности между значениями  $IC_{50}$ .

Более того, определенные ингибиторы DNA-ПК формулы (I) демонстрируют благоприятный объем распределения и, как следствие, могут характеризоваться более длительным периодом полувыведения *in vivo*, в частности, когда  $R^1$  представляет собой основную группу, например, где  $R^1$  представляет собой пирролидинил или пиперидинил. Более длительный период полувыведения означает, что эти соединения могут быть применимы в случае определенных сценариев комбинированной терапии.

В табл. D показаны фармакокинетические данные для примеров 44 и 52. Данные были получены на основании плазмы крови, собранной в пределах 24 ч после кратковременного введения дозы соединения

формулы (I) либо крысам линии han/wistar, либо собакам породы бигль. Крысам линии han/wistar вводили дозу

i) примера 44 в виде либо внутривенной дозы 1 мг/кг (100% деионизированной воды с рН, доведенным до 3,96 с помощью 1 М HCl), либо пероральной дозы 5 мг/кг (5% DMSO/95% SBE-B-CD (30% вес./об.) в воде с рН, доведенным до 3,87 с помощью 1 М HCl); или

ii) примера 52 в виде либо внутривенной дозы 0,5 мг/кг (5% DMSO/95% SBE-B-CD (30% вес./об.) в воде), либо пероральной дозы 1 мг/кг (100% (0,5% HPMC/0,1% TWEEN в воде)).

Собакам породы бигль вводили дозу

i) примера 44 (DMSO/95% SBE-B-CD (30% вес./об.) в воде для обоих путей введения) либо в виде внутривенной дозы 0,5 мг/кг, либо в виде пероральной дозы 1 мг/кг; или

ii) примера 52 либо в виде внутривенной дозы 0,5 мг/кг (5% DMSO/95% SBE-B-CD (30% вес./об.) в воде), либо в виде пероральной дозы 1 мг/кг (100% (0,5% HPMC/0,1% TWEEN в воде)).

Таблица D

	Пример 44	Пример 52
<b>Отдельные РК-показатели у крысы:</b>		
клиренс (CL)	13 мл/мин/кг	12,2 мл/мин/кг
объем распределения (V)	3,4 л/кг	1,65 л/кг
t <sub>1/2</sub> для пероральной дозы	3,9 ч	3,6 ч
t <sub>1/2</sub> для внутривенной дозы	4,3 ч	4,6 ч
<b>Отдельные РК-показатели у собаки:</b>		
клиренс (CL)	7,5 мл/мин/кг	16 мл/мин/кг
объем распределения (V)	7,8 л/кг	5,4 л/кг
t <sub>1/2</sub> для пероральной дозы	не определено	6,3 ч
t <sub>1/2</sub> для внутривенной дозы	15 ч	6,2 ч

Соединения могут быть дополнительно выбраны на основе дополнительных биологических или физических свойств, которые могут быть измерены с помощью методик, известных из уровня техники и которые могут применяться для оценки или выбора соединений для терапевтического или профилактического применения.

По причине их ингибирующей активности в отношении DNA-ПК ожидается, что соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли будут применимыми в терапии.

Соответственно соединения по настоящему изобретению имеют значение как противоопухолевые средства. В частности, соединения по настоящему изобретению имеют значение в качестве антипролиферативных, апоптических и/или антиинвазивных средств для сдерживания распространения и/или лечения заболевания, представляющего собой солидную опухоль и/или гемобластоз. В частности, ожидается, что соединения по настоящему изобретению будут применимы в предупреждении или лечении тех опухолей, которые чувствительны к ингибированию DNA-ПК. Дополнительно, ожидается, что соединения по настоящему изобретению будут применимы в предупреждении или лечении тех опухолей, которые полностью или частично опосредованы DNA-ПК. Таким образом, соединения можно применять для обеспечения ингибирующего эффекта в отношении фермента DNA-ПК у теплокровного животного, нуждающегося в таком лечении.

Как указано в данном документе, ингибиторы DNA-ПК должны обладать терапевтической ценностью для лечения пролиферативного заболевания, такого как рак и, в частности, солидные опухоли и их метастазы, и различных форм гематологических опухолей.

Противораковые эффекты, которые, соответственно, применимы при лечении рака у пациента, включают без ограничения противоопухолевые эффекты, частоту ответа, период времени до прогресси-

рования заболевания и показатель выживаемости. Противоопухолевые эффекты способа лечения по настоящему изобретению включают без ограничения подавление роста опухоли, замедление роста опухоли, регрессию опухоли, уменьшение размера опухоли, увеличенное время до повторного роста опухоли при прекращении лечения, замедление прогрессирования заболевания. Противораковые эффекты включают профилактическое лечение, а также лечение существующего заболевания.

Если упоминается "рак", то он включает как нематастатический рак, так и метастатический рак, вследствие чего лечение рака предусматривает лечение как первичных опухолей, так и метастазов опухолей.

"Ингибирующая активность в отношении DNA-ПК" относится к снижению активности DNA-ПК в качестве непосредственного или опосредованного ответа на присутствие соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли относительно активности киназы DNA-ПК в отсутствие соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Такое снижение активности может быть обусловлено непосредственным взаимодействием соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли с DNA-ПК или обусловлено взаимодействием соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли с одним или несколькими другими факторами, которые, в свою очередь, влияют на активность DNA-ПК. Например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут снижать уровень DNA-ПК путем непосредственного связывания с DNA-ПК, путем влияния (непосредственного или опосредованного) на другой фактор для снижения активности DNA-ПК или путем (непосредственного или опосредованного) снижения количества DNA-ПК, присутствующей в клетке или организме.

Подразумевается, что термин "терапия" имеет свое обычное значение, когда он касается заболевания, для обозначения полного или частичного ослабления одного, нескольких или всех его симптомов или устранения или купирования патологии, лежащей в его основе. Термин "терапия" также включает "профилактику", если специально не указано обратное. Термины "терапевтический" и "терапевтически" должны интерпретироваться соответствующим образом.

Подразумевается, что термин "профилактика" имеет свое обычное значения и включает первичную профилактику для предупреждения развития заболевания и вторичную профилактику, при которой заболевание уже развилось, и пациента временно или постоянно защищают от обострения или усугубления заболевания или развития новых симптомов, ассоциированных с заболеванием.

Термин "лечение" применяют как синоним термина "терапия". Подобным образом, термин "лечить" можно рассматривать как "применение терапии", где "терапия" является такой, как определено в данном документе.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

В одном варианте осуществления предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при изготовлении лекарственного препарата.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания, опосредованного DNA-ПК. В одном варианте осуществления указанное заболевание, опосредованное DNA-ПК, представляет собой рак. В одном варианте осуществления указанный рак представляет собой солидный рак или гематологическую злокачественную опухоль. В одном варианте осуществления указанный рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, рака яичника, рака поджелудочной железы, гематологической злокачественной опухоли, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, рака желудка и плоскоклеточной карциномы головы и шеи.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака.

В одном варианте осуществления предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата для лечения заболевания, опосредованного DNA-ПК. В одном варианте осуществления указанное заболевание, опосредованное DNA-ПК, представляет собой рак. В одном варианте осуществления указанный рак представляет собой солидный рак или гематологическую злокачественную опухоль. В одном варианте осуществления указанный рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, рака яичника, рака поджелудочной железы, гематологической злокачественной опухоли, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, рака желудка и плоскоклеточной карциномы головы и шеи.

В одном варианте осуществления предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата для лечения рака.

В одном варианте осуществления предусмотрен способ лечения заболевания, при котором ингибирование DNA-ПК оказывает благоприятное действие, у теплокровного животного, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному теплокровному животному терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления указанное заболевание представляет собой рак. В одном варианте осуществления указанный рак представляет собой солидный рак или гематологическую злокачественную опухоль. В

одном варианте осуществления указанный рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, рака яичника, рака поджелудочной железы, гематологической злокачественной опухоли, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, рака желудка и плоскоклеточной карциномы головы и шеи.

В одном варианте осуществления предусмотрен способ лечения рака у теплокровного животного, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному теплокровному животному терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения формулы (I), описанного в любом из вариантов осуществления в данном документе, которое является эффективным для обеспечения "терапии" у субъекта или для "лечения" заболевания или нарушения у субъекта. В случае рака терапевтически эффективное количество может вызывать какое-либо из изменений, наблюдаемых или измеряемых у субъекта, как описано выше в определении "терапии", "лечения" и "профилактики". Например, эффективное количество может

- снижать количество раковых или опухолевых клеток;
- снижать общий размер опухоли;
- подавлять или останавливать инфильтрацию опухолевых клеток в периферические органы, включая, например, мягкие ткани и кость;
- подавлять и останавливать метастазирование опухолей;
- подавлять и останавливать рост опухолей;
- ослаблять до некоторой степени один или несколько симптомов, ассоциированных с раком;
- снижать тяжесть заболевания и смертность;
- улучшать качество жизни; или
- обеспечивать комбинацию таких эффектов.

Эффективное количество может представлять собой количество, достаточное для уменьшения интенсивности симптомов заболевания, чувствительного к ингибированию активности DNA-РК. В случае терапии рака эффективность *in vivo* можно измерять, например, с помощью оценки продолжительности дожития, периода времени до прогрессирования заболевания (TTP), значений частоты ответа (RR), продолжительности ответа и/или качества жизни. Как признается специалистами в данной области техники, эффективные количества могут изменяться в зависимости от пути введения, применения вспомогательного вещества и совместного применения других средств. Например, если применяют комбинированную терапию, то количество соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем описании, и количество другого(их) фармацевтически активного(ых) средства(средств), в случае их комбинирования, являются в совокупности эффективными для лечения целевого нарушения у пациента-животного. В данном контексте комбинированные количества представляют собой "терапевтически эффективное количество", в случае их комбинирования, если они являются достаточными для уменьшения интенсивности симптомов заболевания, чувствительного к ингибированию активности DNA-РК, как описано выше. Как правило, такие количества может определить специалист в данной области техники, например, исходя из диапазона доз, описанного в настоящем описании для соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, и утвержденного(ых) или иного(ых) опубликованного(ых) диапазона(ов) доз другого(их) фармацевтически активного(ых) соединения(ий).

"Теплокровные животные" включают, например, людей.

В одном варианте осуществления предусмотрен способ лечения рака у теплокровного животного, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному теплокровному животному терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления указанный рак представляет собой солидный рак или гематологическую злокачественную опухоль. В одном варианте осуществления указанный рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, рака яичника, рака поджелудочной железы, гематологической злокачественной опухоли, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, рака желудка и плоскоклеточной карциномы головы и шеи.

В любом варианте осуществления, где рак упомянут в общем смысле, указанный рак может представлять собой солидный рак или гематологическую злокачественную опухоль, например рак молочной железы, рак яичника, рак поджелудочной железы, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, рак желудка и плоскоклеточный рак головы и шеи.

Противораковое лечение, описанное в настоящем описании, может быть применимым в виде монотерапии или может включать, в дополнение к введению соединения формулы (I), традиционные хирургическое вмешательство, лучевую терапию или химиотерапию или комбинацию таких дополнительных видов терапии. Такие традиционные хирургическое вмешательство, лучевая терапия или химиотерапия могут применяться одновременно, последовательно или отдельно от лечения соединением формулы (I).

Если комбинированную терапию вводят "одновременно", это предусматривает лечение пациента с помощью одной лекарственной формы (например, таблетки), содержащей как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, так и дополнительное противора-

ковое вещество; а также

одновременное введение дозы отдельных лекарственных форм, каждая из которых по отдельности содержит один из соответствующих компонентов комбинации.

Если комбинированную терапию вводят "последовательно" или "раздельно", это предусматривает лечение пациента с помощью первой лекарственной формы (например, таблетки), содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, а затем лечение того же пациента с помощью второй лекарственной формы, содержащей дополнительное противораковое вещество; или

лечение пациента с помощью одной лекарственной формы (например, таблетки), содержащей конкретное противораковое вещество, а затем лечение того же пациента с помощью второй лекарственной формы, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Интервал между последовательными или раздельными дозами может быть определен практикующим специалистом с учетом информации, изложенной в настоящем описании.

Лучевая терапия может включать одну или несколько из следующих категорий терапии:

i) наружную лучевую терапию, при которой используется электромагнитное излучение, и интраоперационную лучевую терапию, при которой используется электромагнитное излучение;

ii) внутреннюю лучевую терапию или брахитерапию, включающую внутритканевую лучевую терапию или внутрисветную лучевую терапию; или

iii) системную лучевую терапию, включающую без ограничения терапию йодом 131 и стронцием 89.

Следовательно, в одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и лучевая терапия для применения в лечении рака. В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака, при этом соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль вводятся в комбинации с лучевой терапией.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и лучевая терапия для применения в одновременном, раздельном или последовательном лечении рака. В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль вводятся одновременно, раздельно или последовательно с лучевой терапией. В одном варианте осуществления предусмотрен способ лечения рака у теплокровного животного, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному теплокровному животному соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и применение лучевой терапии, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и лучевая терапия являются в совокупности эффективными в обеспечении противоракового эффекта.

В одном варианте осуществления предусмотрен способ лечения рака у теплокровного животного, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному теплокровному животному соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и одновременное, раздельное или последовательное применение лучевой терапии, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и лучевая терапия являются в совокупности эффективными в обеспечении противоракового эффекта. В одном варианте осуществления рак представляет собой солидный рак.

В любом варианте осуществления лучевую терапию выбирают из группы, состоящей из одной или нескольких категорий радиотерапии, перечисленных под пунктами (i)-(iii) выше.

Химиотерапия может включать одну или несколько из следующих категорий противоопухолевых веществ:

i) антипролиферативные/антинеопластические лекарственные средства и их комбинации, применяемые в лекарственной терапии злокачественных опухолей, такие как противоопухолевые антибиотики (например, антрациклины, такие как адриамицин, блеомицин, доксорубицин, липосомальный доксорубицин, пирарубицин, дауномицин, валрубицин, эпирубицин, идарубицин, митомицин-С, дактиномицин, амрубицин и митрамицин); и ингибиторы топоизомеразы (например, эпиподофиллотоксины, такие как этопозид и тенипозид, амсакрин, иринотекан, топотекан и камптотecin);

ii) ингибиторы механизмов репарации ДНК, такие как CHK-киназа; ингибиторы АТМ (такие как AZD0156 и AZD1390); ингибиторы поли(ADP-рибозо)-полимеразы (ингибиторы PARP, включая олапариб); ингибиторы ATR-киназы (такие как цереласертиб/AZD6738) и ингибиторы WEE1-киназы (такие как адавосертиб/AZD1775/МК-1775); и

iii) иммунотерапевтические подходы, включая, например, подходы *ex vivo* и *in vivo* для увеличения иммуногенности опухолевых клеток пациента, такие как блокирующие антитела к PD-L1 (например, дурвалумаб/MEDI4736).

Следовательно, в одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и по меньшей мере одно дополнительное противоопухолевое вещество для применения в лечении рака. В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль вводятся в комбинации с дополнительным противоопухолевым веществом. В одном варианте осуществления имеется одно дополнительное противоопухо-



или последовательно с олапарибом.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль вводятся в комбинации с доксорубицином или липосомальным доксорубицином. В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль вводятся одновременно, раздельно или последовательно с доксорубицином или липосомальным доксорубицином.

В одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) и по меньшей мере одно дополнительное противоопухолевое вещество. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция также содержит по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) и по меньшей мере одно дополнительное противоопухолевое вещество, для применения в лечении рака. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция также содержит по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предусмотрен набор, содержащий

- a) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в первой стандартной лекарственной форме;
- b) еще одно дополнительное противоопухолевое вещество в дополнительной стандартной лекарственной форме;
- c) средства-контейнеры для содержания указанных первой и дополнительной стандартных лекарственных форм; и необязательно
- d) инструкцию по применению.

В одном варианте осуществления противоопухолевое вещество предусматривает антинеопластическое средство.

В любом варианте осуществления, где упоминается антинеопластическое средство, антинеопластическое средство представляет собой одно или несколько средств, перечисленных в пункте (i) выше.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли можно вводить в виде фармацевтических композиций, содержащих одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

Следовательно, в одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Композиции могут находиться в форме, подходящей для перорального применения (например, в виде таблеток, пастилок, твердых или мягких капсул, водных или масляных суспензий, эмульсий, диспергируемых порошков или гранул, сиропов или настоек), для местного применения (например, в виде кремов, мазей, гелей или водных или масляных растворов или суспензий), для введения путем ингаляции (например, в виде тонкодисперсного порошка или жидкого аэрозоля), для введения путем инфузии (например, в виде тонкодисперсного порошка) или для парентерального введения (например, в виде стерильного водного или масляного раствора для внутривенного, подкожного или внутримышечного введения дозы) или в виде суппозитория - для ректального введения дозы. Композиции можно получать с помощью традиционных процедур с применением традиционных фармацевтических вспомогательных веществ, хорошо известных в данной области техники. Таким образом, композиции, предназначенные для перорального применения, могут содержать, например, один или несколько красителей, подсластителей, ароматизаторов и/или консервантов.

В одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для применения в терапии.

В одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для применения в лечении рака. В одном варианте осуществления указанный рак представляет собой солидный рак или гематологическую злокачественную опухоль. В одном варианте осуществления указанный рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, рака яичника, рака поджелудочной железы, гематологической злокачественной опухоли, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, рака желудка и плоскоклеточной карциномы головы и шеи.

В норме соединение формулы (I) будут вводить теплокровному животному в стандартной дозе в пределах диапазона 2,5-5000 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела животного, т.е. приблизительно 0,05-100 мг/кг, и данное количество в норме обеспечивает терапевтически эффективную дозу. Стандартная лекарственная форма, такая как таблетка или капсула, будет обычно содержать, например, 0,1-250 мг активного ингредиента. Суточную дозу обязательно будут изменять в зависимости от получающего лечение субъекта,

конкретного пути введения, каких-либо вводимых совместно терапевтических средств и тяжести заболевания, подлежащего лечению.

### Примеры

Различные варианты осуществления проиллюстрированы посредством нижеприведенных примеров. Вариант осуществления не следует интерпретировать как ограниченный примерами.

Если не указано иное, то исходные материалы были коммерчески доступными. Все растворители и коммерческие реагенты имели лабораторную степень чистоты, и их использовали в том виде, в котором они были получены.

Общие сведения об экспериментах.

В ходе получения примеров в целом выполняли следующее.

(i) Операции проводили при комнатной температуре (к. т.), т.е. в диапазоне от 17 до 25°C, и в атмосфере инертного газа, такого как N<sub>2</sub> или Ar, если не указано иное.

(ii) Как правило, за ходом реакций наблюдали с помощью тонкослойной хроматографии (TLC) и/или аналитической высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC или UPLC), которая обычно сопряжена с масс-спектрометром (LCMS); приведенные значения времени реакции не обязательно являются минимально достижимыми.

(iii) При необходимости растворы органических веществ сушили над безводным MgSO<sub>4</sub> или Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, процедуры обработки проводили с применением традиционной методики разделения фаз или путем применения SCX, как описано в (xiii), операции выпаривания проводили либо путем ротационного выпаривания *in vacuo*, либо в Genevac HT-4/EZ-2 или Biotage V10.

(iv) Значения выхода, если они приведены, необязательно являются максимально достижимыми, и при необходимости реакции повторяли, если было необходимо получить большее количество продукта реакции.

(v) Обычно структуры конечных продуктов формулы (I) подтверждали посредством ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и/или методик масс-спектропии; данные масс-спектропии с электрораспылением, как правило, получали с применением Waters Acquity UPLC, сопряженной с масс-спектрометром с одним квадрупольным детектором Waters, получающим данные в отношении как положительных, так и отрицательных ионов, и обычно приведены только ионы, относящиеся к исходной структуре; значения химического сдвига для протонного ЯМР измеряли по дельта-шкале с применением либо спектрометра Bruker AV500, работающего при напряженности поля 500 МГц, либо Bruker AV400, работающего при 400 МГц, либо Bruker AV300, работающего при 300 МГц. Если не указано иное, спектры ЯМР получали при 500 МГц в *d*<sub>6</sub>-диметилсульфоксиде. Применяли следующие сокращения: s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; m, мультиплет; br, широкий; qn, квинтет.

(vi) Если не указано иное, соединения, содержащие асимметричные атомы углерода и/или серы, не разделяли.

(vii) Промежуточные соединения не обязательно были полностью очищенными, но их структуры и чистоту оценивали с помощью TLC, аналитической HPLC/UPLC, и/или NMR-анализа, и/или масс-спектрометрии.

(viii) Если не указано иное, колоночную флэш-хроматографию (fsc) проводили на диоксиде кремния Merck Kieselgel (№ 9385), или на диоксиде кремния для обращено-фазовой хроматографии (силикагель Fluka 90 C18), или на картриджах Silicycle (диоксид кремния 40-63 мкм, вес 4-330 г), или на картриджах Grace Resolv (4-120 г), или на колонках RediSep Rf 1,5 Flash, или на высокоэффективных колонках RediSep Rf Gold Flash (вес 150-415 г), или на колонках RediSep Rf Gold C18 для обращено-фазовой хроматографии (диоксид кремния 20-40 мкм) либо вручную, либо автоматически с применением системы Isco CombiFlash Companion или подобной системы.

(ix) Препаративную обращено-фазовую HPLC (RP HPLC) проводили на диоксиде кремния C18 для обращено-фазовой хроматографии, как правило, с применением колонки Waters XSelect CSH C18 (диоксид кремния 5 мкм, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением смесей с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов, например [содержащих 0,1% муравьиной кислоты или 0,3-5% водного раствора гидроксида аммония (*d*=0,91)] в качестве растворителя А и ацетонитрила в качестве растворителя В; типичная процедура будет следующей: градиент растворителя в течение 10-20 мин при расходе 40-50 мл/мин от смеси 95:5 растворителей А и В соответственно до смеси 5:95 растворителей А и В (или при необходимости альтернативное соотношение).

(x) Применяли следующие способы аналитической UPLC; обычно применяли диоксид кремния C18 для обращено-фазовой хроматографии при скорости потока 1 мл/мин и обнаружение осуществляли с помощью масс-спектрометрии с электрораспылением и с помощью регистрации УФ-поглощения при длине волны в диапазоне 220-320 нм. Аналитическую UPLC проводили на диоксиде кремния CSH C18 для обращено-фазовой хроматографии с применением колонки Waters XSelect CSH C18 с размерами 2,1×50 мм и размером частиц 1,7 микрона. Использовали градиентный анализ с применением смесей с уменьшающейся полярностью в качестве элюента, например, смесей воды с уменьшающейся полярностью (содержащей 0,1% муравьиной кислоты или 0,1% аммиака) в качестве растворителя А и ацетонит-

рила в качестве растворителя В. В типичном способе аналитической UPLC продолжительностью 2 мин будет использоваться градиент растворителя в течение 1,3 мин, при расходе примерно 1 мл/мин, от смеси 97:3 растворителей А и В соответственно до смеси 3:97 растворителей А и В.

(xi) Если определенные соединения получали в виде соли присоединения кислоты, например, моногидрохлоридной соли или дигидрохлоридной соли, стехиометрический состав соли был основан на числе и природе основных групп в соединении, при этом точный стехиометрический состав соли обычно не определяли, например, посредством данных элементного анализа.

(xii) Если в описании реакций ссылаются на применение микроволновой обработки, применяли один из следующих реакторов для микроволновой обработки: Biotage Initiator, Personal Chemistry Emrys Optimizer, Personal Chemistry Smithcreator или CEM Explorer.

(xiii) Соединения очищали с помощью хроматографии с сильным катионным обменом (SCX) с применением колонок Isolute SPE Flash SCX-2 или SCX-3 (International Sorbent Technology Limited, Мид-Гламорган, Великобритания).

(xiv) Следующие методы препаративной хиральной HPLC проводили с применением Gilson GX-281 HPLC и DAICEL CHIRALPAK IC (2×25 см, 5 мкм), DAICEL CHIRALPAK IF (2×25 см, 5 мкм) или колонки XBridge Prep OBD C18 (3×15 см, 5 мкм); обычно скорость потока составляла 10-350 мл/мин, и обнаружение осуществляли с помощью УФ-поглощения при типичной длине волны 254 нм. Применяли концентрацию образца, составляющую приблизительно 1-100 мг/мл, в подходящей смеси растворителей, с объемом вводимой пробы 0,5-10 мл, и временем прогона 10-150 мин, и типичной температурой в печи 25-35°C.

(xv) Следующие способы аналитической хиральной HPLC проводили с применением Shimadzu UFLC и Daicel CHIRALPAK IC-3 (50×4,6 мм, 3 мкм) или Daicel CHIRALPAK IF-3 (50×4,6 мм, 3 мкм); обычно скорость потока составляла 1 мл/мин и обнаружение осуществляли с помощью УФ-поглощения при типичной длине волны 254 нм. Применяли концентрацию образца, составляющую приблизительно 1 мг/мл, в подходящем растворителе, таком как EtOH, с объемом вводимой пробы приблизительно 10 мкл, и временем прогона 10-60 мин, и типичной температурой в печи 25-35°C.

(xvi) Применяли следующие методы препаративной хиральной сверхкритической флюидной хроматографии (SFC); обычно скорость потока составляла приблизительно 70 мл/мин и обнаружение осуществляли с помощью УФ-поглощения при типичной длине волны 254 нм. Применяли концентрацию образца, составляющую приблизительно 100 мг/мл, в подходящем растворителе, таком как MeOH, с объемом вводимой пробы приблизительно 0,5 мл, и временем прогона 10-150 мин, и типичной температурой в печи 25-35°C.

(xvii) Обычно примеры и промежуточные соединения называли с применением ACD Name, части "Structure to Name" из ChemDraw Ultra (CambridgeSoft) или Biovia Draw 2016.

(xviii) В дополнение к указанным выше применяли следующие сокращения:

Ac <sub>2</sub> O	уксусный ангидрид	HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
BINAP	2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин	iPrOH	изо-пропанол
CDCl <sub>3</sub>	дейтерированный хлороформ	MeCN	ацетонитрил
конц.	концентрированный	MeI	йодметан
DBU	1,8-диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ен	MeOD	D <sub>4</sub> -метанол
DCM	дихлорметан	MeOH	метанол

DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин	MTBE	метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир
DMA	<i>N,N</i> -диметилацетамид	<i>масса/заряд</i>	масс-спектрометрический(-ие) пик(-и)
DMAP	4-диметиламинопиридин	NaH	гидрид натрия
DME	1,2-диметоксиэтан	NBS	<i>N</i> -бромсукцинимид
DMF	<i>N,N</i> -диметилформамид	NH <sub>4</sub> Cl	хлорид аммония
DMF-DMA	диметилформамид-диметилацеталь	NMP	1-метилпирролидин-2-он
DMSO	диметилсульфоксид	к. т.	комнатная температура
DSC	дифференциальная сканирующая калориметрия	насыщ.	насыщенный
Et <sub>3</sub> N	триэтиламин	SCX	сильный катионный обмен
EtOAc	этилацетат	SFC	сверхкритическая флюидная хроматография
Et <sub>2</sub> O	диэтиловый эфир	TBAB	тетра- <i>n</i> -бутиламмония бромид
EtOH	этанол	TBAF	тетра- <i>n</i> -бутиламмония фторид
FA	муравьиная кислота	THF	тетрагидрофуран
fcc	колоночная флэш-хроматография	XRPD	рентгеновская порошковая дифракция
ч	час(-ы)		
RuPhos	2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил		
RuPhos Pd G3	(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат		
Brettphos Pd G3	[(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'- триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1' -бифенил)]палладия(II) метансульфонат метансульфонат		

(xix) В случае XRPD-анализа использовали прибор Bruker D4. Рентгеновскую порошковую дифрактограмму определяли путем установки образца кристаллического материала на пластинчатый держатель Bruker из монокристалла кремния (SSC) и распределения образца в виде тонкого слоя с помощью предметного стекла. Образец вращали со скоростью 30 об/мин (для улучшения статистики подсчета) и облучали рентгеновскими лучами, генерируемыми медной трубкой с длинной тонкой фокусировкой, работающей при 40 кВ и 40 мА, при длине волны 1,5418 ангстрема. Коллимированный источник рентгеновского излучения проходил через щель с автоматической регулируемой расходимостью, установленную на V20, и отраженное излучение направляли через 5,89 мм щель для предотвращения рассеяния и 9,55 мм щель детектора. Образцы измеряли по геометрии отражения в  $\theta - 2\theta$  конфигурации в диапазоне сканирования от 2 до 40°  $2\theta$  при номинальной экспозиции 0,12 с с шагом 0,02°. Прибор был оборудован координатно-чувствительным детектором (Lynxeye). Специалистам в области порошковой рентгеновской дифрактометрии будет понятно, что на относительную интенсивность пиков могут влиять, например, зерна с размером более 30 микрон и соотношениями сторон, далекими от единицы, что может влиять на анализ образцов. Специалисту в данной области техники также будет понятно, что на положение отражений могут влиять точная высота, на которой находится образец в дифрактометре, и калибровка нуля дифрактометра. Незначительный эффект также может оказывать плоскостность поверхности образца. Следовательно, представленные данные рентгенограмм дифрактометрии не следует принимать как абсолютные значения.

(xx) В случае дифференциальной сканирующей калориметрии использовали прибор TA Instruments Q2000 DSC. Как правило, менее 3 мг материала, содержащегося в стандартной алюминиевой посуде с

крышкой, нагревали в диапазоне температур от 25 до 300°C при постоянной скорости нагрева, составляющей 10°C/мин. Использовали продувочный газ с применением азота - скорость потока 50 мл/мин. Температурные данные анализировали с применением стандартного программного обеспечения, например Universal V.4.5A от TA INSTRUMENTS®.

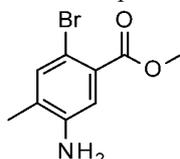
Промежуточное соединение 1: 5-амино-2-бром-4-метилбензойная кислота.



NBS (11,87 г, 66,15 ммоль) порциями добавляли к 3-амино-4-метилбензойной кислоте (10,00 г, 66,15 ммоль) в DMF (50 мл) при 5°C в течение периода, составляющего 5 мин, чтобы температура не повышалась выше 15°C. Полученный раствор перемешивали при 5°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали на ледяную воду (250 мл) при перемешивании. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали ледяной водой и сушили с получением указанного в заголовке соединения (15,21 г, 100%) в виде бледно-розового твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,04-2,09 (3H, m), 5,21 (2H, s), 7,06 (1H, s), 7,21 (1H, d), 12,84 (1H, s).

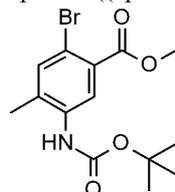
Промежуточное соединение 2: метил-5-амино-2-бром-4-метилбензоат.



Тионилхлорид (4,80 мл, 66,11 ммоль) добавляли по каплям к 5-амино-2-бром-4-метилбензойной кислоте (15,21 г, 66,11 ммоль) в MeOH (200 мл) при 20°C в течение периода, составляющего 5 мин. Полученный раствор перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционной смеси давали охладиться, гасили небольшим количеством воды и растворитель удаляли *in vacuo*. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (250 мл) и последовательно промывали насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (100 мл), водой (100 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл). Органический слой пропускали через фильтровальную бумагу для разделения фаз и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (14,85 г, 92%) в виде красного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,06-2,11 (3H, m), 3,80 (3H, s), 5,28 (2H, s), 7,06 (1H, s), 7,22-7,28 (1H, m); масса/заряд МН<sup>+</sup> 244.

Промежуточное соединение 3: метил-2-бром-5-((трет-бутоксикарбониламино))-4-метилбензоат.

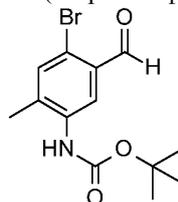


Ди-трет-бутилдикарбонат (20,40 г, 93,47 ммоль) добавляли к метил-5-амино-2-бром-4-метилбензоату (15,21 г, 62,31 ммоль) в этаноле (125 мл) при к. т. Раствор перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Добавляли дополнительные 0,5 экв. ди-трет-бутилдикарбоната (6,80 г, 31,15 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение дополнительных 18 ч. EtOH удаляли *in vacuo* и полученную суспензию разводили с помощью н-гептана (250 мл). Твердое вещество отфильтровывали, промывали н-гептаном и сушили с получением указанного в заголовке соединения (14,82 г, 69%) в виде серого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,48 (9H, s), 2,25 (3H, s), 3,84 (3H, s), 7,56-7,6 (1H, m), 7,89 (1H, s), 8,73 (1H, s);

масса/заряд МН<sup>+</sup> 344.

Промежуточное соединение 4: трет-бутил-(4-бром-5-формил-2-метилфенил)карбамат.



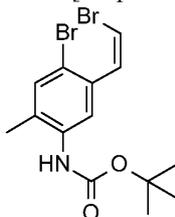
Ди-изо-бутилалюминия гидрид (1 М, 100 мл, 100,0 ммоль) добавляли к метил-2-бром-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилбензоату (11,47 г, 33,33 ммоль) в DCM (200 мл) при -78°C. Раствор пе-

ремешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Метанол (20 мл) медленно добавляли для остановки реакции и раствор нагревали до к. т. Реакционную смесь разбавляли с помощью 0,5 М водн. HCl (250 мл) и диэтилового эфира (250 мл). Органическую фазу выделяли, промывали солевым раствором (200 мл), пропускали через фильтровальную бумагу для разделения фаз и растворитель удаляли *in vacuo* с получением смеси требуемого альдегида и спирта. Оксид марганца(IV) (10,78 г, 124,1 ммоль) добавляли одной порцией в смесь в DCM (260 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Добавляли дополнительные 5 эквивалентов оксида марганца(IV) (14,48 г, 166,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite®, промывали с помощью DCM (500 мл) и растворитель удаляли *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (9,97 г, 96%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,48 (9H, s), 2,29 (3H, s), 7,63-7,66 (1H, m), 7,95 (1H, s), 8,78 (1H, s), 10,14 (1H, s);

масса/заряд  $\text{MH}^+$  314.

Промежуточное соединение 5: трет-бутил-N-[4-бром-5-[(Z)-2-бромвинил]-2-метил-фенил]карбамат.

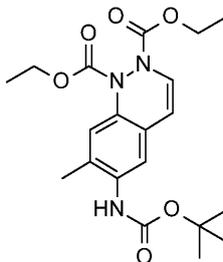


2-метилпропан-2-олат калия (4,18 г, 37,24 ммоль) порциями добавляли к (бромметил)трифенилфосфония бромиду (16,24 г, 37,24 ммоль) в THF (500 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . К полученной суспензии добавляли по каплям трет-бутил-(4-бром-5-формил-2-метилфенил)карбамат (9,75 г, 31,03 ммоль) в THF (100 мл), смесь перемешивали в течение 16 ч и давали ей медленно нагреться до к. т. Добавляли н-гептан (500 мл) и осадок фильтровали через целит. Растворитель удаляли *in vacuo* с получением светло-коричневого твердого вещества. Продукт очищали посредством fcc, элюируя с помощью 0-10% этилацетата в н-гептане с получением указанного в заголовке соединения (9,12 г, 75%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,47 (9H, s), 2,21 (3H, s), 6,87 (1H, d), 7,20 (1H, d), 7,51 (1H, s), 7,74 (1H, s), 8,62 (1H, s);

для данного промежуточного вещества не обнаружили ион с требуемой массой.

Промежуточное соединение 6: диэтил-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-метилциннолин-1,2-дикарбоксилат.

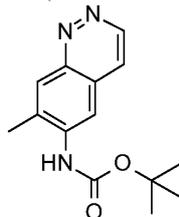


Трет-бутил-N-[4-бром-5-[(Z)-2-бромвинил]-2-метил-фенил]карбамат (9,12 г, 23,32 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (150 мл) при к. т. в атмосфере азота. Реакционную смесь дегазировали посредством барботирования азота через смесь в течение 5 мин. Добавляли карбонат калия (8,06 г, 58,30 ммоль), диэтилгидразин-1,2-дикарбоксилат (6,16 г, 34,98 ммоль), N1,N2-диметилэтан-1,2-диамин (1,255 мл, 11,66 ммоль) и йодид меди(I) (1,110 г, 5,83 ммоль) и полученную темно-зеленую суспензию перемешивали при  $100^{\circ}\text{C}$  в течение 18 ч. Реакционной смеси давали охладиться до к. т., фильтровали, промывали с помощью DCM (400 мл) и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Продукт очищали посредством fcc, элюируя с помощью 0-25% этилацетата в н-гептане, с получением указанного в заголовке соединения (6,63 г, 70%) в виде белой пены.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,21 (6H, dt), 1,47 (9H, s), 2,22 (3H, s), 4,18 (4H, dq), 6,30 (1H, d), 7,11 (1H, s), 7,19 (1H, s), 7,25 (1H, s), 8,57 (1H, s);

масса/заряд  $\text{MH}^+$  406.

Промежуточное соединение 7: трет-бутил-(7-метилхинолин-6-ил)карбамат.

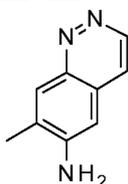


2 М водн. NaOH (7,95 мл, 15,91 ммоль) добавляли к диэтил-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-метилхинолин-1,2-дикарбоксилату (2,15 г, 3,18 ммоль) в EtOH (25 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч, затем концентрировали *in vacuo*. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и органический слой выделяли и промывали последовательно водой (50 мл) и насыщ. соевым раствором (50 мл). Органический слой пропускали через фильтровальную бумагу для разделения фаз, концентрировали *in vacuo*, затем очищали посредством fcc, элюируя с помощью 0-100% EtOAc в н-гептане, с получением указанного в заголовке соединения (0,370 г, 45%) в виде оранжевой пены.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,53 (9H, s), 2,54 (3H, d), 8,09 (1H, dd), 8,24 (2H, d), 8,89 (1H, s), 9,19 (1H, d);

масса/заряд  $\text{MH}^+$  260.

Промежуточное соединение 8: 7-метилхинолин-6-амин.

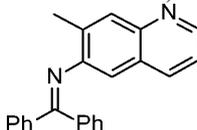


4 М HCl в 1,4-диоксане (1,54 мл, 6,17 ммоль) добавляли к трет-бутил-(7-метилхинолин-6-ил)карбамату (320 мг, 1,23 ммоль) в MeOH (5 мл) при к. т. и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч, затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (245 мг, 100%) в виде ярко-оранжевого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,42 (3H, d), 6,96 (1H, s), 7,91 (2H, s), 8,10 (1H, s), 8,22 (1H, d), 8,86 (1H, d);

масса/заряд  $\text{MH}^+$  160.

Промежуточное соединение 9: N-(7-метил-6-хинолил)-1,1-дифенилметанимин.

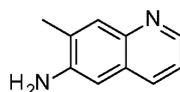


$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,918 г, 1,13 ммоль) и трет-бутоксид натрия (6,49 г, 67,54 ммоль) добавляли к дегазированной суспензии 6-бром-7-метилхинолина (10 г, 45,03 ммоль), дифенилметанимина (8,31 мл, 49,53 ммоль) и рац-BINAP (1,40 г, 2,25 ммоль) в толуоле (172 мл). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 1 ч. Реакционной смеси давали охладиться до к. т., разбавляли с помощью EtOAc (200 мл) и промывали водой (100 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл), затем объединенные органические слои пропускали через фильтровальную бумагу для разделения фаз и растворитель удаляли *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством fcc, элюируя с помощью 0-100% EtOAc в н-гептане, с получением указанного в заголовке соединения (14,30 г, 99%) в виде оранжевого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,35-2,4 (3H, m), 6,92 (1H, s), 7,20 (2H, dd), 7,25-7,34 (4H, m), 7,49-7,55 (2H, m), 7,58 (1H, ddd), 7,72-7,79 (3H, m), 7,94 - 8,02 (1H, m), 8,66 (1H, dd);

масса/заряд  $\text{MH}^+$  323.

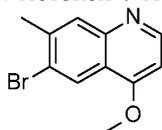
Промежуточное соединение 10: 7-метилхинолин-6-амин.



2 М водн. раствор HCl (93,0 мл, 186,1 ммоль) добавляли к N-(7-метил-6-хинолил)-1,1-дифенилметанимину (15,00 г, 46,52 ммоль) в THF (35 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и разделяли слои. Водный слой дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл). Водную фазу нейтрализовали с помощью 2 М водн. NaOH и полученное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали небольшим объемом воды и сушили с получением указанного в заголовке соединения (6,70 г, 91%) в виде твердого вещества кремового цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,25-2,32 (3H, m), 5,35 (2H, s), 6,87 (1H, s), 7,22 (1H, dd), 7,61 (1H, s), 7,87-7,98 (1H, m), 8,46 (1H, dd);  
масса/заряд  $\text{MH}^+$  159.

Промежуточное соединение 11: 6-бром-4-метокси-7-метилхинолин.

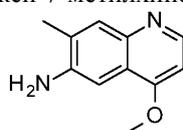


Метанолат натрия (221 мг, 4,09 ммоль) добавляли одной порцией к 6-бром-4-хлор-7-метилхинолину (350 мг, 1,36 ммоль) в метаноле (8 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 1 дня, затем давали охладиться до к. т. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (75 мл) и промывали водой (20 мл) и насыщ. соевым раствором (20 мл). Органическую фазу сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (275 мг, 80%) в виде твердого вещества кремового цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,54 (3H, s), 4,05 (3H, s), 7,03 (1H, d), 7,94 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,74 (1H, d);

масса/заряд  $\text{MH}^+$  252.

Промежуточное соединение 12: 4-метокси-7-метилхинолин-6-амин.

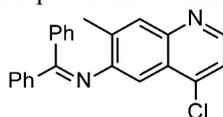


Прекатализатор Brettphos G3 (126 мг, 0,14 ммоль) добавляли одной порцией к 6-бром-4-метокси-7-метилхинолину (350 мг, 1,39 ммоль), карбонату цезия (905 мг, 2,78 ммоль) и 0,5 М аммиаку в 1,4-диоксане (5,55 мл, 2,78 ммоль) в диоксане (9 мл) при к. т. Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 3 дней. Реакционную смесь фильтровали и твердое вещество промывали с помощью DCM (50 мл). Органические слои объединяли и концентрировали *in vacuo*, затем очищали посредством fcc, элюируя с помощью 0-5% MeOH в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 77%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,27 (3H, s), 3,96 (3H, s), 5,30 (2H, s), 6,75 (1H, d), 7,15 (1H, s), 7,55 (1H, s), 8,33 (1H, d);

масса/заряд  $\text{MH}^+$  189.

Промежуточное соединение 13: N-(4-хлор-7-метил-6-хинолил)-1,1-дифенилметанимин.

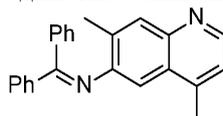


$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (23,8 мг, 0,03 ммоль) и трет-бутоксид натрия (169 мг, 1,75 ммоль) добавляли к дегазированной суспензии 6-бром-4-хлор-7-метилхинолина (300 мг, 1,17 ммоль), дифенилметанимина (216 мкл, 1,29 ммоль) и рац-BINAP (36,4 мг, 0,06 ммоль) в толуоле (4,46 мл). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 1 ч, затем давали охладиться до к. т., разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc, затем объединенные органические слои сушили над  $\text{MgSO}_4$ , концентрировали *in vacuo* и очищали посредством fcc, элюируя с помощью 0-25% EtOAc в н-гептане, с получением указанного в заголовке соединения (408 мг, 98%) в виде желтой смолы.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,43 (3H, s), 7,14 (3H, s), 7,23 (3H, s), 7,28 (1H, d), 7,38-7,56 (3H, m), 7,84 (3H, d), 8,55 (1H, d);

масса/заряд  $\text{MH}^+$  357.

Промежуточное соединение 14: N-(4,7-диметил-6-хинолил)-1,1-дифенилметанимин.

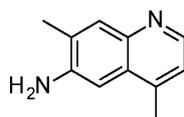


Аддукт  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (37,3 мг, 0,05 ммоль) добавляли одной порцией к дегазированной смеси 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (0,192 мл, 1,37 ммоль), N-(4-хлор-7-метил-6-хинолил)-1,1-дифенилметанимина (326 мг, 0,91 ммоль) и карбоната цезия (595 мг, 1,83 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) при к. т. Полученную суспензию перемешивали в закрытой крышечкой колбе при 120°C в течение 15 ч. Реакционной смеси давали охладиться до к. т. и фильтровали, затем выпаривали досуха и очищали посредством fcc, элюируя с помощью 0-40% EtOAc в н-гептане, с получением указанного в заголовке соединения (254 мг, 83%) в виде желтой смолы.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,38 (3H, d), 2,43 (3H, d), 6,86 (1H, s), 6,94-7,07 (1H, m), 7,13 (2H, dd), 7,18-7,24 (3H, m), 7,38-7,59 (3H, m), 7,74-7,94 (3H, m), 8,55 (1H, d);

масса/заряд  $MH^+$  337.

Промежуточное соединение 15: 4,7-диметилхинолин-6-амин.

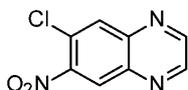


2 М водн. раствор HCl (0,092 мл, 3,02 ммоль) добавляли к N-(4,7-диметил-6-хинолил)-1,1-дифенилметанимину (254 мг, 0,75 ммоль) в THF (2 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. К смеси добавляли воду (для растворения твердого вещества) и раствор загружали на 10 г-колонку SCX-2. Бензофенон отмывали с помощью MeOH (2×объема колонки), затем содержимое колонки элюировали с помощью 1 М NH<sub>3</sub> в MeOH с получением указанного в заголовке соединения (129 мг, 99%) в виде твердого вещества кремового цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,29 (3H, d), 2,52 (3H, s), 5,37 (2H, s), 7,00 (1H, s), 7,04-7,13 (1H, m), 7,51-7,66 (1H, m), 8,33 (1H, d);

масса/заряд  $MH^+$  173.

Промежуточное соединение 16: 6-хлор-7-нитрохиноксалин.

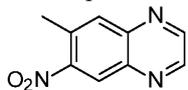


Оксалальдегид (40% в воде, 4,26 мл, 37,32 ммоль) добавляли к 4-хлор-5-нитробензол-1,2-диамину (5,00 г, 26,65 ммоль) в этаноле (100 мл) при к. т. Полученный раствор нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и полученный осадок отфильтровывали и сушили с получением указанного в заголовке соединения (4,50 г, 81%) в виде коричневого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 8,57 (1H, s), 8,91 (1H, s), 9,15 (1H, d), 9,17 (1H, d);

масса/заряд  $MH^+$  210.

Промежуточное соединение 17: 6-метил-7-нитрохиноксалин.

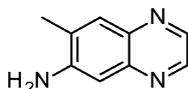


2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (2,97 мл, 21,27 ммоль) добавляли к 6-хлор-7-нитрохиноксалину (3,43 г, 16,37 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) и воде (5 мл) при к. т. Добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,79 г, 49,10 ммоль) и дихлор-1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладия (II) (1,197 г, 1,64 ммоль) и реакционную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционной смеси давали охладиться до к. т., разбавляли с помощью EtOAc (100 мл), промывали водой (50 мл) и насыщ. соевым раствором (50 мл) и органический слой фильтровали через фильтровальную бумагу для разделения фаз и концентрировали in vacuo с получением неочищенного продукта (2,50 г, 85%, если чистый), который непосредственно применяли на следующей стадии.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,65 (3H, s), 8,19 (1H, s), 8,66 (1H, s), 9,04 (2H, dd);

масса/заряд  $MH^+$  190.

Промежуточное соединение 18: 7-метилхиноксалин-6-амин.

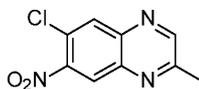
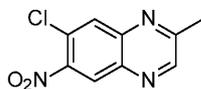


Железо (4,43 г, 79,29 ммоль) и гидроксид аммония (0,707 г, 13,22 ммоль) добавляли к 6-метил-7-нитрохиноксалину (2,50 г, 13,22 ммоль) в EtOH (85 мл) и воде (15 мл) при к. т. Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч. Реакционной смеси давали охладиться до к. т., фильтровали и промывали с помощью EtOH. Фильтрат концентрировали in vacuo и неочищенный продукт очищали посредством fcc, элюируя с помощью 0-5% MeOH в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (1,80 г, 86%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,24-2,38 (3H, m), 5,83 (2H, s), 7,02 (1H, s), 7,61-7,68 (1H, m), 8,44 (1H, d), 8,57 (1H, d);

масса/заряд  $MH^+$  160.

Промежуточные продукты 19 и 20: 7-хлор-2-метил-6-нитрохиноксалин (основной) и 6-хлор-2-метил-7-нитрохиноксалин (второстепенный).

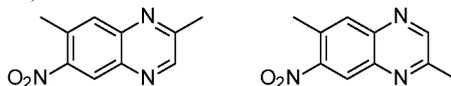


2-Оксoproпаналь (4,80 г, 26,65 ммоль) добавляли к 4-хлор-5-нитробензол-1,2-диамину (5,00 г, 26,65 ммоль) в EtOH (100 мл) при к. т. Полученный раствор нагревали в колбе с обратным холоди-

ком в течение 1 ч. Реакционной смеси давали охладиться до к. т. и полученный осадок выделяли посредством фильтрации и сушили *in vacuo* с получением 6:1 смеси 7-хлор-2-метил-6-нитрохиноксалина (основной) и 6-хлор-2-метил-7-нитрохиноксалина (4,67 г, 78%, общий для обоих изомеров).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO, основной изомер) 2,78 (3H, s), 8,43 (1H, s), 8,84 (1H, s), 9,05 (1H, s);  
масса/заряд [M-H]<sup>-</sup> 222.

Промежуточные продукты 21 и 22: 2,7-диметил-6-нитрохиноксалин (основной) и 2,6-диметил-7-нитрохиноксалин (второстепенный).

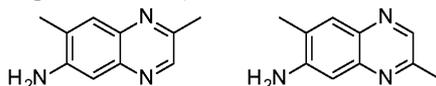


2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (1,60 мл, 11,40 ммоль) добавляли к 6:1 смеси 7-хлор-2-метил-6-нитрохиноксалина и 6-хлор-2-метил-7-нитрохиноксалина (2,04 г, 9,12 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) и воде (5 мл) при к. т. Добавляли карбонат калия (3,15 г, 22,81 ммоль) и дихлор-1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладия (II) (Pd106) (0,57 г, 0,76 ммоль) и реакционную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и фильтровали. Фильтрат промывали водой (50 мл) и насыщ. соевым раствором (50 мл). Органический слой выделяли, фильтровали через фильтровальную бумагу для разделения фаз, концентрировали *in vacuo* и очищали посредством fcc, элюируя с помощью 0-50% EtOAc в н-гептане, с получением указанных в заголовке соединений в виде 6:1 смеси изомеров (1,01 г, 65%, общий) в виде рыжеватого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO, основной изомер) 2,69 (3H, s), 2,76 (3H, s), 8,10 (1H, s), 8,66 (1H, s), 8,98 (1H, s);

масса/заряд MН<sup>+</sup> 204.

Промежуточные продукты 23 и 24: 2,7-диметилхиноксалин-6-амин (основной) и 3,7-диметилхиноксалин-6-амин (второстепенный).

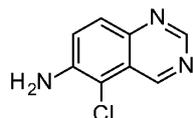


Железо (1,43 г, 25,69 ммоль) и гидрохлорид аммония (229 мг, 4,28 ммоль) добавляли к 6:1 смеси 2,7-диметил-6-нитрохиноксалина и 3,7-диметилхиноксалин-6-амин (1,01 г, 4,28 ммоль) в EtOH (30 мл) и воде (5 мл) при к. т. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали и промывали с помощью EtOH. Растворитель удаляли *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством fcc, градиент элюирования от 0 до 5% MeOH в DCM, с получением указанных в заголовке соединений (600 мг, 81%) в виде коричневого твердого вещества (смесь ~5:1).

$^1\text{H}$  ЯМР для основного изомера (400 МГц, DMSO) 2,30 (3H, s), 2,56 (3H, s), 5,63 (2H, s), 7,01 (1H, s), 7,56 (1H, s), 8,50 (1H, s);

масса/заряд MН<sup>+</sup> 174.

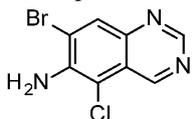
Промежуточное соединение 25: 5-хлорхиназолин-6-амин.



N-хлорсукцинимид (4,47 г, 33,48 ммоль) добавляли одной порцией к хиназолин-6-амину (4,86 г, 33,48 ммоль) в DCM (150 мл) при 25°C. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток очищали посредством fcc, градиент элюирования от 0 до 30% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (6,30 г, 105%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 6,31 (2H, s), 7,60 (1H, d), 7,76 (1H, d), 9,04 (1H, s), 9,41 (1H, s);  
масса/заряд MН<sup>+</sup> 180.

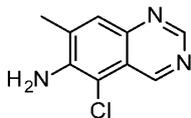
Промежуточное соединение 26: 7-бром-5-хлорхиназолин-6-амин.



NBS (5,00 г, 28,09 ммоль) добавляли одной порцией к 5-хлорхиназолин-6-амину (6,10 г, 33,96 ммоль) в DCM (150 мл) при к. т. Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (200 мл), экстрагировали с помощью DCM (4×200 мл) и объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством fcc, градиент элюирования от 0 до 20% EtOAc в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения (0,91 г, 10%) в виде серого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 5,03 (2H, s), 8,22 (1H, s), 9,19 (1H, s), 9,56 (1H, s);  
масса/заряд  $\text{MH}^+$  258.

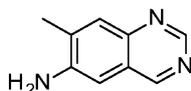
Промежуточное соединение 27: 5-хлор-7-метилхиназолин-6-амин.



$\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  (384 мг, 0,33 ммоль) добавляли одной порцией к 7-бром-5-хлорхиназолин-6-амину (860 мг, 3,33 ммоль), триметилбороксину (2506 мг, 9,98 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (920 мг, 6,65 ммоль) в THF (15 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 48 ч, затем давали охладиться до к. т. и очищали посредством фсс, градиент элюирования от 0 до 30% EtOAc в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения (540 мг, 84%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,43 (3H, d), 6,03 (2H, s), 7,68 (1H, s), 9,02 (1H, s), 9,38 (1H, s);  
масса/заряд  $\text{MH}^+$  194.

Промежуточное соединение 28: 7-метилхиназолин-6-амин.



$\text{Pd}/\text{C}$  10% (500 мг, 4,70 ммоль), 5-хлор-7-метилхиназолин-6-амин (500 мг, 2,58 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,720 мл, 5,16 ммоль) в MeOH (25 мл) перемешивали в условиях давления водорода 3 атм. при к. т. в течение 3 дней. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флеш-хроматографии с флеш-колоной C18, градиент элюирования от 0 до 30% MeCN в воде с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 19%) в виде желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,32 (3H, d), 5,71 (2H, s), 6,95 (1H, s), 7,62 (1H, s), 8,86 (1H, s), 9,14 (1H, s);  
масса/заряд  $\text{MH}^+$  160.

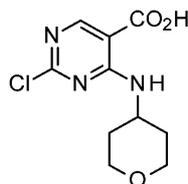
Промежуточное соединение 29: этил-2-хлор-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилат.



Карбонат калия (62,50 г, 452,41 ммоль) добавляли к этил-2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилату (40,00 г, 180,97 ммоль) и тетрагидро-2H-пиран-4-амина гидрохлориду (24,90 г, 181,0 ммоль) в ацетонитриле (1 л). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Полученный осадок собирали посредством фильтрации, промывали с помощью THF (750 мл) и объединенные органические слои концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством фсс, градиент элюирования от 0 до 2% THF в DCM с получением указанного в заголовке соединения (37,74 г, 73%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,32 (3H, t), 1,54-1,63 (2H, m), 1,85-1,89 (2H, m), 3,43-3,49 (2H, m), 3,83-3,88 (2H, m), 4,12-4,26 (1H, m), 4,29-4,34 (2H, m), 8,34 (1H, d), 8,64 (1H, s);  
масса/заряд  $\text{MH}^+$  286.

Промежуточное соединение 30: 2-хлор-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)пиримидин-5-карбоновая кислота.

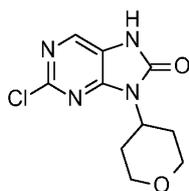


Раствор LiOH (13,11 г, 547,37 ммоль) в воде (800 мл) добавляли к перемешиваемому раствору этил-2-хлор-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилата (78,20 г, 273,7 ммоль) в THF (800 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч, затем частично концентрировали *in vacuo* и подкисляли с помощью 2 М водн. раствора HCl. Полученный осадок собирали посредством фильтрации, промывали водой (500 мл) и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (66,4 г, 92%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO) 1,48-1,61 (2H, m), 1,85-1,89 (2H, m), 3,41-3,49 (2H, m), 3,81-3,87 (2H, m), 4,10-4,22 (1H, m), 8,54 (1H, d), 8,59 (1H, s);

масса/заряд  $MH^+$  258.

Промежуточное соединение 31: 2-хлор-9-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.

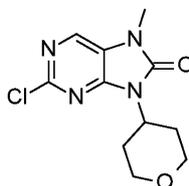


Триэтиламин (25,4 г, 251,5 ммоль) добавляли к 2-хлор-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)пиримидин-5-карбоновой кислоте (64,8 г, 251,5 ммоль) и дифенилфосфорилизиду (69,2 г, 251,5 ммоль) в DMA (330 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, затем перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в лед (2 л), осадок собирали посредством фильтрации, промывали водой (400 мл) и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (44,8 г, 70%) в виде белого твердого вещества.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,66-1,70 (2H, m), 2,39-2,47 (2H, m), 3,45 (2H, t), 3,95-3,99 (2H, m), 4,38-4,46 (1H, m), 8,14 (1H, s), 11,65 (1H, s);

масса/заряд  $MH^+$  255.

Промежуточное соединение 32: 2-хлор-7-метил-9-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.

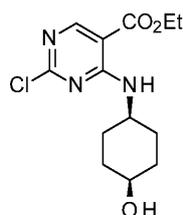


Раствор NaOH (31,0 г, 775,50 ммоль) в воде (80 мл) добавляли к перемешиваемому раствору 2-хлор-9-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она (39,5 г, 155,1 ммоль) и MeI (48,5 мл, 775,5 ммоль) в THF (720 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь частично концентрировали *in vacuo*, затем разбавляли водой. Полученный осадок собирали посредством фильтрации, промывали водой (300 мл) и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (32,5 г, 69%) в виде белого твердого вещества.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,67-1,71 (2H, m), 2,39-2,48 (2H, m), 3,37 (3H, s), 3,46 (2H, t), 3,96-3,99 (2H, m), 4,42-4,50 (1H, m), 8,37 (1H, s);

масса/заряд  $MH^+$  269.

Промежуточное соединение 33: этил-2-хлор-4-(((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксилат.

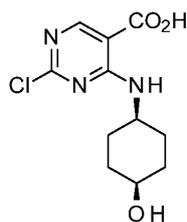


Карбонат калия (78,00 г, 565,5 ммоль) добавляли к этил-2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилату (50,00 г, 226,2 ммоль) и (1s,4s)-4-аминоциклогексан-1-ола гидрохлориду (34,30 г, 226,2 ммоль) в ацетонитриле (700 мл) при к. т. в атмосфере воздуха. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч, затем фильтровали через подушку из Celite®. Фильтрат частично концентрировали *in vacuo* и полученный осадок собирали посредством фильтрации, промывали с помощью MeCN (100 мл) и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (41,0 г, 61%) в виде белого твердого вещества.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,32 (3H, t), 1,42-1,58 (2H, m), 1,60-1,75 (6H, m), 3,66 (1H, d), 4,06 (1H, dd), 4,33 (2H, q), 4,57 (1H, d), 8,46 (1H, d), 8,63 (1H, s);

масса/заряд  $MH^+$  300.

Промежуточное соединение 34: 2-хлор-4-(((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)амино)пиримидин-5-карбоновая кислота.

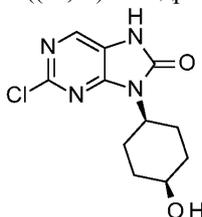


LiOH (9,75 г, 407,00 ммоль) добавляли к этил-2-хлор-4-(((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксилату (61,0 г, 203,50 ммоль) в THF (400 мл) и воде (400 мл) при к. т. в атмосфере воздуха. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч, затем частично концентрировали *in vacuo* и подкисляли до pH~2 с помощью 2 М водн. раствора HCl. Полученный осадок собирали посредством фильтрации, промывали водой (500 мл) и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (52 г, 94%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,51 (2H, d), 1,58-1,75 (6H, m), 3,66 (1H, s), 4,00-4,07 (1H, m), 4,56 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,69 (1H, d), 13,82 (1H, s);

масса/заряд МН<sup>+</sup> 272.

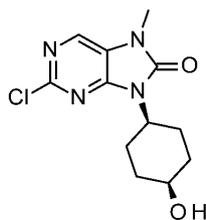
Промежуточное соединение 35: 2-хлор-9-(((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.



Триэтиламин (28,2 мл, 202,4 ммоль) добавляли к 2-хлор-4-(((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)амино)пиримидин-5-карбоновой кислоте (55,0 г, 202,4 ммоль) в ацетонитриле (550 мл) при к. т. в атмосфере воздуха. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 мин. Добавляли DPPA (55,7 г, 202,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин, а затем нагревали при 90°C в течение 6 ч. Реакционной смеси давали охладиться до к. т. и выливали в воду (4 л). Осадок собирали посредством фильтрации, промывали водой (1 л) и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (34,9 г, 64,1%) в виде белого твердого вещества.

Масса/заряд МН<sup>+</sup> 269.

Промежуточное соединение 36: 2-хлор-9-(((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.

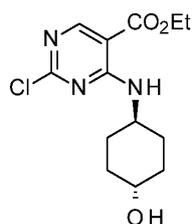


Йодметан (31,70 г, 223,30 ммоль) добавляли к 2-хлор-9-(((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-ону (30,00 г, 111,65 ммоль), NaOH (22,33 г, 558,24 ммоль) в THF (300 мл) и воде (150 мл) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Осадок собирали посредством фильтрации, промывали водой (250 мл) и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (24,02 г, 76%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,43-1,61 (4H, m), 1,79 (2H, d), 2,54-2,68 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,87 (1H, s), 4,15-4,21 (1H, m), 4,46 (1H, d), 8,34 (1H, s);

масса/заряд МН<sup>+</sup> 283.

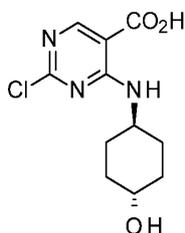
Промежуточное соединение 37: этил-2-хлор-4-(((1*r*,4*r*)-4-гидроксициклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксилат.



DIPEA (35,10 г, 271,5 ммоль) добавляли по каплям к этил-2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилату (40 г, 181,0 ммоль) и (1*r*,4*r*)-4-аминоциклогексан-1-олу (20,84 г, 181,0 ммоль) в ацетонитриле (1,25 л) при 0°C. Реакционной смеси давали нагреться до к. т., затем перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Полученный осадок собирали посредством фильтрации, промывали с помощью THF (500 мл), и объединенные органические слои выделяли и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали посредством фсс, градиент элюирования от 0 до 3% THF в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (42,0 г, 77%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO) 1,23-1,45 (7H, m), 1,82-1,95 (4H, m), 3,47-3,48 (1H, m), 3,86-3,95 (1H, m), 4,27-4,34 (2H, m), 4,63 (1H, d), 8,26 (1H, d), 8,60 (1H, s);  
масса/заряд МН<sup>+</sup> 300.

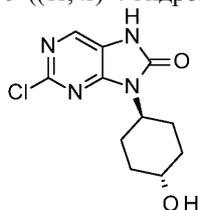
Промежуточное соединение 38: 2-хлор-4-(((1*r*,4*r*)-4-гидроксициклогексил)амино)пиримидин-5-карбоновая кислота.



Раствор LiOH (6,71 г, 280,23 ммоль) в воде (420 мл) добавляли к перемешиваемому раствору этил-2-хлор-4-(((1*r*,4*r*)-4-гидроксициклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксилата (42,00 г, 140,1 ммоль) в THF (420 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч, затем частично концентрировали *in vacuo* и подкисляли с помощью 2 М водн. раствора HCl. Полученный осадок собирали посредством фильтрации, промывали водой (350 мл) и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (34,29 г, 90%) в виде белого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO) 1,24-1,43 (4H, m), 1,84 (2H, d), 1,94 (2H, d), 3,44-3,50 (1H, m), 3,88-3,90 (1H, m), 8,47 (1H, d), 8,58 (1H, s), 13,79 (1H, s), 1 обменный протон не наблюдался;  
масса/заряд МН<sup>+</sup> 272.

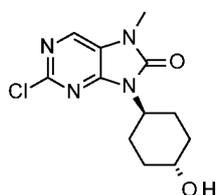
Промежуточное соединение 39: 2-хлор-9-(((1*r*,4*r*)-4-гидроксициклогексил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он.



Дифенилфосфорилиазид (38,3 г, 139,1 ммоль) добавляли по каплям к 2-хлор-4-(((1*r*,4*r*)-4-гидроксициклогексил)амино)пиримидин-5-карбоновой кислоте (36,0 г, 132,5 ммоль) и добавляли триэтиламин (18,47 мл, 132,50 ммоль) в THF (800 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч, затем давали охладиться до к. т., концентрировали *in vacuo* и остаток разбавляли водой (700 мл). Твердое вещество собирали посредством фильтрации, сушили *in vacuo* и растирали с DCM с получением указанного в заголовке соединения (18,36 г, 51%) в виде белого твердого вещества.

Масса/заряд МН<sup>+</sup> 269.

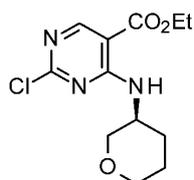
Промежуточное соединение 40: 2-хлор-9-(((1*r*,4*r*)-4-гидроксициклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он.



Гидроксид натрия (26,0 г, 651,28 ммоль) в воде (350 мл) добавляли одной порцией к 2-хлор-9-((1г,4г)-4-гидроксициклогексил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-ону (35,0 г, 130,3 ммоль) и метилиодиду (40,7 мл, 651,3 ммоль) в THF (700 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч, затем частично концентрировали *in vacuo* и полученное твердое вещество выделяли посредством фильтрации и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (31,6 г, 86%) в виде светло-желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO) 1,16-1,45 (2H, m), 1,61-1,81 (2H, m), 1,87-2,03 (2H, m), 2,15-2,39 (2H, m), 3,35 (3H, s), 3,40-3,60 (1H, m), 4,00-4,28 (1H, m), 4,70 (1H, d), 8,35 (1H, s);  
масса/заряд МН<sup>+</sup> 283.

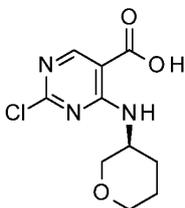
Промежуточное соединение 41: этил-(S)-2-хлор-4-((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилат.



(S)-тетрагидро-2Н-пиран-3-амина гидрохлорид (1,99 г, 14,48 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли по каплям к смеси DIPEA (6,30 мл, 36,19 ммоль) и этил-2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилата (3,20 г, 14,48 ммоль) в MeCN (60 мл) при 0°C в течение периода, составляющего 5 мин, в атмосфере воздуха. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч, давали медленно нагреться до к. т., затем перемешивали при к. т. в течение 18 ч и концентрировали *in vacuo*, разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и промывали водой, затем насыщ. соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo* и очищали посредством fcc, элюируя с помощью 0-40% EtOAc в н-гептане, с получением указанного в заголовке соединения (3,24 г, 78%) в виде желтого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,32 (3H, t), 1,49-1,6 (1H, m), 1,63-1,79 (2H, m), 1,83-1,94 (1H, m), 3,48 (1H, dd), 3,54-3,65 (2H, m), 3,74 (1H, dd), 4,08-4,19 (1H, m), 4,33 (2H, q), 8,57 (1H, d), 8,64 (1H, s);  
масса/заряд [М-Н] 284.

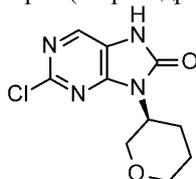
Промежуточное соединение 42: 2-хлор-4-[[3(S)-тетрагидропиран-3-ил]амино]пиримидин-5-карбоновая кислота.



Гидроксида лития гидрат (0,933 г, 22,23 ммоль) добавляли одной порцией к этил-(S)-2-хлор-4-((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилату (3,241 г, 11,12 ммоль) в THF (20 мл) и воде (20 мл) при 0°C. Реакционной смеси давали нагреться до к. т. и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь частично концентрировали *in vacuo*, затем подкисляли с помощью 2 М водн. раствора HCl. Полученный осадок собирали посредством фильтрации, промывали водой (50 мл) и сушили на воздухе на протяжении ночи. Полученное белое твердое вещество дополнительно сушили *in vacuo* при 50°C в течение 24 ч с получением указанного в заголовке соединения (2,40 г, 84%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,55 (1H, dq), 1,61-1,77 (2H, m), 1,85-1,95 (1H, m), 3,45 (1H, dd), 3,59 (2H, t), 3,75 (1H, dd), 4,06-4,16 (1H, m), 8,60 (1H, s), 8,76 (1H, d), 13,62 (1H, s);  
масса/заряд МН<sup>+</sup> 258.

Промежуточное соединение 43: (S)-2-хлор-9-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.



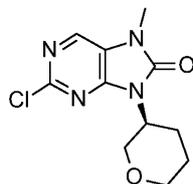
Дифенилфосфорилиазид (2,00 мл, 9,29 ммоль) добавляли одной порцией к раствору 2-хлор-4-[[3(S)-тетрагидропиран-3-ил]амино]пиримидин-5-карбоновой кислоты (2,40 г, 9,29 ммоль) и триэтиламина (1,30 мл, 9,29 ммоль) в THF (50 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 24 ч. Реакционной смеси давали охладиться до к. т., затем выливали в воду (40 мл), затем частично концентрировали *in vacuo*, что приводило к образованию белого осадка, который выделяли посредством филь-

рации, сушили *in vacuo*, промывали водой, сушили на воздухе, затем сушили *in vacuo* при 50°C с получением указанного в заголовке соединения (1,84 г, 78%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,61-1,82 (2H, m), 1,88-1,99 (1H, m), 2,4-2,49 (1H, m), 3,3-3,37 (1H, m), 3,78-3,93 (3H, m), 4,2-4,32 (1H, m), 8,13 (1H, s), 11,63 (1H, s);

масса/заряд МН<sup>+</sup> 255.

Промежуточное соединение 44: 2-хлор-7-метил-9-[(3S)-тетрагидропиран-3-ил]пурин-8-он.

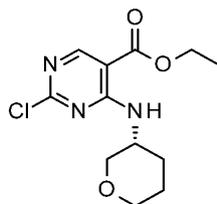


Гидрид натрия (60%) (0,434 г, 10,86 ммоль) добавляли порциями к (S)-2-хлор-9-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-ону (1,843 г, 7,24 ммоль) в DMF (25 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли по каплям йодметан (1,36 мл, 21,71 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем гасили водой (50 мл) и полученный осадок отфильтровывали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (1,62 г, 83%) в виде твердого вещества кремового цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,64-1,82 (2H, m), 1,9-1,98 (1H, m), 2,41-2,48 (1H, m), 3,32-3,38 (4H, m), 3,79-3,91 (3H, m), 4,25-4,34 (1H, m), 8,35 (1H, s);

масса/заряд МН<sup>+</sup> 269.

Промежуточное соединение 45: этил-2-хлор-4-[[[(3R)-тетрагидропиран-3-ил]амино]пиримидин-5-карбоксилат.

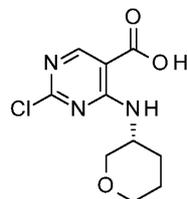


(R)-тетрагидро-2H-пиран-3-амин гидрохлорид (1,00 г, 7,27 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли по каплям к смеси DIPEA (3,16 мл, 18,17 ммоль) и этил-2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилата (1,606 г, 7,27 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) при 0°C в течение периода, составляющего 5 мин, в атмосфере воздуха. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч, давали медленно нагреться до к. т. и затем перемешивали при к. т. на протяжении ночи. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и промывали водой, затем насыщ. соевым раствором. Органический слой выделяли и сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали посредством fcc, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в н-гептане с получением указанного в заголовке соединения (0,936 г, 45%) в виде желтого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,33 (3H, t), 1,57 (1H, dt), 1,71 (2H, dtd), 1,91 (1H, dtd), 3,48 (1H, dd), 3,55-3,66 (2H, m), 3,75 (1H, dd), 4,11-4,2 (1H, m), 4,33 (2H, q), 8,58 (1H, d), 8,65 (1H, s);

масса/заряд МН<sup>+</sup> 286.

Промежуточное соединение 46: 2-хлор-4-[[[(3R)-тетрагидропиран-3-ил]амино]пиримидин-5-карбоновая кислота.

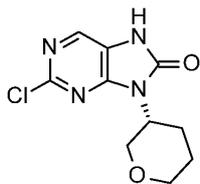


Гидроксида лития гидрат (276 мг, 6,57 ммоль) добавляли одной порцией к этил-2-хлор-4-[[[(3R)-тетрагидропиран-3-ил]амино]пиримидин-5-карбоксилату (939 мг, 3,29 ммоль) в THF (1,23 мл) и воде (4,10 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин, затем частично концентрировали *in vacuo* и подкисляли с помощью 2 М водн. раствора HCl. Полученное твердое вещество выделяли посредством фильтрации и сушили при 45°C *in vacuo* на протяжении ночи с получением указанного в заголовке соединения (806 мг, 95%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,56 (1H, dq), 1,70 (2H, ddt), 1,91 (1H, ddt), 3,46 (1H, dd), 3,60 (2H, t), 3,76 (1H, dd), 4,12 (1H, d), 8,61 (1H, s), 8,77 (1H, d), один обменный протон не наблюдался;

масса/заряд МН<sup>+</sup> 258.

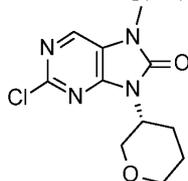
Промежуточное соединение 47: 2-хлор-9-[(3R)-тетрагидропиран-3-ил]-7Н-пурин-8-он.



Дифенилфосфорилазид (0,674 мл, 3,13 ммоль) добавляли одной порцией к раствору 2-хлор-4-[[[(3R)-тетрагидропиран-3-ил]амино]пиримидин-5-карбоновой кислоты (806 мг, 3,13 ммоль) и триэтиламина (0,436 мл, 3,13 ммоль) в THF (17,3 мл) при к. т. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 24 ч, затем давали охладиться до к. т. и выливали в воду (20 мл). Полученную смесь частично концентрировали *in vacuo* и полученный осадок выделяли посредством фильтрации, промывали водой, сушили на воздухе в течение 2 ч, затем *in vacuo* на протяжении ночи при 45°C с получением указанного в заголовке соединения (565 мг, 71%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,64-1,83 (2H, m), 1,93 (1H, d), 2,4-2,49 (1H, m), 3,35 (1H, dd), 3,8-3,92 (3H, m), 4,21-4,36 (1H, m), 8,13 (1H, s), 11,64 (1H, s);  
масса/заряд МН<sup>+</sup> 255.

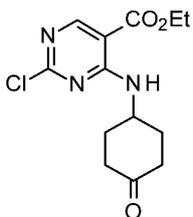
Промежуточное соединение 48: 2-хлор-7-метил-9-[(3R)-тетрагидропиран-3-ил]пурин-8-он.



Гидрид натрия (60%) (133 мг, 3,33 ммоль) добавляли порциями к 2-хлор-9-[(3R)-тетрагидропиран-3-ил]-7Н-пурин-8-ону (565 мг, 2,22 ммоль) в DMF (5,13 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли по каплям йодметан (0,42 мл, 6,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем гасили водой (50 мл) и полученный осадок выделяли посредством фильтрации и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (535 мг, 90%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,73 (2H, dddd), 1,94 (1H, d), 2,41-2,49 (1H, m), 3,36 (4H, s), 3,81-3,92 (3H, m), 4,24-4,36 (1H, m), 8,36 (1H, s);  
масса/заряд МН<sup>+</sup> 269.

Промежуточное соединение 49: этил-2-хлор-4-[(4-оксоциклогексил)амино]пиримидин-5-карбоксилат.



DIPEA (4,19 мл, 24,0 ммоль) добавляли по каплям к этил-2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилату (4,42 г, 20,0 ммоль) и 4-аминоциклогексан-1-она гидрохлориду (2,99 г, 20,0 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) при 0°C в течение периода, составляющего 2 мин. Реакционной смеси давали нагреться до к. т., затем перемешивали при к. т. в течение 16 ч, затем концентрировали *in vacuo* и очищали посредством fcc, градиент элюирования от 0 до 5% EtOAc в DCM с получением указанного в заголовке соединения (3,42 г, 57%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 1,41 (3H, t), 1,82-1,97 (2H, m), 2,28-2,41 (2H, m), 2,44-2,62 (4H, m), 4,38 (2H, q), 4,52-4,66 (1H, m), 8,51-8,59 (1H, m), 8,71 (1H, s);  
масса/заряд МН<sup>+</sup> 298.

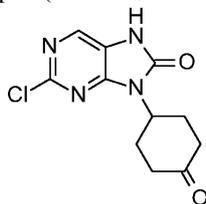
Промежуточное соединение 50: 2-хлор-4-((4-оксоциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоновая кислота.



LiOH (0,502 г, 20,96 ммоль) добавляли одной порцией к этил-2-хлор-4-[(4-оксоциклогексил)амино]пиримидин-5-карбоксилату (3,12 г, 10,48 ммоль) в THF (25 мл) и воде (25 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 48 ч, затем частично концентрировали *in vacuo* и подкисляли с помощью 2 М водн. раствора HCl. Полученный осадок выделяли посредством фильтрации, промывали водой (20 мл) и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (2,80 г, 99%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,80-1,98 (2H, m), 2,11-2,31 (4H, m), 2,50-2,63 (2H, m), 4,38-4,52 (1H, m), 8,62 (2H, d), 13,81 (1H, s);  
масса/заряд МН<sup>+</sup> 270.

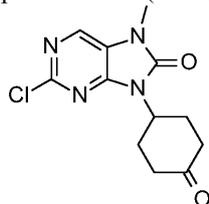
Промежуточное соединение 51: 2-хлор-9-(4-оксоциклогексил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.



Дифенилфосфорилазид (4,00 мл, 18,54 ммоль) добавляли одной порцией к 2-хлор-4-((4-оксоциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоновой кислоте (5,00 г, 18,54 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (2,58 мл, 18,54 ммоль) в THF (80 мл) при к. т. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч, затем давали охладиться до к. т. и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали посредством fcc, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в DCM с получением указанного в заголовке соединения (3,50 г, 71%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,03-2,14 (2H, m), 2,25-2,35 (2H, m), 2,54-2,64 (2H, m), 2,64-2,77 (2H, m), 4,72-4,85 (1H, m), 8,15 (1H, s), 11,65-11,71 (1H, m);  
масса/заряд МН<sup>+</sup> 267.

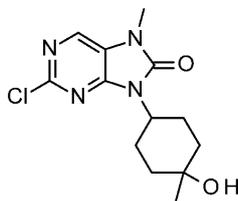
Промежуточное соединение 52: 2-хлор-7-метил-9-(4-оксоциклогексил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.



NaN (0,525 г, 13,12 ммоль) добавляли одной порцией к 2-хлор-9-(4-оксоциклогексил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-ону (3,50 г, 13,12 ммоль) в DMF (50 мл) при 0°C. Реакционной смеси давали нагреться до к. т. и перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Добавляли MeI (2,462 мл, 39,37 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч, затем выливали в воду (150 мл). Полученный осадок выделяли посредством фильтрации, промывали водой (50 мл) и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (3,30 г, 90%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,03-2,14 (2H, m), 2,26-2,37 (2H, m), 2,53-2,65 (2H, m), 2,65-2,77 (2H, m), 3,37 (3H, s), 4,76-4,89 (1H, m), 8,38 (1H, s);  
масса/заряд МН<sup>+</sup> 281.

Промежуточное соединение 53: 2-хлор-9-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.

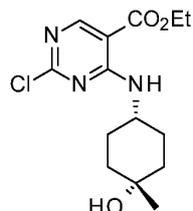


Бромметилмагний (3 М, 0,89 мл, 2,67 ммоль) добавляли к 2-хлор-7-метил-9-(4-оксоциклогексил)-

7,9-дигидро-8Н-пурин-8-ону (500 мг, 1,78 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C. Реакционной смеси давали нагреться до к. т. и перемешивали при к. т. в течение 4 ч, затем концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флеш-хроматографии с колонкой C18, градиент элюирования от 0 до 100% MeOH в воде с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 76%) в виде белого твердого вещества (смесь диастереоизомеров).

<sup>1</sup>H ЯМР (основной диастереоизомер) (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 1,30 (3H, s), 1,47 (1H, s), 1,51-1,92 (6H, m), 2,44-2,83 (2H, m), 3,44 (3H, s), 4,26-4,50 (1H, m), 8,01 (1H, s);  
масса/заряд МН<sup>+</sup> 297.

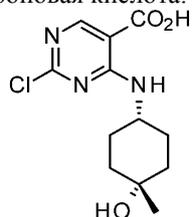
Промежуточное соединение 54: этил-2-хлор-4-(((1s,4s)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)-пиримидин-5-карбоксилат.



DIPEA (8,76 мл, 50,31 ммоль) добавляли по каплям к смеси (1s,4s)-4-амино-1-метилциклогексан-1-ола (5,00 г, 38,70 ммоль) и этил-2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилата (8,55 г, 38,70 ммоль) в ацетонитриле (143 мл) при -5°C в течение периода, составляющего 15 мин, в атмосфере воздуха. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, затем давали медленно нагреться до к. т., концентрировали *in vacuo*, разбавляли с помощью EtOAc (200 мл) и промывали водой, затем насыщ. соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученную неочищенную смесь суспендировали в DCM (20 мл) и полученное твердое вещество выделяли посредством фильтрации и промывали с помощью DCM (5 мл) с получением указанного в заголовке соединения (3,8 г). Фильтрат очищали посредством fcc, градиент элюирования от 0 до 70% EtOAc в н-гептане, с получением дополнительного указанного в заголовке соединения (5,3 г). Обе партии объединяли с получением указанного в заголовке соединения (9,10 г, 75%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,13 (3H, s), 1,32 (3H, t), 1,43 (2H, td), 1,53-1,61 (2H, m), 1,69 (4H, tt), 3,85-3,99 (1H, m), 4,15 (1H, s), 4,32 (2H, q), 8,27 (1H, d), 8,62 (1H, s);  
масса/заряд МН<sup>+</sup> 314.

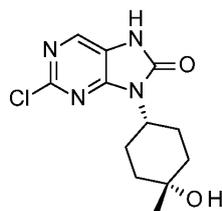
Промежуточное соединение 55: 2-хлор-4-(((1s,4s)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоновая кислота.



Гидроксида лития гидрат (2,17 г, 51,63 ммоль) добавляли одной порцией к этил-2-хлор-4-(((1s,4s)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)-пиримидин-5-карбоксилату (8,10 г, 25,81 ммоль) в THF (97 мл) и воде (32,3 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч, затем частично концентрировали *in vacuo* и подкисляли с помощью 2 М водн. раствора HCl, и полученное твердое вещество выделяли посредством фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (7,35 г, 100%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,13 (3H, s), 1,43 (2H, td), 1,52-1,75 (6H, m), 3,89 (1H, qd), 4,15 (1H, s), 8,50 (1H, d), 8,58 (1H, s), 13,75 (1H, s);  
масса/заряд МН<sup>+</sup> 286.

Промежуточное соединение 56: 2-хлор-9-(((1s,4s)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.



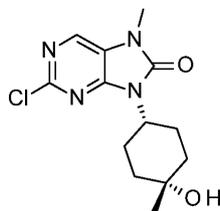
Дифенилфосфорилиазид (4,79 мл, 22,22 ммоль) добавляли одной порцией к раствору 2-хлор-4-(((1s,4s)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоновой кислоты (6,35 г, 22,22 ммоль) и триэтиламина (3,10 мл, 22,22 ммоль) в THF (123 мл) при к. т. Реакционную смесь нагревали при 80°C в

течение 24 ч, затем давали охладиться до к. т. и выливали в воду (100 мл). Полученную смесь частично концентрировали *in vacuo*, и полученный осадок выделяли посредством фильтрации, промывали водой, затем сушили *in vacuo* при 45°C с получением указанного в заголовке соединения (5,39 г, 86%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,15 (3H, s), 1,39-1,52 (4H, m), 1,66 (2H, d), 2,54-2,71 (2H, m), 4,10 (2H, qd), 8,11 (1H, s), 11,55 (1H, s);

масса/заряд МН<sup>+</sup> 283.

Промежуточное соединение 57: 2-хлор-9-((1s,4s)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.

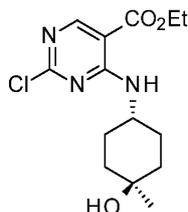


2 М водн. раствор гидроксида натрия (37,5 мл, 74,98 ммоль) добавляли одной порцией к 2-хлор-9-((1s,4s)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-ону (4,24 г, 15,00 ммоль) и йодметану (4,69 мл, 74,98 ммоль) в THF (73,2 мл) при к. т. в атмосфере воздуха. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч, затем частично концентрировали *in vacuo*. Полученный белый осадок выделяли посредством фильтрации, промывали водой и сушили *in vacuo* при 45°C с получением указанного в заголовке соединения (3,64 г, 82%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,15 (3H, s), 1,47 (4H, d), 1,66 (2H, d), 2,58-2,65 (2H, m), 3,36 (3H, s), 4,1-4,19 (2H, m), 8,33 (1H, s);

масса/заряд МН<sup>+</sup> 297.

Промежуточное соединение 58: этил-2-хлор-4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)-пиримидин-5-карбоксилат.

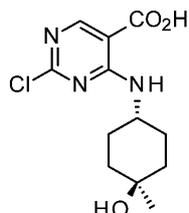


DIPEA (17,53 мл, 100,62 ммоль) добавляли по каплям к смеси (1r,4r)-4-амино-1-метилциклогексан-1-ола (10,00 г, 77,40 ммоль) и этил-2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилата (17,11 г, 77,40 ммоль) в ацетонитриле (300 мл) при -5°C в течение 5 мин в атмосфере воздуха. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч, давали медленно нагреться до к. т., затем концентрировали *in vacuo*, разбавляли с помощью EtOAc (200 мл) и промывали водой, затем насыщ. соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали посредством fcc, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в н-гептане с получением указанного в заголовке соединения (17,85 г, 74%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,16 (3H, s), 1,32 (3H, t), 1,46-1,58 (6H, m), 1,82-1,94 (2H, m), 4,06 (1H, dq), 4,26 (1H, s), 4,32 (2H, q), 8,45 (1H, d), 8,61 (1H, s);

масса/заряд МН<sup>+</sup> 314.

Промежуточное соединение 59: 2-хлор-4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоновая кислота.

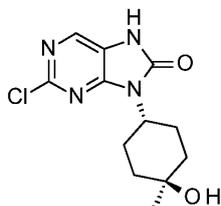


Гидроксида лития гидрат (4,77 г, 113,77 ммоль) добавляли одной порцией к этил-2-хлор-4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксилату (17,85 г, 56,89 ммоль) в THF (213 мл) и воде (71,1 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин, затем частично концентрировали *in vacuo* с помощью 2 М водн. раствора HCl. Полученный осадок выделяли посредством фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (14,78 г, 91%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,16 (3H, s), 1,43-1,56 (6H, m), 1,89 (2H, dt), 3,96-4,12 (1H, m), 4,26 (1H,

s), 8,58 (1H, s), 8,69 (1H, d), 13,73 (1H, s);  
 масса/заряд  $MH^+$  286.

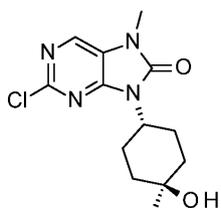
Промежуточное соединение 60: 2-хлор-9-((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он.



Дифенилфосфорилазид (11,15 мл, 51,73 ммоль) добавляли одной порцией к раствору 2-хлор-4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоновой кислоты (14,78 г, 51,73 ммоль) и триэтиламина (7,21 мл, 51,73 ммоль) в THF (286 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 24 ч, затем давали охладиться до к. т., затем выливали в воду (200 мл). Полученную смесь частично концентрировали *in vacuo*. Полученный осадок выделяли посредством фильтрации, промывали водой и сушили *in vacuo* при 45°C с получением указанного в заголовке соединения (12,53 г, 86%) в виде белого твердого вещества.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,27 (3H, s), 1,53 (2H, td), 1,6-1,72 (4H, m), 2,24-2,44 (2H, m), 4,15 (1H, tt), 4,41 (1H, s), 8,12 (1H, s), 11,60 (1H, s);  
 масса/заряд  $MH^+$  283.

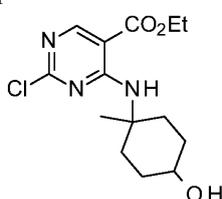
Промежуточное соединение 61: 2-хлор-9-((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он.



2 М раствор гидроксида натрия (44,8 мл, 89,66 ммоль) добавляли одной порцией к 2-хлор-9-((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-ону (5,07 г, 17,93 ммоль) и йодметану (5,61 мл, 89,66 ммоль) в THF (88 мл) при к. т. в атмосфере воздуха. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 ч, затем частично концентрировали *in vacuo*. Полученное твердое вещество выделяли посредством фильтрации, промывали водой и сушили *in vacuo* при 45°C с получением указанного в заголовке соединения (4,00 г, 75%) в виде белого твердого вещества.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,27 (3H, s), 1,46-1,6 (2H, m), 1,67 (4H, d), 2,33 (2H, ddd), 3,36 (3H, s), 4,19 (1H, ddt), 4,45 (1H, s), 8,35 (1H, s);  
 масса/заряд  $MH^+$  297.

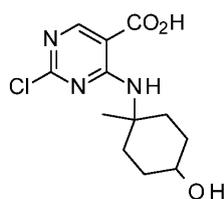
Промежуточное соединение 62: этил-2-хлор-4-((4-гидрокси-1-метилциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксилат.



DIPEA (4,28 мл, 24,49 ммоль) добавляли по каплям к этил-2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилату (2,46 г, 11,13 ммоль) и 4-амино-4-метил-циклогексанола гидрохлориду (2,00 г, 11,13 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) при 0°C в течение 5 мин. Реакционной смеси давали нагреться до к. т., затем перемешивали при к. т. в течение 6 ч и концентрировали *in vacuo*, разбавляли с помощью EtOAc (300 мл) и промывали насыщ. соевым раствором (100 мл×2). Органический слой сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали посредством fcc, градиент элюирования от 0 до 20% EtOAc в н-гептане с получением указанного в заголовке соединения (2,82 г, 81%) в виде бледно-желтой смолы.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,36-1,44 (3H, m), 1,44-1,58 (6H, m), 1,57-1,71 (1H, m), 1,72-2,13 (3H, m), 2,41-2,54 (2H, m), 3,63-3,75 (1H, m), 4,30-4,42 (2H, m), 8,52-8,59 (1H, m), 8,67 (1H, d);  
 масса/заряд  $MH^+$  314.

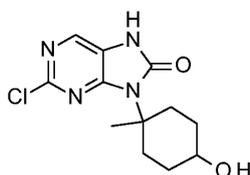
Промежуточное соединение 63: 2-хлор-4-((4-гидрокси-1-метилциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоновая кислота.



LiOH (0,43 г, 17,97 ммоль) добавляли одной порцией к этил-2-хлор-4-((4-гидрокси-1-метилциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксилату (2,82 г, 8,99 ммоль) в THF (25 мл) и воде (25 мл) при 0°C. Реакционной смеси давали нагреться до к. т. и перемешивали при к. т. в течение 5 ч, затем частично концентрировали *in vacuo* и подкисляли с помощью 2 М водн. раствора HCl. Полученный осадок выделяли посредством фильтрации, промывали водой (20 мл) и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (2,17 г, 85%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,18-1,32 (2H, m), 1,34-1,52 (5H, m), 1,52-1,79 (2H, m), 2,21-2,30 (2H, m), 3,37-3,49 (1H, m), 4,55 (1H, s), 8,59 (1H, d), 8,74 (1H, s), 13,85 (1H, s);  
масса/заряд МН<sup>+</sup> 286.

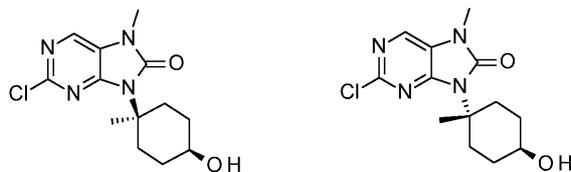
Промежуточное соединение 64: 2-хлор-9-(4-гидрокси-1-метилциклогексил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.



Дифенилфосфорилазид (1,64 мл, 7,59 ммоль) добавляли одной порцией к 2-хлор-4-((4-гидрокси-1-метилциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоновой кислоте (2,17 г, 7,59 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (1,06 мл, 7,59 ммоль) в THF (20 мл) при к. т. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 дней, затем концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали посредством фсс, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в DCM с получением указанного в заголовке соединения (1,79 г, 83%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,09-1,25 (2H, m), 1,34-1,64 (5H, m), 1,65-1,77 (2H, m), 3,17 (2H, d), 3,41-3,57 (1H, m), 4,07-4,15 (1H, m), 8,10 (1H, d), 11,61 (1H, s);  
масса/заряд МН<sup>+</sup> 283.

Промежуточные продукты 65 и 66: 2-хлор-9-((1s,4s)-4-гидрокси-1-метилциклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он и 2-хлор-9-((1r,4r)-4-гидрокси-1-метилциклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.



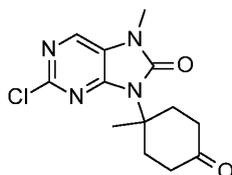
Раствор NaOH (1,27 г, 31,66 ммоль) в воде (24 мл) добавляли к перемешиваемой смеси 2-хлор-9-(4-гидрокси-1-метилциклогексил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она (1,79 г, 6,33 ммоль), йодметана (1,97 мл, 31,66 ммоль) и бромида тетрабутиламмония (0,204 г, 0,63 ммоль) в DCM (40 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч, затем экстрагировали с помощью DCM (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали посредством фсс, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в DCM с получением указанных в заголовке соединений. Второстепенный продукт 2-хлор-9-((1s,4s)-4-гидрокси-1-метилциклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он (0,26 г, 14%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 1,66 (3H, s), 1,67-1,85 (4H, m), 2,19-2,31 (2H, m), 2,91-3,02 (2H, m), 3,41 (3H, s), 3,89-3,99 (1H, m), 7,99 (1H, s), один обменный протон отсутствует;  
масса/заряд МН<sup>+</sup> 297.

Основной продукт 2-хлор-9-((1r,4r)-4-гидрокси-1-метилциклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он (1,440 г, 77%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 1,42-1,50 (2H, m), 1,51 (3H, s), 1,58-1,88 (2H, m), 1,88-2,00 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,52-3,63 (2H, m), 3,72-3,84 (1H, m), 7,99 (1H, s), один обменный протон отсутствует;  
масса/заряд МН<sup>+</sup> 297.

Промежуточное соединение 67: 2-хлор-7-метил-9-(1-метил-4-оксоциклогексил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.

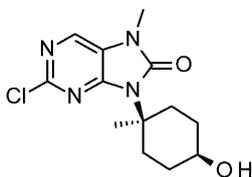


Периодинан Десс-Мартина (1,07 г, 2,53 ммоль) добавляли к 2-хлор-9-((1г,4г)-4-гидрокси-1-метилциклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-ону (0,50 г, 1,68 ммоль) в DCM (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч, затем гасили с помощью насыщ. водн. раствора  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флеш-хроматографии с флеш-колоной C18, градиент элюирования от 0 до 50% MeOH в воде с получением указанного в заголовке соединения (0,43 г, 87%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,52 (3H, s), 1,88-2,05 (2H, m), 2,11-2,25 (2H, m), 2,37-2,49 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,45-3,60 (2H, m), 8,37 (1H, s);

масса/заряд  $\text{MH}^+$  295.

Промежуточное соединение 68: 2-хлор-9-((1s,4s)-4-гидрокси-1-метилциклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.

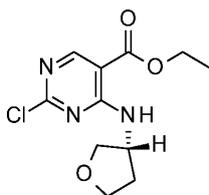


Боргидрид натрия (135 мг, 3,56 ммоль) добавляли к 2-хлор-7-метил-9-(1-метил-4-оксоциклогексил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-ону (700 мг, 2,37 ммоль) в MeOH (15 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при к. т., затем гасили с помощью насыщ. водн. раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1 мл) и концентрировали *in vacuo*. Полученную неочищенную смесь очищали посредством фс, градиент элюирования от 0 до 40% DCM в EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 7%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,43-1,53 (5H, m), 1,54-1,65 (2H, m), 2,01-2,13 (2H, m), 2,79-2,84 (2H, m), 3,32 (3H, s), 3,59-3,70 (1H, m), 4,51 (1H, d), 8,33 (1H, s);

масса/заряд  $\text{MH}^+$  297.

Промежуточное соединение 69: этил-2-хлор-4-[[[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]амино]пиримидин-5-карбоксилат.

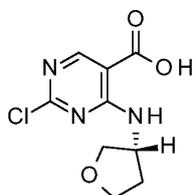


DIPEA (4,74 мл, 27,14 ммоль) добавляли к этил-2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилату (5,00 г, 22,62 ммоль) и (R)-тетрагидрофуран-3-амину (1,97 г, 22,62 ммоль) в MeCN (100 мл) при 0°C. Реакционной смеси давали нагреться до к. т. и перемешивали при к. т. в течение 4 ч, затем концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали посредством фс, градиент элюирования от 0 до 9% EtOAc в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (4,90 г, 80%) в виде желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,40 (3H, t), 1,80-1,98 (1H, m), 2,29-2,46 (1H, m), 3,69-3,78 (1H, m), 3,79-3,93 (1H, m), 3,95-4,05 (2H, m), 4,36 (2H, q), 4,68-4,90 (1H, m), 8,55 (1H, s), 8,66-8,71 (1H, m);

масса/заряд  $\text{MH}^+$  272.

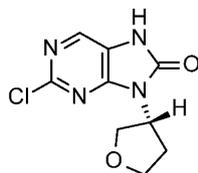
Промежуточное соединение 70: 2-хлор-4-[[[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]амино]пиримидин-5-карбоновая кислота.



Раствор LiOH (0,864 г, 36,07 ммоль) в воде (40,0 мл) добавляли к перемешиваемому раствору этил-2-хлор-4-[[[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]амино]пиримидин-5-карбоксилата (4,90 г, 18,03 ммоль) в THF (40 мл) при 0°C. Реакционной смеси давали нагреться до к. т. и перемешивали при к. т. в течение 3 ч, затем частично концентрировали *in vacuo* и подкисляли с помощью 2 М водн. раствора HCl. Полученный осадок выделяли посредством фильтрации, промывали водой (20 мл) и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (3,90 г, 89%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 2,01-2,14 (1H, m), 2,40-2,54 (1H, m), 3,89-4,23 (4H, m), 5,01-5,13 (1H, m), 8,78 (1H, s), 9,08 (1H, d), один обменный протон не наблюдался; масса/заряд МН<sup>+</sup> 244.

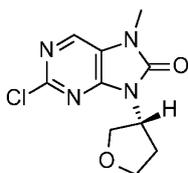
Промежуточное соединение 71: 2-хлор-9-[[[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]-7Н-пурин-8-он.



Дифенилфосфорилазид (3,45 мл, 16,01 ммоль) добавляли к 2-хлор-4-[[[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]амино]пиримидин-5-карбоновой кислоте (3,90 г, 16,01 ммоль) и триэтиламину (2,23 мл, 16,01 ммоль) в THF (70 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 24 ч, затем концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали посредством фсс, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в DCM с получением указанного в заголовке соединения (3,20 г, 83%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,16-2,30 (1H, m), 2,35-2,48 (1H, m), 3,81-3,94 (2H, m), 3,94-4,02 (1H, m), 4,05-4,15 (1H, m), 4,91-5,03 (1H, m), 8,14 (1H, s), 11,68 (1H, s); масса/заряд МН<sup>+</sup> 241.

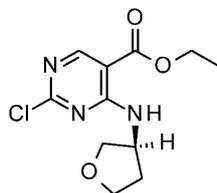
Промежуточное соединение 72: 2-хлор-7-метил-9-[[[(3R)-тетрагидро-3-фуранил]-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.



NaN (0,532 г, 13,30 ммоль) добавляли к 2-хлор-9-[[[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]-7Н-пурин-8-ону (3,2 г, 13,30 ммоль) в DMF (40 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем добавляли MeI (5,66 г, 39,89 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 ч, затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством фсс, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в DCM с получением указанного в заголовке соединения (3,20 г, 94%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, MeOD) 2,28-2,47 (1H, m), 2,50-2,67 (1H, m), 3,46 (3H, s), 3,94-4,15 (3H, m), 4,23-4,37 (1H, m), 5,08-5,24 (1H, m), 8,23 (1H, s); масса/заряд МН<sup>+</sup> 255.

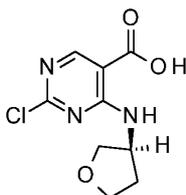
Промежуточное соединение 73: этил-2-хлор-4-[[[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]амино]пиримидин-5-карбоксилат.



DIPEA (4,74 мл, 27,14 ммоль) добавляли по каплям к этил-2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилату (5 г, 22,62 ммоль) и (S)-тетрагидрофуран-3-амину (1,97 г, 22,62 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) при 0°C в течение периода, составляющего 2 мин. Реакционной смеси давали нагреться до к. т., затем перемешивали при к. т. в течение 16 ч и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали посредством фсс, градиент элюирования от 0 до 5% EtOAc в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (4,60 г, 75%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,32 (3H, t), 1,83-1,95 (1H, m), 2,21-2,35 (1H, m), 3,61-3,69 (1H, m), 3,69-3,92 (3H, m), 4,27-4,37 (2H, m), 4,57-4,68 (1H, m), 8,44 (1H, d), 8,63 (1H, s); масса/заряд МН<sup>+</sup> 272.

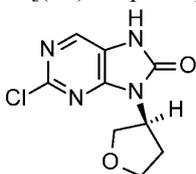
Промежуточное соединение 74: 2-хлор-4-[[3-(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]амино]пиримидин-5-карбоновая кислота.



LiOH (0,811 г, 33,86 ммоль) добавляли одной порцией к этил-2-хлор-4-[[3-(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]амино]пиримидин-5-карбоксилату (4,60 г, 16,93 ммоль) в THF (50 мл) и воде (25 мл) при 0°C. Реакционной смеси давали нагреться до к. т., перемешивали при к. т. в течение 2 ч, частично концентрировали *in vacuo* и подкисляли с помощью 2 М водн. раствора HCl. Полученный осадок выделяли посредством фильтрации, промывали водой (20 мл) и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (3,50 г, 85%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,81-1,93 (1H, m), 2,21-2,35 (1H, m), 3,60-3,68 (1H, m), 3,69-3,94 (3H, m), 4,56-4,68 (1H, m), 8,63 (2H, d), 13,84 (1H, s);  
масса/заряд МН<sup>+</sup> 244.

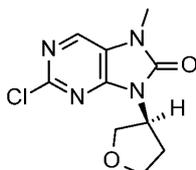
Промежуточное соединение 75: 2-хлор-9-[(3S)-тетрагидро-3-фуранил]-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.



Дифенилфосфорилазид (3,10 мл, 14,37 ммоль) добавляли одной порцией к 2-хлор-4-[[3-(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]амино]пиримидин-5-карбоновой кислоте (3,5 г, 14,4 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (2,00 мл, 14,4 ммоль) в THF (100 мл) при к. т. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 дней. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали посредством фсс, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (3,20 г, 93%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,16-2,32 (1H, m), 2,35-2,48 (1H, m), 3,81-3,92 (2H, m), 3,97 (1H, t), 4,10 (1H, q), 4,91-5,03 (1H, m), 8,14 (1H, s), 11,66 (1H, s);  
масса/заряд МН<sup>+</sup> 241.

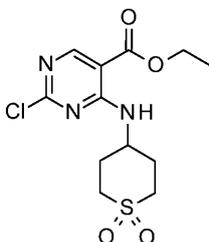
Промежуточное соединение 76: 2-хлор-7-метил-9-[(3S)-тетрагидро-3-фуранил]-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.



NaN (0,532 г, 13,30 ммоль) добавляли одной порцией к 2-хлор-9-[(3S)-тетрагидро-3-фуранил]-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-ону (3,2 г, 13,30 ммоль) в DMF (30 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Добавляли MeI (2,49 мл, 39,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч, затем гасили водой (5 мл) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством фсс, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (2,90 г, 86%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,18-2,32 (1H, m), 2,35-2,48 (1H, m), 3,36 (3H, s), 3,82-3,94 (2H, m), 3,98 (1H, t), 4,11 (1H, q), 4,95-5,07 (1H, m), 8,36 (1H, s);  
масса/заряд МН<sup>+</sup> 255.

Промежуточное соединение 77: этил-2-хлор-4-[(1,1-диоксотиап-4-ил)амино]пиримидин-5-карбоксилат.



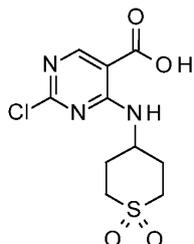
DIPEA (7,68 мл, 44,0 ммоль) добавляли по каплям к этил-2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилату

(4,42 г, 20,0 ммоль) и 4-аминотетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксида гидрохлориду (3,71 г, 20,0 ммоль) в ацетонитриле (80 мл) при 0°C в течение периода, составляющего 5 мин. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 6 ч, затем концентрировали *in vacuo*, разбавляли с помощью EtOAc (500 мл) и промывали насыщ. соевым раствором (100 мл×2). Органический слой выделяли и сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали посредством фсс, градиент элюирования от 0 до 6% EtOAc в DCM с получением указанного в заголовке соединения (2,40 г, 36%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 1,42 (3H, t), 2,23-2,38 (2H, m), 2,40-2,51 (2H, m), 3,10-3,27 (4H, m), 4,34-4,50 (3H, m), 8,57 (1H, d), 8,73 (1H, s);

масса/заряд МН<sup>+</sup> 334.

Промежуточное соединение 78: 2-хлор-4-[(1,1-диоксотиаан-4-ил)амино]пиримидин-5-карбоновая кислота.

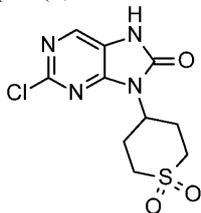


LiOH (0,344 г, 14,38 ммоль) добавляли одной порцией к этил-2-хлор-4-[(1,1-диоксотиаан-4-ил)амино]пиримидин-5-карбоксилату (2,40 г, 7,19 ммоль) в THF (25 мл) и воде (25 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 ч, затем частично концентрировали *in vacuo* и подкисляли с помощью 2 М водн. раствора HCl. Полученный осадок собирали посредством фильтрации, промывали водой (50 мл) и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (2,08 г, 95%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,00-2,15 (2H, m), 2,18-2,30 (2H, m), 3,02-3,14 (2H, m), 3,34-3,55 (2H, m), 4,27-4,42 (1H, m), 8,57 (1H, d), 8,61 (1H, s), 13,84 (1H, s);

масса/заряд МН<sup>+</sup> 306.

Промежуточное соединение 79: 2-хлор-9-(1,1-диоксотиаан-4-ил)-7Н-пурин-8-он.

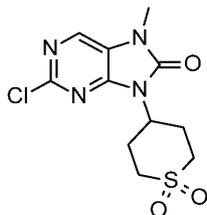


Дифенилфосфорилазид (1,46 мл, 6,80 ммоль) добавляли одной порцией к 2-хлор-4-[(1,1-диоксотиаан-4-ил)амино]пиримидин-5-карбоновой кислоте (2,08 г, 6,80 ммоль) и триэтиламину (0,948 мл, 6,80 ммоль) в THF (40 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 дней, затем выливали в воду (75 мл). Полученный осадок собирали посредством фильтрации, промывали водой (25 мл) и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (1,72 г, 84%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,05-2,15 (2H, m), 2,81-3,03 (2H, m), 3,07-3,23 (2H, m), 3,43-3,56 (2H, m), 4,59-4,72 (1H, m), 8,15 (1H, s), 11,69 (1H, s);

масса/заряд МН<sup>+</sup> 303.

Промежуточное соединение 80: 2-хлор-9-(1,1-диоксотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-7-метил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.



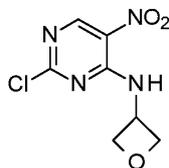
NaN (0,337 г, 8,42 ммоль) добавляли одной порцией к 2-хлор-9-(1,1-диоксотиаан-4-ил)-7Н-пурин-8-ону (1,70 г, 5,62 ммоль) в DMF (25 мл) при к. т. и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Добавляли MeI (0,53 мл, 8,42 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч, затем разбавляли водой (50 мл). Полученный осадок собирали посредством фильтрации, промывали водой (20 мл) и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (1,67 г, 94%) в виде бе-

лого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,05-2,15 (2H, m), 2,81-2,96 (2H, m), 3,09-3,21 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,44-3,57 (2H, m), 4,64-4,77 (1H, m), 8,38 (1H, s);

масса/заряд  $\text{MH}^+$  317.

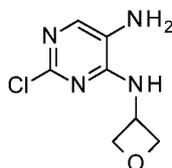
Промежуточное соединение 81: 2-хлор-5-нитро-N-(оксетан-3-ил)пиримидин-4-амин.



Оксетан-3-амин (1,507 г, 20,62 ммоль) добавляли по каплям к 2,4-дихлор-5-нитропиримидину (4,00 г, 20,62 ммоль) и DIPEA (4,67 мл, 26,81 ммоль) в DCM (100 мл) при  $-78^\circ\text{C}$ . Реакционной смеси давали нагреться до к. т. и перемешивали при к. т. в течение 2 ч, затем промывали последовательно водой (100 мл) и насыщ. соевым раствором (100 мл). Органический слой фильтровали через фильтровальную бумагу для разделения фаз и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали посредством фс, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в н-гептане с получением указанного в заголовке соединения (3,70 г, 78%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 4,71 (2H, t), 4,77 (2H, t), 5,09 (1H, qd), 9,06 (1H, s), 9,34 (1H, d).

Промежуточное соединение 82: 2-хлор-N4-(оксетан-3-ил)пиримидин-4,5-диамин.

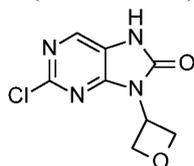


Платину (10% на угле) (0,313 г, 1,60 ммоль) добавляли к 2-хлор-5-нитро-N-(оксетан-3-ил)пиримидин-4-амину (3,70 г, 16,04 ммоль) в EtOAc (50 мл) при к. т. Реакционную смесь продували водородом и перемешивали в атмосфере водорода при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью MeOH (для солюбилизации продукта) и фильтровали, промывая осадок с помощью MeOH. Объединенные слои MeOH концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (3,10 г, 96%) в виде грязно-белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 4,49 (2H, t), 4,83 (2H, t), 4,9-5,06 (3H, m), 7,45 (1H, s), 7,50 (1H, d);

масса/заряд  $\text{MH}^+$  201.

Промежуточное соединение 83: 2-хлор-9-(оксетан-3-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.

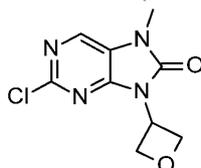


2-хлор-N4-(оксетан-3-ил)пиримидин-4,5-диамин (3,10 г, 15,45 ммоль) помещали в колбу в THF (100 мл) при к. т. Добавляли ди(1H-имидазол-1-ил)метанон (4,01 г, 24,72 ммоль) и реакционную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 1 ч, затем давали охладиться до к. т. и частично концентрировали (~50%) *in vacuo*. Полученный осадок выделяли посредством фильтрации и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (2,75 г, 79%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 4,77 (2H, dd), 5,24 (2H, t), 5,46 (1H, p), 8,15 (1H, s), 11,68 (1H, s);

масса/заряд  $\text{MH}^+$  227.

Промежуточное соединение 84: 2-хлор-7-метил-9-(оксетан-3-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.

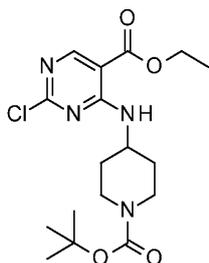


Гидрид натрия (60%) (0,73 г, 18,20 ммоль) добавляли порциями к 2-хлор-9-(оксетан-3-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-ону (2,75 г, 12,13 ммоль) в DMF (25 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и добавляли по каплям йодметан (2,28 мл, 36,40 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду, твердое вещество отфильтровывали и сушили с получением указанного в заголовке соединения (2,80 г, 96%) в виде твердого вещества кремового цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 3,36 (3H, s), 4,79 (2H, dd), 5,23 (2H, t), 5,50 (1H, p), 8,38 (1H, s);

масса/заряд  $MH^+$  241.

Промежуточное соединение 85: этил-4-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)амино]-2-хлорпиримидин-5-карбоксилат.

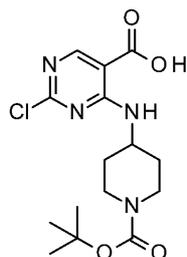


DIPEA (20,49 мл, 117,63 ммоль) добавляли по каплям к смеси трет-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилата (18,12 г, 90,48 ммоль) и этил-2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилата (20,00 г, 90,48 ммоль) в ацетонитриле (334 мл) при  $-5^\circ\text{C}$  в течение периода, составляющего 15 мин, в атмосфере воздуха. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, давали медленно нагреться до к. т., затем концентрировали *in vacuo*, разбавляли с помощью EtOAc (300 мл) и промывали водой, затем насыщ. соевым раствором. Органический слой сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали посредством fcc, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в н-гептане, с получением указанного в заголовке соединения (24,56 г, 71%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,32 (3H, t), 1,41 (9H, s), 1,43-1,53 (2H, m), 1,84-1,91 (2H, m), 2,9-3,03 (2H, m), 3,87 (2H, d), 4,17 (1H, ddt), 4,32 (2H, q), 8,31 (1H, d), 8,64 (1H, s);

масса/заряд  $MH^+$  385.

Промежуточное соединение 86: 4-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоновая кислота.

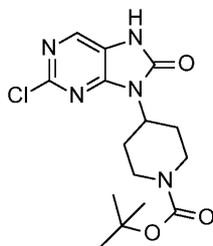


Гидроксида лития гидрат (5,36 г, 127,63 ммоль) добавляли одной порцией к этил-4-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)амино]-2-хлорпиримидин-5-карбоксилату (24,56 г, 63,82 ммоль) в THF (239 мл) и воде (80 мл) при  $20^\circ\text{C}$ . Полученный раствор перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученную смесь подкисляли с помощью 2 M HCl. Полученное белое твердое вещество фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (22,72 г, 100%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,37-1,51 (11H, m), 1,89 (2H, dd), 2,97 (2H, s), 3,86 (2H, d), 4,14 (1H, qd), 8,56 (1H, d), 8,60 (1H, s);

масса/заряд  $MH^+$  357.

Промежуточное соединение 87: трет-бутил-4-(2-хлор-8-оксо-7,8-дигидро-9H-пурин-9-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

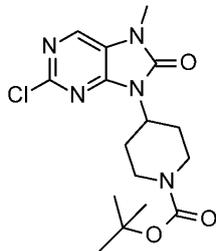


Дифенилфосфорилиазид (13,72 мл, 63,68 ммоль) добавляли одной порцией к раствору 4-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоновой кислоты (22,72 г, 63,68 ммоль) и триэтиламина (8,88 мл, 63,68 ммоль) в THF (352 мл) при к. т. Реакционную смесь нагревали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 24 ч, давали охладиться до к. т., затем выливали в воду (200 мл) и частично концентрировали *in vacuo*. Полученный осадок выделяли посредством фильтрации, промывали водой и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (23,56 г, 105%) в виде белого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,44 (9H, s), 1,68-1,8 (2H, m), 2,19-2,36 (2H, m), 2,87 (2H, s), 4,07 (2H, d),

4,38 (1H, tt), 8,14 (1H, s), 11,63 (1H, s);  
 масса/заряд  $MH^+$  354.

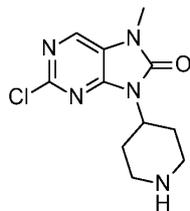
Промежуточное соединение 88: трет-бутил-4-(2-хлор-7-метил-8-оксо-7,8-дигидро-9H-пурин-9-ил)пиперидин-1-карбоксилат.



2 М водн. раствор NaOH (159 мл, 317,97 ммоль) добавляли одной порцией к трет-бутил-4-(2-хлор-8-оксо-7,8-дигидро-9H-пурин-9-ил)пиперидин-1-карбоксилату (22,50 г, 63,59 ммоль) и йодметану (19,88 мл, 317,97 ммоль) в THF (310 мл) при к. т. в атмосфере воздуха. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч, затем частично концентрировали *in vacuo*. Полученный осадок собирали посредством фильтрации, промывали водой и сушили *in vacuo* при 45°C с получением указанного в заголовке соединения (17,98 г, 77%) в виде белого твердого вещества.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,44 (9H, s), 1,7-1,78 (2H, m), 2,26 (2H, qd), 2,88 (2H, s), 3,36 (3H, s), 4,07 (2H, d), 4,42 (1H, tt), 8,36 (1H, s);  
 масса/заряд  $MH^+$  368.

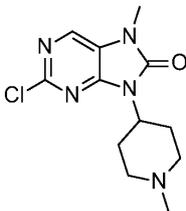
Промежуточное соединение 89: 2-хлор-7-метил-9-(пиперидин-4-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-она гидрохлорид.



4 М HCl в 1,4-диоксане (6,80 мл, 27,19 ммоль) добавляли к трет-бутил-4-(2-хлор-7-метил-8-оксо-7,8-дигидро-9H-пурин-9-ил)пиперидин-1-карбоксилату (2,0 г, 5,44 ммоль) в метаноле (25 мл) при к. т. и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, затем концентрировали *in vacuo*. Полученное твердое вещество растирали с EtOAc и небольшим количеством метанола с получением указанного в заголовке соединения (1,61 г, 97%) в виде соли HCl.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,97 (2H, d), 2,58 (2H, dd), 3,04-3,16 (2H, m), 3,37 (3H, s), 3,41 (2H, d), 4,58 (1H, ddd), 8,39 (1H, s), 8,52 (1H, s), 9,08 (1H, s);  
 масса/заряд  $MH^+$  268.

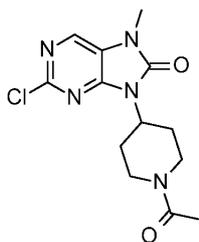
Промежуточное соединение 90: 2-хлор-7-метил-9-(1-метилпиперидин-4-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он.



Формальдегид (37% в воде) (0,20 мл, 2,72 ммоль) добавляли одной порцией к трет-бутил-4-(2-хлор-7-метил-8-оксо-7,8-дигидро-9H-пурин-9-ил)пиперидин-1-карбоксилату (500 мг, 1,36 ммоль) в муравьиной кислоте (2 мл) при к. т. Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 18 ч, затем давали охладиться до к. т., концентрировали *in vacuo* и поглощали насыщ. водн. раствором  $NaHCO_3$  (20 мл) и EtOAc (20 мл). Органический слой выделяли и пропускали через фильтр для разделения фаз и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 52%) в виде твердого вещества кремового цвета.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,62-1,72 (2H, m), 1,94-2,04 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,45 (2H, td), 2,85-2,93 (2H, m), 3,36 (3H, s), 4,1-4,23 (1H, m), 8,35 (1H, s);  
 масса/заряд  $MH^+$  282.

Промежуточное соединение 91: 9-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-хлор-7-метил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.

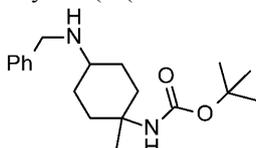


Ацетилхлорид (0,472 мл, 6,62 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли к триэтиламину (2,51 мл, 18,04 ммоль) и 2-хлор-7-метил-9-(пиперидин-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она гидрохлориду (1,61 г, 5,29 ммоль) в DCM (50 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл), промывали последовательно водой (50 мл) и насыщ. соевым раствором (40 мл). Органический слой выделяли и пропускали через фильтр для разделения фаз и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (1,36 г, 83%) в виде бежевого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,80 (2H, t), 2,06 (3H, s), 2,18 (1H, qd), 2,26-2,38 (1H, m), 2,66 (1H, t), 3,20 (1H, t), 3,36 (3H, s), 3,96 (1H, d), 4,4-4,6 (2H, m), 8,37 (1H, s);

масса/заряд МН<sup>+</sup> 310.

Промежуточное соединение 92: трет-бутил-(4-(бензиламино)-1-метилциклогексил)карбамат.

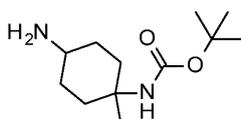


Бензиламин (2,309 мл, 21,12 ммоль) добавляли одной порцией к трет-бутил-(1-метил-4-оксоциклогексил)карбамату (4 г, 17,60 ммоль) в DCM (45 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (7,46 г, 35,20 ммоль) и AcOH (0,050 мл, 0,88 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч, затем гасили с помощью насыщ. водн. раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали посредством fcc, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения (5,60 г, 100%) в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 1,17-1,54 (15H, m), 1,73-1,89 (3H, m), 2,00-2,16 (1H, m), 2,44-2,69 (1H, m), 3,80 (2H, d), 4,40-4,49 (1H, m), 7,18-7,41 (5H, m), NH-протоны не наблюдались;

масса/заряд МН<sup>+</sup> 319.

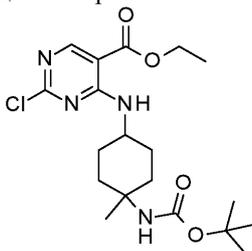
Промежуточное соединение 93: трет-бутил-(4-амино-1-метилциклогексил)карбамат.



Pd/C 10% (1,00 г, 9,40 ммоль) и трет-бутил-(4-(бензиламино)-1-метилциклогексил)карбамат (5,60 г, 17,58 ммоль) в этаноле (50 мл) перемешивали в условиях давления водорода 3 атм. при к. т. в течение 30 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite® и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (4,06 г, 101%) в виде бледно-желтого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 1,26-1,34 (5H, m), 1,42 (9H, s), 1,59-1,86 (5H, m), 2,00-2,12 (1H, m), 2,70-2,75 (1H, m), 3,45 (2H, s), 4,42 (1H, d).

Промежуточное соединение 94: этил-4-((4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилциклогексил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоксилат.



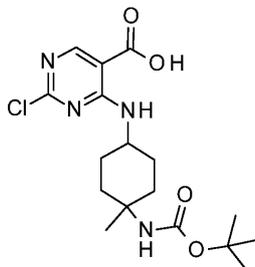
DIPEA (3,69 мл, 21,12 ммоль) добавляли по каплям к этил-2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилату (3,89 г, 17,60 ммоль) и трет-бутил-(4-амино-1-метилциклогексил)карбамату (4,02 г, 17,6 ммоль) в ацето-

нитриле (80 мл) при 0°C в течение периода, составляющего 2 мин. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали посредством фсс, градиент элюирования от 0 до 10% EtOAc в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения (6,0 г, 83%) в виде бледно-желтой смолы.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 1,33-1,43 (6H, m), 1,43-1,64 (11H, m), 1,70-1,82 (1H, m), 1,85-2,01 (4H, m), 2,17 (1H, s), 4,07-4,24 (2H, m), 4,30-4,42 (2H, m), 8,24-8,57 (1H, m), 8,67 (1H, s);

масса/заряд МН<sup>+</sup> 413.

Промежуточное соединение 95: 4-((4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилциклогексил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоновая кислота.

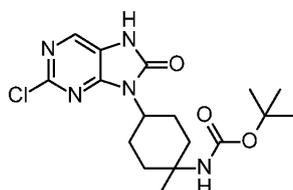


LiOH (0,696 г, 29,06 ммоль) добавляли одной порцией к этил-4-((4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилциклогексил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоксилату (6,0 г, 14,5 ммоль) в THF (50 мл) и воде (50 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 ч, затем частично концентрировали *in vacuo* и подкисляли с помощью 2 М водн. раствора HCl. Полученный осадок выделяли посредством фильтрации, промывали водой (20 мл) и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (5,24 г, 94%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,16-1,63 (16H, m), 1,67-1,89 (3H, m), 2,08-2,18 (1H, m), 3,82-4,08 (1H, m), 6,44 (1H, d), 8,56 (1H, s), 8,57-8,82 (1H, m);

масса/заряд МН<sup>+</sup> 385.

Промежуточное соединение 96: трет-бутил-(4-(2-хлор-8-оксо-7,8-дигидро-9H-пурин-9-ил)-1-метилциклогексил)карбамат.

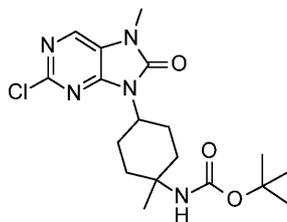


Дифенилфосфорилазид (2,91 мл, 13,51 ммоль) добавляли одной порцией к 4-((4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилциклогексил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоновой кислоте (5,20 г, 13,51 ммоль) и триэтиламину (1,88 мл, 13,51 ммоль) в THF (50 мл) при к. т. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 дней, затем давали охладиться до к. т. и выливали в воду (150 мл). Полученный осадок выделяли посредством фильтрации, промывали водой (25 мл) и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (4,53 г, 88%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,24 (3H, d), 1,34-1,51 (10H, m), 1,58-1,80 (3H, m), 1,93 (1H, d), 2,27-2,46 (3H, m), 4,07-4,20 (1H, m), 6,52 (1H, d), 8,12 (1H, d), 11,62 (1H, d);

масса/заряд МН<sup>+</sup> 382.

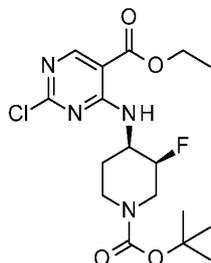
Промежуточное соединение 97: трет-бутил-(4-(2-хлор-7-метил-8-оксо-7,8-дигидро-9H-пурин-9-ил)-1-метилциклогексил).



DMF-DMA (2,01 мл, 15,0 ммоль) добавляли одной порцией к трет-бутил-(4-(2-хлор-8-оксо-7,8-дигидро-9H-пурин-9-ил)-1-метилциклогексил)карбамату (1,909 г, 5,00 ммоль) в DMF (20 мл) при к. т. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 6 ч, давали охладиться до к. т., затем гасили водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали посредством фсс, градиент элюирования от 0 до 30% EtOAc в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения (1,540 г, 78%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,36-1,55 (14H, m), 1,59-1,80 (2H, m), 1,99-2,09 (1H, m), 2,25-2,34 (1H, m), 2,49-2,66 (2H, m), 3,45 (3H, d), 4,29-4,47 (1H, m), 4,58 (1H, d), 8,01 (1H, d);  
масса/заряд  $\text{MH}^+$  396.

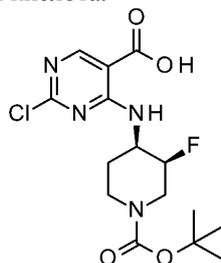
Промежуточное соединение 98: этил-4-(((3S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-3-фторпиперидин-4-ил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоксилат.



DIPEA (5,19 мл, 29,78 ммоль) добавляли порциями к этил-2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилату (5,06 г, 22,91 ммоль) и трет-бутил-(3S,4R)-4-амино-3-фторпиперидин-1-карбоксилату (5,00 г, 22,91 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч, затем концентрировали *in vacuo*, разбавляли с помощью EtOAc (200 мл) и промывали последовательно водой (100 мл) и насыщ. соевым раствором (100 мл). Органический слой фильтровали через фильтровальную бумагу для разделения фаз и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали посредством fsc, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в н-гептане с получением указанного в заголовке соединения (4,87 г, 53%) в виде белого кристаллического твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,32 (3H, t), 1,41 (9H, s), 1,56-1,67 (1H, m), 1,82 (1H, d), 2,93 (1H, s), 4,01 (1H, s), 4,33 (5H, q), 4,86 (1H, d), 8,53 (1H, d), 8,69 (1H, s);  
масса/заряд  $\text{MH}^+$  403.

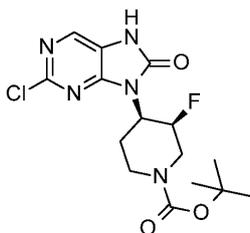
Промежуточное соединение 99: 4-(((3S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-3-фторпиперидин-4-ил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоновая кислота.



Гидроксида лития гидрат (0,99 г, 23,58 ммоль) в воде (45 мл) добавляли к этил-4-(((3S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-3-фторпиперидин-4-ил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоксилату (4,75 г, 11,79 ммоль) в THF (45 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, затем частично концентрировали *in vacuo* и подкисляли с помощью 2 М водн. раствора HCl. Полученный осадок фильтровали, промывали водой и сушили с получением указанного в заголовке соединения (4,24 г, 96%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,41 (9H, s), 1,60 (2H, d), 1,82 (1H, d), 4,01 (1H, s), 4,18-4,49 (3H, m), 4,85 (1H, d), 8,64 (1H, s), 8,79 (1H, s);  
масса/заряд  $\text{MH}^+$  375.

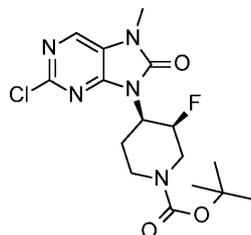
Промежуточное соединение 100: трет-бутил-(3S,4R)-4-(2-хлор-8-оксо-7,8-дигидро-9H-пурин-9-ил)-3-фторпиперидин-1-карбоксилат.



Дифенилфосфорилазид (2,44 мл, 11,31 ммоль) добавляли к 4-(((3S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-3-фторпиперидин-4-ил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоновой кислоте (4,24 г, 11,31 ммоль) и триэтиламину (1,58 мл, 11,31 ммоль) в THF (75 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционной смеси давали охладиться до к. т. и добавляли воду (150 мл), а также частично концентрировали *in vacuo*. Полученное твердое вещество выделяли посредством фильтрации и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (3,94 г, 94%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,43 (9H, s), 1,82 (1H, d), 4,09-4,37 (4H, m), 4,53 (1H, ddd), 4,82 (2H, d), 8,17 (1H, s), 11,71 (1H, s);  
масса/заряд  $\text{MH}^+$  372.

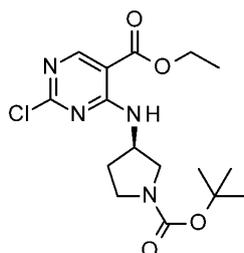
Промежуточное соединение 101: трет-бутил-(3S,4R)-4-(2-хлор-7-метил-8-оксо-7,8-дигидро-9H-пурин-9-ил)-3-фторпиперидин-1-карбоксилат.



2 М водн. раствор NaOH (23,13 мл, 46,26 ммоль) добавляли одной порцией к трет-бутил-(3S,4R)-4-(2-хлор-8-оксо-7,8-дигидро-9H-пурин-9-ил)-3-фторпиперидин-1-карбоксилату (3,44 г, 9,25 ммоль) и йодметану (2,89 мл, 46,26 ммоль) в THF (50 мл) при к. т. в атмосфере воздуха. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч, затем концентрировали *in vacuo* и разбавляли водой (50 мл). Полученный осадок выделяли посредством фильтрации и промывали водой с получением указанного в заголовке соединения (2,08 г, 58%) в виде бледно-оранжевого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,43 (9H, s), 1,82 (1H, d), 3,03-3,15 (2H, m), 3,38 (3H, s), 4,09-4,36 (3H, m), 4,58 (1H, ddt), 4,82 (1H, d), 8,39 (1H, s);  
масса/заряд  $\text{MH}^+$  386.

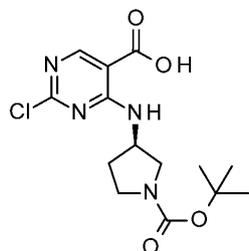
Промежуточное соединение 102: этил-4-[[3-(R)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-3-ил]амино]-2-хлорпиримидин-5-карбоксилат.



DIPEA (6,59 мл, 37,83 ммоль) добавляли по каплям к смеси трет-бутил-(R)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата (5,42 г, 29,10 ммоль) и этил-2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилата (6,43 г, 29,10 ммоль) в ацетонитриле (108 мл) при  $-5^\circ\text{C}$  в течение периода, составляющего 15 мин, в атмосфере воздуха. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, давали медленно нагреться до к. т. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и промывали водой, затем насыщ. соевым раствором. Органический слой сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали посредством фсс, элюируя с помощью 0-70% EtOAc в н-гептане, с получением указанного в заголовке соединения (7,92 г, 73%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,32 (3H, t), 1,41 (9H, s), 1,92-2,03 (1H, m), 2,19 (1H, s), 3,21 (1H, dd), 3,37 (2H, t), 3,62 (1H, dd), 4,32 (2H, q), 4,59 (1H, s), 8,39 (1H, d), 8,65 (1H, s);  
масса/заряд  $\text{MH}^+$  371.

Промежуточное соединение 103: 4-[[3-(R)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-3-ил]амино]-2-хлорпиримидин-5-карбоновая кислота.

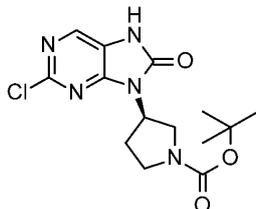


Гидроксида лития гидрат (1,79 г, 42,71 ммоль) добавляли одной порцией к этил-4-[[3-(R)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-3-ил]амино]-2-хлорпиримидин-5-карбоксилату (7,92 г, 21,36 ммоль) в THF (80 мл) и воде (26,7 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч, затем частично концентрировали *in vacuo* и подкисляли с помощью 2 М водн. раствора HCl. Полученное белое твердое вещество выделяли посредством фильтрации и сушили *in vacuo* при  $45^\circ\text{C}$  с получением указанного в заголовке соединения (7,07 г, 97%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,41 (9H, s), 1,95 (1H, s), 2,19 (1H, s), 3,20 (1H, dd), 3,37 (2H, t), 3,62 (1H,

dd), 4,57 (1H, s), 8,61 (1H, s), 8,67 (1H, d), 13,80 (1H, s);  
масса/заряд  $MH^+$  343.

Промежуточное соединение 104: трет-бутил-(3R)-3-(2-хлор-8-оксо-7H-пурин-9-ил)пирролидин-1-карбоксилат.



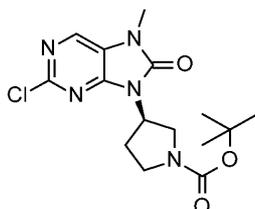
Дифенилфосфорилазид (4,44 мл, 20,63 ммоль) добавляли одной порцией к раствору 4-[[[(3R)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-3-ил]амино]-2-хлорпиримидин-5-карбоновой кислоты (7,07 г, 20,63 ммоль) и триэтиламина (2,87 мл, 20,63 ммоль) в THF (114 мл) при к. т. Полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 24 ч. Смеси давали охладиться, затем выливали в воду (100 мл), при этом осадок не образовывался. Растворитель удаляли *in vacuo*, что приводило к образованию белого осадка в воде.

Осадок отфильтровывали под вакуумом, промывали водой, сушили на воздухе *in vacuo* в течение 30 мин, затем помещали в вакуумный сушильный шкаф на 4 ч при 45°C с получением указанного в заголовке соединения (5,45 г, 78%) в виде белого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без очистки.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,42 (9H, d), 2,19 (1H, s), 2,50 (1H, s), 3,37 (1H, s), 3,53 - 3,67 (2H, m), 3,68-3,74 (1H, m), 4,94 (1H, q), 8,14 (1H, s), 11,64 (1H, s);

масса/заряд  $[M-H]^-$  338.

Промежуточное соединение 105: трет-бутил-(3R)-3-(2-хлор-7-метил-8-оксопурин-9-ил)пирролидин-1-карбоксилат.

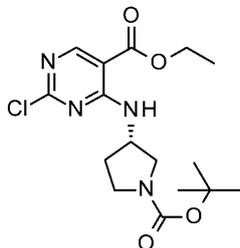


2 М раствор гидроксида натрия (36,8 мл, 73,6 ммоль) добавляли одной порцией к трет-бутил-(3R)-3-(2-хлор-8-оксо-7H-пурин-9-ил)пирролидин-1-карбоксилату (5,00 г, 14,72 ммоль) и йодметану (4,60 мл, 73,58 ммоль) в THF (71,8 мл) при к. т в атмосфере воздуха. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч, затем частично концентрировали *in vacuo* и экстрагировали с помощью DCM (100 мл). Органический слой выделяли и пропускали через фильтр для разделения фаз, затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (5,17 г, 99%) в виде желтой смолы.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,42 (9H, d), 2,21 (1H, s), 2,53 (1H, d), 3,36 (4H, s), 3,5-3,75 (3H, m), 4,91-5,07 (1H, m), 8,37 (1H, s);

масса/заряд  $MH^+$  354.

Промежуточное соединение 106: этил-4-[[[(3S)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-3-ил]амино]-2-хлорпиримидин-5-карбоксилат.

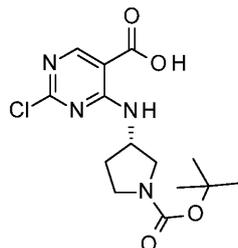


Трет-бутил-(S)-3-аминопирролидин-1-карбоксилат (5,00 г, 26,84 ммоль) медленно добавляли к этил-2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилату (5,93 г, 26,84 ммоль) и DIPEA (6,08 мл, 34,90 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) при 0°C. Реакционной смеси давали нагреться до к. т. и перемешивали при к. т. в течение 4 ч, затем концентрировали *in vacuo*, разбавляли с помощью EtOAc (200 мл) и промывали последовательно водой (100 мл) и насыщ. соевым раствором (100 мл). Органический слой фильтровали через фильтровальную бумагу для разделения фаз и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали посредством фсс, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в н-гептане с получением указанного в заголовке соединения (5,40 г, 54%) в виде белого твердого вещества.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,32 (3H, t), 1,41 (9H, s), 1,99 (1H, d), 2,19 (1H, s), 3,21 (1H, dd), 3,37 (2H, t), 3,62 (1H, dd), 4,32 (2H, q), 4,59 (1H, s), 8,39 (1H, d), 8,65 (1H, s);

масса/заряд [M-H]<sup>-</sup> 369.

Промежуточное соединение 107: 4-[[[(3S)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-3-ил]амино]-2-хлорпиримидин-5-карбоновая кислота.

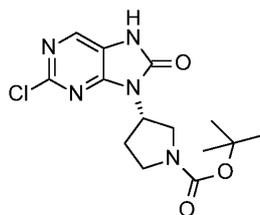


Гидроксида лития гидрат (1,22 г, 29,12 ммоль) в воде (50 мл) добавляли к этил-4-[[[(3S)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-3-ил]амино]-2-хлорпиримидин-5-карбоксилату (5,40 г, 14,56 ммоль) в THF (50 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч, затем частично концентрировали *in vacuo*, подкисляли с помощью 2 М водн. раствора HCl и экстрагировали в DCM (100 мл). Органический слой промывали соевым раствором (50 мл), пропускали через фильтровальную бумагу для разделения фаз и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (4,95 г, 99%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,41 (9H, s), 1,95 (1H, s), 2,19 (1H, s), 3,37 (2H, t), 3,59-3,64 (2H, m), 4,57 (1H, s), 8,61 (2H, s), 13,80 (1H, s);

масса/заряд MН<sup>+</sup> 343.

Промежуточное соединение 108: трет-бутил-(3S)-3-(2-хлор-8-оксо-7Н-пурин-9-ил)пирролидин-1-карбоксилат.

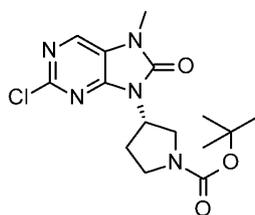


Дифенилфосфорилазид (3,08 мл, 14,29 ммоль) добавляли к 4-[[[(3S)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-3-ил]амино]-2-хлорпиримидин-5-карбоновой кислоте (4,90 г, 14,29 ммоль) и триэтиламину (1,99 мл, 14,29 ммоль) в THF (50 мл) при к. т. Реакционную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 16 ч, давали остыть до к. т. и разбавляли водой (100 мл). Полученный осадок выделяли посредством фильтрации, промывали водой и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (4,35 г, 90%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,41 (9H, s), 2,19 (1H, s), 3,37 (1H, d), 3,5-3,67 (3H, m), 3,67-3,74 (1H, m), 4,89-5,01 (1H, m), 8,14 (1H, s), 11,66 (1H, s);

масса/заряд MН<sup>+</sup> 340.

Промежуточное соединение 109: трет-бутил-(3S)-3-(2-хлор-7-метил-8-оксопурин-9-ил)пирролидин-1-карбоксилат.

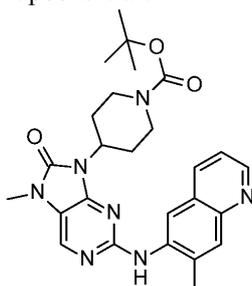


Гидрид натрия (60%) (0,662 г, 16,55 ммоль) добавляли порциями к трет-бутил-(3S)-3-(2-хлор-8-оксо-7Н-пурин-9-ил)пирролидин-1-карбоксилату (3,75 г, 11,04 ммоль) в DMF (30 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем охлаждали до 0°C и добавляли по каплям йодметан (2,07 мл, 33,11 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до к. т., затем перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и промывали последовательно водой (3×50 мл) и насыщ. соевым раствором (50 мл). Органический слой пропускали через фильтровальную бумагу для разделения фаз и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт растирали с EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (1,65 г, 42%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,42 (9H, d), 2,21 (1H, s), 2,47 (1H, d), 3,36 (4H, s), 3,61 (2H, d), 3,70 (1H, dd), 4,92-5,04 (1H, m), 8,37 (1H, s);

масса/заряд MН<sup>+</sup> 354.

Промежуточное соединение 110: трет-бутил-4-(7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-8-оксо-7,8-дигидро-9Н-пурин-9-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

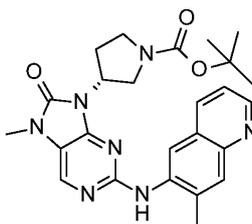


Карбонат цезия (33,4 г, 102,4 ммоль) добавляли к 7-метилхинолин-6-амину (5,40 г, 34,1 ммоль) и трет-бутил-4-(2-хлор-7-метил-8-оксо-7,8-дигидро-9Н-пурин-9-ил)пиперидин-1-карбоксилату (12,56 г, 34,13 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (110 мл). Реакционную смесь барботировали азотом в течение 5 мин. Добавляли 2,2'-бис(дифенилфосфанил)-1,1'-бинафталин (1,06 г, 1,71 ммоль) и диацетоксипалладий (0,192 г, 0,85 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч, затем давали охладиться до к. т. Реакционную смесь охлаждали до к. т., фильтровали и твердое вещество промывали с помощью 10% MeOH в DCM (100 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали посредством фсс, градиент элюирования от 0 до 100% (10% MeOH in EtOAc) в *n*-гептане с получением указанного в заголовке соединения (14,70 г, 88%) в виде твердого вещества кремового цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,35 (9H, s), 1,78 (2H, d), 2,36 (2H, qd), 2,50 (3H, s), 2,84 (2H, s), 3,30 (3H, s), 4,05-4,17 (2H, m), 4,37 (1H, tt), 7,38 (1H, dd), 7,84 (1H, s), 8,07-8,15 (1H, m), 8,16 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,72 (1H, dd);

масса/заряд МН<sup>+</sup> 490.

Промежуточное соединение 111: трет-бутил-(3R)-3-[7-метил-2-[(7-метил-6-хинолил)амино]-8-оксопурин-9-ил]пирролидин-1-карбоксилат.

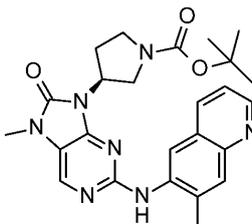


Карбонат цезия (368 мг, 1,13 ммоль) добавляли одной порцией к 7-метилхинолин-6-амину (89 мг, 0,57 ммоль) и трет-бутил-(3R)-3-(2-хлор-7-метил-8-оксопурин-9-ил)пирролидин-1-карбоксилату (200 мг, 0,57 ммоль) в 1,4-диоксане (3,2 мл) при 20°C и дегазировали посредством барботирования азота через смесь в течение 5 мин. Добавляли прекатализатор Brettphos G3 (25,6 мг, 0,03 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали горячей и фильтровальный стакан промывали с помощью DCM (20 мл). Слой DCM выпаривали и остаток абсорбировали на силикагеле, затем очищали посредством фсс (12 г колонка Interchim), градиент элюирования от 0 до 5% MeOH в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (174 мг, 64,7%) в виде желтой смолы.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,37 (9H, s), 2,18 (1H, d), 2,5 (3H, s), 2,64-2,76 (1H, m), 3,33 (4H, s), 3,53 (1H, s), 3,64 (1H, s), 3,75 (1H, s), 4,96 (1H, s), 7,38 (1H, dd), 7,85 (1H, s), 8,12 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,30 (1H, d), 8,54 (1H, d), 8,73 (1H, dd);

масса/заряд МН<sup>+</sup> 476.

Промежуточное соединение 112: трет-бутил-(3S)-3-[7-метил-2-[(7-метил-6-хинолил)амино]-8-оксопурин-9-ил]пирролидин-1-карбоксилат.



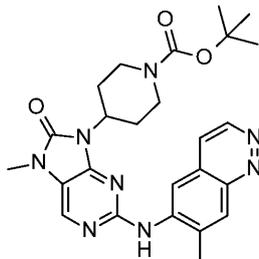
Карбонат цезия (368 мг, 1,13 ммоль) добавляли к 7-метилхинолин-6-амину (71,5 мг, 0,45 ммоль) и трет-бутил-(3S)-3-(2-хлор-7-метил-8-оксопурин-9-ил)пирролидин-1-карбоксилату (200 мг, 0,57 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл). Добавляли прекатализатор Brettphos G3 (25,6 мг, 0,03 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч. Добавляли еще 5% прекатализатора Brettphos G3 и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем давали охладиться до к. т., фильтровали и твердое вещество

промывали с помощью DCM (10 мл). Объединенные органические слои концентрировали *in vacuo* и полученный неочищенный продукт очищали посредством фсс, градиент элюирования от 0 до 10% MeOH в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 30%) в виде твердого вещества кремового цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,47 (9H, d), 2,23 (1H, s), 2,59 (3H, s), 2,91 (1H, dq), 3,43 (4H, s), 3,66-3,91 (2H, m), 4,02 (1H, d), 5,10 (1H, s), 7,08 (1H, d), 7,31 (1H, s), 7,92 (1H, s), 7,97 (1H, s), 8,04 (1H, s), 8,69 (1H, d), 8,75 (1H, dd);

масса/заряд  $\text{MH}^+$  476.

Промежуточное соединение 113: трет-бутил-4-(7-метил-2-((7-метилциннолин-6-ил)амино)-8-оксо-7,8-дигидро-9H-пурин-9-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

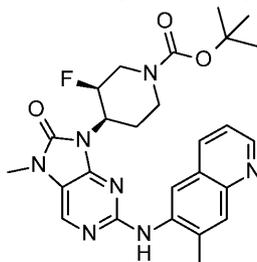


Карбонат цезия (531 мг, 1,63 ммоль) добавляли к 7-метилциннолин-6-амину (130 мг, 0,82 ммоль) и трет-бутил-4-(2-хлор-7-метил-8-оксо-7,8-дигидро-9H-пурин-9-ил)пиперидин-1-карбоксилату (300 мг, 0,82 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл). Добавляли прекатализатор Brettphos G3 (37 мг, 0,04 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Добавляли дополнительные 5% прекатализатора Brettphos G3 и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. Добавляли дополнительные 5% катализатора и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Добавляли дополнительные 5% катализатора и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч. Реакционной смеси давали охладиться до к. т., фильтровали и твердое вещество промывали с помощью 10% MeOH в DCM (3 мл). Объединенные органические слои концентрировали *in vacuo* и полученную неочищенную смесь очищали посредством фсс, градиент элюирования от 0 до 10% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения (138 мг, 35%) в виде коричневого масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,33 (9H, s), 1,80 (2H, d), 2,08 (2H, s), 2,63 (3H, s), 2,88 (2H, s), 3,37 (3H, s), 4,11 (2H, s), 4,40 (1H, d), 7,88 (1H, d), 8,24 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,68 (1H, s), 9,10 (1H, d);

масса/заряд  $\text{MH}^+$  491.

Промежуточное соединение 114: трет-бутил-(3S,4R)-3-фтор-4-(7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-8-оксо-7,8-дигидро-9H-пурин-9-ил)пиперидин-1-карбоксилат.



Карбонат цезия (760 мг, 2,33 ммоль) добавляли к 7-метилхинолин-6-амину (123 мг, 0,78 ммоль) и трет-бутил-(3S,4R)-4-(2-хлор-7-метил-8-оксо-7,8-дигидро-9H-пурин-9-ил)-3-фторпиперидин-1-карбоксилату (300 мг, 0,78 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (4 мл). Раствор дегазировали посредством барботирования азота через реакционную смесь в течение 5 мин. Добавляли 2,2'-бис(дифенилфосфанил)-1,1'-бинафталин (24,2 мг, 0,04 ммоль) и диацетоксипалладий (4,36 мг, 0,02 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч, затем давали охладиться до к. т., концентрировали *in vacuo*, поглощали DCM (3 мл) и фильтровали. Фильтрат очищали посредством фсс, градиент элюирования от 0 до 10% метанола в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (132 мг, 33%) в виде золотистого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,21-1,51 (9H, m), 1,88 (1H, d), 2,96 (1H, s), 3,11-3,29 (2H, m), 3,30 (3H, s), 3,36 (3H, s), 4,17 (1H, s), 4,31 (1H, s), 4,53 (1H, dd), 4,88 (1H, d), 7,36 (1H, dd), 7,83 (1H, s), 8,10 (1H, d), 8,21 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,49 (1H, s), 8,72 (1H, dd);

масса/заряд  $\text{MH}^+$  508.

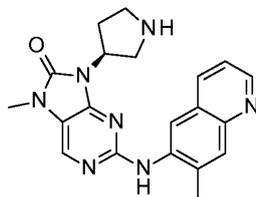
Промежуточное соединение 115: 7-метил-2-[(7-метил-6-хинолил)амино]-9-[(3R)-пирролидин-3-ил]пурин-8-он.



4 М HCl в 1,4-диоксане (0,45 мл, 1,83 ммоль) добавляли к трет-бутил-(3R)-3-[7-метил-2-[(7-метил-6-хинолил)амино]-8-оксопурин-9-ил]пирролидин-1-карбоксилату (174 мг, 0,37 ммоль) в метаноле (2,2 мл) при к. т. и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (3 мл) для растворения твердых веществ, затем загружали на 5 г колонку для SCX, промывая с помощью MeOH, затем элюируя с помощью 1 н. NH<sub>3</sub> в MeOH. Растворитель удаляли in vacuo с получением указанного в заголовке соединения (122 мг, 89%) в виде желтой смолы, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

m/z [M-H]<sup>-</sup> 374.

Промежуточное соединение 116: 7-метил-2-[(7-метил-6-хинолил)амино]-9-[(3S)-пирролидин-3-ил]пурин-8-он.

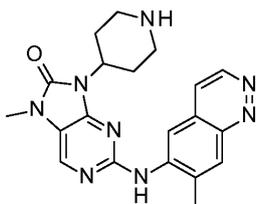


4 М HCl в 1,4-диоксане (0,21 мл, 0,84 ммоль) добавляли к трет-бутил-(3S)-3-[7-метил-2-[(7-метил-6-хинолил)амино]-8-оксопурин-9-ил]пирролидин-1-карбоксилату (80 мг, 0,17 ммоль) в метаноле (1 мл) при к. т. и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч, затем концентрировали in vacuo с получением соли HCl указанного в заголовке соединения (70 мг, 101%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,32-2,41 (2H, m), 2,73 (3H, s), 3,32 (1H, dd), 3,37 (3H, s), 3,57 (2H, q), 3,77 (1H, d), 5,11-5,22 (1H, m), 7,95 (1H, dd), 8,23 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,78 (1H, s), 9,07 (2H, dd), 9,51 (2H, s), 9,84 (1H, s);

масса/заряд [M-H]<sup>-</sup> 374.

Промежуточное соединение 117: 7-метил-2-((7-метилциннолин-6-ил)амино)-9-(пиперидин-4-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он.



4 М HCl в 1,4-диоксане (0,262 мл, 1,05 ммоль) добавляли к трет-бутил-4-(7-метил-2-((7-метилциннолин-6-ил)амино)-8-оксо-7,8-дигидро-9H-пурин-9-ил)пиперидин-1-карбоксилату (103 мг, 0,21 ммоль) в метаноле (1,2 мл) при к. т. и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, затем концентрировали in vacuo и загружали на 5 г колонку для SCX, промывая с помощью MeOH, затем элюируя с помощью 1 н. NH<sub>3</sub>/MeOH. Растворитель удаляли in vacuo, добавляли MeCN (3 мл) и концентрировали in vacuo с получением указанного в заголовке соединения (61 мг, 74%) в виде коричневого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,75 (2H, d), 2,53 (2H, s), 2,63 (1H, s), 2,65 (3H, s), 3,1-3,19 (3H, m), 3,37 (3H, s), 4,32 (1H, t), 8,08 (1H, d), 8,24 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,63 (1H, s), 8,75 (1H, s), 9,12 (1H, d);

масса/заряд MH<sup>+</sup> 391.

Промежуточное соединение 118: этил-4-(((3R,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоксилат.

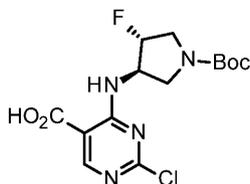


DIPEA (7,33 мл, 41,97 ммоль) добавляли одной порцией к перемешиваемому раствору этил-2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилата (4,64 г, 20,98 ммоль) и трет-бутил-(3R,4R)-3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (получен из коммерческого источника) (4,5 г, 22,03 ммоль) в MeCN (100 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 13 ч. Реакционную смесь объединяли с меньшим количеством реакционной смеси, в которой использовали те же реагенты и условия (макс. 2,26 ммоль требуемого продукта), и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали посредством фсс, градиент элюирования от 0 до 30% EtOAc в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения (7,60 г, 84% в целом) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,31 (3H, q), 1,43 (9H, s), 3,39-3,80 (4H, m), 4,21-4,38 (2H, m), 4,70 (1H, s), 5,26 (1H, d), 8,34 (1H, d), 8,69 (1H, s);

масса/заряд  $\text{MH}^+$  389.

Промежуточное соединение 119: 4-(((3R,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоновая кислота.

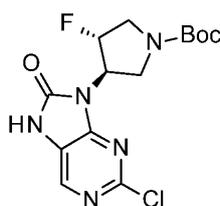


Раствор гидроксида лития (0,91 г, 38,06 ммоль) в воде (150 мл) добавляли одной порцией к перемешиваемому раствору этил-4-(((3R,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоксилата (7,40 г, 19,03 ммоль) в THF (150 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч, затем концентрировали *in vacuo*, разбавляли водой (100 мл) и подкисляли до pH 2 с применением 2 М водн. раствора HCl. Полученный осадок собирали и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (6,10 г, 89%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,43 (9H, s), 3,39-3,81 (5H, m), 4,67 (1H, s), 5,25 (1H, d), 8,64 (1H, s), 13,78 (1H, br s);

масса/заряд  $\text{MH}^+$  361.

Промежуточное соединение 120: трет-бутил-(3R,4R)-3-(2-хлор-8-оксо-7,8-дигидро-9H-пурин-9-ил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат.

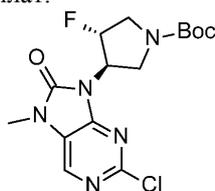


Азид дифенилфосфоновой кислоты (3,57 г, 12,97 ммоль) добавляли одной порцией к 4-(((3R,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоновой кислоте (3,90 г, 10,81 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (4,52 мл, 32,43 ммоль) в толуоле (140 мл) при к. т. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч, затем давали охладиться до к. т. Реакционную смесь объединяли с меньшим количеством реакционной смеси, в которой использовали те же реагенты и условия (макс. 4,16 ммоль требуемого продукта), и полученную смесь разбавляли с помощью DCM (200 мл). Органический слой выделяли и промывали насыщ. соевым раствором, затем сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали посредством фсс, градиент элюирования от 0 до 5% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения (3,50 г, 67% в целом) в виде коричневого масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,43 (9H, s), 3,53-4,06 (4H, m), 5,03 (1H, d), 5,44-5,64 (1H, m), 8,18 (1H, s), 11,82 (1H, s);

масса/заряд  $\text{MH}^+$  358.

Промежуточное соединение 121: трет-бутил-(3R,4R)-3-(2-хлор-7-метил-8-оксо-7,8-дигидро-9H-пурин-9-ил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат.

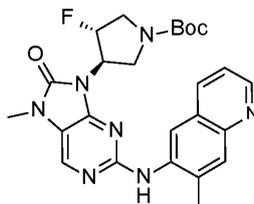


60% вес/вес гидрида натрия в минеральном масле (0,67 г, 16,77 ммоль) добавляли порциями к трет-бутил-(3R,4R)-3-(2-хлор-8-оксо-7,8-дигидро-9H-пурин-9-ил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилату (4,00 г, 11,18 ммоль) в DMF (100 мл) при 0°C и реакцию смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Добавляли йодметан (1,40 мл, 22,36 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь объединяли с меньшим количеством реакционной смеси, в которой использовали тех же реагенты и условия (макс. 1,40 ммоль требуемого продукта). Полученную смесь выливали в воду (1 л) и полученный осадок собирали посредством фильтрации и сушили под вакуумом, затем растирали с МТВЕ и очищали посредством фсс, градиент элюирования от 0 до 3% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения (1,80 г, 39% в целом) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,43 (9H, s), 3,36 (3H, s), 3,51-4,02 (4H, m), 5,06 (1H, d), 5,36-5,68 (1H, m), 8,40 (1H, s);

масса/заряд МН<sup>+</sup> 372.

Промежуточное соединение 122: трет-бутил-(3R,4R)-3-фтор-4-(7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-8-оксо-7,8-дигидро-9H-пурин-9-ил)пирролидин-1-карбоксилат.

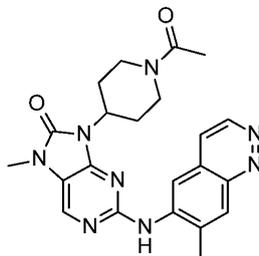


Brettphos Pd G3 (0,51 г, 0,56 ммоль) добавляли одной порцией к перемешиваемой смеси трет-бутил-(3R,4R)-3-(2-хлор-7-метил-8-оксо-7,8-дигидро-9H-пурин-9-ил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (1,60 г, 4,30 ммоль), CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,51 г, 10,76 ммоль) и 7-метилхинолин-6-амин (0,72 г, 4,52 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл) при к. т. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Смеси давали охладиться до к. т. и разбавляли с помощью DCM (200 мл). Полученную смесь промывали насыщ. соевым раствором, а полученный органический слой выделяли и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали in vacuo. Полученный неочищенный продукт очищали посредством фсс, градиент элюирования от 0 до 2% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения (1,80 г, 85%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,35 (9H, s), 3,30 (3H, s), 3,31 (3H, s), 3,22-3,94 (4H, m), 5,02 (1H, d), 5,57 (1H, ddt), 7,38 (1H, dd), 7,83 (1H, s), 8,06-8,30 (3H, m), 8,62 (1H, d), 8,72 (1H, dd);

масса/заряд МН<sup>+</sup> 494.

Пример 1: 9-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он.



Карбонат цезия (210 мг, 0,65 ммоль) добавляли к 9-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-хлор-7-метил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-ону (100 мг, 0,32 ммоль) и 7-метилхинолин-6-амину (51,4 мг, 0,32 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл). Добавляли Brettphos Pd G3 (14,6 мг,

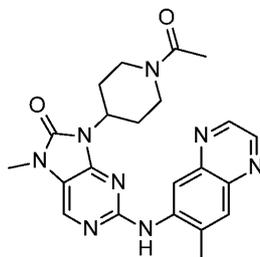
0,02 ммоль) и полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Добавляли дополнительные 5% катализатора Brettphos Pd G3 и реакцию смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч, затем добавляли дополнительные 5% Pd-катализатора и реакцию смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Реакционной смеси давали охладиться до к. т. и концентрировали in vacuo. Остаток поглощали DMF (2 мл), фильтровали и очищали посредством препаративной HPLC. Остаток разводили в DCM (1 мл) и добавляли несколько капель n-гептана. Растворитель удаляли in vacuo с получением желтого

масла. Добавляли ацетонитрил (2 мл) и твердое вещество выделяли посредством фильтрации и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (8,0 мг, 6%) в виде желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,84 (2H, s), 1,95 (3H, s), 2,62 (5H, s), 3,1-3,24 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,96 (1H, d), 4,48 (1H, t), 4,59 (1H, d), 7,86 (1H, d), 8,23 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,49 (1H, s), 8,73 (1H, s), 9,09 (1H, d);

масса/заряд  $\text{MH}^+$  433.

Пример 2: 9-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-7-метил-2-((7-метилхиноксалин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он.

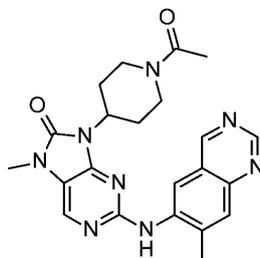


Карбонат цезия (210 мг, 0,65 ммоль) добавляли к 9-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-хлор-7-метил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-ону (100 мг, 0,32 ммоль) и 7-метилхиноксалин-6-амину (51,4 мг, 0,32 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл). Добавляли Brettphos Pd G3 (14,6 мг, 0,02 ммоль) и полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Добавляли дополнительные 5 мол.% Brettphos Pd G3 (14,6 мг, 0,02 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. Добавляли дополнительные 5 мол.% Brettphos Pd G3 (14,6 мг, 0,02 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч. Реакционной смеси давали охладиться до к. т. и концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавляли с помощью DMF (2 мл), фильтровали и очищали посредством препаративной HPLC. Добавляли DCM (2 мл) и несколько капель диэтилового эфира и смесь концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (27 мг, 19%) в виде зеленого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,76 (1H, d), 1,85 (1H, d), 1,98 (3H, s), 2,15-2,27 (1H, m), 2,55 (5H, s), 3,15 (1H, t), 3,34 (3H, s), 3,96 (1H, d), 4,39-4,49 (1H, m), 4,52 (1H, d), 7,89 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,66 (1H, s), 8,73 (1H, d), 8,76 (1H, d);

масса/заряд  $\text{MH}^+$  433.

Пример 3: 9-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-7-метил-2-((7-метилхиназолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он.



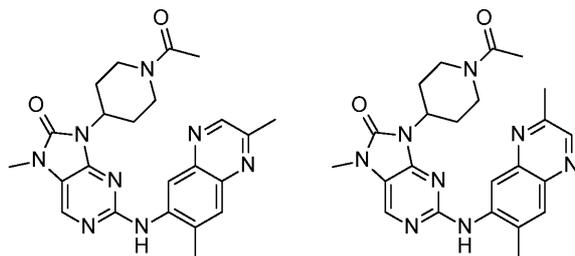
RuPhos Pd G3 (9,2 мг, 11 мкмоль) добавляли к 9-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-хлор-7-метил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-ону (68,1 мг, 0,22 ммоль), 7-метилхиназолин-6-амину (35 мг, 0,22 ммоль), RuPhos (10,3 мг, 0,02 ммоль) и  $\text{CS}_2\text{CO}_3$  (215 мг, 0,66 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч, затем давали охладиться до к. т. и концентрировали *in vacuo*, а также очищали посредством препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, 23%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,74-1,87 (2H, m), 1,95 (3H, s), 2,16-2,31 (1H, m), 2,34-2,49 (1H, m), 2,53-2,67 (4H, m), 3,09-3,21 (1H, m), 3,34 (3H, s), 3,95 (1H, d), 4,38-4,48 (1H, m), 4,48-4,58 (1H, m), 7,86 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,78 (1H, s), 9,13 (1H, s), 9,36 (1H, s);

масса/заряд  $\text{MH}^+$  433.

Пример 4: 9-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-((2,7-диметилхиноксалин-6-ил)амино)-7-метил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.

Пример 5: 9-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-((3,7-диметилхиноксалин-6-ил)амино)-7-метил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.

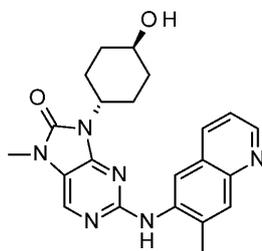


Карбонат цезия (1,05 г, 3,23 ммоль) добавляли к 9-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-хлор-7-метил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-ону (500 мг, 1,61 ммоль), смеси 2,7-диметилхиноксалин-6-амина (224 мг, 1,29 ммоль) и 3,7-диметилхиноксалин-6-амина (55,9 мг, 0,32 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл). Добавляли Brettphos Pd G3 (73,2 мг, 0,08 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч. Добавляли дополнительные 5 мол.% Brettphos Pd G3 (73,2 мг, 0,08 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч, затем давали охладиться до к. т., фильтровали и промывали с помощью DCM (10 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo* и очищали посредством fcc, градиент элюирования от 0 до 10% MeOH в DCM, с получением указанных в заголовке соединений в виде смеси. Примеры 4 и 5 разделяли посредством SFC с получением указанных в заголовке соединений 4 (62 мг, 10%) в виде твердого вещества кремового цвета и 5 (20 мг, 3%) в виде твердого вещества кремового цвета.

Пример 4: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,75 (1H, d), 1,84 (1H, d), 1,98 (3H, s), 2,21 (1H, qd), 2,45 (1H, dd), 2,52 (3H, s), 2,54-2,64 (1H, m), 2,66 (3H, s), 3,13 (1H, d), 3,34 (3H, s), 3,96 (1H, d), 4,44 (1H, tt), 4,52 (1H, d), 7,77-7,81 (1H, m), 8,19 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,61 (1H, s), 8,68 (1H, s); масса/заряд МН<sup>+</sup>447.

Пример 5: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,77 (1H, d), 1,85 (1H, d), 1,94 (3H, s), 2,15-2,27 (1H, m), 2,4-2,48 (1H, m), 2,52 (3H, s), 2,57-2,64 (1H, m), 2,66 (3H, s), 3,13 (1H, d), 3,34 (3H, s), 3,94 (1H, d), 4,45 (1H, ddd), 4,53 (1H, d), 7,83 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,63 (2H, d); масса/заряд МН<sup>+</sup>447.

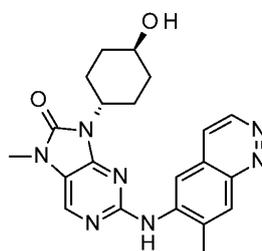
Пример 6: 9-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.



RuPhos Pd G3 (40,1 мг, 0,04 ммоль) добавляли к 2-хлор-9-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-ону (125 мг, 0,44 ммоль), 7-метилхинолин-6-амину (70 мг, 0,44 ммоль) и CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (288 мг, 0,88 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч, затем давали охладиться до к. т., фильтровали и твердое вещество промывали с помощью MeOH (10 мл). Объединенные органические слои концентрировали *in vacuo* и очищали посредством препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 11%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO) 1,18-1,37 (2H, m), 1,67-1,78 (2H, m), 1,87-1,98 (2H, m), 2,28-2,43 (2H, m), 2,51 (3H, s), 3,32 (3H, s), 3,35-3,37 (1H, m), 4,06-4,24 (1H, m), 4,66 (1H, d), 7,42 (1H, dd), 7,85 (1H, s), 8,08-8,14 (1H, m), 8,14 - 8,21 (1H, m), 8,29 (1H, s), 8,61 (1H, s), 8,74 (1H, dd); масса/заряд МН<sup>+</sup>405.

Пример 7: 9-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.

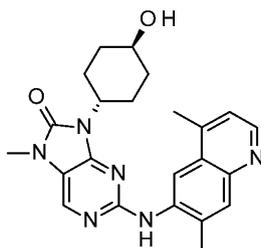


Карбонат цезия (230 мг, 0,71 ммоль) добавляли к 2-хлор-9-((1*r*,4*r*)-4-гидроксициклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-ону (100 мг, 0,35 ммоль) и 7-метилхинолин-6-амину (56,3 мг, 0,35 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл). Реакционную смесь дегазировали с помощью азота и добавляли Brettphos Pd G3 (32 мг, 0,04 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. Добавляли дополнительные 5% Brettphos Pd G3 и перемешивали в течение 1 ч. Реакционной смеси давали охладиться до к. т. и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC. Чистые фракции объединяли и частично концентрировали, а продукт кристаллизовался из воды, при этом его выделяли посредством фильтрации и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 21%) в виде бежевого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,32 (2*H*, q), 1,76 (2*H*, d), 1,96 (2*H*, d), 2,3-2,44 (2*H*, m), 2,64 (3*H*, s), 3,35 (3*H*, s), 3,43 (1*H*, s), 4,20 (1*H*, ddd), 4,67 (1*H*, d), 7,88 (1*H*, d), 8,26 (2*H*, s), 8,52 (1*H*, s), 8,71 (1*H*, s), 9,15 (1*H*, d);

масса/заряд МН<sup>+</sup> 406.

Пример 8: 2-((4,7-диметилхинолин-6-ил)амино)-9-((1*r*,4*r*)-4-гидроксициклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он.

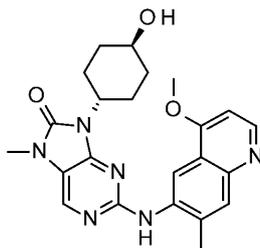


Карбонат цезия (488 мг, 1,50 ммоль) добавляли одной порцией к 4,7-диметилхинолин-6-амину (129 мг, 0,75 ммоль) и 2-хлор-9-((1*r*,4*r*)-4-гидроксициклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-ону (212 мг, 0,75 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при к. т. и реакционную смесь дегазировали посредством барботирования азота через смесь в течение 5 мин. Добавляли Brettphos Pd G3 (67,9 мг, 0,07 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 4 ч, затем давали охладиться до к. т., разбавляли с помощью DCM и фильтровали через целит. Слой DCM концентрировали *in vacuo* и очищали посредством fcs, градиент элюирования от 0 до 5% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения (175 мг, 56%) в виде твердого вещества кремового цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,26 (2*H*, q), 1,71 (2*H*, d), 1,90 (2*H*, d), 2,22-2,38 (2*H*, m), 2,50 (3*H*, s), 2,59-2,66 (3*H*, m), 3,32 (3*H*, s), 3,33-3,37 (1*H*, m), 4,18 (1*H*, ddd), 4,61 (1*H*, d), 7,26-7,31 (1*H*, m), 7,84 (1*H*, s), 8,14 (1*H*, s), 8,40 (1*H*, s), 8,56 (1*H*, s), 8,60 (1*H*, d);

масса/заряд МН<sup>+</sup> 419.

Пример 9: 9-((1*r*,4*r*)-4-гидроксициклогексил)-2-((4-метокси-7-метилхинолин-6-ил)амино)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он.

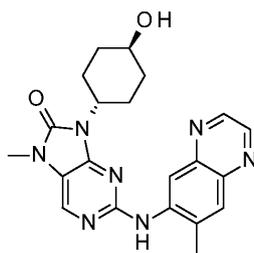


Карбонат цезия (346 мг, 1,06 ммоль) добавляли одной порцией к 4-метокси-7-метилхинолин-6-амину (100 мг, 0,53 ммоль) и 2-хлор-9-((1*r*,4*r*)-4-гидроксициклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-ону (150 мг, 0,53 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) при к. т. и реакционную смесь дегазировали посредством барботирования азота через смесь в течение 5 мин. Добавляли Brettphos Pd G3 (48,1 мг, 0,05 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 18 ч, затем давали охладиться до к. т., разбавляли с помощью DCM и фильтровали через целит. Слой DCM концентрировали *in vacuo* и очищали посредством fcs, градиент элюирования от 0 до 5% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 30%) в виде твердого вещества кремового цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,26 (2*H*, q), 1,70 (2*H*, d), 1,89 (2*H*, d), 2,32 (3*H*, q), 2,48 (3*H*, s), 3,32 (3*H*, s), 4,02 (3*H*, s), 4,09-4,19 (1*H*, m), 4,58 (1*H*, d), 6,92 (1*H*, d), 7,78 (1*H*, s), 8,14 (1*H*, s), 8,46 (1*H*, s), 8,51 (1*H*, s), 8,58 (1*H*, d);

масса/заряд МН<sup>+</sup> 435.

Пример 10: 9-((1*r*,4*r*)-4-гидроксициклогексил)-7-метил-2-((7-метилхиноксалин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он.

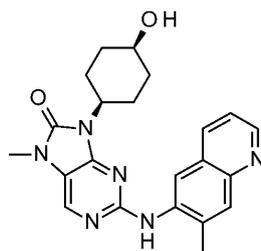


Карбонат цезия (1,73 г, 5,31 ммоль) добавляли к 2-хлор-9-((1*r*,4*r*)-4-гидроксициклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-ону (750 мг, 2,65 ммоль) и 7-метилхиноксалин-6-амину (422 мг, 2,65 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл). Добавляли Brettphos Pd G3 (120 мг, 0,13 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч, затем давали охладиться до к. т., фильтровали и твердое вещество промывали с помощью DCM (10 мл). Объединенные слои DCM концентрировали *in vacuo* и очищали посредством фсс, градиент элюирования от 0 до 10% MeOH в DCM. Полученное твердое вещество суспендировали в MeCN (50 мл). Суспензию нагревали в колбе с обратным холодильником, затем давали охладиться до к. т., фильтровали, промывали небольшим количеством MeCN и твердое вещество сушили при 45°C *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (460 мг, 43%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,29 (2*H*, q), 1,73 (2*H*, d), 1,94 (2*H*, d), 2,41 (2*H*, d), 2,58 (3*H*, s), 3,34 (3*H*, s), 3,54 (1*H*, d), 4,13-4,24 (1*H*, m), 4,60 (1*H*, d), 7,90 (1*H*, s), 8,22 (1*H*, s), 8,61 (1*H*, s), 8,69 (1*H*, s), 8,73 (1*H*, d), 8,80 (1*H*, d);

масса/заряд МН<sup>+</sup> 406.

Пример 11: 9-((1*s*,4*s*)-4-гидроксициклогексил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он.

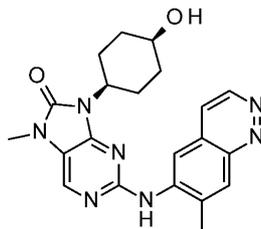


BrettPhos Pd G3 (64,1 мг, 0,07 ммоль) добавляли к 2-хлор-9-((1*s*,4*s*)-4-гидроксициклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-ону (100 мг, 0,35 ммоль), 7-метилхинолин-6-амину (84 мг, 0,53 ммоль) и CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (346 мг, 1,06 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и непосредственно очищали посредством фсс, градиент элюирования от 0 до 35% MeCN в воде (с 0,1% FA), затем дополнительно очищали посредством препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 32%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,47-1,61 (4*H*, m), 1,79-1,89 (2*H*, m), 2,52 (3*H*, s), 2,67-2,82 (2*H*, m), 3,33 (3*H*, s), 3,87-3,94 (1*H*, m), 4,15-4,28 (1*H*, m), 4,48 (1*H*, d), 7,38 (1*H*, dd), 7,83 (1*H*, s), 8,16 (1*H*, s), 8,32 (1*H*, dd), 8,38 (1*H*, s), 8,47 (1*H*, s), 8,70 (1*H*, dd);

масса/заряд МН<sup>+</sup> 405.

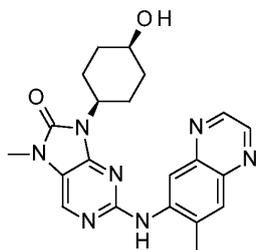
Пример 12: 9-((1*s*,4*s*)-4-гидроксициклогексил)-7-метил-2-((7-метилциннолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он.



Карбонат цезия (230 мг, 0,71 ммоль) добавляли к 2-хлор-9-((1*s*,4*s*)-4-гидроксициклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-ону (100 мг, 0,35 ммоль) и 7-метилциннолин-6-амину (56,3 мг, 0,35 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл). Реакционную смесь дегазировали азотом и добавляли Brettphos Pd G3 (16,0 мг, 0,02 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. Добавляли дополнительные 5% Pd-катализатора и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч, затем давали охладиться до к. т., концентрировали *in vacuo* и очищали посредством препаративной HPLC, затем дополнительно очищали посредством растирания с MeCN с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, 24%) в виде бежевого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,58 (4H, q), 1,87 (2H, d), 2,65 (3H, s), 2,79 (2H, q), 3,37 (3H, s), 3,95 (1H, s), 4,25 (1H, t), 4,56 (1H, d), 8,18 (1H, d), 8,23 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,49 (1H, s), 8,74 (1H, s), 9,10 (1H, d);  
масса/заряд  $\text{MH}^+$  406.

Пример 13: 9-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)-7-метил-2-((7-метилхиноксалин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.



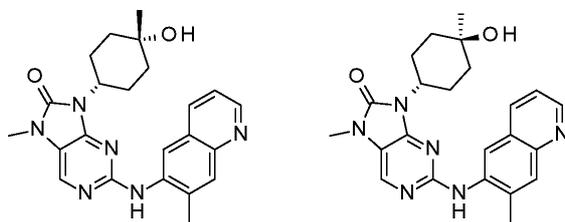
Карбонат цезия (230 мг, 0,71 ммоль) добавляли к 2-хлор-9-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-ону (100 мг, 0,35 ммоль) и 7-метилхиноксалин-6-амину (56,3 мг, 0,35 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл). Реакционную смесь дегазировали азотом и добавляли Brettphos Pd G3 (16,0 мг, 0,02 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. Добавляли дополнительный Brettphos Pd G3 (16,0 мг, 0,02 ммоль) и затем реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч, затем давали охладиться до к. т. и концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавляли с помощью MeOH (3 мл), фильтровали и очищали посредством препаративной HPLC. Чистые фракции объединяли и частично концентрировали. Полученный осадок выделяли посредством фильтрации и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (65 мг, 45%) в виде желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,45-1,61 (4H, m), 1,83 (2H, d), 2,58 (3H, s), 2,66-2,79 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,91 (1H, s), 4,25 (1H, td), 4,34 (1H, d), 7,90 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,70 (1H, s), 8,73 (1H, d), 8,79 (1H, d);

масса/заряд  $\text{MH}^+$  406.

Пример 14: 9-((1s,4s)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.

Пример 15: 9-((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.



RuPhos Pd G3 (169 мг, 0,20 ммоль) и 2-дидецилгексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил (94 мг, 0,20 ммоль) добавляли к 2-хлор-9-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-ону (300 мг, 1,01 ммоль), 7-метилхинолин-6-амину (240 мг, 1,52 ммоль) и  $\text{CS}_2\text{CO}_3$  (988 мг, 3,03 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 5 ч, затем давали охладиться до к. т. и непосредственно очищали посредством *fcc*, градиент элюирования от 0 до 32% MeCN в воде (с 0,1% FA), затем дополнительно очищали посредством препаративной HPLC с получением 14 (102 мг, 24%) в виде белого твердого вещества и 15 (36 мг, 9%) в виде белого твердого вещества.

Пример 14:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,17 (3H, s), 1,37-1,56 (4H, m), 1,66-1,75 (2H, m), 2,52 (3H, s), 2,65-2,80 (2H, m), 3,32 (3H, s), 4,11-4,24 (2H, m), 7,39 (1H, dd), 7,83 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,31 (1H, dd), 8,38 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,71 (1H, dd);

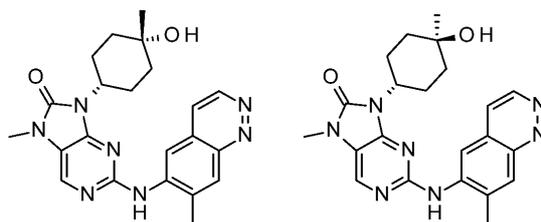
масса/заряд  $\text{MH}^+$  419.

Пример 15:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 0,69 (3H, s), 1,35-1,48 (2H, m), 1,48-1,62 (4H, m), 2,18-2,34 (2H, m), 2,46 (3H, s), 3,31 (3H, s), 4,03-4,16 (1H, m), 4,31 (1H, s), 7,41 (1H, dd), 7,85 (1H, s), 8,08 (1H, s), 8,15 (2H, d), 8,68 (1H, s), 8,74 (1H, dd);

масса/заряд  $\text{MH}^+$  419.

Пример 16: 9-((1s,4s)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-2-((7-метилциннолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.

Пример 17: 9-((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-2-((7-метилциннолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.



Карбонат цезия (220 мг, 0,67 ммоль) добавляли к 2-хлор-9-((1s,4s)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-ону (100 мг, 0,34 ммоль) и 7-метилциннолин-6-амину (53,6 мг, 0,34 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл). Добавляли Brettphos Pd G3 (15,3 мг, 0,02 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. Добавляли дополнительные 5% катализатора и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч, затем давали охладиться до к. т. и концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавляли с помощью DCM (3 мл), фильтровали и очищали посредством фсс, градиент элюирования от 0 до 10% MeOH в DCM с получением примера 16 (15 мг, 11%) в виде светлокоричневого твердого вещества и примера 17 (25 мг, 18%) в виде бежевого твердого вещества.

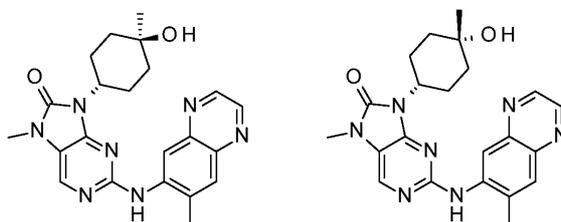
Пример 16: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,19 (3H, s), 1,50 (4H, q), 1,73 (2H, d), 2,64 (3H, s), 2,76 (2H, q), 3,36 (3H, s), 4,21 (2H, s), 8,15 (1H, d), 8,22 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,72 (1H, s), 9,10 (1H, d); масса/заряд МН<sup>+</sup> 420.

Пример 17: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 0,85 (3H, s), 1,42-1,54 (2H, m), 1,57-1,69 (4H, m), 2,27-2,4 (2H, m), 2,57-2,64 (3H, m), 3,35 (3H, s), 4,17 (1H, dq), 4,34 (1H, s), 7,92 (1H, dd), 8,25 (2H, d), 8,33 (1H, s), 8,79 (1H, s), 9,15 (1H, d);

масса/заряд МН<sup>+</sup> 420.

Пример 18: 9-((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-2-((7-метилхиноксалин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.

Пример 19: 9-((1s,4s)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-2-((7-метилхиноксалин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.



Карбонат цезия (220 мг, 0,67 ммоль) добавляли к 2-хлор-9-((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-ону (100 мг, 0,34 ммоль) и 7-метилхиноксалин-6-амину (53,6 мг, 0,34 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл). Реакционную смесь дегазировали и добавляли Brettphos Pd G3 (15,3 мг, 0,02 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. Добавляли дополнительные 5 мол.% Brettphos Pd G3 (15,3 мг, 0,02 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч, затем давали охладиться до к. т. и концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавляли с помощью MeOH (3 мл), фильтровали и очищали посредством препаративной HPLC. Чистые фракции объединяли и частично концентрировали *in vacuo*, а полученный осадок выделяли посредством фильтрации и сушили *in vacuo* с получением примера 18 (35 мг, 25%) в виде желтого твердого вещества и примера 19 (55 мг, 39%) в виде бежевого твердого вещества.

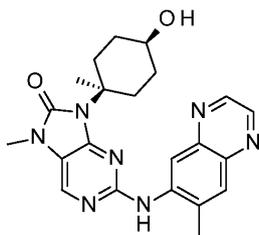
Пример 18: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 0,82 (3H, s), 1,4-1,51 (2H, m), 1,59 (4H, t), 2,22-2,4 (2H, m), 2,54 (3H, s), 3,34 (3H, s), 4,14 (1H, ddt), 4,30 (1H, s), 7,88-7,95 (1H, m), 8,21 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,71 (1H, s), 8,75 (1H, d), 8,79 (1H, d);

масса/заряд МН<sup>+</sup> 420.

Пример 19: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,16 (3H, s), 1,38-1,55 (4H, m), 1,68 (2H, d), 2,57 (3H, s), 2,66-2,78 (2H, m), 3,33 (3H, s), 4,10 (1H, s), 4,20 (1H, td), 7,89 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,50 (1H, s), 8,69-8,74 (2H, m), 8,78 (1H, d);

масса/заряд МН<sup>+</sup> 420.

Пример 20: 9-((1s,4s)-4-гидрокси-1-метилциклогексил)-7-метил-2-((7-метилхиноксалин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.

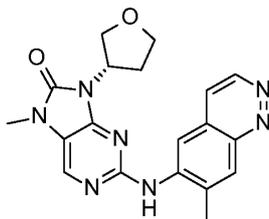


RuPhos Pd G3 (14,1 мг, 0,02 ммоль) добавляли к 2-хлор-9-((1s,4s)-4-гидрокси-1-метилциклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-ону (50 мг, 0,17 ммоль), 7-метилхиноксалин-6-амину (26,8 мг, 0,17 ммоль),  $\text{CS}_2\text{CO}_3$  (453 мг, 1,39 ммоль) и RuPhos (15,7 мг, 0,03 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч, затем концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством фсс, градиент элюирования от 0 до 50% MeCN в воде с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 64%) в виде желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,44-1,56 (5H, m), 1,56-1,66 (2H, m), 1,99-2,11 (2H, m), 2,57 (3H, s), 2,90-2,95 (2H, m), 3,30 (3H, s), 3,62-3,68 (1H, m), 4,47 (1H, s), 7,89 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,73 (1H, d), 8,79 (1H, d);

масса/заряд  $\text{MH}^+$  420.

Пример 21: (S)-7-метил-2-((7-метилциннолин-6-ил)амино)-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.



RuPhos Pd G3 (263 мг, 0,31 ммоль) и 2-дихлордифосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил (147 мг, 0,31 ммоль) добавляли к 2-хлор-7-метил-9-[(3S)-тетрагидро-3-фуранил]-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-ону (960 мг, 3,77 ммоль), 7-метилциннолин-6-амину (500 мг, 3,14 ммоль) и  $\text{CS}_2\text{CO}_3$  (3,07 г, 9,42 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч, затем давали охладиться до к. т. и непосредственно очищали посредством фсс, градиент элюирования от 0 до 40% MeCN в воде, затем дополнительно очищали посредством препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (847 мг, 72%) в виде светло-желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO) 2,27-2,35 (1H, m), 2,36-2,48 (1H, m), 2,62 (3H, s), 3,35 (3H, s), 3,74-3,88 (1H, m), 3,92-4,19 (3H, m), 4,97-5,15 (1H, m), 7,94 (1H, d), 8,22 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,63 (1H, s), 8,67 (1H, s), 9,13 (1H, d);

масса/заряд  $\text{MH}^+$  378.

Форма А.

Конечный продукт, (S)-7-метил-2-((7-метилциннолин-6-ил)амино)-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он, анализировали посредством XRPD и DSC и обнаружили, что он является кристаллическим. С помощью XRPD образца материала получили дифрактограмму, показанную на фиг. 3. Форма А (S)-7-метил-2-((7-метилциннолин-6-ил)амино)-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она характеризуется по меньшей мере одним пиком при значении 2 $\theta$ , составляющем 9,7° или 12,9°, как измерено с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения. Десять наиболее выраженных пиков XRPD показаны в табл. А.

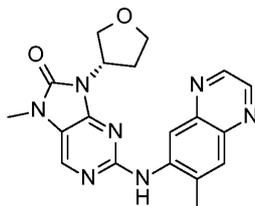
Таблица А

Десять наиболее выраженных пиков XRPD для формы А (S)-7-метил-2-((7-метилциннолин-6-ил)амино)-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она

Угол 2-тета ( $2\theta$ )	Интенсивность, %
9,7	100,0
12,9	14,7
17,9	11,9
12,5	11,0
21,0	11,0
17,6	10,9
19,4	10,4
26,4	6,5
26,0	5,5
15,8	5,1

где значения 2-тета составляют  $\pm 0,2^\circ$ .

Пример 22: (S)-7-метил-2-((7-метилхиноксалин-6-ил)амино)-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.

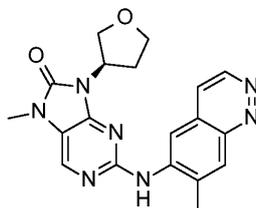


RuPhos Pd G3 (32,8 мг, 0,04 ммоль) и 2-дидицилгексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил (18,3 мг, 0,04 ммоль) добавляли к 2-хлор-7-метил-9-[(3S)-тетрагидро-3-фуранил]-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-ону (100 мг, 0,39 ммоль), 7-метилхиноксалин-6-амину (68,8 мг, 0,43 ммоль) и  $\text{CS}_2\text{CO}_3$  (384 мг, 1,18 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл). Реакционную смесь нагревали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Реакционной смеси давали охладиться до к. т. и непосредственно очищали посредством фсс, градиент элюирования от 0 до 70% MeCN в воде, затем дополнительно очищали посредством препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (44 мг, 30%) в виде желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO) 2,18-2,32 (1H, m), 2,51-2,62 (4H, m), 3,35 (3H, s), 3,76-3,84 (1H, m), 3,88 (1H, dd), 3,97 (1H, t), 4,11 (1H, q), 4,92-5,05 (1H, m), 7,91 (1H, d), 8,24 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,66 (1H, s), 8,74 (1H, d), 8,80 (1H, d);

масса/заряд  $\text{MH}^+$  378.

Пример 23: (R)-7-метил-2-((7-метилциннолин-6-ил)амино)-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.

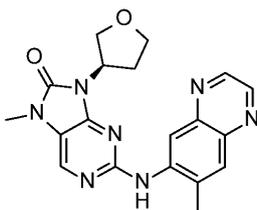


RuPhos Pd G3 (26,3 мг, 0,03 ммоль) и 2-дидицилгексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил (14,7 мг, 0,03 ммоль) добавляли к 2-хлор-7-метил-9-[(3R)-тетрагидро-3-фуранил]-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-ону (96 мг, 0,38 ммоль), 7-метилциннолин-6-амину (50 мг, 0,31 ммоль) и  $\text{CS}_2\text{CO}_3$  (205 мг, 0,63 ммоль) в 1,4-диоксане (1,5 мл). Реакционную смесь нагревали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Реакционной смеси давали охладиться до к. т. и непосредственно очищали посредством фсс, градиент элюирования от 0 до 40% MeCN в воде, затем дополнительно очищали посредством препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 51%) в виде розового твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,21-2,35 (1H, m), 2,38-2,51 (1H, m), 2,64 (3H, d), 3,37 (3H, s), 3,76-3,86 (1H, m), 3,99-4,15 (3H, m), 5,02-5,14 (1H, m), 7,96 (1H, d), 8,24 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,69 (2H, d), 9,15 (1H, d);

масса/заряд  $\text{MH}^+$  378.

Пример 24: (R)-7-метил-2-((7-метилхиноксалин-6-ил)амино)-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.

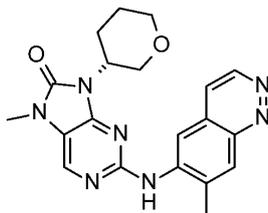


RuPhos Pd G3 (32,8 мг, 0,04 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил (18,32 мг, 0,04 ммоль) добавляли к 2-хлор-7-метил-9-[(3R)-тетрагидро-3-фуранил]-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-ону (100 мг, 0,39 ммоль), 7-метилхиноксалин-6-амину (68,8 мг, 0,43 ммоль) и  $\text{CS}_2\text{CO}_3$  (256 мг, 0,79 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 3 ч. Реакционной смеси давали охладиться до к. т. и непосредственно очищали посредством фсс, градиент элюирования 0-34% MeCN в воде, затем дополнительно очищали посредством препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (71 мг, 48%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,14-2,33 (1H, m), 2,50-2,62 (4H, m), 3,33 (3H, s), 3,72-4,02 (3H, m), 4,03-4,17 (1H, m), 4,89-5,05 (1H, m), 7,89 (1H, d), 8,23 (1H, s), 8,57 (1H, s), 8,64 (1H, s), 8,72 (1H, d), 8,78 (1H, d);

масса/заряд  $\text{MH}^+$  378.

Пример 25: (R)-7-метил-2-((7-метилциннолин-6-ил)амино)-9-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.

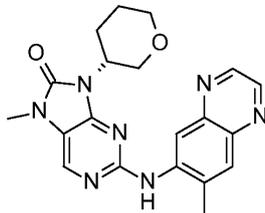


Карбонат цезия (243 мг, 0,74 ммоль) добавляли к 2-хлор-7-метил-9-[(3R)-тетрагидропиран-3-ил]пурин-8-ону (100 мг, 0,37 ммоль) и 7-метилциннолин-6-амину (59,2 мг, 0,37 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл). Реакционную смесь дегазировали азотом и добавляли Brettphos Pd G3 (16,9 мг, 0,02 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. Добавляли дополнительные 5% Pd-катализатора и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционной смеси давали охладиться до к. т. и концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавляли с помощью DMF (3 мл), фильтровали и очищали посредством препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 21%) в виде коричневого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,70 (1H, d), 1,79 (1H, d), 1,97 (1H, d), 2,64 (3H, s), 3,2-3,3 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,85 (2H, d), 3,99 (1H, t), 4,29-4,4 (1H, m), 7,92 (1H, d), 8,27 (2H, s), 8,52 (1H, s), 8,76 (1H, s), 9,16 (1H, d);

масса/заряд  $\text{MH}^+$  392.

Пример 26: (R)-7-метил-2-((7-метилхиноксалин-6-ил)амино)-9-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.

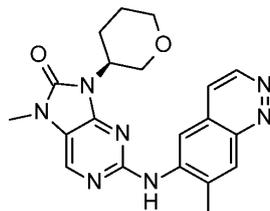


Карбонат цезия (243 мг, 0,74 ммоль) добавляли к 2-хлор-7-метил-9-[(3R)-тетрагидропиран-3-ил]пурин-8-ону (100 мг, 0,37 ммоль) и 7-метилхиноксалин-6-амину (59,2 мг, 0,37 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл). Реакционную смесь дегазировали азотом и добавляли Brettphos Pd G3 (16,9 мг, 0,02 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. Добавляли дополнительные 5 мол.% прекатализатора Brettphos G3 (16,87 мг, 0,02 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. Реакционной смеси давали охладиться до к. т. и концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавляли с помощью DMF (3 мл), фильтровали и очищали посредством препаративной HPLC. Чистые фракции объединяли и частично концентрировали и полученный осадок выделяли посредством фильтрации и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 34%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,71 (2H, dt), 1,94 (1H, d), 2,59 (4H, s), 3,35 (3H, s), 3,41 (1H, td), 3,79-3,9

(2H, m), 4,05 (1H, t), 4,33 (1H, ddt), 7,91 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,7-8,76 (2H, m), 8,79 (1H, d);  
 масса/заряд МН<sup>+</sup> 392.

Пример 27: (S)-7-метил-2-((7-метилциннолин-6-ил)амино)-9-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он.

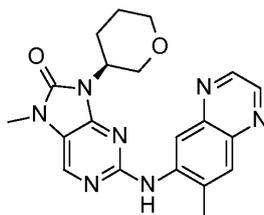


Карбонат цезия (1,21 г, 3,72 ммоль) добавляли к 2-хлор-7-метил-9-[(3S)-тетрагидропиран-3-ил]пурин-8-ону (500 мг, 1,86 ммоль) и 7-метилциннолин-6-амину (296 мг, 1,86 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл). Реакционную смесь дегазировали азотом и добавляли Brettphos Pd G3 (84 мг, 0,09 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали в горячем состоянии, затем твердое вещество промывали с помощью DCM (10 мл). Объединенные органические слои концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали посредством fcc, градиент элюирования от 0 до 5% MeOH в DCM, затем дополнительно очищали посредством препаративной HPLC. Полученное твердое вещество перемешивали на протяжении ночи в MeCN, затем фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (153 мг, 21%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,63-1,83 (2H, m), 1,97 (1H, d), 2,53-2,58 (1H, m), 2,64 (3H, s), 3,25 (1H, td), 3,35 (3H, s), 3,82-3,9 (2H, m), 3,99 (1H, t), 4,34 (1H, ddt), 7,91 (1H, dd), 8,26 (2H, d), 8,52 (1H, s), 8,75 (1H, s), 9,15 (1H, d);

масса/заряд МН<sup>+</sup> 392.

Пример 28: (S)-7-метил-2-((7-метилхиноксалин-6-ил)амино)-9-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он.

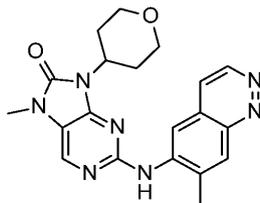


Карбонат цезия (243 мг, 0,74 ммоль) добавляли к 2-хлор-7-метил-9-[(3S)-тетрагидропиран-3-ил]пурин-8-ону (100 мг, 0,37 ммоль) и 7-метилхиноксалин-6-амину (59,2 мг, 0,37 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл). Реакционную смесь дегазировали азотом и добавляли Brettphos Pd G3 (16,9 мг, 0,02 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. Добавляли дополнительные 5 мол.% прекатализатора Brettphos G3 (16,9 мг, 0,02 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. Реакционной смеси давали охладиться до к. т. и концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавляли с помощью DMF (3 мл), фильтровали и очищали посредством препаративной HPLC. Объединенные чистые фракции частично концентрировали *in vacuo* и полученное твердое вещество выделяли посредством фильтрации и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (65 мг, 45%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,70 (2H, dt), 1,93 (1H, d), 2,59 (4H, s), 3,35 (3H, s), 3,36-3,46 (1H, m), 3,8-3,9 (2H, m), 4,05 (1H, t), 4,33 (1H, ddd), 7,91 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,66 (1H, s), 8,71-8,75 (2H, m), 8,79 (1H, d);

масса/заряд МН<sup>+</sup> 392.

Пример 29: 7-метил-2-((7-метилциннолин-6-ил)амино)-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он.



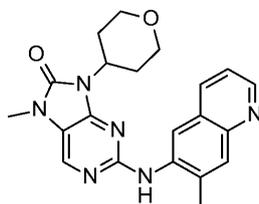
Карбонат цезия (243 мг, 0,74 ммоль) добавляли к 2-хлор-7-метил-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-ону (100 мг, 0,37 ммоль) и 7-метилциннолин-6-амину (59,2 мг, 0,37 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл). Реакционную смесь дегазировали азотом и добавляли Brettphos Pd G3 (16,9 мг, 0,02 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. Добавляли дополнительные 5% катализатора и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч, затем давали охладиться до к. т. и

концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавляли с помощью MeOH (3 мл), фильтровали и очищали посредством препаративной HPLC, затем посредством растирания с MeCN с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 10%) в виде бежевого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,75 (2H, d), 2,58-2,71 (5H, m), 3,37 (3H, s), 3,49 (2H, t), 4,03 (2H, dd), 4,51 (1H, ddd), 7,95 (1H, d), 8,25 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,70 (2H, d), 9,14 (1H, d);

масса/заряд МН<sup>+</sup> 392.

Пример 30: 7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он.

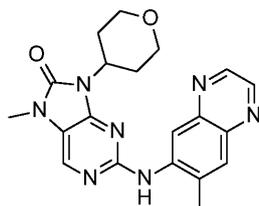


RuPhos Pd G3 (218 мг, 0,24 ммоль) добавляли к 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенилу (112 мг, 0,24 ммоль), 7-метилхинолин-6-амину (380 мг, 2,40 ммоль), 2-хлор-7-метил-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-ону (645 мг, 2,40 ммоль) и CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,56 г, 4,80 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч, затем давали охладиться до к. т., фильтровали и твердое вещество промывали с помощью MeOH (10 мл). Объединенные органические слои концентрировали *in vacuo* и очищали посредством препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (208 мг, 22%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO) 1,64-1,76 (2H, m), 2,52 (3H, s), 2,54-2,71 (2H, m), 3,33 (3H, s), 3,44 (2H, dd), 3,92-4,04 (2H, m), 4,36-4,53 (1H, m), 7,41 (1H, dd), 7,84 (1H, s), 8,17 (1H, s), 8,19 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,71 (1H, dd);

масса/заряд МН<sup>+</sup> 391.

Пример 31: 7-метил-2-((7-метилхиноксалин-6-ил)амино)-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он.

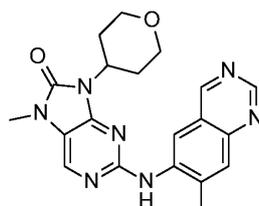


Карбонат цезия (1,81 г, 5,58 ммоль) добавляли к 2-хлор-7-метил-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-ону (750 мг, 2,79 ммоль) и 7-метилхиноксалин-6-амину (444 мг, 2,79 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл). Добавляли Brettphos Pd G3 (127 мг, 0,14 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч, затем давали охладиться до к. т., фильтровали и твердое вещество промывали с помощью DCM (10 мл). Объединенные органические слои концентрировали *in vacuo* и очищали посредством фсс, градиент элюирования от 0 до 10% MeOH в DCM, и растирали с MeCN с получением указанного в заголовке соединения (340 мг, 31%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,68-1,75 (2H, m), 2,54-2,63 (5H, m), 3,35 (3H, s), 3,43 (2H, t), 3,98 (2H, dd), 4,46 (1H, ddt), 7,91 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,74 (1H, d), 8,79 (1H, d);

масса/заряд МН<sup>+</sup> 392.

Пример 32: 7-метил-2-((7-метилхиназолин-6-ил)амино)-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он.



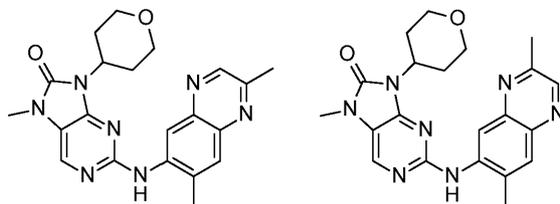
RuPhos Pd G3 (9,2 мг, 11,0 мкмоль) добавляли к 2-хлор-7-метил-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-ону (59,1 мг, 0,22 ммоль), 7-метилхиназолин-6-амину (35 мг, 0,22 ммоль), RuPhos (10,3 мг, 0,02 ммоль) и CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (215 мг, 0,66 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч, затем давали охладиться до к. т. и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали посредством фсс, градиент элюирования от 0 до 40% MeCN в воде в качестве элюента с 0,1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, затем дополнительно очищали посредством препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (16 мг, 19%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,68-1,77 (2H, m), 2,54-2,70 (5H, m), 3,35 (3H, s), 3,41-3,52 (2H, m), 3,96-4,05 (2H, m), 4,41-4,54 (1H, m), 7,87 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,67 (1H, s), 8,73 (1H, s), 9,12 (1H, s), 9,40 (1H, s);

масса/заряд  $\text{MH}^+$  392.

Пример 33: 2-((2,7-диметилхиноксалин-6-ил)амино)-7-метил-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он.

Пример 34: 2-((3,7-диметилхиноксалин-6-ил)амино)-7-метил-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он.

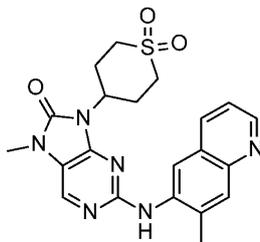


Карбонат цезия (1,21 мг, 3,72 ммоль) добавляли к 2-хлор-7-метил-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-ону (500 мг, 1,86 ммоль), смеси 2,7-диметилхиноксалин-6-амина (258 мг, 1,49 ммоль) и 3,7-диметилхиноксалин-6-амина (64,5 мг, 0,37 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл). Добавляли Brettphos Pd G3 (84 мг, 0,09 ммоль) и реакцию смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч. Добавляли дополнительные 5 мол.% прекатализатора Brettphos G3 (84 мг, 0,09 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 1 ч затем давали охладиться до к. т., фильтровали и твердое вещество промывали с помощью DCM (10 мл). Объединенный фильтрат концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством fsc, градиент элюирования от 0 до 10% MeOH в DCM, затем посредством растирания с EtOAc с получением смеси указанных в заголовке соединений. Изомеры разделяли посредством SFC с получением 33 (125 мг, 17%) в виде твердого вещества кремового цвета и 34 (25 мг, 3%) в виде твердого вещества кремового цвета.

Пример 33:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,66-1,74 (2H, m), 2,53-2,62 (5H, m), 2,66 (3H, s), 3,34 (3H, s), 3,42 (2H, t), 3,97 (2H, dd), 4,45 (1H, tt), 7,76-7,82 (1H, m), 8,18 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,70 (1H, s); масса/заряд  $\text{MH}^+$  406.

Пример 34:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,71 (2H, d), 2,53-2,63 (5H, m), 2,65 (3H, s), 3,35 (3H, s), 3,43 (2H, t), 3,98 (2H, dd), 4,46 (1H, ddd), 7,84 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,64 (1H, s); масса/заряд  $\text{MH}^+$  406.

Пример 35: 9-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он.

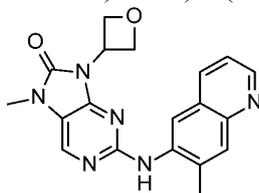


RuPhos Pd G3 (26,4 мг, 0,03 ммоль) добавляли к 2-хлор-9-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-7-метил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-ону (100 мг, 0,32 ммоль), 7-метилхинолин-6-амину (59,9 мг, 0,38 ммоль), RuPhos (14,7 мг, 0,03 ммоль) и  $\text{CS}_2\text{CO}_3$  (309 мг, 0,95 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Реакцию охлаждали до к. т. и смесь очищали с помощью флеш-хроматографии с флеш-колоной C18, градиент элюирования от 0 до 50% MeCN в воде, затем дополнительно очищали посредством препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (42 мг, 30%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,14 (2H, d), 2,52 (3H, s), 3,00 (2H, q), 3,17 (2H, d), 3,34 (3H, s), 3,42-3,55 (2H, m), 4,60-4,73 (1H, m), 7,39 (1H, dd), 7,85 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,30-8,33 (1H, m), 8,34 (1H, s), 8,46 (1H, s), 8,72 (1H, dd);

масса/заряд  $\text{MH}^+$  439.

Пример 36: 7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-9-(оксетан-3-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он.



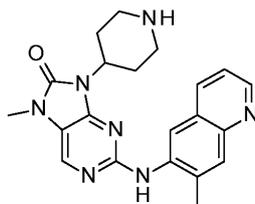
Карбонат цезия (271 мг, 0,83 ммоль) добавляли к 2-хлор-7-метил-9-(оксетан-3-ил)-7,9-дигидро-8H-

пурин-8-ону (100 мг, 0,42 ммоль) и 7-метилхиолин-6-амину (65,7 мг, 0,42 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл). Реакционную смесь дегазировали азотом и добавляли BrettPhos Pd G3 (18,8 мг, 0,02 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч. Добавляли дополнительные 5% Pd-катализатора и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 100°C. Добавляли дополнительные 2 эквивалента карбоната цезия и 5% Pd-катализатора и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 18 ч, затем давали охладиться до к. т. и концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавляли с помощью DCM (3 мл), фильтровали и очищали посредством fcc, градиент элюирования от 0 до 8% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 10%) в виде грязно-белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,52 (3H, d), 3,33 (3H, s), 4,83 (2H, dd), 5,36 (2H, t), 5,49 (1H, qn), 7,39 (1H, dd), 7,84 (1H, s), 8,17 (1H, d), 8,21 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,57 (1H, s), 8,71 (1H, dd);

масса/заряд МН<sup>+</sup> 363.

Пример 37: 7-метил-2-((7-метилхиолин-6-ил)амино)-9-(пиперидин-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.

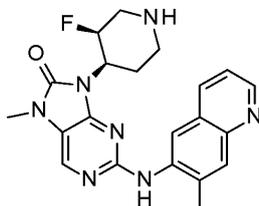


4 М HCl в 1,4-диоксане (0,23 мл, 0,92 ммоль) добавляли к трет-бутил-4-(7-метил-2-((7-метилхиолин-6-ил)амино)-8-оксо-7,8-дигидро-9Н-пурин-9-ил)пиперидин-1-карбоксилату (90 мг, 0,18 ммоль) в метаноле (1 мл) при к. т. и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток загружали на 5 г колонку для SCX, промывая с помощью MeOH, затем элюируя с помощью 1 н. NH<sub>3</sub>/MeOH. Растворитель удаляли *in vacuo*, и добавляли MeCN (2 мл), и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (62 мг, 87%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,71 (2H, d), 2,45 (2H, dt), 2,53 (3H, s), 2,61 (2H, t), 3,10 (2H, d), 3,33 (3H, s), 4,27 (1H, ddd), 7,40 (1H, dd), 7,85 (1H, s), 8,16 (1H, s), 8,27 (1H, d), 8,47 (2H, d), 8,72 (1H, dd);

масса/заряд МН<sup>+</sup> 390.

Пример 38: 9-((3S,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)-7-метил-2-((7-метилхиолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.



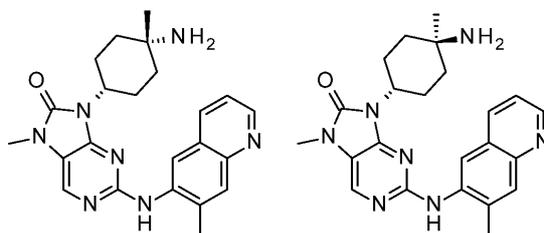
4 М HCl в 1,4-диоксане (1,00 мл, 4,00 ммоль) добавляли к трет-бутил-(3S,4R)-3-фтор-4-(7-метил-2-((7-метилхиолин-6-ил)амино)-8-оксо-7,8-дигидро-9Н-пурин-9-ил)пиперидин-1-карбоксилату (85 мг, 0,17 ммоль) в метаноле (3 мл) при к. т. и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, затем концентрировали *in vacuo*. Добавляли 1 М аммиака в метаноле (1,5 мл) и воду (1 мл) и полученное твердое вещество выделяли посредством фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 73%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,77 (1H, d), 2,06 (1H, s), 2,52 (3H, s), 2,62 (1H, d), 2,82 (1H, dd), 3,04 (1H, d), 3,20 (2H, d), 3,36 (3H, s), 4,35-4,5 (1H, m), 4,73 (1H, d), 7,40 (1H, dd), 7,84 (1H, s), 8,20 (2H, s), 8,47 (2H, d), 8,72 (1H, dd);

масса/заряд МН<sup>+</sup> 408.

Пример 39: 9-((1s,4s)-4-амино-4-метилциклогексил)-7-метил-2-((7-метилхиолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.

Пример 40: 9-((1r,4r)-4-амино-4-метилциклогексил)-7-метил-2-((7-метилхиолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.



Прекатализатор 3-го поколения RuPhos (84 мг, 0,10 ммоль) и RuPhos (47,1 мг, 0,10 ммоль) добавля-

ли к трет-бутил-(4-(2-хлор-7-метил-8-оксо-7,8-дигидро-9H-пурин-9-ил)-1-метилциклогексилу) (400 мг, 1,01 ммоль), 7-метилхинолин-6-амину (240 мг, 1,52 ммоль) и  $\text{CS}_2\text{CO}_3$  (988 мг, 3,03 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч, затем давали охладиться до к. т. и концентрировали *in vacuo* с получением трет-бутил-(1-метил-4-(7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-8-оксо-7,8-дигидро-9H-пурин-9-ил)циклогексил)карбамата в виде желтой смолы, которую применяли без дополнительной очистки. 4 M HCl в 1,4-диоксане (10 мл, 40 ммоль) добавляли по каплям в неочищенную смесь и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч, затем непосредственно очищали с помощью флеш-хроматографии с флеш-колоной C18, градиент элюирования от 0 до 70% MeCN в воде, затем дополнительно очищали посредством препаративной HPLC с получением примера 39 (48 мг, 11%) в виде белого твердого вещества и примера 40 (46 мг, 11%) в виде желтого твердого вещества.

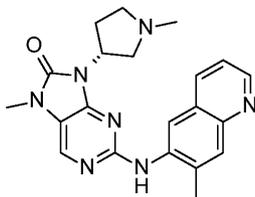
Пример 39:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO) 1,03 (3H, s), 1,32-1,59 (6H, m), 2,49 (4H, s), 2,51-2,59 (1H, m), 3,32 (3H, s), 4,02-4,19 (1H, m), 7,40 (1H, dd), 7,84 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,19 (1H, d), 8,23 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,73 (1H, dd);

масса/заряд  $\text{MH}^+$  418.

Пример 40:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO) 0,61 (3H, s), 1,20-1,39 (2H, m), 1,39-1,59 (4H, m), 2,18-2,39 (2H, m), 2,46 (3H, s), 3,31 (3H, s), 3,98-4,16 (1H, m), 7,40 (1H, dd), 7,84 (1H, s), 8,08 (1H, s), 8,15 (2H, d), 8,67 (1H, s), 8,74 (1H, dd);

масса/заряд  $\text{MH}^+$  418.

Пример 41: (R)-7-метил-9-(1-метилпирролидин-3-ил)-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он.

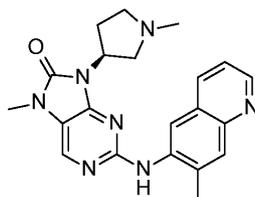


Триацетоксиборгидрид натрия (138 мг, 0,65 ммоль) добавляли к 7-метил-2-[(7-метил-6-хинолил)амино]-9-[(3R)-пирролидин-3-ил]пурин-8-ону (122 мг, 0,32 ммоль), формальдегиду (37% водн. раствор) (0,048 мл, 0,65 ммоль) и уксусной кислоте (0,074 мл, 1,30 ммоль) в DCM (1 мл) при к. т. и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 24 ч, затем концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (32 мг, 25%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,07-2,18 (4H, m), 2,27 (1H, ddd), 2,41 (1H, q), 2,48 (3H, s), 2,59-2,7 (2H, m), 2,90 (1H, t), 3,32 (3H, s), 4,85 (1H, dtd), 7,41 (1H, dd), 7,86 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,17-8,22 (2H, m), 8,58 (1H, s), 8,74 (1H, dd);

масса/заряд  $[\text{M}-\text{H}]^-$  388.

Пример 42: (S)-7-метил-9-(1-метилпирролидин-3-ил)-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он.

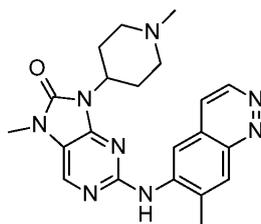


Триацетоксиборгидрид натрия (51,5 мг, 0,24 ммоль) добавляли к смеси формальдегида (37% раствор в воде, 19,7 мг, 0,24 ммоль) и HCl-соли 7-метил-2-[(7-метил-6-хинолил)амино]-9-[(3S)-пирролидин-3-ил]пурин-8-она (50 мг, 0,12 ммоль) в MeOH при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Добавляли дополнительные 2 экв. триацетоксиборгидрида натрия (51,5 мг, 0,24 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, концентрировали *in vacuo* и очищали посредством препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 42%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,13 (4H, s), 2,22-2,31 (1H, m), 2,41 (1H, q), 2,48 - 2,49 (3H, m), 2,64 (2H, dq), 2,90 (1H, t), 3,32 (3H, s), 4,85 (1H, dtd), 7,41 (1H, dd), 7,86 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,19 (2H, d), 8,58 (1H, s), 8,74 (1H, dd);

масса/заряд  $\text{MH}^+$  390.

Пример 43: 7-метил-2-((7-метилцинолин-6-ил)амино)-9-(1-метилпиперидин-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.

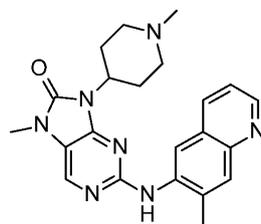


Триацетоксиборгидрид натрия (60,8 мг, 0,29 ммоль) добавляли к 7-метил-2-((7-метилцинолин-6-ил)амино)-9-(пиперидин-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-ону (56 мг, 0,14 ммоль), формальдегиду (37% водн. раствор) (0,021 мл, 0,29 ммоль) и уксусной кислоте (0,033 мл, 0,57 ммоль) в DCM (1 мл) при к. т. и реакцию смесь перемешивали в течение 3,5 ч, затем концентрировали *in vacuo* и очищали посредством препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, 38%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,73 (2H, d), 2-2,08 (3H, m), 2,29 (3H, s), 2,64-2,66 (3H, m), 2,72 (1H, d), 2,95 (2H, d), 3,37 (3H, s), 4,17-4,27 (1H, m), 8,07 (1H, d), 8,24 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,64 (1H, s), 8,84 (1H, s), 9,14 (1H, d);

масса/заряд МН<sup>+</sup> 405.

Пример 44: 7-метил-9-(1-метилпиперидин-4-ил)-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.



Параформальдегид (568 мг, 1,46 ммоль) добавляли к 7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-9-(пиперидин-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-ону (568 мг, 1,46 ммоль) в MeOH (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Добавляли цианотригидроборат натрия (275 мг, 4,38 ммоль) при к. т., затем реакцию смесь нагревали при 80°C в течение 30 мин, затем ей давали охладиться до к. т. и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали посредством fcc, градиент элюирования 0-10% MeOH в (0,5% NH<sub>3</sub> в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (390 мг, 66%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,67-1,71 (2H, m), 1,99-2,08 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,54 (3H, s), 2,60-2,74 (2H, m), 2,92 (2H, d), 3,34 (3H, s), 4,12-4,22 (1H, m), 7,34-7,42 (1H, m), 7,84 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,28-8,30 (1H, m), 8,50 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,70-8,72 (1H, m);

масса/заряд МН<sup>+</sup> 404.

Форма А.

Конечный продукт, 7-метил-9-(1-метилпиперидин-4-ил)-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он, анализировали посредством XRPD и DSC и обнаружили, что он является кристаллическим. С помощью XRPD образца материала получили дифрактограмму, показанную на фиг. 1. Форма А 7-метил-9-(1-метилпиперидин-4-ил)-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она характеризуется по меньшей мере одним пиком при значении 2θ, составляющем 7,1 или 8,5°, как измерено с применением CuKα-излучения. Десять наиболее выраженных пиков XRPD показаны в табл. В.

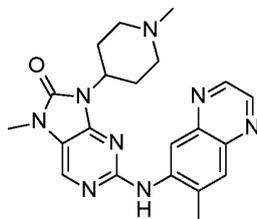
Таблица В

Десять наиболее выраженных пиков XRPD для формы А 7-метил-9-(1-метилпиперидин-4-ил)-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она

Угол 2-тета ( $2\theta$ )	Интенсивность, %
8,5	100,0
7,1	51,2
18,8	47,1
21,5	44,8
15,4	39,1
26,2	37,5
16,3	29,7
14,2	21,0
12,7	17,8
19,8	17,4

где значения 2-тета составляют  $\pm 0,2^\circ$ .

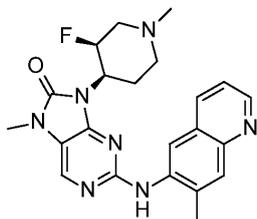
Пример 45: 7-метил-9-(1-метилпиперидин-4-ил)-2-((7-метилхиноксалин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.



RuPhos Pd G3 (47,5 мг, 0,06 ммоль) и RuPhos (26,5 мг, 0,06 ммоль) добавляли к 2-хлор-7-метил-9-(1-метилпиперидин-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-ону (80 мг, 0,28 ммоль), 7-метилхиноксалин-6-амину (54,2 мг, 0,34 ммоль) и  $\text{CS}_2\text{CO}_3$  (185 мг, 0,57 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) при к. т. Реакционную смесь нагревали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 4 ч, затем давали охладиться до к. т., концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством fcc, градиент элюирования от 0 до 10% MeOH в DCM, затем дополнительно очищали посредством препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (49 мг, 43%) в виде желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,68 (2H, d), 1,97 (2H, t), 2,17 (3H, s), 2,52-2,63 (5H, m), 2,88 (2H, d), 3,34 (3H, s), 4,11-4,25 (1H, m), 7,90 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,62 (2H, d), 8,73 (1H, d), 8,79 (1H, d); масса/заряд  $\text{MH}^+$  405.

Пример 46: 9-((3S,4R)-3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.

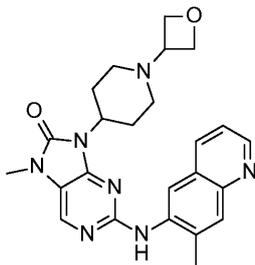


Триацетоксиборгидрид натрия (118 мг, 0,55 ммоль) добавляли к суспензии формальдегида (37% раствор в воде, 90 мг, 1,11 ммоль) и 9-((3S,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она (113 мг, 0,28 ммоль) в iPrOH (2 мл) при к. т. Добавляли MeOH (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (59 мг, 0,27 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. водн. раствора  $\text{NaHCO}_3$  (2 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2x2 мл). Объединенные органические слои промывали насыщ. соевым раствором (1 мл), пропускали через фильтровальную бумагу для разделения фаз и концентрировали *in vacuo*. К полученному твердому веществу добавляли MeCN (3 мл) и выделяли твердое вещество посредством фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 21%) в виде желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,03-1,11 (1H, m), 1,83 (1H, s), 2,29 (3H, s), 2,53 (3H, s), 2,89 (1H, s), 3,18 (1H, s), 3,36 (3H, s), 3,44-3,57 (1H, m), 4,25-4,41 (1H, m), 4,56-4,72 (1H, m), 4,85 (1H, d), 7,40 (1H, dd), 7,83

(1H, s), 8,21 (1H, s), 8,25 (1H, d), 8,46 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,71 (1H, dd);  
 масса/заряд  $MH^+$  422.

Пример 47: 7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-9-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он.

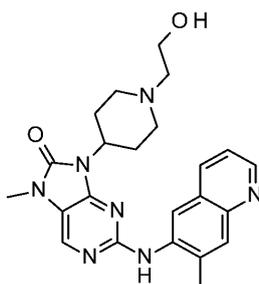


Оксетан-3-он (30,5 мг, 0,42 ммоль) добавляли к 7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-9-(пиперидин-4-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-ону (150 мг, 0,39 ммоль) в MeOH (5 мл). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч. Добавляли  $NaBH_3CN$  (36,3 мг, 0,58 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 16 ч, затем давали охладиться до к. т., а также выливали в воду (125 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×125 мл). Объединенные органические слои сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и выпаривали, затем очищали посредством препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (21 мг, 12%) в виде белого твердого вещества.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,91-2,08 (2H, d), 2,33-2,53 (2H, t), 2,56 (3H, d), 2,67-2,71 (2H, m), 2,89 (2H, d), 3,33 (3H, s), 3,44-3,47 (1H, m), 4,22-4,23 (1H, m), 4,48-4,59 (2H, t), 4,61-4,62 (2H, t), 7,42-7,45 (1H, m), 7,85 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,52-8,54 (1H, m), 8,71-8,75 (2H, m);

масса/заряд  $MH^+$  446.

Пример 48: 9-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он.

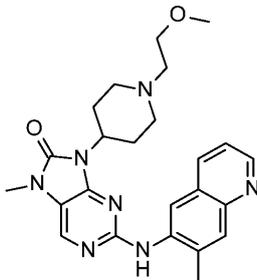


2-Бромэтан-1-ол (52,9 мг, 0,42 ммоль) добавляли к 7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-9-(пиперидин-4-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-ону (150 мг, 0,39 ммоль) и DIPEA (0,202 мл, 1,16 ммоль) в iPrOH (3 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч, давали охладиться до к. т. и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (18 мг, 11%) в виде белого твердого вещества.

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CD_3OD$ ) 1,81-1,85 (2H, m), 2,25-2,59 (2H, m), 2,59-2,65 (5H, m), 2,74-2,88 (2H, m), 3,16-3,20 (2H, m), 3,42 (3H, s), 3,73 (2H, t), 4,31-4,41 (1H, m), 7,43-7,47 (1H, m), 7,87 (1H, s), 8,09 (1H, s), 8,34-8,37 (1H, m), 8,67-8,69 (2H, m);

масса/заряд  $MH^+$  434.

Пример 49: 9-(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он.

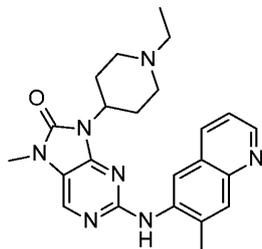


1-Бром-2-метоксиэтан (58,9 мг, 0,42 ммоль) добавляли к 7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-9-(пиперидин-4-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-ону (150 мг, 0,39 ммоль) и DIPEA (0,202 мл, 1,16 ммоль) в iPrOH (5 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционной смеси давали охладиться до к. т. и непосредственно очищали посредством препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (26 мг, 15%) в виде желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,69 (2H, d), 2,27 (2H, s), 2,64 (3H, s), 2,73 (2H, s), 2,92 (2H, s), 3,19 (2H, d), 3,21-3,63 (6H, m), 3,63-3,68 (2H, m), 4,40 (1H, t), 7,15 (1H, s), 7,28-7,34 (1H, m), 7,96 (2H, d), 8,30 (1H, d), 8,76-8,78 (1H, m), 8,97 (1H, s);

масса/заряд  $\text{MH}^+$  448.

Пример 50: 9-(1-этилпиперидин-4-ил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он.

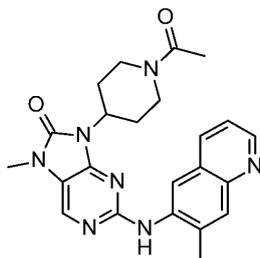


Ацетальдегид (18,7 мг, 0,42 ммоль) добавляли к 7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-9-(пиперидин-4-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-ону (150 мг, 0,39 ммоль) в MeOH (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Добавляли  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (36,9 мг, 0,58 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, затем выливали в воду (150 мл) и экстрагировали с помощью DCM ( $3 \times 150$  мл). Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo*, затем очищали посредством препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (49 мг, 31%) в виде желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,22 (3H, s), 1,85-1,88 (2H, d), 2,15 (2H, s), 2,57-2,63 (5H, s), 2,91 (2H, s), 3,20 (2H, s), 3,46 (3H, s), 4,41-4,45 (1H, m), 7,16 (1H, s), 7,28-7,33 (1H, m), 7,95 (2H, d), 8,35-8,37 (1H, m), 8,77 (1H, s), 9,01 (1H, s);

масса/заряд  $\text{MH}^+$  418.

Пример 51: 9-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он.

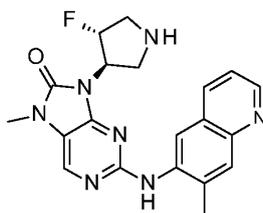


Карбонат цезия (3,09 г, 9,49 ммоль) добавляли к 9-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-хлор-7-метил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-ону (840 мг, 2,71 ммоль) и 7-метилхинолин-6-амина гидрохлориду (528 мг, 2,71 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл). Добавляли Brettphos Pd G3 (123 мг, 0,14 ммоль) и реакционную смесь нагревали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 1 ч, затем давали охладиться до к. т., фильтровали и промывали с помощью DCM (10 мл). Объединенный фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством fcc, элюент 0-10% MeOH в DCM. Полученное масло поглощали MeCN (20 мл) и полученную суспензию непродолжительное время нагревали в колбе с обратным холодильником, затем ей давали охладиться до к. т. Полученный осадок выделяли посредством фильтрации, промывали небольшим количеством MeCN и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (550 мг, 47,0%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO) 1,81 (2H, t), 1,93 (3H, s), 2,21-2,32 (1H, m), 2,38-2,47 (1H, m), 2,52 (3H, s), 2,62 (1H, t), 3,15 (1H, t), 3,34 (3H, s), 3,94 (1H, d), 4,44 (1H, ddd), 4,57 (1H, d), 7,39 (1H, dd), 7,85 (1H, s), 8,13 (1H, d), 8,17 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,74 (1H, dd);

масса/заряд  $\text{MH}^+$  432.

Пример 52: 9-((3R,4R)-4-фторпирролидин-3-ил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он.



4 M HCl в 1,4-диоксане (11,40 мл, 45,59 ммоль) добавляли одной порцией к перемешиваемому раствору трет-бутил-(3R,4R)-3-фтор-4-(7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-8-оксо-7,8-дигидро-9H-

пури-9-ил)пирролидин-1-карбоксилата (1,5 г, 3,04 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) при к. т. и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 12 ч, затем концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток разбавляли с помощью DCM (200 мл), затем подщелачивали с помощью 7 М NH<sub>3</sub> в MeOH (10 мл). Смесь промывали насыщ. соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, диаметр 19 мм, длина 150 мм) с применением смесей воды с уменьшающейся полярностью (содержащей 0,1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и MeCN в качестве элюентов, затем растирали с MeCN с получением одной партии указанного в заголовке соединения. Полученные после растирания жидкости очищали посредством препаративной HPLC (колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19×250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 25% В до 35% В за 7 мин; 254; 220 нм; время удержания: 6,83 мин) с получением дополнительного указанного в заголовке соединения. Две партии объединяли с получением указанного в заголовке соединения (620 мг, 52%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO, 23°C) 2,49 (3H, s), 2,80-3,02 (2H, m), 3,02-3,31 (2H, m), 3,34 (3H, s), 4,75 (1H, dt), 5,57 (1H, dd), 7,41 (1H, dd), 7,86 (1H, s), 8,12-8,25 (3H, m), 8,67 (1H, s), 8,74 (1H, dd), один NH отсутствует;

масса/заряд MH<sup>+</sup> 394.

Форма А.

Конечный продукт, 9-((3R,4R)-4-фторпирролидин-3-ил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8H-пури-8-он, анализировали посредством XRPD и обнаружили, что он является кристаллическим. С помощью XRPD образца материала получали дифрактограмму, показанную на фиг. 5. Форма А 9-((3R,4R)-4-фторпирролидин-3-ил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8H-пури-8-она характеризуется по меньшей мере одним пиком при значении 2θ, составляющим 7,3° или 15,0°, как измерено с применением CuKα-излучения. Десять наиболее выраженных пиков XRPD показаны в табл. С.

Таблица С

Десять наиболее выраженных пиков XRPD для формы А 9-((3R,4R)-4-фторпирролидин-3-ил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8H-пури-8-она, расположенных по интенсивности, причем первое значение означает наибольшую интенсивность

Угол 2-тета (2θ)
7,3
15,0
14,6
26,5
12,2
26,0
17,0
15,9
27,3
10,8

где значения 2-тета составляют ±0,2°.

Список литературы.

An J et al. DNA-PKcs plays a dominant role in the regulation of H2AX phosphorylation in response to DNA damage and cell cycle progression. BMC Mol Biol 2010; 11: 18

Ashley AK. DNA-PK phosphorylation of RPA32 Ser4/Ser8 regulates replication stress checkpoint activation, fork restart, homologous recombination and mitotic catastrophe. DNA Repair 2014; 21: 131-139

Buisson R et al. Distinct but concerted roles of ATR, DNA-PK and Chk1 in countering replication stress during S phase. *Molecular Cell* 2015; 59: 1011-1024

Chan DW et al. Autophosphorylation of the DNA-dependent protein kinase catalytic subunit is required for rejoining of DNA double-strand breaks. *Genes Dev* 2002; 16: 2333-2338

Ciszewski WM et al. DNA-PK inhibition by NU7441 sensitizes breast cancer cells to ionizing radiation and doxorubicin. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 143: 47-55

Deitlein F et al. A functional cancer genomics screen identifies a druggable synthetic lethal interaction between MSH3 and PRKDC. *Cancer Discovery* 2014; 4: 592-605

Douglas P et al. Identification of in vitro and in vivo phosphorylation sites in the catalytic subunit of the DNA dependent protein kinase. *Biochem J* 2002; 368: 243-251

Escribano-Diaz C. et al. A cell cycle dependent regulatory circuit composed of 53BP1-RIF1 and BRCA1-CtIP controls DNA repair pathway choice. *Mol Cell* 2013; 49: 872-883

Goodwin JF and Knudsen KE. Beyond DNA repair: DNA-PK function in cancer. *Cancer Discovery* 2014; 4: 1126-1139

Goodwin JF et al. A hormone-DNA repair circuit governs the response to genotoxic insult. *Cancer Discovery* 2013; 3: 1254-1271

Hartlerode AJ and Scully R. Mechanisms of double-strand break repair in somatic mammalian cells. *Biochem J* 2009; 423: 157-168

Lin Y-F et al. DNA-PKcs is required to maintain stability of Chk1 and claspin for optimal replication stress response. *Nucleic Acids Res* 2014; 42: 4463-4473

Medunjanin S et al. Interaction of the double strand break repair kinase DNA-PK and estrogen receptor alpha. *Mol Biol Cell* 2010; 21: 1620-1628

Munck JM et al. Chemosensitization of cancer cells by KU-0060648, a dual inhibitor of DNA-PK and PI-3K. *Mol Cancer Ther* 2012; 11: 1789-1798

Neal JA and Meek K. Choosing the right path: does DNA-PK help make the decision? *Mutat Res* 2011; 711: 73-86

Riabinska A et al. Therapeutic targeting of a robust non-oncogene addiction to PRKDC in ATM-defective tumors. *Science Translational Medicine* 2013; 189: 189ra78

San Filippo J et al. Mechanism of ukaryotic homologous recombination. *Annu Rev Biochem* 2008; 77: 229-257

Smith GCM and Jackson SP. The DNA dependent protein kinase. *Genes and Development* 1999; 13: 916-934

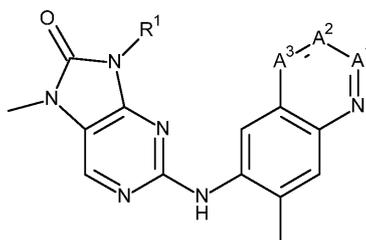
Symington LS and Gautier J. Double strand break end resection and repair pathway choice. *Annu Rev Genet* 2011; 45: 247-271

Willmore E et al. A novel DNA-dependent protein kinase inhibitor, NU7026, potentiates the cytotoxicity of topoisomerase II poisons used in the treatment of leukemia *Blood* 2004; 103: 4659-4665

Yoo S and Dynan WS. Geometry of a complex formed by double strand break repair proteins at a single DNA end: recruitment of DNA-PKcs induces inward translocation of Ku protein. *Nucleic Acids Res* 1999; 27: 4679-4

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

##### 1. Соединение формулы (I)



(I),

или его фармацевтически приемлемая соль,  
где  $A^1$  представляет собой N или  $CR^{2A}$ ,  $A^2$  представляет собой N или  $CR^{2B}$  и  $A^3$  представляет собой N или  $CR^{2C}$ , где не более одного из  $A^1$ ,  $A^2$  и  $A^3$  представляет собой N;

$R^1$  представляет собой циклогексанил, пиперидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, оксетанил и пирролидинил, где  $R^1$  необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из фтора, метила, этила, гидроксила,  $NH_2$ , диокси,  $C(O)Me$  и оксетанила, где этил необязательно замещен гидроксилем или метокси;

каждый из  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$  и  $R^{2C}$  независимо представляет собой водород, метил или метокси.

2. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где  $A^1$  представляет собой  $CR^{2A}$ ,  $A^2$  представляет собой  $CR^{2B}$  и  $A^3$  представляет собой  $CR^{2C}$ .

3. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих

пунктов, где каждый из  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$  и  $R^{2C}$  представляет собой водород.

4. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где  $R^1$  выбран из пиперидинила и пирролидинила.

5. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где  $R^1$  необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из фтора, метила, этила, гидроксила,  $NH_2$  и оксетанила.

6. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где  $R^1$  представляет собой пирролидин-3-ил.

7. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где  $R^1$  представляет собой 4-фторпирролидин-3-ил.

8. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где соединение выбрано из группы, состоящей из

9-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-7-метил-2-((7-метилциннолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;

9-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-7-метил-2-((7-метилхиноксалин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;

9-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-7-метил-2-((7-метилхиназолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;

9-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-((2,7-диметилхиноксалин-6-ил)амино)-7-метил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;

9-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-((3,7-диметилхиноксалин-6-ил)амино)-7-метил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;

9-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;

9-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)-7-метил-2-((7-метилциннолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;

2-((4,7-диметилхинолин-6-ил)амино)-9-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;

9-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)-2-((4-метокси-7-метилхинолин-6-ил)амино)-7-метил-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;

9-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)-7-метил-2-((7-метилхиноксалин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;

9-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;

9-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)-7-метил-2-((7-метилциннолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;

9-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)-7-метил-2-((7-метилхиноксалин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;

9-((1s,4s)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;

9-((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;

9-((1s,4s)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-2-((7-метилциннолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;

9-((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-2-((7-метилциннолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;

9-((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-2-((7-метилхиноксалин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;

9-((1s,4s)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-2-((7-метилхиноксалин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;

9-((1s,4s)-4-гидрокси-1-метилциклогексил)-7-метил-2-((7-метилхиноксалин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;

(S)-7-метил-2-((7-метилциннолин-6-ил)амино)-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;

(S)-7-метил-2-((7-метилхиноксалин-6-ил)амино)-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;

(R)-7-метил-2-((7-метилциннолин-6-ил)амино)-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;

(R)-7-метил-2-((7-метилхиноксалин-6-ил)амино)-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;

(R)-7-метил-2-((7-метилциннолин-6-ил)амино)-9-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;

(R)-7-метил-2-((7-метилхиноксалин-6-ил)амино)-9-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;  
 (S)-7-метил-2-((7-метилциннолин-6-ил)амино)-9-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;  
 (S)-7-метил-2-((7-метилхиноксалин-6-ил)амино)-9-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;  
 7-метил-2-((7-метилциннолин-6-ил)амино)-9-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;  
 7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-9-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;  
 7-метил-2-((7-метилхиноксалин-6-ил)амино)-9-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;  
 7-метил-2-((7-метилхиназолин-6-ил)амино)-9-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;  
 2-((2,7-диметилхиноксалин-6-ил)амино)-7-метил-9-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;  
 2-((3,7-диметилхиноксалин-6-ил)амино)-7-метил-9-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;  
 9-(1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;  
 7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-9-(оксетан-3-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;  
 7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-9-(пиперидин-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;  
 9-((3S,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;  
 9-((1s,4s)-4-амино-4-метилциклогексил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;  
 9-((1r,4r)-4-амино-4-метилциклогексил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;  
 (R)-7-метил-9-(1-метилпирролидин-3-ил)-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;  
 (S)-7-метил-9-(1-метилпирролидин-3-ил)-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;  
 7-метил-2-((7-метилциннолин-6-ил)амино)-9-(1-метилпиперидин-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;  
 7-метил-9-(1-метилпиперидин-4-ил)-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;  
 7-метил-9-(1-метилпиперидин-4-ил)-2-((7-метилхиноксалин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;  
 9-((3S,4R)-3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;  
 7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-9-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;  
 9-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;  
 9-(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;  
 9-(1-этилпиперидин-4-ил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она;  
 9-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она; и  
 9-((3R,4R)-4-фторпирролидин-3-ил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она.

9. Соединение формулы (I) по п.1, где соединение представляет собой 9-((3R,4R)-4-фторпирролидин-3-ил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он или его фармацевтически приемлемую соль.

10. Соединение формулы (I) по п.1, где соединение представляет собой 9-((3R,4R)-4-фторпирролидин-3-ил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-он.

11. Соединение формулы (I) по п.1, где соединение представляет собой кристаллическую форму 9-((3R,4R)-4-фторпирролидин-3-ил)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она и характеризуется порошковой рентгенограммой (XRPD), включающей пики при значениях угла 2 тета (2θ) 7,3° плюс/минус 0,2°, 14,6° плюс/минус 0,2° и 15,0° плюс/минус 0,2°, как измерено с применением CuKα-излучения.

12. Соединение формулы (I) по п.11, где соединение характеризуется порошковой рентгенограммой (XRPD), по существу такой, как показано на фиг. 5, как измерено с применением CuKα-излучения.

13. Соединение формулы (I) по п.1, где соединение представляет собой кристаллическую форму

7-метил-9-(1-метилпиперидин-4-ил)-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она и характеризуется порошковой рентгенограммой (XRPD), включающей пики при значениях угла 2 тета ( $2\theta$ )  $7,1^\circ$  плюс/минус  $0,2^\circ$ ,  $8,5^\circ$  плюс/минус  $0,2^\circ$  и  $18,8^\circ$  плюс/минус  $0,2^\circ$ , как измерено с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

14. Соединение формулы (I) по п.13, где соединение характеризуется порошковой рентгенограммой (XRPD), по существу такой, как показано на фиг. 1, как измерено с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

15. Соединение формулы (I) по п.1, где соединение представляет собой кристаллическую форму (S)-7-метил-2-((7-метилхинолин-6-ил)амино)-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-7,9-дигидро-8Н-пурин-8-она и характеризуется порошковой рентгенограммой (XRPD), включающей пики при значениях угла 2 тета ( $2\theta$ )  $9,7^\circ$  плюс/минус  $0,2^\circ$ ,  $12,9^\circ$  плюс/минус  $0,2^\circ$  и  $17,9^\circ$  плюс/минус  $0,2^\circ$ , как измерено с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

16. Соединение формулы (I) по п.15, где соединение характеризуется порошковой рентгенограммой (XRPD), по существу такой, как показано на фиг. 3, как измерено с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

17. Фармацевтическая композиция, которая содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль по любому из предыдущих пунктов и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

18. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-16 для терапии.

19. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-16 для лечения рака.

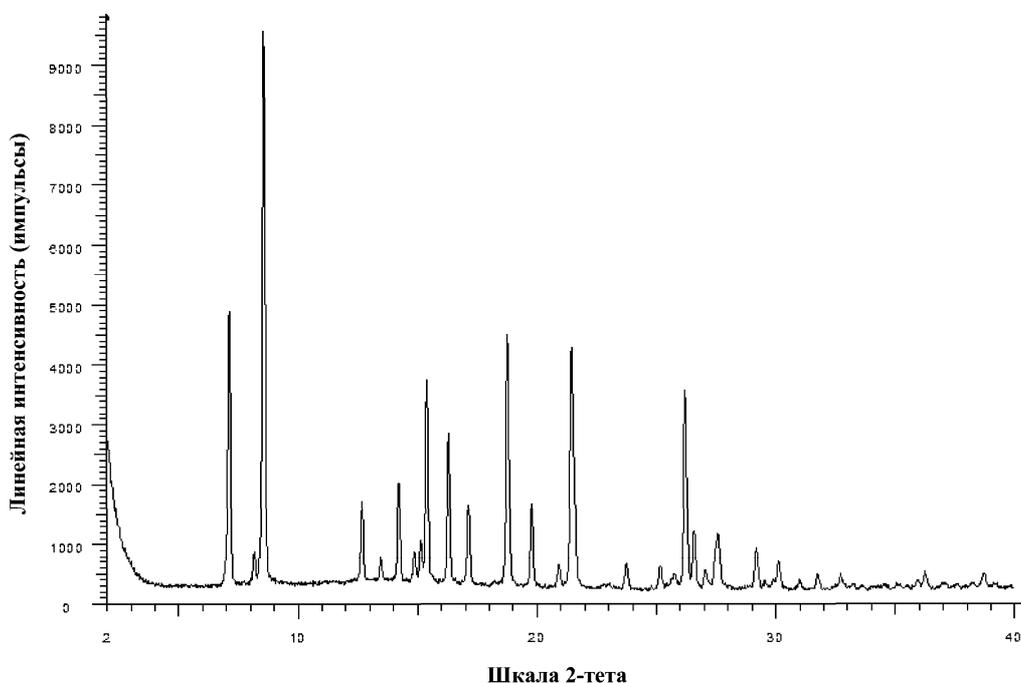
20. Применение по п.19, которое в дополнение к введению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли включает лучевую терапию.

21. Применение по п.19, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с противоопухолевым веществом, выбранным из группы, состоящей из доксорубина и липосомального доксорубина.

22. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-16 для изготовления лекарственного препарата для лечения рака.

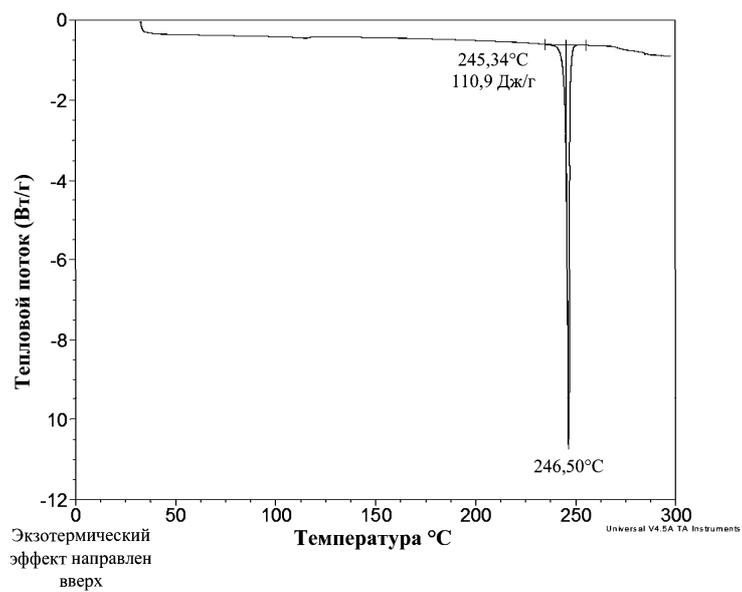
23. Способ лечения рака у теплокровного животного, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному теплокровному животному терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-16.

Рентгенограмма порошковой дифракции формы А соединения А



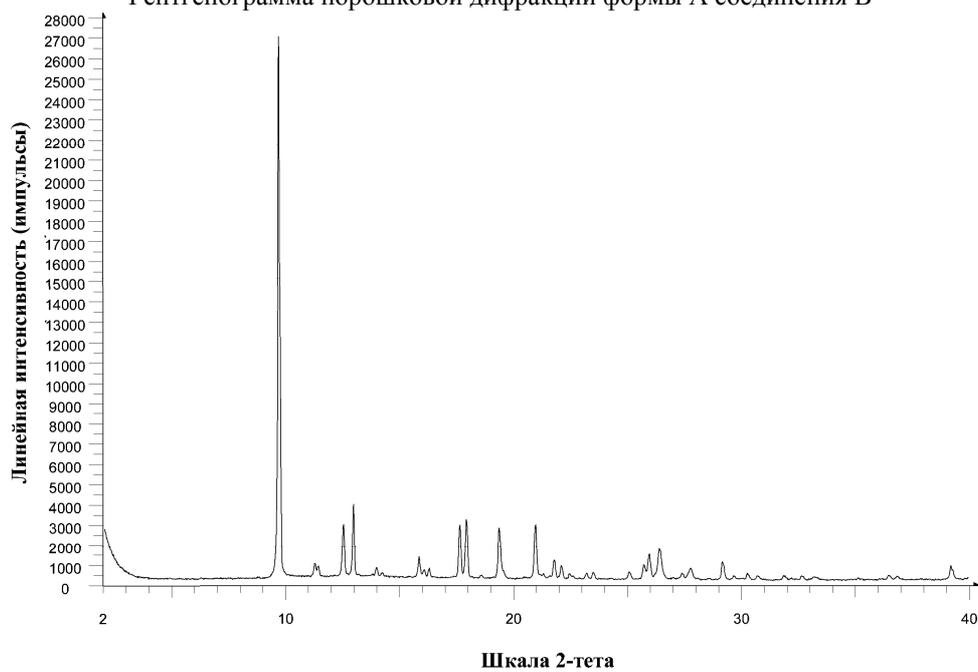
Фиг. 1

Термограмма DSC формы А соединения А



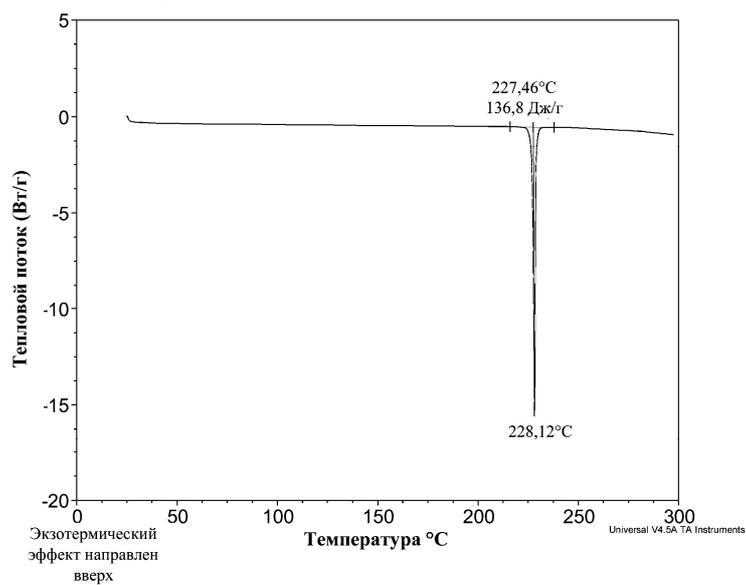
Фиг. 2

Рентгенограмма порошковой дифракции формы А соединения В



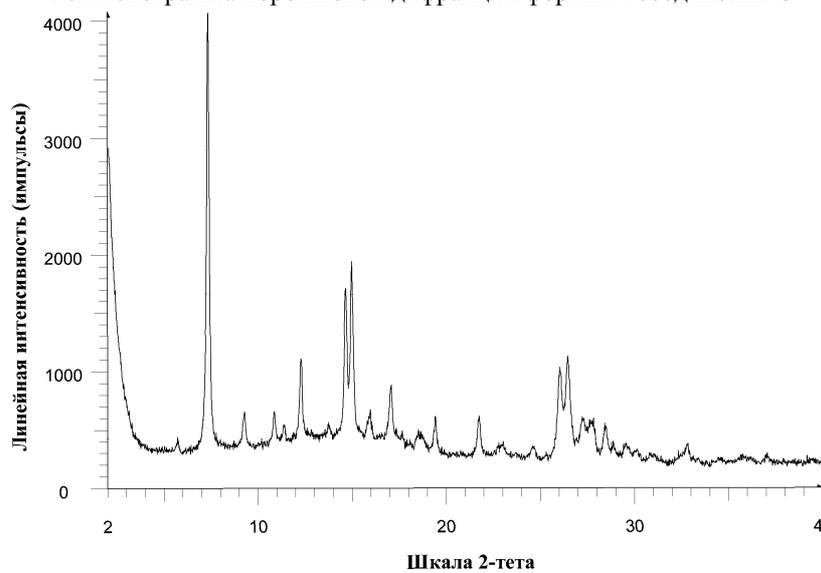
Фиг. 3

## Термограмма DSC формы А соединения В



Фиг. 4

## Рентгенограмма порошковой дифракции формы А соединения С



Фиг. 5

